

SOMMAIRE

| | <u>Pages</u> |
|---|--------------|
| LISTE DES PRINCIPALES PROPOSITIONS DE LA RAPPORTEURE..... | 5 |
| AVANT-PROPOS | 7 |
| I. DES MOYENS SOUS-DIMENSIONNÉS PAR RAPPORT À DES MISSIONS SANS CESSÉ ACCRUES..... | 8 |
| II. L'ENJEU DE L'ACCÈS PRÉCOCE AUX MÉDICAMENTS INNOVANTS | 10 |
| III. L'EXIGENCE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES DISPOSITIFS MÉDICAUX..... | 12 |
| EXAMEN EN COMMISSION..... | 17 |
| RAPPORT DE LA COUR DES COMPTES..... | 27 |

LISTE DES PRINCIPALES PROPOSITIONS DE LA RAPPORTEURE

- Proposition n° 1** Créer une annexe au PLFSS détaillant les crédits et les emplois consentis aux agences sanitaires et prévoir un article du PLFSS dédié à ces moyens permettant une discussion parlementaire éclairée distincte de l'examen de l'Ondam.
- Proposition n° 2** Mettre en place une évaluation périodique des CPP dont les résultats conditionneraient leur agrément ou le renouvellement de celui-ci, par analogie aux efforts de certification d'assurance qualité conduits par l'ANSM.
- Proposition n° 3** Renforcer la collaboration entre l'ANSM, la CNAM, la Haute Autorité de santé, l'INCa et Santé publique France dans le suivi en vie réelle de l'utilisation de médicaments en dehors de leur indication initiale et intégrer la HAS, l'INCa et Santé publique France dans le groupement EPI-Phare.
- Proposition n° 4** Imposer aux industriels, aux établissements de santé et aux professionnels de santé une obligation de traçabilité des dispositifs relevant de la classe « Iib ».
- Proposition n° 5** Rendre obligatoire le recours par l'ANSM à des expertises indépendantes et contradictoires en cas de dysfonctionnement sur un dispositif médical, en complément des explications fournies par le fabricant.
- Proposition n° 6** Imposer à l'ANSM de procéder à un audit annuel des décisions prises par ses agents en matière de matériovigilance, en sollicitant l'expertise de tiers qualifiés, afin d'identifier les éventuels risques d'insuffisance.
- Proposition n° 7** Permettre à l'ANSM de prononcer des sanctions financières à l'encontre des fabricants qui n'auraient pas mis en œuvre les mesures correctrices décidées par ses agents dans le cadre de procédures de matériovigilance.

AVANT-PROPOS

Mesdames, Messieurs,

Conformément à l'article L.O.132-3-1 du code des juridictions financières, la commission des affaires sociales du Sénat a demandé à la Cour des comptes, le 11 décembre 2018, de réaliser une enquête sur l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Partant du constat que « *les missions confiées à l'ANSM se sont accrues sans qu'une réflexion ne soit conduite sur leur cohérence globale, sur leur articulation avec celles d'autres agences nationales ou européennes* », votre commission a souhaité que cette enquête permette d'évaluer **l'adéquation des moyens de l'agence à ses missions**, en s'appuyant notamment sur des comparaisons avec des agences équivalentes en Europe.

La remise du rapport de la Cour des comptes intervient un peu plus d'un an après la publication de celui¹ de l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) sur la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM, qui concluait à des marges de progrès en matière de **suivi des médicaments utilisés en dehors de leur indication initiale** et exposés à des risques de mésusage, de **pharmacoépidémiologie** et de **matériorigilance**. L'enquête de la Cour s'inscrit également dans la suite de la signature du contrat d'objectifs et de performances (COP) de l'agence conclu avec l'État pour la période 2019-2023 qui met l'accent sur la communication de l'ANSM auprès des professionnels de santé, des patients et des usagers du système de santé ainsi que sur le renforcement du **positionnement européen de l'agence**.

Les conclusions de la Cour des comptes sur le dimensionnement des moyens de l'agence par rapport à ses missions rejoignent très largement les observations formulées par votre commission dans le cadre de son avis² de novembre 2018 sur les crédits consentis à l'ANSM au sein de la mission « Santé ». Notre collègue Corinne Imbert avait en effet souligné, à cette occasion, les **importants efforts de réduction des dépenses** consentis par l'agence depuis 2012 : le nombre d'emplois sous plafond de l'opérateur est ainsi passé de 1 003 équivalents temps plein travaillés (ETPT) en 2012 à 912 en 2019, soit une diminution de plus de 9 %, et sa subvention pour charges de service public est passée de 135 millions d'euros à 118 millions d'euros, soit une diminution de 12,6 % sur la même période.

¹ Inspection générale des affaires sociales, Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'agence nationale de sécurité du médicament, rapport n° 2017-158R, octobre 2018.

² Avis n° 150 (2018-2019) de Mme Corinne Imbert sur les crédits de la mission « Santé » dans le projet de loi de finances pour 2019, fait au nom de la commission des affaires sociales, déposé le 22 novembre 2018.

I. DES MOYENS SOUS-DIMENSIONNÉS PAR RAPPORT À DES MISSIONS SANS CESSER ACCRUES

Créée par la loi du 29 décembre 2011¹ à la suite du scandale du Mediator®, l'ANSM a succédé à l'agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (Afssaps) à compter du 1^{er} mai 2012. Son champ de compétences était déjà initialement entendu très largement puisqu'il couvrait la *quasi*-totalité des produits de santé mais aussi les produits cosmétiques et de tatouage. Ses priorités d'action n'ont eu de cesse d'évoluer depuis 2012, à la faveur de mesures prises pour répondre à des crises sanitaires qui se sont multipliées au cours de la période récente : affaire de l'essai clinique Biotrial, les incidents médiatisés consécutifs à des médicaments tels que le Lévothyrox®, la Dépakine® et l'Androcur®, ou encore l'aggravation du phénomène des pénuries de médicaments...

En dépit de ces défis croissants, les moyens consentis à l'ANSM en loi de finances ont diminué de façon continue depuis 2012, une évolution sensiblement décorrélée à l'évolution de ses missions et de ses objectifs stratégiques. Les comparaisons internationales de l'enquête de la Cour des comptes sont à cet égard particulièrement éclairantes puisqu'il y est indiqué qu'« à missions comparables (autorisation et vigilance), elle dispose [...] de moindres effectifs que l'agence britannique (359 effectifs en moins) et les deux agences allemandes. »

Dans le même temps, les responsabilités de l'agence ont été étendues à l'occasion de la loi « Santé » du 26 janvier 2016², notamment dans les domaines suivants :

- **l'évaluation méthodologique des essais cliniques** des médicaments et des dispositifs médicaux ;

- la **lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments essentiels**, c'est-à-dire les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM).

Dans le cadre de cette dernière mission, l'ANSM se voit d'ailleurs attribuer de nouveaux outils d'intervention par le projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020 dont l'article 34 prévoit la mise en place d'une obligation de constitution de stocks de sécurité de médicaments essentiels et la possibilité pour le directeur général de l'ANSM de contraindre une entreprise pharmaceutique défaillante d'importer une spécialité médicamenteuse de substitution pour pallier une rupture de stock.

¹ Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

² Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.

Dans son rapport, la Cour des comptes rappelle ainsi qu'un groupe de travail interministériel piloté par la direction générale des soins du ministère des solidarités et de la santé chargé d'examiner les leviers de redressement financier de l'agence avait conclu à un **besoin de subvention de l'État supplémentaire pour 2017 compris entre 8,5 millions d'euros et 26 millions d'euros**. La préconisation formulée par la Cour en faveur du recrutement d'experts dotés de compétences scientifiques pointues plaide pour un ajustement à la hausse des moyens publics consentis à l'ANSM.

Le **transfert à l'assurance maladie du financement de l'ANSM**, opéré par l'article 31 du projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020, fait craindre à votre commission que la dilution de ses moyens dans un sous-objectif de l'objectif national des dépenses de l'assurance maladie (Ondam) ne conduise à une **diminution de la visibilité de ces crédits et emplois qui pourraient échapper à l'examen parlementaire**. Depuis leur transfert à l'assurance maladie, les moyens d'agences sanitaires telles que la Haute Autorité de santé ou l'agence de la biomédecine ne sont en effet pas retracés dans les documents budgétaires annexés aux PLFSS. Ni l'annexe consacrée à l'Ondam et aux dépenses de santé, ni le programme de qualité et d'efficacité « Maladie », ni même les fiches d'évaluation préalable des articles du PLFSS ne permettent en effet de renseigner le législateur sur les dotations qui seront consenties chaque année aux agences sanitaires sous tutelle financière de l'assurance maladie.

Par conséquent, votre rapporteure estime que la définition dans le contrat d'objectifs et de performance (COP) de l'ANSM d'une **trajectoire pluriannuelle de ses moyens en cohérence avec ses priorités stratégiques** recommandée par la Cour des comptes doit être assortie de la mise en place de **documents détaillant précisément, à l'occasion de l'examen parlementaire de chaque PLFSS, les crédits et les emplois qui seront accordés aux agences sanitaires**. Elle recommande en outre l'inscription dans chaque PLFSS d'un **article spécifiquement consacré aux dotations consenties aux agences sanitaires financées par l'assurance maladie et détaillant les modalités de compensation de ces financements par l'État**, afin de les extraire des sous-objectifs de l'Ondam et de permettre ainsi un débat parlementaire éclairé sur la trajectoire de financement de ces opérateurs.

Proposition n° 1 : Créer une annexe au PLFSS détaillant les crédits et les emplois consentis aux agences sanitaires et prévoir un article du PLFSS dédié à ces moyens permettant une discussion parlementaire éclairée distincte de l'examen de l'Ondam.

Seul un examen parlementaire attentif des moyens consentis à l'ANSM permettra de s'assurer qu'elle dispose de la capacité de renforcer son positionnement européen que la Cour appelle de ses vœux, notamment en se voyant attribuer par l'agence européenne du médicament un **plus grand nombre de demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre de la procédure centralisée**.

Enfin, le rassemblement des agences sanitaires au sein d'un **campus** participerait du renforcement de leur collaboration et d'une meilleure coordination de leurs interventions. Les travaux envisagés dans le cadre de l'organisation des Jeux olympiques de 2024, notamment la création de nouvelles infrastructures de transport, permettraient un rapprochement de ces agences dans le département de Seine-Saint-Denis dans lequel l'ANSM, la Haute Autorité de santé, l'agence de la biomédecine et l'établissement français du sang sont déjà implantés¹. La mise en place de ce campus serait source d'efficience et d'économies bien pensées par des **mutualisations de services support** entre opérateurs, en particulier en matière de sécurité des systèmes d'information et de services juridiques, et par le **partage** et la **valorisation des ressources en expertise et des compétences scientifiques rares** dans des domaines d'activité bien souvent interconnectés entre agences.

II. L'ENJEU DE L'ACCÈS PRÉCOCE AUX MÉDICAMENTS INNOVANTS

L'enquête de la Cour des comptes met en lumière les efforts déployés par l'ANSM en faveur de l'accès précoce des patients aux médicaments innovants, en particulier au travers des essais cliniques et des autorisations temporaires d'utilisation (ATU), en cohérence avec les mesures actées par le 8^e conseil stratégique des industries de santé (CSIS) des 9 et 10 juillet 2018. Votre rapporteure note qu'en matière d'autorisation d'essais cliniques, avant même l'annonce des mesures du dernier CSIS, l'ANSM a mis en œuvre différentes **mesures volontaristes de redressement**, qui ont permis une **nette amélioration des délais de notification** que confirme le rapport de la Cour, bien en-deçà du délai réglementaire de 60 jours, en moyenne et en médiane :

- un plan d'action sur les essais en oncologie. À titre d'exemple, en lien avec l'institut national du cancer (INCa), des circuits courts (dispositifs dits de « *fast track* ») ont même été mis en place pour permettre un accès plus rapide des patients aux traitements innovants, avec des délais d'instruction des essais cliniques de 40 jours, voire 25 jours dans certains cas ;

- la création de la cellule essais de phase précoce ;

- un projet d'optimisation de la gestion des essais cliniques initié en février 2018 ;

- la mise en place d'outil de pilotage et de suivi de dossier.

Votre rapporteure rappelle ainsi qu'en juin 2018, les délais moyens de l'ANSM pour les autorisations d'essai clinique de médicament se sont établis à 51 jours, soit une progression de 12 jours en six mois.

¹ L'INCa est situé à Boulogne-Billancourt, Santé publique France à Saint-Maurice dans le Val de Marne et l'ANSÉS à Maisons-Alfort.

Sur l'enjeu de l'autorisation des essais cliniques, l'analyse de la Cour converge avec celle exposée par votre commission dans son rapport¹ du 13 juin 2018 sur l'accès précoce aux médicaments innovants. Comme l'ont rappelé nos collègues Yves Daudigny, Catherine Deroche et Véronique Guillotin lors d'une communication en octobre 2019 sur la mise en œuvre des préconisations de leur rapport, Les progrès enregistrés par l'ANSM restent malheureusement pénalisés par **l'incapacité des comités de protection des personnes (CPP) à examiner les demandes d'essai clinique dans le délai de 60 jours.**

Or notre pays fait face à une **concurrence intense de la part d'autres États européens**, en particulier la Belgique et l'Espagne, pour attirer des essais cliniques de thérapies innovantes. L'enquête de la Cour des comptes relève en effet que *« s'agissant des seuls essais cliniques promus par les industriels, le positionnement de la France, qui se situe à la 4ème place derrière l'Allemagne, le Royaume-Uni et l'Espagne, et seulement très faiblement devant l'Italie, s'est dégradé ces dernières années (11,9 % des essais démarrés en 2017 en Europe contre 14,9 % en 2015). »*

Lors de leur audition par votre commission le 11 décembre 2019, le président de la 6^e chambre de la Cour des comptes et le directeur général de l'ANSM ont appelé les pouvoirs publics à s'interroger sur la pertinence du maintien à 39 du nombre de CPP, en envisageant par exemple de ramener ce nombre à 13 : la rationalisation des CPP pourrait constituer une voie d'amélioration de l'allocation des moyens et de l'expertise dans l'évaluation éthique des projets de recherche.

À la suite de leurs travaux, Yves Daudigny, Catherine Deroche et Véronique Guillotin ont déposé une proposition de loi destinée à **rénover le fonctionnement des CPP** afin de garantir un examen des demandes d'autorisation dans des délais compatibles avec la réglementation européenne relative aux essais cliniques sur les médicaments et les dispositifs médicaux qui devrait entrer en vigueur courant 2020. Il convient de rappeler qu'en application de cette réglementation, l'accord sera implicite en l'absence de notification d'une décision dans les délais réglementaires, ce qui peut emporter des conséquences sérieuses en termes de sécurité pour les participants à ces essais cliniques.

¹ Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce, *Rapport d'information n° 569 (2017-2018) de M. Yves Daudigny, Mmes Catherine Deroche et Véronique Guillotin, fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales, 13 juin 2018.*

Cette proposition de loi réunit les conditions d'un **désengorgement de l'ordre du jour des CPP** et vise à permettre une **meilleure articulation entre l'ANSM et les CPP** dans l'élaboration de la décision finale d'autorisation de l'essai :

- par analogie avec l'accréditation des comités d'éthique conduite dans d'autres pays européens, une **évaluation périodique des CPP** dont les résultats conditionneraient leur agrément ou le renouvellement de celui-ci permettra de s'assurer qu'ils disposent des moyens et des compétences nécessaires à l'exercice de leurs missions. À l'heure où l'ANSM a déployé des mesures d'assurance qualité pour obtenir la certification ISO 9001, il semble logique que les CPP s'astreignent aux mêmes efforts ;

- la **centralisation de l'examen des projets de recherche non interventionnelle au sein d'un seul comité d'éthique** dédié aux recherches non interventionnelles et à la protection des données de santé permettra de décharger l'ordre du jour des autres comités d'éthique afin que ceux-ci puissent se consacrer pleinement à l'examen des projets de recherche interventionnelle ;

- en cohérence avec la réglementation européenne, la mise en place d'un **portail unique** permettant la soumission centralisée du projet de recherche par le promoteur en vue de sa transmission à l'ANSM et au comité d'éthique qui pourra, par le biais de ce portail, être désigné de façon aléatoire en tenant compte de sa disponibilité et de sa compétence. S'agissant spécifiquement des essais cliniques de médicaments, ce portail national préfigurera le portail de l'Union européenne des demandes d'essais cliniques.

Proposition n° 2 : Mettre en place une évaluation périodique des CPP dont les résultats conditionneraient leur agrément ou le renouvellement de celui-ci, par analogie aux efforts de certification d'assurance qualité conduits par l'ANSM.

III. L'EXIGENCE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES DISPOSITIFS MÉDICAUX

En ce qui concerne le renforcement du suivi de l'utilisation des médicaments ne disposant pas d'une AMM ou en dehors de leur indication initiale, notamment dans le cadre d'une ATU ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU), votre rapporteure partage les conclusions de la Cour des comptes sur la nécessité de **développer les compétences de l'ANSM en pharmacoépidémiologie** par la collecte de **données d'étude en vie réelle**. Ses recommandations relatives au renforcement de la collaboration entre l'ANSM et la caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) au sein du **groupement d'intérêt scientifique EPI-Phare**, chargé de piloter et coordonner des études épidémiologiques en vie réelle, sont donc bienvenues.

Comme l'indique la Cour, les RTU, dont seulement 13 sont en cours et font l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie, sont loin de couvrir le spectre des prescriptions hors AMM qui représentent aujourd'hui près de 20 % des médicaments prescrits. Il est donc indispensable que l'ANSM et l'assurance maladie se donnent les moyens d'une surveillance renforcée de ces prescriptions. Afin de capitaliser l'expertise de l'ensemble de nos agences en matière de sécurité sanitaire, votre rapporteure préconise **d'intégrer dans ce groupement la Haute Autorité de santé, l'institut national du cancer (INCa) et Santé publique France**. Ces trois établissements, chargés pour la HAS et l'INCa d'élaborer des recommandations de bonne pratique en direction des professionnels de santé et des patients, et pour Santé publique France d'assurer une veille épidémiologique et sanitaire, devraient en effet permettre d'accompagner l'ANSM dans la définition et la réactualisation des règles d'usage des médicaments administrés en dehors de leur indication initiale.

Proposition n° 3 : Renforcer la collaboration entre l'ANSM, la CNAM, la Haute Autorité de santé, l'INCa et Santé publique France dans le suivi en vie réelle de l'utilisation de médicaments en dehors de leur indication initiale et intégrer la HAS, l'INCa et Santé publique France dans le groupement EPI-Phare.

À la suite des révélations de l'enquête « *Implant Files* » publiée par plusieurs journaux européens, l'exigence de renforcement de la sécurité des dispositifs médicaux a pris une nouvelle actualité. La réglementation européenne, qui conditionne la commercialisation de ces dispositifs à l'attribution d'un marquage « CE » et non d'une AMM, réduit cependant la marge de manœuvre des pouvoirs publics au niveau national.

Dans un souci de **renforcement de la traçabilité des dispositifs médicaux**, l'article 46 de la dernière loi « Santé »¹ du 24 juillet 2019 prévoit l'inscription des dispositifs médicaux implantables délivrés et posés dans le **dossier pharmaceutique** de chaque patient. Il est néanmoins possible d'aller plus loin, comme le suggère la Cour des comptes dans son enquête, en imposant aux industriels et aux professionnels de santé une obligation de **traçabilité des dispositifs de la classe « Iib »**², à savoir des dispositifs non nécessairement implantables mais susceptibles de présenter un risque sérieux pour la santé. Votre rapporteure propose ainsi de compléter l'article L. 5212-3 du code de la santé publique, renvoyant à un décret le soin de définir les règles particulières de matériovigilance applicables à des dispositifs médicaux dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, par une obligation de traçabilité des dispositifs médicaux relevant des classes Iib et III qui s'imposeraient tant aux établissements de santé qu'aux industriels et aux professionnels de santé.

¹ Loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé.

² Appareils de dialyse, préservatifs, pompes à perfusion, implants dentaires...

Il s'agirait ainsi de prévoir que tout établissement de santé et tout professionnel de santé, notamment les médecins, les chirurgiens-dentistes et les pharmaciens, sont tenus d'**enregistrer dans leur système d'information, dans le dossier médical du patient ou dans son dossier pharmaceutique les données nécessaires à l'exercice de la traçabilité de chaque dispositif médical relevant des classes IIb ou III utilisé chez un patient**, en particulier l'**identifiant unique du dispositif**. Il convient, en complément, d'imposer à tout fabricant ou distributeur de dispositifs médicaux relevant de ces catégories de tenir un **registre des identifiants uniques des dispositifs médicaux commercialisés en France**, afin de permettre plus facilement leur détection en cas de mise en œuvre de mesures de sécurité sanitaire, telles qu'un retrait de lot défectueux.

Proposition n° 4 : Imposer aux industriels, aux établissements de santé et aux professionnels de santé une obligation de traçabilité des dispositifs relevant de la classe « IIb ».

Par ailleurs, dans un rapport¹ de juillet 2017 sur les signalements relatifs aux dispositifs médicaux de la société Haemonetics, l'IGAS avait regretté que l'ANSM se contente, en cas de signalement d'un dysfonctionnement relatif à un dispositif médical, des seules analyses et explications du fabricant, sans procéder à des investigations complémentaires et contradictoires. Par conséquent, afin de renforcer l'effectivité de notre dispositif de matériovigilance, votre rapporteure recommande :

- de rendre obligatoire le recours par l'ANSM à des **expertises indépendantes et contradictoires** en cas de dysfonctionnement sur un dispositif médical, en complément des explications fournies par le fabricant ;

- d'imposer à l'ANSM de procéder à un **audit annuel des décisions prises par ses agents en matière de matériovigilance**, en sollicitant l'expertise de tiers qualifiés, afin d'identifier les éventuels risques d'insuffisance, et à transmettre sans délai les résultats de cette évaluation au ministre chargé de la santé, conformément aux recommandations du rapport d'octobre 2018 de l'IGAS sur la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM ;

- de prévoir la possibilité pour l'ANSM de prononcer des **sanctions financières**² à l'encontre des fabricants qui n'auraient pas mis en œuvre les mesures correctrices décidées par ses agents dans le cadre de procédures de matériovigilance.

¹ Inspection générale des affaires sociales, *Signalements relatifs aux dispositifs médicaux de la société Haemonetics*, rapport n° 2017-033R, juillet 2017.

² L'article L. 5461-9 du code de la santé publique pourrait ainsi utilement être complété par un alinéa permettant à l'ANSM de sanctionner financièrement le fait pour le fabricant d'un dispositif médical ayant fait l'objet d'un signalement de matériovigilance de ne pas mettre en œuvre les mesures correctrices qui lui sont imposées par l'agence.

Proposition n° 5 : Rendre obligatoire le recours par l'ANSM à des expertises indépendantes et contradictoires en cas de dysfonctionnement sur un dispositif médical, en complément des explications fournies par le fabricant.

Proposition n° 6 : Imposer à l'ANSM de procéder à un audit annuel des décisions prises par ses agents en matière de matériovigilance, en sollicitant l'expertise de tiers qualifiés, afin d'identifier les éventuels risques d'insuffisance.

Proposition n° 7 : Permettre à l'ANSM de prononcer des sanctions financières à l'encontre des fabricants qui n'auraient pas mis en œuvre les mesures correctrices décidées par ses agents dans le cadre de procédures de matériovigilance.

EXAMEN EN COMMISSION

M. Alain Milon, président. – Nous accueillons M. Denis Morin, président de la sixième chambre de la Cour des comptes, pour la présentation de l'enquête demandée à la Cour en décembre 2018 par notre commission, en application de l'article LO 132-3-1 du code des juridictions financières, sur l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Notre demande faisait le constat d'un accroissement des missions confiées à l'ANSM sans qu'une réflexion ait été conduite sur leur cohérence d'ensemble, sur leur articulation avec celles d'autres agences nationales ou européennes ni sur l'adéquation des moyens de l'agence à ses missions. Nous avons donc demandé à la Cour de conduire cette réflexion en examinant, le cas échéant, les moyens et les missions des agences de pays comparables. Cette enquête est la seconde de l'année 2019 après la remise, à l'été dernier, du rapport sur le VIH. J'ai convié à cette audition M. Dominique Martin, directeur général de l'ANSM, afin qu'il puisse faire part à notre commission de ses observations sur les principaux constats formés par la Cour.

M. Denis Morin, président de la sixième chambre de la Cour des comptes. Je suis heureux de vous remettre, avec l'ensemble des magistrats et des rapporteurs qui ont travaillé sur le sujet, le rapport sur l'ANSM dont vous nous avez passé commande. L'ANSM est un opérateur majeur dans le secteur de la santé. Elle est par ailleurs sous les feux de l'actualité judiciaire avec l'affaire du Mediator® actuellement examinée par la justice. Pour vous éclairer, nous avons cherché à comprendre comment l'agence s'était organisée après cette affaire pour mieux prendre en charge ses missions et recréer la confiance avec les professionnels de santé et le public.

Les chiffres montrent l'importance de l'ANSM. Cette agence prend près de 85 000 décisions par an, dont 22 000 autorisations ou recommandations temporaires d'utilisation (RTU), 21 000 autorisations ou modifications d'autorisations de mise sur le marché (AMM), 4 000 autorisations d'essais cliniques, 11 000 visas de publicité. Elle est l'objet de 150 000 signalements et par ailleurs 39 comités de protection des personnes (CPP) existent aujourd'hui dans notre pays. L'ANSM intervient dans le domaine des produits de santé et cosmétiques. L'agence a une mission large sur le médicament, moins large pour le sang, elle n'intervient pas sur les produits chimiques et peu sur les produits cosmétiques et les tatouages. La Cour s'interroge sur la pertinence du rôle de l'ANSM dans cette dernière catégorie.

C'est une production quasi-industrielle qui est requise pour cet opérateur. Son budget est de 126 millions d'euros en 2018 et la structure emploie 935 équivalents temps plein (ETP). Ce chiffre diminue régulièrement car le ministère de la santé paie un tribut assez lourd pour la stabilisation de l'emploi public. Toutefois, les emplois non pérennes hors plafond ont été développés ces derniers temps.

Premier point, en matière d'autorisations, l'agence a renoué récemment avec une ambition européenne. En la matière, la recherche clinique interventionnelle, la position de la France s'était dégradée dans un contexte très concurrentiel. L'ANSM est solidaire du fonctionnement des 39 CPP pour l'autorisation des essais les plus à risque.

Dans le rapport, nous montrons que l'ANSM a fait de gros efforts pour se mettre en situation de conformité avec les nouveaux délais qui seront fixés par la réglementation européenne. Il reste en revanche des difficultés en matière de fonctionnement des CPP dont nous proposons une réduction du nombre. Nous pensons que 13 CPP pourraient être envisagés. Certains pays voisins ne disposent que d'un seul CPP.

Concernant les AMM des médicaments à enjeux lourds, la responsabilité relève de l'agence européenne du médicament (EMA), qui, ensuite, distribue aux différentes agences européennes l'instruction des procédures d'AMM. C'est un enjeu majeur pour la sécurité des patients, avec les affaires que nous avons connues. C'est également un enjeu scientifique et l'ANSM est en concurrence avec les autres agences européennes. Postérieurement à l'affaire du Mediator®, l'ANSM a dû évoluer : la structure a été réformée depuis 2011-2012 et son nom a changé. Face à ces changements, la structure s'est désengagée de l'instruction des médicaments innovants sous commande de l'EMA. La part de marché a donc diminué jusqu'à moins de 10 %. Néanmoins, depuis 2015, il existe une volonté de se réimpliquer dans ces procédures européennes et la part de marché a doublé.

Le contrôle représente l'aval de la chaîne de sécurité. L'amont, ce sont les procédures de validation d'accès au marché. Ces procédures sont très formalisées pour les médicaments. Elles le sont moins pour les dispositifs médicaux pour lesquels un simple et insuffisant marquage CE était requis. Le dispositif médical va du sparadrapp jusqu'aux valves cardiaques. Il existe donc une opposition entre l'amont et l'aval.

En matière de vigilance, il semble à la Cour et à ses rapporteurs que l'agence réalise ses missions dans des conditions de grande efficacité. La mission vigilance est ancienne, étoffée, organisée et il existe une doctrine, dite des cas marquants, pour les signalements. Cette vigilance est donc aujourd'hui mieux organisée. Elle donne lieu à une collaboration plus étroite avec les autres agences et avec la caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM).

Les prescriptions en dehors de l'AMM sont parfois nécessaires mais elles peuvent aussi être le terrain potentiel de certaines crises. Je pense notamment à la crise du médicament Diane 35®.

Concernant les dispositifs médicaux, l'amont est moins réglementé malgré un renforcement de l'obligation de traçabilité. L'organisation de la matériovigilance est plus récente, plus difficile et nous considérons que les centres régionaux de matériovigilance doivent encore être renforcés, étoffés. Il reste des progrès à faire dans le domaine des systèmes d'information dans un contexte budgétaire contraint.

Dans un premier temps, les rapporteurs avaient envisagé de transférer les produits cosmétiques et de tatouage à l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) mais celle-ci y semble peu favorable. On peut également imaginer que la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) s'implique dans cette chaîne. Il s'agit de produits qui comportent des enjeux pour la santé mais qui ne sont pas des produits de santé. Par ailleurs, les moyens alloués à l'ANSM pour cette compétence sont limités. Nous excluons donc le maintien de l'existant sans moyens supplémentaires.

Des structures nouvelles, comme le centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (Casar), ont été mises en place. Il faut continuer à faire des efforts en matière de communication à l'égard des prescripteurs et des patients.

Il a été décidé que l'ANSM serait financée presque totalement sur fonds publics, pour assurer son indépendance. Les crédits correspondants sont prévus dans la mission « Santé » du budget de l'État. La Cour est défavorable à la fiscalité affectée, et attachée au principe d'universalité, ce qui plaide pour un financement budgétaire. Entre 2012 et 2017, l'évolution des ressources fut assez erratique, car tributaire d'arbitrages annuels – comme pour d'autres politiques publiques ou d'autres opérateurs. Les baisses, parfois décidées en cours d'année, ont été compensées depuis 2018. Le contrat d'objectifs et de performances (COP) parle bien des missions, mais pas des moyens, par respect pour le principe d'annualité. L'évolution de ceux-ci n'est donc pas corrélée à celle de la charge de travail, ce qui ne facilite pas la modernisation des structures. Le fonds de roulement a diminué au cours de la période, du coup. Ce sont surtout les dépenses réversibles qui ont été baissées, quand les frais de fonctionnement et la masse salariale sont restés stables. Bref, une visibilité pluriannuelle est nécessaire.

Les opérateurs du ministère de la santé, financés pour la plupart à la fois par l'État et la sécurité sociale, ont fait l'objet d'un chantier de remise en ordre, pour éviter les financements croisés. Le dernier PLFSS transfère le financement l'ANSM à la sécurité sociale. Le Parlement doit continuer à pouvoir contrôler son financement, toutefois. Malgré les objections qui pourraient naître du fait du rôle régalien de l'ANSM, ce transfert est une opportunité car la sécurité sociale a la capacité de mener des discussions contractuelles, ce qui répond aux besoins de l'ANSM. Les conventions d'objectifs et de gestion (COG), de plus, prévoient une évaluation à mi-parcours.

Ce nouveau dialogue doit permettre de prioriser certaines dépenses à déploiement plus long, comme les investissements, et de réduire celles de gestion courante – peut-être pas de 5 % par an. La rigueur salariale ne doit pas empêcher l'agence de mobiliser des compétences rares – tout en prenant garde aux conflits d'intérêts – en s'affranchissant au besoin des grilles de la fonction publique. À l'ANSM, les nouveaux recrutements coûtent plus cher que les anciens : l'effet de noria est négatif, ce qui est assez rare.

Nous plaidons pour un resserrement de la gouvernance, dans un secteur marqué par la démocratie sanitaire, avec des conseils d'administration très lourds, ce qui est moins réactif. Cela aiderait le conseil scientifique à trouver sa place. Lors de la constitution de l'agence en 2011, le fonctionnement matriciel était à la mode. La direction générale a fait évoluer la matrice pour donner de la fluidité et améliorer le climat social au sein de l'ANSM.

Nous veillons au respect des règles déontologiques, car c'est un des secteurs les plus exposés – et le législateur s'est emparé plusieurs fois de la question. Certes, le gestionnaire doit pouvoir mobiliser des compétences rares, et les experts doivent connaître les produits. Pour autant, il faut prévenir les conflits d'intérêts.

Sur nos huit recommandations, deux touchent à la gouvernance, quatre à la gestion et aux finances, et trois aux missions – notamment sur les CPP, et sur la nécessité de renforcer la matériovigilance.

M. Dominique Martin, directeur général de l'ANSM. – Un rapport de la Cour des comptes est toujours important pour le gestionnaire d'un établissement public. Le Médiateur® fut d'abord un drame pour ses victimes, auxquelles je rends hommage. Pour l'établissement, ce fut un choc moral et institutionnel, avec une réorganisation profonde, une véritable bascule, depuis laquelle l'agence s'efforce de se rétablir et de se pérenniser.

Nous avons reconquis notre place en Europe, puisque nous sommes troisièmes ou quatrièmes en termes d'AMM centralisées, grâce à une stratégie de partenariat avec d'autres États : en cancérologie, en virologie, la France est en pointe ; pour d'autres secteurs, nous nous appuyons sur nos partenaires. Nous avons obtenu dix postes, hors plafond d'emplois, pour les questions européennes, et nous nous sommes engagés à compenser leur coût par les redevances que nous verse l'EMA – nous y sommes déjà, et allons même dégager un excédent.

Sur les essais cliniques, les arbitrages rendus nous permettent des délais de gestion infraréglementaires. Les avis des CPP sont indispensables. D'où une mission de la direction interministérielle de la transformation publique pour rationaliser leur fonctionnement, avec une diminution probable de leur nombre. Une dizaine de CPP pourraient être consacrés aux questions européennes : tout se fait en anglais, il faut donc des anglophones ! Le nouveau règlement européen place les États en compétition sur les essais cliniques, avec un portail unique pour les industriels. Notre administration doit être à la hauteur de nos médecins, car il y a des enjeux importants en matière d'innovation et de développement industriel.

Les dispositifs médicaux sont très hétérogènes, et il en existe des centaines de milliers. Déjà, il y a 11 000 spécialités médicales... Les dispositifs médicaux ne font pas l'objet d'une AMM. Ils sont souvent fabriqués par de petites entreprises. Notre contrat d'objectifs prévoit que nous ouvrirons un guichet d'innovations, pour leur fournir du conseil juridique. L'ANSM est favorable au développement d'une matériovigilance au niveau régional, comme pour les médicaments. Déjà, nous avons obtenu les moyens pour avoir un correspondant dans chaque région – mais nous en voulions deux ou trois.

La situation, pour les cosmétiques, n'est pas acceptable. Ce ne sont pas des produits de santé, et nous n'avons de toute façon pas les moyens de couvrir ce champ. Je signale que les industriels du secteur ne paient aucune redevance, alors qu'ils en auraient les moyens. Nous avons une confrontation avec ce secteur sur la présence de phénoxyéthanol dans les lingettes pour bébés, à laquelle nous sommes opposés. Le Conseil d'État nous a donné tort ; nous maintenons notre recommandation, et avons pris une mesure de police sanitaire, qui sera aussi portée devant la justice. Sur les cosmétiques, l'ANSM fait du bénéfice-risque. En l'espèce, le risque est faible, mais l'exposition importante : 600 000 paires de fesses de bébé chaque année !

M. Alain Milon, président. – 700 000, même...

M. Dominique Martin. – Sur les moyens, nous sommes d'accord avec le rapport. L'évolution proposée du modèle économique nous convient parfaitement, car il n'y a en effet aucun lien entre les ressources et l'activité : en fait, en gestion stricte, je ne devrais piloter aucune activité européenne, et laisser nos voisins faire ce qu'ils peuvent assumer. De même, les 5 ou 6 millions d'euros de redevance que rapporte notre activité de libérateur de vaccins n'ont aucun impact sur les moyens de l'ANSM. Certes, il faut maintenir la séparation entre celle-ci et les industriels. Mais l'ANSM doit avoir un intéressement pour continuer son action sur certains secteurs. Sinon, elle finira par l'externaliser à nos voisins européens.

Nous avons peu de marge de manœuvre sur les coûts de fonctionnement. La principale source d'économies serait la mise en place d'un campus et la mutualisation entre les agences sanitaires. Le projet de campus au centre de Paris nous a menés dans une impasse. Il faut relancer le processus, comme je l'ai dit par lettre au secrétaire général du ministère, d'autant que l'approche des Jeux olympiques libère des opportunités à l'extérieur de Paris.

Nous avons dématricé notre système, en effet, tout en conservant une vision transversale. En matière de déontologie, un seul cas a été identifié. Encore ne représente-t-il pas un risque pénal. C'est mon seul désaccord avec le rapport – mais je suis d'accord avec l'idée qu'il faut être extrêmement vigilant sur la déontologie. Nous avons d'ailleurs, en vertu de l'article 40 du code de procédure pénale, signalé une omission dans la déclaration d'un expert. Celui-ci vient d'être condamné – avec sursis – par le tribunal de grande instance (TGI) de Grenoble. C'est le premier cas de ce type.

***Mme Martine Berthet.** – Merci pour ce rapport complet, notamment sur la restructuration de l'ANSM, même s'il reste des améliorations possibles. Sur la matériovigilance, vous avez souligné la fragilité des contrôles opérés sur les dispositifs médicaux. Ne faut-il pas imposer à l'ANSM des expertises indépendantes et contradictoires ? En juillet 2017, un rapport de l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) déplorait que celle-ci se contente trop souvent, en cas d'alerte, des explications du fabricant. Vous menacez de sanctionner les fabricants n'ayant pas mis en œuvre les mesures préconisées, mais avez-vous les moyens de le faire ?*

Les efforts de l'ANSM pour réduire les délais d'autorisation d'essais cliniques ont été efficaces, mais ils sont neutralisés par l'incapacité des CPP à respecter les délais. Ne faudrait-il pas une procédure d'accréditation des CPP, avec révision périodique ? Cela pourrait en diminuer le nombre.

L'organisation matricielle est difficile à comprendre. Vous réorganisez l'agence : comment ? Où en êtes-vous ? Allez-vous rapprocher votre modèle de celui de vos homologues ?

Enfin, le transfert du financement de l'ANSM à l'assurance-maladie obère la visibilité pour le législateur, comme on le voit déjà pour la Haute Autorité de santé, par exemple. Ne pourrait-on renforcer l'information des parlementaires sur les crédits accordés aux agences sanitaires en prévoyant une annexe à cet effet et un article dédié au sein du PLFSS ?

***M. Denis Morin.** – Il n'y a pas de raison que le transfert sur le budget de la sécurité sociale diminue l'information du Parlement. Une annexe au PLFSS, en effet, sera utile. En tous cas, le transfert permettra de fonctionner dans un cadre plus contractuel, cette orientation, pourtant au cœur de la LOLF, ayant été perdue de vue par l'État... On ne réforme pas une telle agence dans une incertitude annuelle – voire infra-annuelle – sur les moyens. La création de l'ANSM avait pour but de réinternaliser, et développer, une expertise propre. Cela permettra de renforcer la matériovigilance, dont le réseau régional doit aussi être renforcé, car c'est lui qui captera les signaux faibles. Notre modèle de pharmacovigilance fonctionne bien, il faut s'en inspirer ! Sur les CPP, nous ne sommes pas hostiles à l'accréditation, mais c'est une réponse de moyen terme, et il faut une réponse rapide si nous voulons éviter la marginalisation.*

M. Dominique Martin. – *La France est déjà le pays qui consacre le plus de moyens, avec l'ANSM, aux dispositifs médicaux. Mais ceux-ci sont si nombreux qu'il faudrait des dizaines de personnes pour tout contrôler. Nous n'avons pas d'autre choix que de travailler avec les industriels – mais nous avons nos propres laboratoires. Nous prenons régulièrement des mesures de police sanitaire, en supprimant un certificat de mise sur le marché. Nous pouvons aussi appliquer des sanctions financières, et nous le faisons de plus en plus, en les ciblant cependant sur les problèmes de rupture de stock. Leur publicité les rend encore plus dissuasives.*

Sur les CPP, l'idée est de rédiger un cahier des charges adapté à un environnement européen – et de réduire leur nombre. Nous transformons les directions produits en directions médicales. De fait, il n'y a plus de matrice – mais il faut toujours beaucoup de transversalité. Nous avons étudié les modèles européens, et nous avons adopté un modèle comportant une plateforme médicale ainsi qu'une plateforme pour les signalements, qui entrera en vigueur au 1^{er} janvier.

Mme Catherine Deroche. – *J'avais rédigé, avec M. Daudigny et Mme Guillotin, un rapport sur l'accès précoce aux médicaments innovants – les dispositifs médicaux nous étant apparus comme trop complexes. Nous saluons le travail de l'ANSM et sa réactivité. Le Sénat avait voté une proposition de loi modulant le tirage au sort des CPP ; en effet, certains ont un fonctionnement quelque peu artisanal, et ne sont plus adaptés.*

Nous avons noté des difficultés à s'adjoindre le concours d'experts scientifiques, en raison d'une conception trop restrictive des liens d'intérêt. Vous nous dites qu'un équilibre a été trouvé. Est-ce le cas ? Vous dites par ailleurs qu'il y a actuellement 13 recommandations temporaires d'utilisation (RTU) prises en charge. Celles-ci peuvent être un moyen efficace d'encadrer les prescriptions. Pourquoi cet outil est-il si peu utilisé ? Comment le promouvoir ? L'accès aux autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives est restreint par l'article 30 du PLFSS pour 2020. Le positionnement de la France n'est-il pas, de ce fait, menacé ?

Enfin, un groupe de travail interministériel avait identifié un besoin de financement supplémentaire de l'agence compris entre 8,5 et 26 millions d'euros. Avez-vous obtenu ce complément ?

Mme Christine Bonfanti-Dossat. – *Certains pays européens ont préféré une instance nationale à des CPP, dont vous avez raison de proposer de réduire le nombre. L'ANSM s'est toujours réformée à l'occasion de crises importantes. Ne peut-on développer la prévention ? Pour reconstruire la confiance entre les parties prenantes, faut-il rendre ses travaux intégralement transparents ?*

Mme Florence Lassarade. – *Vos propos sur les tatouages m'ont surprise. Comment l'ANSM peut-elle abandonner cette compétence alors qu'un tiers des moins de 30 ans sont tatoués ? On se préoccupe des sels d'aluminium contenus dans les vaccins, alors qu'on tatoue avec des produits importés et mal contrôlés. Il s'agit d'un sujet de santé publique, et il serait lâche d'abandonner cette compétence, surtout si c'est pour se concentrer sur les lingettes pour bébé ! Vous évoquiez les dispositifs médicaux. Je me rappelle qu'une journaliste a réussi à faire certifier un filet à mandarine comme implant vaginal !*

M. Yves Daudigny. – *Merci pour ce rapport de qualité. Je partage le propos de Mme Deroche. Sécurité, prix et continuité d’approvisionnement sont trois dimensions liées. L’ANSM surveille la première, n’intervient pas sur la deuxième mais veille au risque de pénuries. La perte de compétitivité de la France ne se limite pas au domaine des essais cliniques. N’entraîne-t-elle pas une perte de chance pour les malades ? Les AMM sont européennes. Cette dimension est indispensable pour équilibrer la position des grands laboratoires. L’étatisation de la sécurité sociale me semble contradictoire avec la volonté de retirer à l’État le financement d’une agence au rôle régalien. Sur le Levothyrox®, vous parlez dans le rapport des effets secondaires au conditionnel. L’indicatif serait préférable !*

Mme Victoire Jasmin. – *Il serait souhaitable, à mon avis, que le rapport parle plutôt de réactovigilance car celle-ci concerne aussi les produits. En cosmétologie, comme pour les tatouages, certains produits utilisés sont à l’origine de risques infectieux. Il faudrait avoir aussi la capacité de contrôler les produits dans le cadre de la réactovigilance.*

Mme Laurence Cohen. – *Nous sommes trois sénatrice et sénateurs à être membres du conseil d’administration de l’ANSM. Nous constatons que l’on demande à l’ANSM de faire toujours plus avec moins. C’est mission impossible !*

Monsieur Martin, comment expliquez-vous cette décision trop tardive du retrait du Mediator® ? En 2018, lors de l’autorisation du Lévothyrox® vous avez utilisé la loi sur le secret des affaires pour censurer partiellement le document d’autorisation de mise sur le marché de ce médicament. Pensez-vous que cette décision est de nature à faire avancer la transparence et à redonner confiance à la population ?

Mme Véronique Guillotin. – *Je souhaite soulever le sujet du tatouage lié à une reconstruction esthétique, souvent mammaire, après chirurgie du sein. Cette technique se développe de plus en plus et nous sommes, dans ce domaine, à la frontière de la chirurgie esthétique et de la reconstruction. Ces techniques vont se développer dans l’avenir et nous devons garder un œil attentif.*

M. Denis Morin. – *Les tatouages et les cosmétiques représentent une zone de risques qui n’est pas appréhendée par le ministère, notamment parce que le choix de laisser cette compétence à l’ANSM n’est pas assumé. Nous soulevons l’ensemble des alternatives et pensons que l’Ansès, la DGCCRF ou éventuellement l’ANSM pourrait intervenir. La question du contrôle d’un secteur difficilement contrôlable et des moyens financiers pour le faire sont de réels sujets. Ce cas est comparable avec celui des officines qui vendent des cigarettes électroniques.*

Concernant l’accès précoce aux médicaments, nous consacrons quelques développements aux ATU et aux RTU dans notre rapport. Ces prescriptions sont licites, devraient être signalées par les médecins et sont indispensables en termes de santé publique. Nous ne souhaitons pas les supprimer mais il faut davantage encadrer la liberté de prescription. Le développement des RTU ne nous semble pas être un moyen pour couvrir et compenser les risques qui peuvent apparaître dans le segment des prescriptions hors AMM.

Nous souhaitons accréditer et réduire le nombre des CPP. Les 39 CPP ne sont plus cohérents avec les contraintes juridiques imposées à la chaîne de décisions.

La prévention des crises est un sujet compliqué. En dehors des autorisations, le métier central de l'agence est d'être en situation de prévenir. Bien entendu, il existe des défaillances, mais nous pensons qu'il faut développer la prévention en amont. Pour Diane 35[®], nous avons dû gérer une crise médiatique alors que nous étions incapables de savoir qui avait prescrit et à qui. Il faut savoir capter les signaux faibles, les analyser selon la doctrine des cas marquants. L'amélioration de la prévention des risques et des crises est déterminante pour la relation de confiance.

Sur la perte de la compétitivité de l'ANM au niveau européen, il est important que l'agence soit impliquée et présente sur ce créneau pour augmenter sa part de marché malgré la modestie des moyens alloués. Je remarque, tout comme vous, que les plus récents arbitrages se montrent favorables à des transferts vers la sécurité sociale de financements jusqu'alors assurés par l'État. La Cour considère que la pratique consistant à faire dépendre les agences sanitaires de cofinancements, maintenus pour des raisons essentiellement historiques, compromet leur pilotage, dont est chargé le secrétariat général des ministères sociaux. Il est en effet plus complexe de piloter des réseaux d'opérateurs quand ces derniers dépendent de financeurs multiples. Ainsi nous saluons le transfert du financement de l'ANSM à la sécurité sociale.

Concernant le Levothyrox[®], je prends acte de la remarque de M. Daudigny mais maintiendrai la prudence à laquelle la Cour est astreinte dans ses travaux.

M. Dominique Martin. – *À propos des RTU, je souhaite préciser qu'il ne s'agit en aucun cas d'un expédient de droit commun pour tout médicament prescrit hors AMM. La prescription hors AMM relève, en première ligne, du prescripteur lui-même et non de l'ANSM. Néanmoins, je signale à cet égard que l'ANSM a su se montrer précurseur en matière de RTU, comme le montre l'exemple du baclofène, aujourd'hui prescrit pour le traitement des maladies de l'alcoolisme. Longtemps maintenu sous le régime de la RTU, ce médicament n'a que très récemment pu bénéficier d'une AMM confirmant son indication pour le traitement de ces pathologies spécifiques. S'il avait fallu se contenter des études, pour le moins indigentes, disponibles pour la dispensation de ce médicament dans cette indication thérapeutique, nous ne bénéficierions probablement pas de ce progrès. À ce titre, la RTU délivrée par l'ANSM a joué tout son rôle. La HAS doit très prochainement se prononcer sur son service médical rendu (SMR) – qu'on peut raisonnablement augurer faible – afin que le baclofène soit enfin admis au remboursement. Près de 100 000 personnes sont concernées.*

L'enjeu des RTU se situe aujourd'hui, à mon sens, dans le traitement des cancers. L'évolution très rapide de la recherche en la matière nous impose parfois de valider des indications thérapeutiques avant l'attribution de l'AMM, pour des raisons de délais. C'est à ce titre que la RTU se révèle particulièrement utile. La procédure de RTU, actuellement très lourde, devrait être simplifiée, notamment dans sa phase d'instruction. Nous travaillons avec l'institut national du cancer (INCa) à l'élaboration d'une procédure commune.

Concernant les ATU, il convient de distinguer les ATU de cohorte, dont le régime est maintenu, des ATU nominatives. Parmi ces dernières, certaines ont vocation à devenir des ATU de cohorte, auquel cas aucune restriction n'est prévue, et d'autres ne sont attribuées que de façon « compassionnelle ». La restriction prévue par le PLFSS pour 2020 ne concerne que cette dernière catégorie. Cette mesure n'est pas sans susciter quelques interrogations : nous devons effectivement réviser nos protocoles d'attribution, afin que ceux-ci tiennent désormais compte de ce nouveau quota.

Pour l'heure, j'ignore comment l'ANSM présentera le refus d'une ATU nominative au seul motif que le seuil défini par la loi est atteint.

Au sujet de la transparence des travaux de l'ANSM, c'est un dossier qui me mobilise entièrement. Nous tendons à satisfaire l'équilibre nécessaire entre transparence de nos avis et protection des données personnelles qui nous sont transmises. Dès le début de l'année prochaine, l'ANSM ambitionne de rendre publiques des bases de données en pharmacovigilance, et plus tard en matériovigilance. L'objectif est celui d'une mise à disposition du public totale d'ici trois ans. Ce délai nous permettra de régler plusieurs questions d'organisation interne et d'assurer le respect des prescriptions de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Vous avez évoqué le procès du Médiateur®. Comme représentant légal de l'ANSM, je suis bien évidemment présent tous les jours au procès, dont la durée devrait s'étendre sur 7 mois. J'ai fait une déclaration le premier jour des audiences, pour confirmer que l'ANSM ne demanderait pas la relaxe dans cette affaire : il est manifeste que l'agence, entre 1995 et 2009, n'a pas été en mesure de débusquer la forfaiture commise par les laboratoires Servier et, qu'à ce titre, sa responsabilité est engagée. Il appartiendra au juge de déterminer la part de responsabilité respective des laboratoires et de l'ANSM.

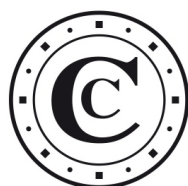
Quant à la loi sur le secret des affaires, nous n'avons pas excipé d'un instrument juridique nouveau dans l'affaire du Levothyrox®, la loi de 2018 n'ayant fait que se substituer à la loi de 1978 qui avait le même objet. Dans ce cas, comme dans tous les autres, l'ANSM travaille dans le respect du secret industriel et de la protection des données personnelles, qui sont tous deux prescrits par la loi. Permettez-moi de préciser que, dans cette affaire, nous n'avons pas fait preuve d'un zèle particulier. Nous avons communiqué toutes les informations sur l'AMM du produit qui nous étaient demandées par les avocats. L'ANSM elle-même n'a pas été prise en défaut de transmission d'information, même si je reconnais que l'accès des patients à cette information n'a pas toujours été assuré de façon optimale. Je précise enfin que la nouvelle formule du médicament, diffusée en Europe entière, ne pose aujourd'hui aucun sujet. Le vrai problème serait, à mon sens, un problème de mésusage de ce médicament, dont notre pays montre des taux de consommation près de 30 % supérieurs à nos voisins.

M. Alain Milon, président. – *Je vous remercie.*

La commission autorise la publication du rapport sous forme de rapport d'information.

RAPPORT DE LA COUR DES COMPTES

Cour des comptes



L'AGENCE NATIONALE
DE SÉCURITÉ
DES MÉDICAMENTS
ET DES PRODUITS
DE SANTÉ
(ANSM)

Communication à la Commission des affaires sociales du Sénat

Novembre 2019

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| PROCÉDURES ET MÉTHODES | 5 |
| SYNTHÈSE | 7 |
| RECOMMANDATIONS | 19 |
| INTRODUCTION | 21 |
| CHAPITRE I LES MISSIONS, LES MOYENS ET LA GOUVERNANCE DE L'ANSM : UNE AGENCE NÉE D'UNE CRISE, À CONFORTER DANS L'EXERCICE DE SES MISSIONS | 23 |
| I - LES MISSIONS DE L'ANSM : FACE À DES EXIGENCES TOUJOURS CROISSANTES DE SÉCURITÉ SANITAIRE, UN PILOTAGE DE L'ACTIVITÉ ENCORE INSUFFISAMMENT MATURE | 23 |
| A - Les missions de l'ANSM : des exigences toujours croissantes, en réponse à des situations de crise sanitaire..... | 24 |
| B - L'activité de l'ANSM : une connaissance encore imparfaite des coûts, des dispositifs de pilotage trop nombreux..... | 26 |
| II - LES MOYENS DE L'ANSM : DES RESSOURCES INSUFFISAMMENT ADAPTÉES À L'ÉVOLUTION DES MISSIONS DE L'AGENCE | 31 |
| A - La gestion budgétaire et financière : un mode de financement inadapté, des économies à réorienter..... | 31 |
| B - Les ressources humaines : un manque de vision stratégique des emplois et des compétences, dans un climat social encore fragile..... | 44 |
| III - L'ORGANISATION ET LA GOUVERNANCE DE L'ANSM : UN BESOIN DE SIMPLIFICATION ET DE RENFORCEMENT DES CONTRÔLES | 47 |
| A - Une organisation « matricielle » en perpétuel mouvement, au détriment du climat social..... | 47 |
| B - La gouvernance : des instances encore trop nombreuses..... | 51 |
| C - D'importantes lacunes dans les fonctions d'audit, de contrôle internes et de déontologie de l'agence..... | 53 |
| CHAPITRE II UNE RÉNOVATION DES PROCÉDURES D'AUTORISATION, DANS UN CONTEXTE EUROPÉEN PLUS CONCURRENTIEL | 57 |
| I - L'AUTORISATION DES ESSAIS : UNE GESTION MODERNISÉE À L'ANSM, UNE ARTICULATION AVEC LES COMITÉS DE PROTECTION DES PERSONNES (CPP) INSUFFISAMMENT PILOTÉE | 57 |
| A - Le contexte des essais cliniques en France : des aspirations paradoxales, un cadre juridique instable..... | 58 |
| B - La modernisation du processus d'autorisation des essais cliniques par l'ANSM..... | 60 |
| C - L'enjeu imminent de la conformité aux nouveaux délais européens, conjointement avec les comités de protection des personnes (CPP)..... | 63 |
| II - LES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS : UNE ADAPTATION À UN CONTEXTE EUROPÉEN PLUS CONCURRENTIEL ENCORE INACHEVÉE | 67 |
| A - Une ambition européenne récemment retrouvée mais encore fragile..... | 68 |
| B - L'optimisation du traitement des autorisations de mises sur le marché : un chantier en cours..... | 72 |

| | |
|---|------------|
| CHAPITRE III UNE AMÉLIORATION CERTAINE, QUOIQU'INACHEVÉE, DE LA SÉCURISATION DES PRODUITS DE SANTÉ | 79 |
| I - LA VIGILANCE DES MÉDICAMENTS, UNE RESTRUCTURATION INCOMPLÈTE | 80 |
| A - Le rôle central de la direction de surveillance : une réorganisation récente dans le sens d'une plus grande efficacité | 81 |
| B - Une vigilance qui manque parfois encore d'anticipation | 81 |
| C - Une vigilance qui peine à atteindre ses cibles finales | 85 |
| D - Une publicité des produits de santé insuffisamment contrôlée | 87 |
| E - Une difficulté supplémentaire : mieux surveiller les prescriptions « hors-AMM » | 88 |
| II - LE RENFORCEMENT INABOUTI DU CONTRÔLE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX, DANS UN CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE INSTABLE..... | 91 |
| A - Une réglementation spécifique, parfois encore lacunaire, mais dont les exigences se renforcent | 91 |
| B - Un dispositif de vigilance qui demeure inabouti, dans un contexte de surveillance partagée du marché des dispositifs médicaux..... | 96 |
| III - LE CONTRÔLE DES PRODUITS COSMÉTIQUES ET DE TATOUAGE : UNE MISSION TRÈS INSUFFISAMMENT SUIVIE, DES CHOIX QUI S'IMPOSENT | 102 |
| IV - UNE INFORMATION ET UNE GESTION DE « CRISE » RÉCEMMENT RÉFORMÉES DANS LE SENS D'UNE PLUS GRANDE PROFESSIONNALISATION | 104 |
| CONCLUSION GÉNÉRALE | 107 |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS | 109 |
| ANNEXES | 113 |

Procédures et méthodes

Les rapports de la Cour des comptes sont réalisés par l'une des six chambres que comprend la Cour ou par une formation associant plusieurs chambres et/ou plusieurs chambres régionales ou territoriales des comptes.

Trois principes fondamentaux gouvernent l'organisation et l'activité de la Cour, ainsi que des chambres régionales et territoriales des comptes, en particulier l'exécution de leurs contrôles et enquêtes que l'élaboration des rapports publics : l'indépendance, la contradiction et la collégialité.

L'indépendance institutionnelle des juridictions financières et statutaire de leurs membres garantit que les contrôles effectués et les conclusions tirées le sont en toute liberté d'appréciation.

La contradiction implique que toutes les constatations et appréciations ressortant d'un contrôle ou d'une enquête, de même que toutes les observations et recommandations formulées ensuite, sont systématiquement soumises aux responsables des administrations ou organismes concernés ; elles ne peuvent être rendues définitives qu'après prise en compte des réponses reçues et, s'il y a lieu, après audition des responsables concernés.

La collégialité intervient pour conclure les principales étapes des procédures de contrôle et de publication.

Tout contrôle ou enquête est confié à un ou plusieurs rapporteurs. Leur rapport d'instruction, comme leurs projets ultérieurs d'observations et de recommandations, provisoires et définitives, sont examinés et délibérés de façon collégiale, par une chambre ou une autre formation comprenant au moins trois magistrats. L'un des magistrats assure le rôle de contre-rapporteur et veille à la qualité des contrôles. Il en va de même pour les projets de rapports publics.

*

En application de l'article LO. 132-3-1 du code des juridictions financières, la Cour des comptes a été saisie par lettre du président de la commission des affaires sociales du Sénat en date du 11 décembre 2018 d'une enquête sur l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), à laquelle le Premier président de la Cour des comptes a répondu favorablement par courrier du 13 décembre 2018 (cf. annexe n° 1).

L'enquête a été notifiée le 7 février 2019 à la présidente du conseil d'administration et au directeur général de l'ANSM, ainsi qu'aux directions membres de son conseil et au secrétariat général des ministères chargés des affaires sociales, à la Caisse nationale d'assurance maladie, à l'Agence nationale de santé publique, à l'Agence de la biomédecine, à l'Établissement français du sang ainsi qu'à la Haute Autorité de santé. Ont également été sollicités les représentants des industries du médicament (LEEM) et des dispositifs médicaux (SNITEM), des usagers (France Assos Santé) et des professionnels de santé (conseils nationaux des Ordres des pharmaciens et des médecins).

Un questionnaire a été adressé aux principaux homologues de l'ANSM, les agences britannique (MHRA), allemande (BfArM), belge (AFMPS), néerlandaise (MEB), espagnole (AEMPS) et italienne (AIFA)¹.

Un relevé d'observations provisoires a été communiqué aux fins de contradiction dans son intégralité à sept destinataires et sous forme d'extraits à trois autres destinataires par courrier du 25 juillet 2019. Des auditions ont été organisées le 27 septembre 2019 avec le directeur général et la présidente du conseil d'administration de l'ANSM ainsi qu'avec le directeur général de la santé.

Le présent rapport, qui constitue la synthèse définitive de l'enquête de la Cour, a été délibéré le 27 septembre 2019 par la sixième chambre, présidée par M. Morin, président de chambre, et composée de M. de la Guéronnière, conseiller maître étant contre-rapporteur, MM. Feltesse, Saïb, Selles et Viola, Mmes Hamayon et Carrère-Gée, conseillers maîtres, les rapporteurs étant M. Gatineau, conseiller référendaire, et MM. Bras et Samyn, rapporteurs extérieurs.

Le projet de rapport a été examiné et approuvé, le 12 novembre 2019, par le comité du rapport public et des programmes de la Cour des comptes, composé de M. Migaud, Premier président, Mme Moati, M. Morin, Mme Pappalardo, rapporteure générale du comité, MM. Andréani et Terrien, Mme Podeur, M. Charpy, présidents de chambre, et Mme Hirsch de Kersauson, Procureure générale, entendue en ses avis.

¹ Cette dernière n'a pas souhaité répondre.

Synthèse

L'ANSM s'est substituée le 1^{er} mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (Afssaps), en application de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé, adoptée par le législateur à la suite de la crise du Mediator®.

Ses missions législatives répondent à un double objectif : garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie (avant et après la mise sur le marché) et favoriser l'accès des patients aux traitements innovants. Sa compétence s'étend aux médicaments, aux dispositifs médicaux (c'est-à-dire une gamme de produits d'une grande variété, qui s'étend des dispositifs les moins intrusifs, tels que pansements ou préservatifs, aux dispositifs implantables, comme les prothèses) et aux produits du corps humain. Ce champ d'intervention lui permet, à la différence de l'Allemagne par exemple, d'embrasser la quasi-totalité du champ des produits de santé² – et même au-delà de ce champ, les produits cosmétiques et de tatouage.

Afin de s'assurer de la sécurité de ces produits, l'action de l'ANSM s'appuie sur quatre principaux métiers : l'évaluation des bénéfices et des risques, la vigilance (c'est-à-dire la veille et le traitement des signalements d'événements indésirables) et l'inspection et les contrôles en laboratoire (qui constituent les deux métiers de la surveillance). Son activité comprend ainsi la production d'environ 85 000 décisions par an³, dont une majorité au titre de l'évaluation des bénéfices et des risques, auxquelles s'ajoutent le traitement de 150 000 signalements d'événements indésirables et la conduite de 700 inspections et 3 000 contrôles en laboratoire.

En sus de cette activité ordinaire, issue de demandes qu'elle est tenue de traiter au cas par cas, l'ANSM est régulièrement confrontée à des épisodes de « crise » sanitaires et médiatiques, qui exigent d'elle une réactivité croissante. Parmi les situations de crise récentes, certaines avaient un lien direct avec une décision de l'agence ou avec un défaut perçu de transparence de sa part (Levothyrox®⁵), tandis que d'autres trouvaient leur origine dans des pratiques médicales indépendantes de l'action de l'agence (Diane 35®⁶) ou dans l'émergence de risques nouveaux (« *Implant Files* »⁷).

² À l'issue de la loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016, la répartition des surveillances entre agences a évolué avec le transfert à l'Agence de la Biomédecine (ABM) de la vigilance des produits issus du corps humain – l'ANSM conservant sa compétence sur les produits sanguins.

³ Ces décisions, d'autorisation ou de refus, expresses ou tacites, regroupent le traitement d'environ 21 000 demandes d'autorisations (initiales ou de modifications) de mise sur le marché, 6 000 autorisations d'exportations, 4 000 demandes d'autorisations (initiales ou de modifications) d'essais cliniques, 22 000 demandes d'autorisations ou recommandations temporaires d'utilisation de médicaments, 11 000 demandes de visas de publicité, 4 000 autorisations diverses délivrées à des établissements de santé ou autres, 3 000 libérations de vaccins et 13 000 décisions sur des stupéfiants ou psychotropes.

⁵ À la demande de l'ANSM, le laboratoire allemand Merck a changé, en 2017, la formule de ce médicament indiqué en cas d'hypothyroïdie ou d'ablation de la thyroïde. Cette nouvelle formule aurait généré des effets secondaires chez de nombreux patients (31 411 signalements sur le site signalement.social-sante.gouv.fr).

⁶ Initialement conçu comme un traitement contre l'acné, Diane 35®, surtout utilisé comme un contraceptif, s'est révélé à l'origine de sept cas de décès (toutes causes confondues) en France.

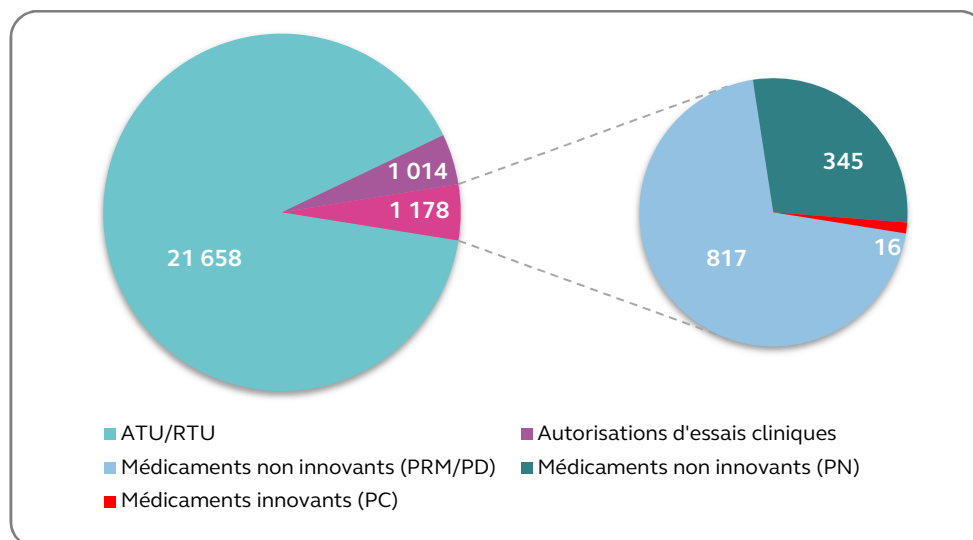
⁷ En 2018, un consortium de 250 journalistes internationaux a pointé les très nombreux incidents liés à des dispositifs médicaux. En France, sur 10 ans, l'ANSM fait état de 158 000 incidents.

En tenant compte de cette double exigence de sécurité et de réactivité, la Cour s'est efforcée de documenter et de mesurer les progrès engagés par l'ANSM pour moderniser ses métiers d'autorisation et de contrôle, au bénéfice de la sécurité sanitaire et de l'accès des patients aux traitements. Elle a également veillé à identifier les voies et moyens par lesquels l'ANSM peut prétendre renforcer durablement son positionnement européen, assurer de manière pérenne l'exécution de ses missions et, enfin, consolider, avec l'appui des pouvoirs publics, la confiance que les usagers et les professionnels de santé portent à son action.

La phase d'autorisation des médicaments : développer l'ambition européenne de l'agence

Le premier métier de l'ANSM consiste à évaluer les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme, ce qui se traduit par l'octroi, en premier lieu, des autorisations d'essais cliniques des médicaments, puis des autorisations de mise sur le marché (AMM) ainsi que d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU), délivrées à titre individuel (« nominatives ») ou à une cohorte de patients dans l'objectif de favoriser l'accès précoce de ces derniers aux traitements innovants.

Graphique n° 1 : décisions d'autorisations nouvelles prises ou instruites par l'ANSM par type de procédures (2018)



Note de lecture : ATU (autorisations temporaires d'utilisation), RTU (recommandations temporaires d'utilisation⁸), AMM (autorisations de mise sur le marché), PN (procédure nationale – décisions prises par l'ANSM), PRM/PD (procédure de reconnaissance mutuelle/procédure décentralisée – décisions prises par l'ANSM sur la base d'une instruction d'une agence d'un État membre référent, dont l'ANSM le cas échéant – 17 cas), PC (procédure centralisée – décisions prises par l'Agence européenne du médicament et instruites par l'ANSM).

Source : Cour des comptes

⁸ Introduites par la loi n°2011-2012 du 21 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité du médicament et des produits de santé, ces recommandations peuvent être émises de manière temporaire et en l'absence d'alternative thérapeutique par l'ANSM, pour autoriser la prescription d'une spécialité hors du champ de son autorisation de mise sur le marché. Cette faculté n'a été utilisée qu'à 25 reprises par l'agence entre 2012 et 2019.

Rénover l'organisation des comités de protection des personnes pour accélérer les autorisations d'essais cliniques

Depuis la crise de la thalidomide dans les années 1960⁹, toute autorisation de mise sur le marché de médicament doit être précédée d'essais cliniques qui permettent d'établir de façon scientifique les bénéfices et les risques d'un médicament. Les essais cliniques sont eux-mêmes une activité soumise à autorisation et encadrée par des règles européennes. Ils sont portés par des laboratoires pharmaceutiques, le plus souvent, et réalisés dans des établissements de santé. Cette autorisation comprend un volet scientifique et un volet éthique sur la manière dont l'essai est conduit ; pour chacun de ceux-ci, se prononcent un régulateur scientifique et un régulateur éthique dans chacun des pays. Ainsi, en France, l'ANSM autorise, sur le plan scientifique, les essais annuels les plus à risque, et un des 39 comités de protection des personnes rend un avis sur les aspects éthiques pour tous les essais, quel que soit leur niveau de risque.

Il s'agit d'une activité de plus en plus internationale et très concurrentielle, où la position de la France a commencé à reculer. S'agissant des seuls essais cliniques promus par les industriels, le positionnement de la France, qui se situe à la 4^{ème} place derrière l'Allemagne, le Royaume-Uni et l'Espagne, et seulement très faiblement devant l'Italie, s'est dégradé ces dernières années (11,9 % des essais démarrés en 2017 en Europe contre 14,9 % en 2015). Or, la localisation des essais cliniques des médicaments innovants emporte souvent celle de la recherche clinique et, finalement, des activités pharmaceutiques. L'enjeu est donc éminemment stratégique.

Il s'agit également d'une activité à risque, par nature : les effets positifs ou négatifs de nouvelles molécules ne sont, par construction, pas connus, et se révèlent au stade de la première administration sur l'homme dans les essais cliniques. En 2016, l'accident « Biotrial »¹⁰, qui a entraîné un décès à Rennes, a rappelé l'importance et la sensibilité de cette mission d'autorisation des essais cliniques de l'ANSM et des comités de protection des personnes.

À partir du mois de mars 2020, avec l'entrée en vigueur du règlement européen de 2014 qui réforme le régime d'autorisation des essais cliniques, l'ANSM et les comités de protection des personnes seront désormais solidairement responsables de la conformité des délais, plus resserrés (entre 60 et 110 jours selon les essais).

L'agence démontre aujourd'hui un niveau satisfaisant de préparation à cet enjeu, grâce à une profonde rénovation et à une dématérialisation partielle, engagées dès 2015. En revanche, l'impréparation et la dispersion des moyens entre les 39 comités de protection des personnes remettent en cause, à quelques mois de l'échéance, ce bon résultat de l'ANSM. Cela se traduit mécaniquement par un allongement des délais, préjudiciable à la localisation des essais en France.

⁹ La thalidomide, médicament destiné aux femmes enceintes, a eu des effets tératogènes pour le fœtus qui ont été observés sur près de 10 000 cas dans près de 46 pays entre 1953 et 1965. À la suite de cette crise sanitaire, Communauté européenne a adopté dès 1965 une directive faisant des essais cliniques et de l'évaluation du bénéfice/risque le préalable à l'autorisation de mise sur le marché.

¹⁰ Le 10 janvier 2016, un homme de 49 ans participant à un essai clinique, réalisé pour le compte de la société Bial par le mandataire Biotrial, décède et dix personnes sont hospitalisées au centre hospitalier universitaire (CHU) de Rennes. Selon un rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS), parmi les facteurs multiples ayant conduit à cet accident, l'absence de remarque de la part de l'ANSM sur la nature de la molécule employée et de la part du comité de protection des personnes sur la méthodologie de l'essai peut être soulignée. Est également signalé le manque de transparence, dès l'apparition des premiers signaux inquiétants ou événements graves, de la société à l'initiative de l'essai.

Des choix rapides s'imposent aux pouvoirs publics. Alors que les autres pays européens ont limité très fortement le nombre des instances chargées d'émettre les avis éthiques, voire, pour certains, disposent d'une instance nationale unique pour les essais cliniques les plus à risque, une organisation cible, plus resserrée, des comités de protection des personnes doit, dès maintenant, être définie.

Consolider le positionnement de l'ANSM comme acteur de référence pour l'autorisation des médicaments innovants en Europe

Pour la France, disposer d'une agence de sécurité sanitaire ayant un positionnement solide en Europe constitue un instrument décisif d'influence sur le plan scientifique et médical. En matière d'autorisations de mise sur le marché des médicaments, l'ANSM opère dans le cadre de procédures communautaires très intégrées. Elles la conduisent, pour les médicaments innovants, qui concentrent l'essentiel des enjeux de sécurité sanitaire, à devoir se porter candidate auprès de l'Agence européenne du médicament pour la préparation et la délivrance des autorisations de mise sur le marché, dans le cadre de la procédure dite « centralisée »¹¹. Pour les médicaments non innovants, des procédures de reconnaissance mutuelle ou encore des procédures dites décentralisées, conduisent à prendre une autorisation nationale, sur la base d'une évaluation portée par une des 28 agences. L'activité strictement nationale est très centrée sur les médicaments génériques.

La recherche d'un rôle majeur au sein de ces mécanismes européens permet à la France de faire valoir avec d'autant plus de force ses positions sur le plan de la sécurité sanitaire au profit de la sécurité des patients, comme l'a démontré l'avis récent de l'Agence européenne du médicament sur les fluoropyrimidines¹². Il permet également à l'ANSM de se positionner comme référence et d'accumuler une expertise dans des aires thérapeutiques stratégiques, au bénéfice de la santé des patients et de la recherche française.

Or, en dépit de son haut niveau d'expertise et de son influence reconnue en Europe – notamment dans les domaines de l'oncologie, de la neurologie et des maladies infectieuses, l'ANSM a vu son positionnement européen s'affaiblir au cours des années récentes. Entre 2012 et 2014, la fragilisation qu'a connue l'agence à la suite de l'affaire « Mediator® » l'avait conduite à se désengager du terrain européen. Plus rarement candidate pour l'instruction de dossiers d'autorisations de mise sur le marché de médicaments innovants, elle se voyait confier, en 2014, moins de 10 % des dossiers des demandes d'autorisation de mise sur le marché « centralisée » par l'Agence européenne du médicament (contre plus de 20 % pour l'agence française avant la crise du Mediator® en 2010, et plus de 20 % pour le Royaume-Uni en 2014). Simultanément, le poids de l'ANSM est resté très marginal pour les autorisations de mise sur

¹¹ Pour les autres médicaments, elle agit de façon concertée avec les 27 autres agences nationales de l'Union européenne, dans le cadre de la procédure de « reconnaissance mutuelle » (obtention d'une AMM identique à partir d'une demande dans un État membre de référence), la plus commune, ou de la procédure « décentralisée » (demande dans plusieurs États). La procédure nationale, devenue très résiduelle sur le plan médical, reste principalement utilisée pour les médicaments génériques.

¹² Ce médicament anti-cancéreux provoque des toxicités sévères. L'avis du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne du médicament (cf. annexe n° 8) de janvier 2019 a systématisé les dépistages nécessaires pour réduire l'impact de ces toxicités. La position de la France, nourrie par l'expérience de l'ANSM, de la Haute Autorité de santé et de l'Institut national du cancer a été, d'après l'ANSM, déterminante dans l'élaboration de cet avis.

le marché de médicaments non innovants, c'est-à-dire le plus grand nombre de médicaments consommés en France et en Europe, alors que la stratégie d'influence de la France devrait la conduire à se positionner sur l'ensemble des segments du marché des médicaments. En 2018, elle ne réalisait toujours que 2 % des autorisations accordées dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle, déléguant de fait cette activité à d'autres agences nationales.

Le retour d'une ambition européenne forte, depuis 2015, sous l'impulsion de la direction générale, constitue une réorientation opportune. L'agence a défini une stratégie centrée sur les missions à plus forte valeur ajoutée scientifique. Les prémices de ces transformations commencent à se manifester : l'année 2018 a vu un doublement, par rapport à 2014, des dossiers d'AMM et d'avis scientifiques pour lesquels la France a été désignée rapporteur. Le positionnement de la France en sort renforcé s'agissant des procédures d'AMM centralisées (19 % de dossiers attribués à la France), tendance qu'il conviendra de confirmer dans les années qui viennent.

Pour pérenniser et amplifier ces résultats, l'ANSM devra être en mesure de procéder au recrutement de compétences scientifiques rares (qualité pharmaceutique, pharmacocinétique, évaluation clinique, sécurité virale, etc.). Plus largement, pour renforcer l'attractivité de l'ANSM vis-à-vis de ces compétences scientifiques, une réflexion sur un statut national d'expert sanitaire est nécessaire. Le champ de cette réflexion embrasse nécessairement, au-delà de l'ANSM, les autres agences que sont la Haute Autorité de santé (HAS), Santé Publique France, l'Établissement français du sang (EFS) et l'Agence de la biomédecine (ABM).

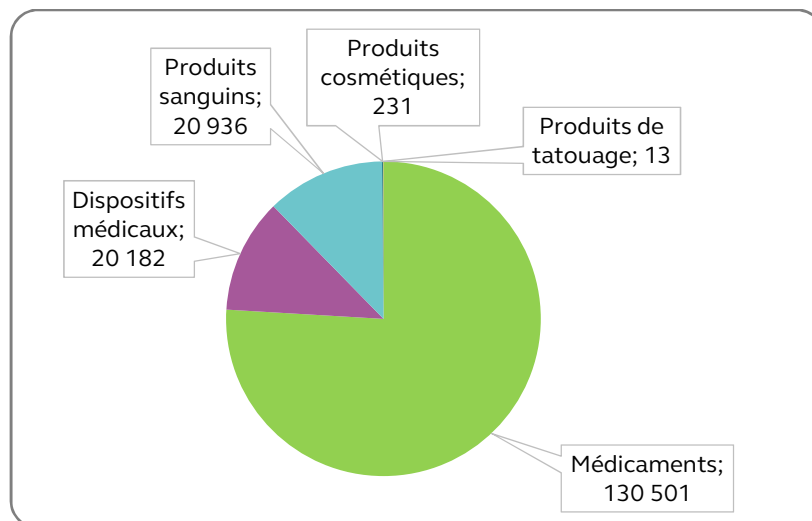
La mission de vigilance : une exigence de sécurité sanitaire à mieux prendre en compte pour les dispositifs médicaux et les produits cosmétiques

Une fois les produits de santé mis sur le marché, l'agence est chargée de s'assurer que ces derniers (médicaments, dispositifs médicaux¹³, produits sanguins, organes et tissus utilisés à des fins thérapeutiques) ne présentent pas, pour la population, de risques indésirables.

Cette mission repose tout d'abord sur le métier de vigilance des produits. L'agence s'appuie sur les remontées d'informations (à travers ses réseaux ou sa plateforme), en provenance des patients, des professionnels de santé et des industriels, sur des événements indésirables en lien avec des produits de santé à finalité humaine et des produits cosmétiques (à l'exception de la vigilance des produits issus du corps humain qui ne sont pas des produits du sang, de la compétence de l'Agence de la biomédecine – ABM), en vue d'élaborer, lorsque cela est nécessaire, des mesures de police sanitaire (suspension ou retrait d'autorisations).

¹³ Les dispositifs médicaux comprennent une variété de produits qui s'étend des moins intrusifs (par exemple, pansements ou préservatifs) aux dispositifs implantables (par exemple, des prothèses), en passant par les dispositifs de diagnostic *in vitro* (autotests notamment) et les logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation.

**Graphique n° 2 : activité de vigilance de l'ANSM
(nombre de signalements traités, 2018)**



Source : ANSM

La vigilance des médicaments : des progrès réels à conforter

Le dispositif de vigilance des médicaments (y compris les médicaments issus du sang), ou « pharmacovigilance », est le plus ancien et le plus étoffé, 31 centres régionaux étant chargés de l'instruction des signalements. Les plus symptomatiques, au regard des critères d'identification des risques définis par l'agence, appelés « cas marquants », de l'ordre d'une centaine par mois, à comparer aux 130 000 signalements annuellement reçus, font l'objet d'une transmission à l'agence pour traitement. Ceux qui lui apparaissent révélateurs d'un risque significatif font l'objet de mesures de régulation. La prescription des médicaments mis en cause peut être encadrée et leur autorisation suspendue temporairement, voire retirée définitivement.

L'ANSM cherche à agir davantage en amont d'éventuels effets indésirables. Elle priorise désormais les signalements sur la base d'une analyse du risque, dont la définition a été élargie, et a élaboré une doctrine des « cas marquants ».

Cette vigilance demeure toutefois tributaire d'une fragilité assez spécifique au système de santé français, ravivée avec la crise du Mediator®, liée aux médicaments prescrits et/ou utilisés en dehors des cas où ils sont expressément autorisés. Ces utilisations « hors autorisation de mise sur le marché », par nature plus risquées, sont difficiles à retracer, sauf à revenir au dossier médical, ce qui requiert des investigations poussées. De telles prescriptions justifient aujourd'hui un suivi plus actif de l'ANSM dans le cadre de groupes de travail compétents (Androcur®¹⁴). L'agence cherche également à mieux détecter les effets indésirables en se dotant d'experts, les pharmaco-épidémiologistes, capables d'exploiter à cette fin les bases de données de l'assurance-maladie. Ses moyens sont pour l'instant limités.

¹⁴ À partir de juin 2018, l'ANSM a conduit des travaux de pharmaco-épidémiologie et pris des mesures visant à réduire les risques de méningiome associés à une utilisation prolongée de l'acétate de cyprotérone. Ce médicament et ses génériques sont souvent prescrits pour des finalités (traitement de l'acné, contraception) distinctes de celles prévues par leur autorisation de mise sur le marché (traitement de l'hirsutisme ou du cancer de la prostate).

Les travaux du groupement d'intérêt scientifique « Epi-Phare », constitué avec l'assurance maladie en 2018, doivent contribuer à identifier les priorités et éviter d'éventuelles crises futures. Le renfort de la Haute Autorité de santé et de l'Institut national du cancer, qui ont notamment pour mission d'encadrer, par des fiches de bonne pratique, l'utilisation des médicaments, est également indispensable pour mieux guider les prescripteurs dans leur pratique.

L'efficacité de la pharmacovigilance suppose, enfin, que l'ANSM renforce le contrôle, aujourd'hui défaillant, de la publicité des médicaments et qu'elle améliore l'information délivrée aux professionnels de santé et aux patients, comme en témoigne l'affaire du Levothyrox®.

La vigilance des dispositifs médicaux : une remise à niveau nécessaire

En comparaison avec la pharmacovigilance, le contrôle des dispositifs médicaux, ou « matériovigilance », accuse d'importants retards.

Ce secteur foisonnant qui englobe une variété de produits allant des pansements à des dispositifs à risque plus élevé (matériel médical, préservatifs), y compris implantables (prothèses, *stents*, etc.), présente des spécificités réglementaires qui le distinguent encore nettement au sein des produits de santé. Les dispositifs médicaux ne font pas l'objet d'une autorisation, mais doivent obtenir, comme tout produit industriel, une marque de conformité européenne « CE », attestant le respect des exigences de sécurité. Cette marque est délivrée par un organisme tiers, qui peut être à but lucratif, quoique sous le contrôle des agences sanitaires. Les dernières évolutions de la réglementation européenne ont néanmoins renforcé progressivement les contrôles de ces organismes tiers et durci les exigences imposées aux industriels, tandis que la coordination entre agences européennes se structure.

Dans ces conditions et afin de maintenir un degré élevé de sécurité, l'agence consolide son réseau de vigilance, en mettant progressivement en place, sur le modèle du médicament, des centres régionaux de matériovigilance, avec l'ambition de leur confier le même type de tâches et de mieux repérer les signalements pertinents (« cas marquants ») en vue de leur traitement. Cet effort doit être amplifié et les moyens consacrés au réseau de matériovigilance doivent être accrus, afin d'aligner la vigilance des dispositifs médicaux sur les standards en vigueur pour les médicaments. En outre, à l'heure actuelle, l'ANSM manque encore d'un système d'informations interconnecté avec les bases de données européennes. Enfin, une extension des obligations de traçabilité des professionnels de la santé, en ville et établissements de santé, faciliterait significativement la mission de l'ANSM.

La vigilance des produits cosmétiques et de tatouage : des choix urgents à réaliser

En sus de celui des produits de santé, le contrôle des produits cosmétiques et de tatouage a été confié à l'ANSM. Ces produits, destinés à l'ensemble de la population et non aux seuls patients, relèvent pourtant d'une logique différente : ils n'offrent aucun bénéfice thérapeutique et ne doivent, en aucune façon, présenter de risque pour leur utilisateur. De son propre fait et en grande partie par manque de moyens, l'agence a fait le choix d'affecter ses moyens à d'autres priorités, laissant de fait ce secteur très insuffisamment suivi.

Même si les signalements relatifs aux produits cosmétiques et de tatouage apparaissent mineurs en nombre, il importe de mettre un terme à cette situation de quasi-abandon, dans un secteur qui n'est pas exempt de risques. Parmi les options envisagées pour prévenir d'éventuelles crises futures, le transfert de la vigilance de ces produits (c'est-à-dire de la veille et du traitement des signalements d'événements indésirables) à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), experte des substances chimiques, et de leur surveillance (c'est-à-dire de leur inspection et de leur contrôle en laboratoire) à la direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF) fait l'objet de réflexions de la part des pouvoirs publics. En tout état de cause, quels que soient les arbitrages qui seront retenus par ces derniers (maintien de ces compétences à l'ANSM ou transfert à d'autres organismes), un renforcement des moyens de contrôle de ces produits est indispensable pour assurer leur pleine sécurité, eu égard aux risques que leur utilisation est susceptible de comporter. Le coût du renforcement de ce contrôle représenterait l'équivalent de quinze effectifs en équivalents temps plein (soit environ 1 M€).

Un mode de financement à réformer pour mieux corrélér les moyens de l'ANSM avec ses missions

Le financement de l'Afssaps reposait en majorité sur la perception de taxes affectées au budget de l'agence, acquittées par les industriels de produits de santé à l'occasion, entre autres des dépôts de demandes d'autorisations de mise sur le marché ou de visas publicitaires.

Le modèle de financement de l'ANSM a été conçu en rupture avec celui de l'Afssaps, afin de rendre son budget moins dépendant des demandes des industries des produits de santé et ainsi mieux garantir la transparence et l'indépendance de son action.

Le budget de l'agence repose aujourd'hui quasi-exclusivement (à hauteur de 92 %) sur une subvention apportée par le budget de l'État (117 M€ en 2018), ce qui est une situation singulière en Europe. Cette subvention est complétée, de manière accessoire, par des ressources propres (8 M€ en 2018) perçues comme rétribution de son activité de rapporteur ou co-rapporteur au sein des comités de l'Agence européenne du médicament, au titre des dossiers d'autorisations de mise sur le marché centralisées, d'avis de pharmacovigilance ou d'avis scientifiques.

Ce modèle de financement distingue l'ANSM de la plupart des autres agences européennes de sécurité sanitaire, dont les budgets reposent majoritairement, non sur une subvention, mais sur des droits et redevances acquittés par les industriels et/ou sur leurs ressources propres.

Depuis la création de l'ANSM, la subvention de l'État a été sujette à une évolution erratique (-20 % entre 2012 et 2014, puis +10 % entre 2014 et 2015, suivis d'une nouvelle baisse de 3 % entre 2015 et 2017, puis d'une augmentation sensible à hauteur de 6,5 M€ et de 10 ETP hors plafonds, soit +6 %, en 2018). L'effort notable et récent de l'État a été accordé sous la condition que l'ANSM développe de manière ambitieuse les « ressources propres » issues de son activité européenne. Les données provisoires des neuf premiers mois de 2019 montrent une augmentation sensible de cette activité.

Cette évolution pluriannuelle est apparue sans corrélation, ni avec celle du niveau d'activité de l'agence (qui connaît une dynamique élevée en matière de vigilance, dont les signalements ont crû, entre 2014 et 2018, de +79 % pour les médicaments et de +16 % pour les dispositifs médicaux), ni avec les exigences toujours plus élevées qui s'imposent à elle dans le domaine de la sécurité sanitaire (traitement des ruptures de stock, gestion plus résiliente des situations de crise, renforcement de la déontologie, etc.).

Pour remédier à l'imprévisibilité de ses ressources et éviter tout effet d'attrition sur son activité (qui serait préjudiciable pour maintenir le rang européen de l'ANSM en Europe, en matière d'autorisation de produits innovants comme en matière d'inspection et de contrôle), il est nécessaire de définir une trajectoire pluriannuelle de la subvention de l'État à l'ANSM, en lien avec des objectifs stratégiques, notamment de croissance de l'activité. Cette trajectoire pluriannuelle de moyens pourrait être discutée par le Parlement à l'occasion de l'examen de l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM), comme le prévoient les projets de loi de finances et de financement de la sécurité sociale pour 2020 actuellement en cours de discussion. Les objectifs stratégiques permettant de définir cette trajectoire pourraient quant à eux être définis dans le contrat d'objectif et de performance (COP) de l'agence, sur le modèle des conventions d'objectifs et de gestion des branches de sécurité sociale

Cette évolution doit s'accompagner de la poursuite et de la réorientation de l'effort d'économies engagé par l'ANSM.

Au cours des cinq dernières années, l'agence a porté la quasi-intégralité de ses efforts d'économie sur ses dépenses d'intervention (-37,3 %), essentiellement consacrées aux appels à projets de recherche et aux réseaux de vigilance, ainsi que sur ses dépenses d'investissement (-24,6 %), qui comprennent essentiellement des dépenses immobilières et liées aux chantiers de transformation informatique. Dans le même temps, ses dépenses de fonctionnement courant (hors dépenses de personnel) n'ont reflué que de 2,6 % et ses dépenses de personnel sont restées stables en dépit des baisses d'effectifs.

Au cours du prochain COP, l'agence doit davantage faire porter son effort d'économies sur les dépenses de fonctionnement courant (à hauteur de -5 % par an, hors basculement de certaines dépenses informatiques dans cette catégorie), afin de disposer de nouvelles marges de manœuvre pour financer des dépenses devenues prioritaires : recrutement des compétences scientifiques rares nécessaires au maintien de son influence, financement d'une recherche indépendante en pharmaco-épidémiologie, renforcement des réseaux de matériovigilance, chantiers informatiques visant à réduire l'obsolescence encore élevée de son système d'informations et à se préparer à l'exploitation des métadonnées (*big data*), etc.

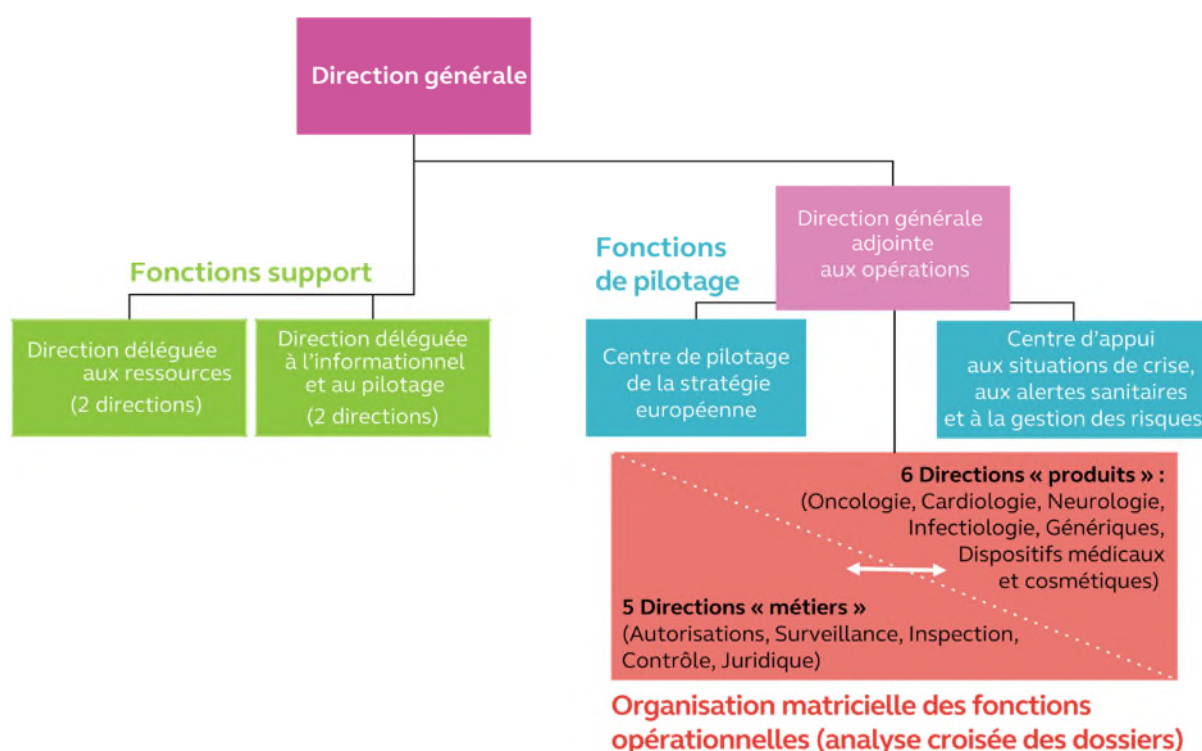
Stabiliser l'organisation et renforcer les contrôles au sein de l'ANSM pour maintenir la confiance des usagers

Au sortir de la crise du Mediator®, l'action de l'ANSM s'est inscrite dans un climat de « défiance » vis-à-vis des autorités scientifiques.

Pour consolider la confiance des citoyens dans l'action de l'agence, les pouvoirs publics et les directions générales successives ont mené à bien plusieurs chantiers structurants.

En premier lieu, pour rehausser le niveau d'expertise scientifique interne, la direction générale de l'ANSM a fait le choix, au moment de la création de l'agence, d'une organisation dite « matricielle », c'est-à-dire structurée autour de deux dimensions (directions « produits » et directions « métiers »), chacune dotée d'attributions propres dans le traitement des dossiers. Ce choix d'organisation, insolite en Europe, avait été conçu dans l'attente de moyens humains supplémentaires importants, qui n'ont jamais été accordés. L'ANSM a été soumise, au contraire, à une trajectoire de baisse de ses effectifs, ramenés de 1 005 ETP en 2014 à 949 ETP en 2018, mettant son organisation et son fonctionnement sous tension.

Organigramme simplifié de l'ANSM (2019)



Source : Cour des comptes

Pour ne pas déstabiliser l'agence, la direction générale actuelle a choisi de conserver cette « matrice ». Elle a toutefois opéré de nombreux ajustements de l'organisation (simplifications administratives, mutualisations), qui ont contribué positivement à la modernisation de l'agence et à la gestion du risque sanitaire, mais se sont traduits par une multiplication des dispositifs et des structures de pilotage, au prix d'une dispersion de moyens et d'une moindre lisibilité de l'organisation. Les tensions qui ponctuent le dialogue social de l'agence, malgré une récente amélioration, ne sont pas totalement apaisées. Ce constat invite désormais à une clarification de l'organisation, ce qui, sauf à envisager une « sortie » de l'organisation matricielle, suppose *a minima* une clarification des responsabilités et l'unification des structures de pilotage.

En deuxième lieu, l'agence a cherché à renforcer sa réactivité face aux crises majeures. Elle y est partiellement parvenue, comme en témoigne le retrait du marché par l'agence, le 4 avril 2019 et par mesure de précaution, de tous les implants mammaires macro-texturés et à surface de polyuréthane, mis en cause dans la crise des « *Implant Files* ». Cette décision, suivie partiellement par le Canada, le 28 mai 2019, et par les États-Unis, le 24 juillet 2019, illustre, malgré certaines lacunes de son système de surveillance, un début de capacité d'entraînement de l'agence au niveau international. Elle a également mis en place une structure resserrée dédiée au pilotage des situations de crise et engagé la modernisation de ses modes de communication vis-à-vis des prescripteurs et des patients, mais dans ce domaine, elle n'est pas encore parvenue au terme de ses travaux.

En troisième lieu, le législateur avait décidé en 2011, et à nouveau en 2016, de renforcer les exigences en matière de déontologie de l'expertise sanitaire ainsi que les contrôles associés, afin de mieux prévenir les conflits d'intérêt. À cet égard, la Cour a constaté, malgré les progrès réalisés dans le contrôle des déclarations publiques d'intérêt des experts, des anomalies exposant les experts à des risques pénaux et l'agence à un risque de réputation élevé.

Huit ans après la crise du Mediator®, les efforts réels engagés par l'ANSM, encore récents et fragiles, méritent d'être accélérés pour lever définitivement certaines réserves qui pourraient s'attacher à son action.

Pour consolider la confiance dans son action, l'agence doit être donc fortement encouragée par ses autorités de tutelle, non seulement à poursuivre son effort de transparence et d'ouverture vis-à-vis de son environnement (représentants de patients, de professionnels de santé, d'industriels, voire une partie de l'opinion publique), mais aussi à clarifier son organisation et à renforcer ses contrôles dans les domaines de la prévention des conflits d'intérêt.

Recommandations¹⁵

Recommandations relatives à la gouvernance de l'ANSM :

1. (Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation) : Resserrer la composition du Conseil d'administration, renouveler le Conseil scientifique et recentrer son rôle sur l'appui à la définition de la stratégie scientifique de l'ANSM.
2. (ANSM) : Renforcer et systématiser les contrôles visant à prévenir les conflits d'intérêt et repositionner l'audit interne en contrôle de troisième niveau indépendant placé sous l'autorité directe du directeur général.

Recommandations relatives à la gestion et aux finances de l'ANSM :

3. (Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'Action et des comptes publics, ANSM) : Dans le cadre du transfert, prévu par le Gouvernement, du financement de l'ANSM vers l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM), prévoir une trajectoire pluriannuelle des moyens de l'ANSM corrélée avec les priorités stratégiques de l'agence, définies dans le contrat d'objectifs et de performance (COP) de l'agence.
4. (Ministère des solidarités et de la santé, ANSM) : Développer une gestion prévisionnelle des emplois et des compétences (GPEC) et prévoir, en lien avec les autres agences, une politique d'attractivité pour les compétences rares d'expertise, de manière à sécuriser la mission d'autorisation (essais cliniques et AMM) et la stratégie européenne de l'agence.
5. (ANSM) : Mener à leur terme l'ensemble des projets structurants programmés, nécessaires à la remise à niveau du système d'informations au cours de la durée de l'actuel schéma directeur des systèmes d'information et de la donnée (SDSI-D).
9. (Ministère des solidarités et de la santé, ANSM) : Étoffer les moyens des centres régionaux de matériovigilance, de manière à concentrer les moyens de l'ANSM sur les signalements à enjeux (« cas [jugés] marquants »).

Recommandations relatives aux missions de l'ANSM et à ses conditions d'exercice :

6. (Ministère des solidarités et de la santé) : Définir une organisation cible autour d'un nombre significativement réduit de comités de protection des personnes (CPP).
7. (Ministère des solidarités et de la santé, ANSM, HAS, INCa) : Renforcer la sécurité des médicaments prescrits hors AMM en élaborant et en diffusant, en lien avec la Haute Autorité de santé (HAS) et l'Institut national du cancer (INCa), des fiches de bon usage auprès des professionnels de santé sur la base des travaux du GIS Epi-Phare, dont les moyens devront être renforcés.

¹⁵ Les recommandations sont classées ici selon trois thèmes. Leur numérotation correspond à leur ordre d'apparition dans le rapport.

8. (Ministère des solidarités et de la santé, ANSM) : En l'état actuel de la réglementation européenne, renforcer le contrôle des dispositifs médicaux en étendant, pour les établissements et les professionnels de la santé, l'obligation d'enregistrement et de conservation de l'identifiant unique aux dispositifs médicaux à potentiel de risque élevé (« classe IIb »).

Introduction

Établissement public administratif de l'État placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé, l'ANSM a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé, à la suite de la crise du Mediator®. Elle s'est substituée le 1^{er} mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps), dont elle a repris les missions, droits et obligations, tout en étant dotée de responsabilités nouvelles et de pouvoirs renforcés. Elle a pour principales missions (art. L. 5311-1 du code de la santé publique – CSP) :

- l'évaluation, en continu, des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme ;
- la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais cliniques initiaux jusqu'à la surveillance, après autorisation de mise sur le marché.

L'évaluation, en continu, des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme

À ce titre, ses principales actions portent sur l'octroi, le retrait ou la suspension des autorisations de mise sur le marché (AMM) et des autorisations d'essais cliniques (EC) des médicaments. Elle prépare ou délivre les AMM dans le cadre de procédures communautaires très intégrées¹⁶ (pour les médicaments innovants qui concentrent les principaux enjeux de sécurité sanitaire, sous l'autorité de l'Agence européenne du médicament et pour les autres médicaments, de façon mutualisée et concertée avec les 27 autres agences nationales) et d'une procédure nationale, devenue très résiduelle.

L'agence dispose par ailleurs de deux outils spécifiques à la France, créés dans un objectif d'équité et de sécurité dans l'accès à l'innovation thérapeutique : elle délivre des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) d'un médicament, nominatives ou de cohorte (art. L. 5121-12 du code de la santé publique) instituées par la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 relative à la pharmacie et au médicament, et émet des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) (art. L. 5121-12-1 du code de la santé publique) instituées par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011.

La sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais cliniques initiaux jusqu'à la surveillance, après autorisation de mise sur le marché

À ce titre, l'ANSM met en œuvre des systèmes de vigilance (exceptée la biovigilance, de la compétence de l'Agence de la biomédecine – ABM) et dispose de prérogatives étendues d'inspection (art. L. 5313-1 à L. 5313-4 du code de la santé publique) et de contrôle. Elle peut prononcer des sanctions financières assorties d'astreintes (art. L. 5312-4-1 du code de la santé publique). Son directeur général peut proposer au ministre en charge de la santé les mesures de police sanitaire nécessaires pour sauvegarder la santé des populations (art. L. 5311-1 du code de la santé publique).

¹⁶ Il s'agit des procédures décentralisée (demande dans plusieurs États), de reconnaissance mutuelle (obtention d'une AMM identique à partir d'une demande dans un État membre de référence) et enfin de la procédure centralisée, gérée par l'EMA, pour laquelle la France peut être désignée comme rapporteur auprès du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) – cf. règlement CE n° 726/2004 du 31 mars 2004.

L'ANSM est également responsable du contrôle de la publicité des produits de santé et de la lutte contre les ruptures de stocks des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, conformément à la définition issue de la loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016¹⁷.

Les compétences de l'ANSM s'étendent aux médicaments, aux produits biologiques (y compris les produits sanguins labiles et les produits issus du corps humain), aux dispositifs médicaux (y compris les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et les logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation), ainsi qu'aux produits cosmétiques et de tatouage.

En 2018, l'ANSM disposait d'un budget de 126,3 M€¹⁸, financé à 92 % par une subvention pour charge de service public provenant du programme 204 « Prévention, sécurité sanitaire et offre de soins » (116,6 M€) et complété par la rétrocession par l'Agence européenne du médicament d'une partie des redevances qu'elle perçoit en échange des prestations de l'ANSM (9,7 M€, soit 8 %). Elle bénéficiait d'un plafond d'emplois de 935 effectifs en équivalent temps plein (ETP) complété par 19,3 ETP hors plafond.

L'agence est présente dans trois implantations immobilières : le siège situé à Saint-Denis dont elle est propriétaire, une implantation à Vendargues (Hérault), acquise en 2018 au prix de 2,8 M€, et un laboratoire, situé à Lyon, qui doit être transféré, d'ici 2023, sur un site qui sera partagé en location avec l'Agence nationale de sécurité de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

Ce contrôle, réalisé à la demande de la commission des Affaires sociales du Sénat dans le cadre de la mission d'assistance de la Cour des comptes prévue par l'article LO 132-3-1 du code des juridictions financières, intervient dans un contexte de forte attention portée à l'ANSM, à la suite de plusieurs crises sanitaires¹⁹, mais aussi dans un contexte européen en mouvement, marqué par la concurrence entre les agences de sécurité sanitaire des États membres de l'Union, exacerbée par la sortie prochaine du Royaume-Uni de l'UE.

Ce rapport, qui ne s'inscrit pas dans les suites immédiates d'une crise, examine dans un premier chapitre l'évolution des missions, du financement et des moyens juridiques, humains et financiers qui sont attribués à l'ANSM par les pouvoirs publics. Dans un deuxième chapitre, il évalue l'efficacité de l'action de l'ANSM dans le cadre de sa mission d'autorisation, au regard de la double exigence de sécurité et d'accès à l'innovation. Dans un troisième chapitre, il évalue l'efficacité de sa mission de vigilance et de surveillance.

Il formule des recommandations visant à améliorer l'efficacité de la gestion de l'ANSM et à rehausser son positionnement européen. Pour cela, il tient compte d'éléments de comparaison internationale (cf. annexe n° 2) et du niveau de mise en œuvre, par l'ANSM et sa tutelle, des recommandations formulées par la Cour lors de son précédent contrôle²⁰.

¹⁷ Cf. annexe n° 11.

¹⁸ Budget initial pour 2018.

¹⁹ Cf. annexe n° 6.

²⁰ Deux ans après la création de l'agence, la Cour avait recommandé une clarification de l'organisation « matricielle » des services, une plus grande réactivité de la surveillance des produits, une meilleure priorisation des missions, la remise à niveau du système d'information et le renforcement de la gestion des conflits d'intérêts.

Chapitre I

Les missions, les moyens et la gouvernance

de l'ANSM : une agence née d'une crise,

à conforter dans l'exercice de ses missions

Depuis que l'ANSM a été créée, à l'issue de la crise du Mediator®, son fonctionnement est parvenu à maturité. L'agence a toutefois rencontré des difficultés liées à la récurrence de nouvelles crises et à la nécessité de réformer son organisation dans un contexte de ressources très contraintes. Elles se sont accompagnées d'une situation financière dégradée entre 2016 et 2017, rétablie depuis, et d'un climat social tendu.

Cette partie examine successivement l'évolution des missions et de l'activité de l'ANSM, eu égard aux défis croissants auxquels elle est confrontée ; celle de ses moyens budgétaires et financiers, dont la programmation s'est avérée inadaptée aux besoins de l'agence, mais aussi humains et informatiques ; enfin, la manière dont ces exigences croissantes dans un contexte de moyens contraints se sont traduites dans l'organisation de l'agence et dans sa gouvernance, c'est-à-dire dans le fonctionnement de ses instances dirigeantes et de contrôle.

I - Les missions de l'ANSM : face à des exigences toujours croissantes de sécurité sanitaire, un pilotage de l'activité encore insuffisamment mature

L'ANSM a pour missions principales d'assurer la sécurité sanitaire des produits de santé tout au long de leur cycle de vie et l'accès rapide des usagers à l'innovation. La succession des crises et des exigences sociales croissantes ont conduit les pouvoirs publics à relever régulièrement les exigences associées à ces missions. Désormais, l'ouverture de l'ANSM à son environnement et la gestion des situations de crise sont intégrées comme objectifs à part entière de la stratégie de l'agence, définie dans le cadre de son contrat d'objectifs et de performance (COP).

Pour répondre à ces objectifs multiples, l'ANSM a adopté des programmes de travail qui déclinent les orientations du COP et a mis en place de nombreux dispositifs visant à piloter l'activité de l'agence, en lien avec ces priorités stratégiques.

A - Les missions de l'ANSM : des exigences toujours croissantes, en réponse à des situations de crise sanitaire

Les missions de l'ANSM comprennent depuis 1998 l'ensemble des procédures d'autorisation, de vigilance, d'inspection et de contrôle relatives aux produits de santé à usage humain. La survenue de crises et les exigences sociales croissantes en matière de sécurité sanitaire ont conduit les pouvoirs publics à relever les exigences associées à cette mission voire, dans certains cas, à étendre les missions de l'ANSM.

1 - Une agence née d'une succession de crises

La création de l'ANSM est le résultat d'un processus historique, rythmé par les réponses successives données par les pouvoirs publics à de graves crises sanitaires.

En 1993, la crise du « sang contaminé » a conduit les pouvoirs publics à mettre en place deux agences : l'une compétente pour les produits issus du sang (Établissement français du sang) et l'autre en charge des médicaments (Agence du médicament). Cinq ans plus tard, en 1998, survient une autre crise qui n'était pas directement liée aux produits de santé, celle de la « vache folle ». L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et des produits de santé (Afssaps) succède alors à l'Agence du médicament, à côté de deux agences qui seront à l'origine de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

La crise du Mediator® survenue en 2011 a conduit à refonder l'agence une seconde fois. L'ANSM, dont les pouvoirs de contrôle et la gestion des conflits d'intérêts sont renforcés, a succédé à l'Afssaps le 1^{er} mars 2012.

2 - Des missions régulièrement renforcées et des obligations nouvelles

Dès 1998, le périmètre de l'Agence du médicament était étendu à la vigilance et à la surveillance de l'ensemble des produits de santé à usage humain, y compris les dispositifs médicaux, et des produits cosmétiques et de tatouage.

Le périmètre d'intervention de l'agence en matière de dispositifs médicaux, déjà soumis à une activité croissante sous l'effet de l'augmentation régulière du nombre de signalements de matériovigilance (cf. chapitre III), a été élargi à partir de 2011 au contrôle des logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation, à la suite de la reconnaissance du statut de dispositifs médicaux de ces derniers²¹.

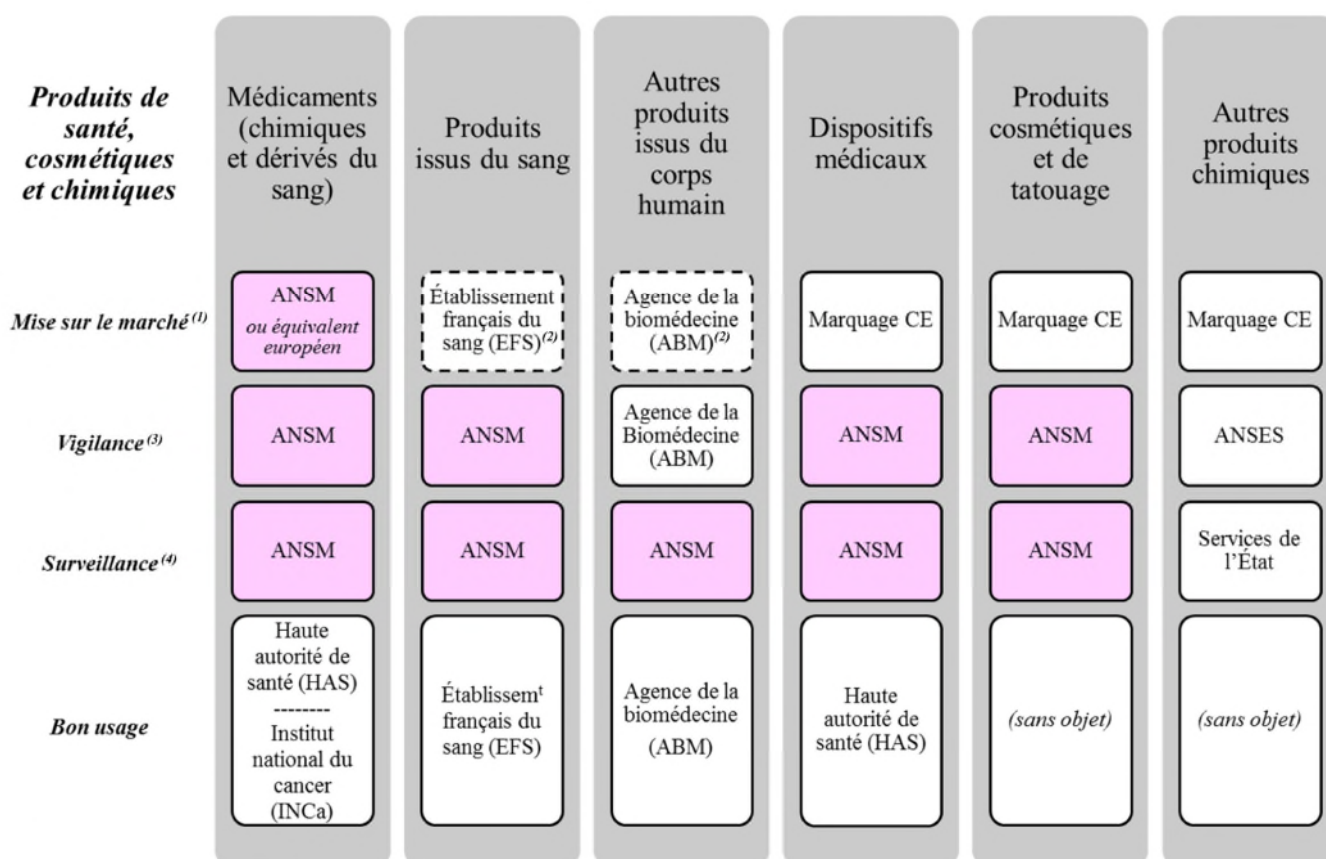
La loi de 2011 a relevé les exigences du contrôle par l'ANSM de la publicité des produits de santé, en mettant en place le contrôle *a priori* dans ce domaine (mission qui mobilise environ 15 évaluateurs) et rehaussé le niveau d'exigence de la gestion des liens d'intérêts dans le champ de l'expertise sanitaire (mission qui mobilise trois ETP). Enfin, elle a ajouté aux compétences d'autorisation de l'ANSM l'octroi des recommandations temporaires d'utilisation (RTU), qui ont donné lieu depuis lors à 25 décisions seulement.

²¹ Il devrait également être élargi, à partir de l'entrée en vigueur en 2020 du règlement européen 2017/745 du 7 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, à la vigilance de produits de « l'annexe XVI » qui, sans constituer des produits de santé, sont soumis à des obligations similaires en raison de leur usage humain : appareils de liposuction, épilation, etc.

La loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016 a confié de nouvelles missions à l'ANSM, en particulier l'évaluation « méthodologique » des essais cliniques des dispositifs médicaux et des médicaments, prévue à partir de 2020. Simultanément, les pouvoirs publics ont renforcé les exigences associées à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur – compétence indispensable mais plus éloignée du cœur de métier de l'ANSM.

En revanche, la loi de 2016 a transféré la vigilance des produits issus du corps humain (biovigilance) à l'Agence de la biomédecine (ABM), dans le but d'assurer la continuité de cette vigilance avec l'activité de production et de gestion de ces produits. Ce transfert a donné lieu au redéploiement d'environ un effectif en équivalent temps-plein (ETP) seulement.

Schéma n° 1 : organisation actuelle des agences et autorités sanitaires nationales en matière de produits de santé, cosmétiques et de tatouage



⁽¹⁾ La mise sur le marché ne fait pas l'objet d'une autorisation en-dehors des médicaments chimiques ou dérivés du sang.

⁽²⁾ L'EFS assure l'encadrement de la collecte et la distribution des produits sanguins labiles tandis que l'ABM est chargée de l'encadrement des préleveurs des autres produits issus du corps humain.

⁽³⁾ La vigilance désigne la mission de veille et de traitement des signalements d'effets indésirables.

⁽⁴⁾ La surveillance désigne les missions de contrôle de marché qui peuvent comprendre des inspections et/ou des contrôles en laboratoire.

La mission de veille et d'alerte de l'état de santé de la population est assurée par l'Agence nationale de santé publique (Santé Publique France), non représentée sur le schéma.

3 - Une agence confrontée à l'exigence d'une réactivité accrue

Depuis sa création devenue effective le 1^{er} mars 2012, l'ANSM a été confrontée à des crises aux causes multiples et complexes. Ces crises, fortement médiatisées, avaient parfois un lien direct avec une décision ou une recommandation de l'agence (Baclofène®²², Levothyrox®²³) ou avec des prescriptions hors des indications prévues dans leur autorisation de mise sur le marché (Diane 35®²⁴). L'agence s'est alors trouvée en situation de gestion de crise, notamment au cours de l'épisode du Levothyrox®, qui a donné lieu à une communication spécifique et à la création de numéros verts.

Face à ces épisodes, l'agence s'est progressivement montrée plus réactive, comme l'illustre sa décision récente du 4 avril 2019 de retirer, par mesure de précaution, tous les implants mammaires macro-texturés et implants à surface recouverte de polyuréthane – décision suivie partiellement par le Canada le 28 mai 2019 et par les États-Unis le 24 juillet 2019.

La gestion de ces crises successives représente une activité supplémentaire et mobilise, outre les effectifs des réseaux locaux de pharmacovigilance et de matériovigilance, au minimum six effectifs en équivalent temps-plein (ETP) de l'agence²⁵. L'ANSM a également engagé des efforts de transparence et d'ouverture, qui constituent un objectif à part entière de sa stratégie.

B - L'activité de l'ANSM : une connaissance encore imparfaite des coûts, des dispositifs de pilotage trop nombreux

Face au renforcement de ses missions et dans un contexte de contraction de ses moyens, la direction générale actuelle de l'agence a fait le choix, dans la continuité des directions générales précédentes et avec le soutien des tutelles, de concentrer les ressources sur les missions essentielles : l'activité d'autorisation (essais cliniques, AMM) et les vigilances, qui concourent directement à la sécurité des usagers.

Pour guider l'activité de l'agence en adéquation avec ses priorités, les directions générales successives ont mis en œuvre des dispositifs de pilotage nombreux, parfois complémentaires et souvent redondants (transformation de l'agence, pilotage de la qualité, pilotage de la performance).

²² Relaxant musculaire, autorisé en France depuis 1974 progressivement détourné à partir des années 2000 pour traiter l'alcoolisme. En mars 2014, l'ANSM décide d'octroyer une recommandation temporaire d'utilisation (RTU), valable pour trois ans, pour les patients alcooliques. Diverses études finissent par démontrer des risques liés à un tel usage, conduisant l'ANSM à diviser par trois la dose maximale pouvant être administrée pour traiter l'alcoolisme (80 mg par jour), décision contestée devant les tribunaux, jusqu'ici sans succès.

²³ Début 2017, le laboratoire allemand Merck, qui commercialise le Levothyrox, prescrit notamment en cas d'hypothyroïdie ou d'ablation de la thyroïde, a changé sa formule à la demande de l'ANSM. Cette nouvelle formule aurait généré, chez de nombreux patients, des effets secondaires, à hauteur de 31 411 signalements sur le portail unique de signalement des événements sanitaires indésirables de l'ANSM (site signalement.social-sante.gouv.fr).

²⁴ Initialement conçu comme un traitement contre l'acné, le Diane 35® a surtout été utilisé comme un contraceptif. À l'origine de sept cas de décès (toutes causes confondues) en France.

²⁵ Effectifs du Centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (CASAR – six ETP), auxquels doivent s'ajouter une part des effectifs de la direction de la communication (25 ETP).

1 - La stratégie de l'agence : une priorité donnée aux activités d'autorisation et de vigilance

L'activité de l'ANSM peut se résumer par ses principales procédures : élaboration des autorisations de mise sur le marché des médicaments (AMM), des essais cliniques (EC), des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et des recommandations temporaires d'utilisation (RTU), mise en œuvre des vigilances (pharmacovigilance, matériovigilance et réactovigilance, hémovigilance, produits cosmétiques), surveillance et contrôle, contrôle de la publicité.

Les contrats d'objectifs et de performance (COP), qui lient l'agence et ses tutelles, confirment la priorité donnée aux missions de sécurité sanitaire des usagers. Les programmes annuels de travail de l'agence, qui en sont la traduction, attestent également cette orientation assumée de l'agence vers la gestion hiérarchisée du risque sanitaire.

Le contrat d'objectifs et de performance (COP) de l'ANSM

Le COP qui lie l'agence à l'État fait office de feuille de route pluriannuelle, dont découlent les programmes de travail de l'agence. Au cours de la période 2015-2018, le premier COP de l'agence comprenait quatre axes stratégiques.

Le bilan de ce COP apparaît en demi-teinte. Si l'agence a rempli les objectifs relatifs à son « cœur de métier » (axe 1), ses résultats n'ont pas progressé dans le domaine de l'accès à aux produits de santé (axe 2), se sont dégradés pour son ouverture aux parties prenantes (axe 3), et s'avèrent impossibles à interpréter s'agissant de l'efficacité de sa gestion (axe 4), en raison de la faible pertinence des indicateurs utilisés et des circonstances particulières ayant pu affecter leur mesure (par exemple, la perturbation transitoire de l'activité et les dépenses imprévues occasionnées par la crise du Levothyrox®).

Tableau n° 1 : performance atteinte par l'ANSM pour les grands axes du COP (2015-2018)

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Axe n° 1 – Garantir un haut niveau de sécurité sanitaire de tous les produits de santé tout au long de leur cycle de vie | 100 % | 96 % | 96 % | 100 % |
| Axe n° 2 – Favoriser un accès rapide, encadré et large à l'ensemble des produits de santé | 80 % | 70 % | 90 % | 80 % |
| Axe n° 3 – Consolider les liens de l'ANSM avec les parties prenantes et améliorer leurs implications | 100 % | 67 % | 67 % | 83 % |
| Axe n° 4 – Renforcer l'efficacité de l'ANSM et poursuivre sa modernisation | 56 % | 75 % | 63 % | 75 % |
| Bilan COP | 84 % | 82 % | 82 % | 88 % |

Source : Cour des comptes d'après données ANSM

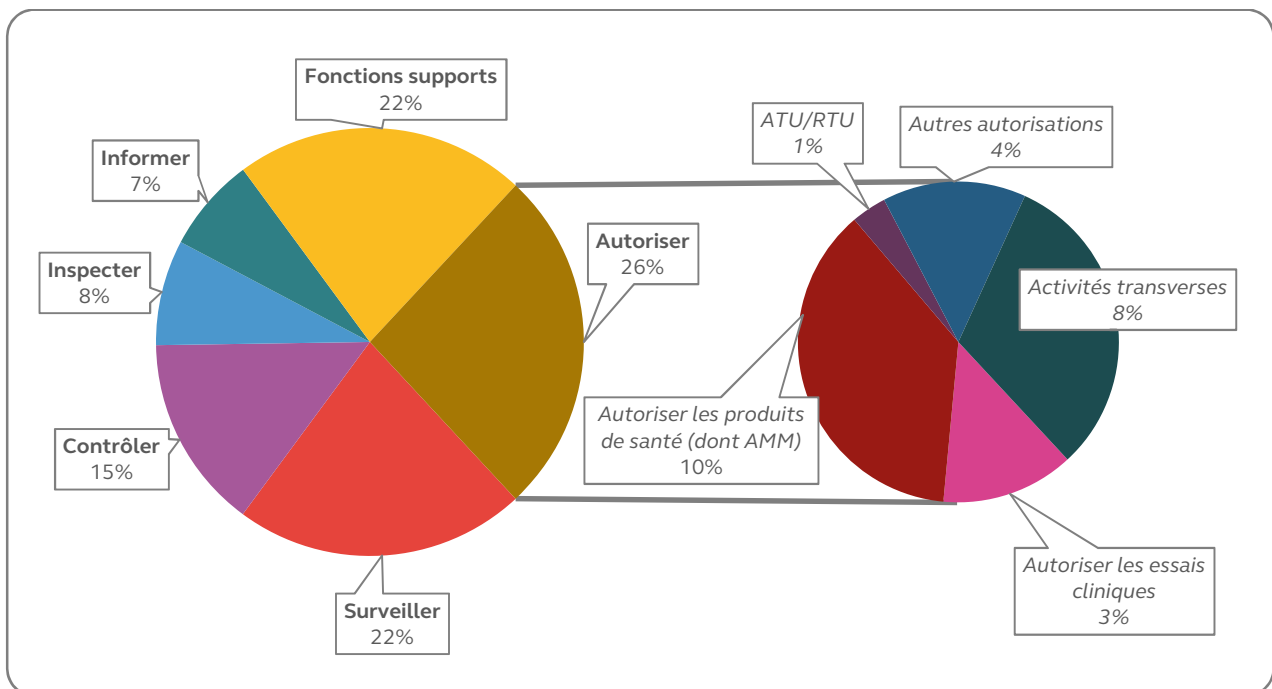
Un bilan détaillé du contrat d'objectifs et de performance pour 2015-2018 figure en annexe n° 4.

Les nouvelles orientations du COP 2019-2023, signé en mai 2019, traduisent la volonté de l'agence et de sa tutelle²⁶ de structurer le pilotage de l'agence, de « médicaliser » son action et de renforcer son orientation européenne.

Le nouveau COP est ainsi structuré autour de la thématique nouvelle de l'ouverture aux parties prenantes (axe n° 1), de la « gestion des risques » (axe n° 2), qui constitue un élargissement et un rehaussement de l'ambition d'un « haut niveau de sécurité sanitaire », du positionnement européen de l'agence (axe n° 3), qui inclut explicitement l'accès précoce des patients français à l'innovation, et, enfin, de la modernisation de l'agence (axe n° 4).

La priorité donnée à la sécurité sanitaire et à l'accès aux produits de santé se traduit dans les choix d'allocation des ressources de l'agence. Selon le référentiel en vigueur en 2019, l'ANSM consacrerait 27 % de ses moyens financiers et humains à sa mission d'autorisation (autorisations de mise sur le marché, d'essais cliniques, autorisations et recommandations temporaires d'utilisation), 45 % à sa mission de sécurité sanitaire après mise sur le marché (dont 22 % à la surveillance, 15 % au contrôle et 8 % à l'inspection), 7 % à l'information et à la communication (y compris l'exploitation et le maintien des bases de données) et, enfin, 21 % aux dépenses de structure.

Graphique n° 3 : allocation des moyens de l'agence par orientation stratégique du COP (2016-2018)



Source : Cour des comptes d'après données ANSM

²⁶ La préparation du COP 2019-2023 a associé l'ensemble des parties prenantes (administrateurs, représentants des patients, des professionnels et des industries de santé) en présence de l'IGAS.

En termes d'effectifs, l'agence consacrait 35 % de ses moyens humains aux activités d'autorisation et 8,6 % aux activités de vigilance en 2018. 26 % des effectifs sont consacrés aux activités d'inspection (sur les sites de fabricants) et de contrôle (en laboratoire), activités qui participent de manière complémentaire à la sécurité des patients, pour lesquelles l'ANSM souhaite conserver une position de référence en Europe²⁷. Les effectifs consacrés aux contrôles en laboratoires ont cependant décliné de 24 % depuis 2014.

À cet égard, l'ANSM présente une situation atypique en Europe. L'agence française consacre à son activité d'autorisation (autorisation de mise sur le marché et essais cliniques) une part de ses effectifs (35 %) significativement plus faible que ses voisins (47 % en Allemagne et 44 % en Espagne). Cette situation s'explique au moins partiellement par une allocation des moyens à l'inspection et au contrôle plus importante en France (26 %).

Si l'activité « produite » par l'ANSM n'est pas actuellement suivie à travers un indicateur synthétique, certaines tendances, hétérogènes entre les secteurs, sont à l'œuvre.

Le volume de l'activité d'autorisations connaît une érosion²⁸, qui est en partie la marque d'une perte d'attractivité au niveau européen, que la stratégie européenne de l'agence vise à infléchir depuis 2015 (cf. chapitre II). À l'inverse, la forte hausse des signalements de pharmacovigilance et de matériovigilance traités par l'ANSM (respectivement +79 % et +16 %) signale l'importance croissante prise par l'activité de vigilance.

Par contraste, les activités d'inspection et de contrôle²⁹ connaissent une décroissance de leurs volumes d'activités (respectivement -4 % et -11 %). Cette évolution traduit la difficulté pour l'ANSM, dans le cadre de son modèle de financement actuel, à répondre à l'enjeu de la croissance des demandes d'autorisations de mise sur le marché européennes et d'autorisations d'essais cliniques, tout en confirmant sa place comme acteur référent de l'inspection et des contrôles en laboratoire.

2 - Le déploiement de la comptabilité analytique : un retard excessif à combler

Pour piloter ses ressources et les allouer à ses missions, l'ANSM souffre d'un premier handicap : une connaissance imparfaite de la ventilation de ses moyens (en budget et en ETP) entre ces différentes activités, faute de comptabilité analytique stabilisée.

L'absence de comptabilité analytique stabilisée était déjà regrettée par la Cour en 2014, et à nouveau par l'Inspection générale des Affaires sociales (IGAS) en 2015, s'agissant des projets informatiques.

En la matière, l'ANSM a progressé à tâtons. Jusqu'en 2016, l'agence recensait l'allocation de ses ressources à travers un référentiel complexe de 69 activités, sans disposer d'un outil fiable et harmonisé. À partir de 2016, elle a fait le choix de présenter ses dépenses par grandes « orientations stratégiques » du contrat d'objectifs et de performance 2015-2018, mais cette méthode présentait des faiblesses (ventilation des dépenses de personnel, hétérogénéité des unités d'œuvre utilisées) et ne reflétait qu'imparfaitement la fonction de production de l'agence.

²⁷ 24,9% des effectifs sont consacrés aux fonctions support et 5,1 % aux autres fonctions (dont la recherche).

²⁸ Alors que le nombre d'AMM traitées au niveau européen (par les agences membres de l'EMA) a crû de 68 % entre 2018 et 2013, le nombre d'AMM délivrées par la France (toutes procédures confondues) a décliné de 49 % sur la même période. Les autres autorisations (ATU et essais cliniques sur produits de santé) accusent également une baisse (respectivement, de 20 % et 27 %).

²⁹ Pour les contrôles, en y incluant l'activité de libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang.

À partir de 2018, l'ANSM s'est à nouveau engagée dans la définition d'un nouveau référentiel d'activités regroupées par grands processus (Surveiller/ Contrôler/ Autoriser/ Informer/ Support), plus proche de ses grandes familles de métiers.

La connaissance de l'allocation des moyens au sein de l'ANSM est un prérequis indispensable pour renforcer la justesse des décisions budgétaires de l'État et des décisions de gestion de la direction générale.

L'accélération, l'achèvement et le déploiement de la comptabilité analytique doivent intervenir au cours de la première moitié de la période couverte par le prochain contrat d'objectifs et de performance 2019-2023, afin d'assurer la lisibilité de son activité et de sa performance.

3 - Des dispositifs de pilotage trop nombreux à rationaliser

Afin de moderniser sa gestion, l'ANSM a développé plusieurs dispositifs de pilotage, tous suivis et mis en œuvre par la mission de pilotage et de contrôle interne³⁰ :

- le suivi de la performance au titre des objectifs du contrat d'objectifs et de performance, y compris les objectifs de délai de certaines autorisations ;
- depuis 2015, l'élaboration et le suivi des « portefeuilles de projets prioritaires », qui incluent tous un volet de transformation informatique ;
- depuis 2016, le programme de transformation de l'agence, développé dans un effort de renforcement de l'efficacité économique de l'agence ;
- depuis 2017, le déploiement du système de management par la qualité, avec pour objectif la certification ISO 9001 des processus de gestion du risque (surveillance, inspection-contrôle, gestion des crises)³¹.

Enfin, l'activité de l'ANSM est également encadrée par des schémas directeurs (du système d'information, des ressources humaines, schéma pluriannuel immobilier), encore trop souvent en décalage avec le calendrier et les priorités du contrat d'objectifs et de performance³² et dépourvus de trajectoire budgétaire.

Ces différentes approches ont chacune contribué à la modernisation de l'agence, notamment en améliorant la connaissance des besoins et ressources de l'agence ou en contribuant à la diffusion d'une « culture de la qualité ».

Toutefois, cet enchevêtrement de dispositifs conduit à des mécanismes de pilotage et de suivi très denses et, à terme, chronophages pour l'agence.

³⁰ Créée en 2015, la MPCCI concentre, outre des missions de cabinet, des fonctions de pilotage, de management de la qualité, de contrôle et d'audit internes, et de maîtrise d'ouvrage stratégique ; elle est également chargée de piloter les projets de transformation de l'agence.

³¹ Cet objectif a été atteint en janvier 2019. L'ANSM prévoit d'étendre le périmètre de la certification à l'ensemble de son activité (en particulier les activités d'autorisation) à partir de 2019.

³² Le nouveau schéma directeur des systèmes d'information et de la donnée (SDSI-D) est aligné depuis 2019 sur les priorités du COP.

II - Les moyens de l'ANSM : des ressources insuffisamment adaptées à l'évolution des missions de l'agence

Le financement de l'agence est principalement assis, à la différence de ce qui est le cas dans les autres pays européens, sur une subvention de l'État, et dans une moindre mesure, sur des ressources propres issues de l'activité européenne de l'agence, encore limitées. Ce modèle de financement, issu de la réforme du 29 décembre 2011, a mis fin à la perception par l'ANSM des taxes et redevances acquittées par les laboratoires pharmaceutiques et les fabricants de dispositifs médicaux. Il garantit l'indépendance de l'agence vis-à-vis des stratégies industrielles, renforcée à la suite de l'affaire Mediator®.

La trajectoire d'évolution de la subvention de l'État, soumise entre 2014 et 2018 aux aléas des arbitrages et de la régulation budgétaires, n'est apparue ni suffisamment prévisible, ni suffisamment adaptée, pour permettre à l'agence de mener à bien ses missions législatives (assurer la sécurité sanitaire des produits, permettre l'accès des usagers à l'innovation thérapeutique) et de répondre aux exigences croissantes auxquelles elle est confrontée (répondre aux crises sanitaires, développer la matériovigilance, etc.).

Outre de ses moyens financiers, l'agence dispose, pour exercer ses missions, de ressources humaines très qualifiées, dont la gestion prévisionnelle n'est cependant pas encore définie, et de systèmes d'information encore en partie obsolètes, dont la remise à niveau doit être achevée.

A - La gestion budgétaire et financière : un mode de financement inadapté, des économies à réorienter

En tant qu'opérateur de l'État, l'ANSM n'est pas liée à l'État par une trajectoire financière associée à l'atteinte des objectifs du contrat d'objectifs et de performance, à la différence des contrats d'objectifs et de gestion qui lient l'État aux branches de la sécurité sociale. Cette absence de trajectoire pluriannuelle des moyens, alors même que l'évolution du budget de l'État est prévue dans le cadre des lois de programmation, quinquennales, des finances publiques, contribue à fragiliser le pilotage des moyens de l'agence, qui ne sont pas corrélés avec l'évolution de ses missions.

La situation budgétaire et financière de l'ANSM s'est dégradée entre 2013 et 2017, sous l'effet de l'évolution erratique de la subvention de fonctionnement versée par le budget de l'État, qui constitue sa ressource majoritaire, et d'une baisse des dépenses insuffisamment rapide pour en compenser les effets.

Cette situation s'est normalisée à partir de 2018, grâce à la remise à niveau de la subvention de l'État, conditionnée toutefois au développement de l'activité européenne de l'agence. Cette amélioration a permis à l'agence de rétablir sa capacité d'autofinancement.

Des fonctions financières à renforcer

Les fonctions financières de l'ANSM (direction des affaires financières – DAF et agence comptable) ont été affectées, jusqu'en 2016, par de lourdes difficultés dans la comptabilisation de certaines recettes, notamment à la suite de la mise en place de décret n° 2012-1246 du 7 novembre 2012 relatif à la gestion budgétaire et comptable publique (« GBCP ») et du logiciel SIFAS.

Les modalités actuelles du dialogue de gestion ne permettent pas à la direction des affaires financières de se positionner en coordonnateur du dialogue de gestion. Un renforcement du positionnement de cette direction apparaît nécessaire, ainsi qu'une clarification supplémentaire des relations entre l'ordonnateur et l'agent comptable, longtemps restées confuses³³.

1 - Les recettes : un modèle de financement à réformer, pour assurer l'adéquation des moyens de l'agence à ses missions

Le modèle de financement de l'ANSM est issu de la réforme de 2012, qui a coupé les liens financiers entre l'agence et les industries des produits de santé et supprimé l'ensemble des taxes et redevances qu'elles acquittaient, désormais perçues par l'État au profit de la Caisse nationale d'assurance maladie. Si l'indépendance financière de l'ANSM à l'égard du secteur est maintenant assurée, elle a été remplacée par une dépendance accrue au budget de l'État, qui n'est pas sans impact sur l'évolution de son activité.

L'ANSM : une agence sanitaire atypique en Europe

La Cour a interrogé les homologues de l'ANSM chez ses principaux partenaires (Allemagne, Espagne, Royaume-Uni, Belgique, Pays-Bas), afin de caractériser la situation de l'agence française en termes de missions, de moyens et d'organisation (cf. annexe n° 2).

En dépit de différences qui tiennent à la construction politique des États et aux périmètres variables des agences, une comparaison est possible.

L'agence française s'avère singulière sur plusieurs plans. Certes, son budget apparaît entre 23 % et 26 % plus élevé que celui des agences allemande, espagnole ou belge, toutefois d'importantes différences de périmètre limitent la portée de cette comparaison. À missions comparables (autorisation et vigilance), elle dispose en revanche de moindres effectifs que l'agence britannique (359 effectifs en moins) et les deux agences allemandes.

En outre, elle est la seule à avoir organisé ses services selon une structure « matricielle ».

Enfin, elle se distingue par son mode de financement, qui repose presque exclusivement sur une subvention de l'État, cette dernière étant minoritaire partout ailleurs. Le niveau de ses recettes issues de l'activité européenne est faible, en particulier par rapport aux Pays-Bas et à l'Espagne.

³³ La dernière convention entre l'ordonnateur et l'agent comptable de l'ANSM, qui prévoyait la tacite reconduction annuelle, datait du 1^{er} janvier 2004 et n'avait jamais été actualisée. Une nouvelle convention, qui confère à l'agent comptable des fonctions de chef des services financiers comme le permet l'article 188 du décret GBCP, n'a été rédigée que tardivement, le 10 octobre 2018. Sa rédaction actuelle apparaît ambiguë s'agissant de l'ordonnancement par le comptable de certaines dépenses sans engagement préalable.

a) Une dépendance forte à l'égard de la subvention pour charge de service public (SCSP)

Le financement de l'agence repose, à 92 %, sur une subvention pour charge de service public (SCSP), dépourvue de tout lien avec son activité, et, pour le solde, sur des ressources propres dont le montant est resté limité au cours de la période. Il s'agit d'une exception en Europe, où les agences comparables sont majoritairement financées par des taxes et redevances acquittées par l'industrie (cf. annexe n° 2).

Tableau n° 2 : évolution des recettes perçues³⁴ par l'ANSM (2013-2018)

| (M€) | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | Évol. 2018/2013 |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------------|
| Subvention pour charge de service public | 116,4 | 103,2 | 113,2 | 111,8 | 109,8 | 116,6 | +0,2 % |
| Prestations de services | 7,5 | 8,9 | 8,4 | 8,3 | 7,8 | 8,1 | +7,5 % |
| <i>Dont recettes provenant de l'Agence européenne du médicament</i> | 7,3 | 8,6 | 8,2 | 8,1 | 7,6 | 7,8 | +6,2 % |
| <i>Dont autres</i> | 0,2 | 0,3 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,3 | +50,1 % |
| Autres produits | 2,0 | 6,1 | 1,7 | 0,5 | 0,9 | 1,3 | -37,2 % |
| <i>Dont taxes et redevances à apurer</i> | 0,6 | 4,9 | 0,8 | - | - | - | -100 % |
| Total | 125,9 | 118,2 | 123,3 | 120,7 | 118,6 | 125,9 | +0,1 % |

Source : Cour des comptes d'après données comptables de l'ANSM (agence comptable)

La dépendance quasi-exclusive de l'agence aux ressources du budget de l'État, par essence contraintes, a eu pour conséquence de soumettre l'agence, entre 2014 et 2016, à une régulation budgétaire intense (« surgels »)³⁵.

À la suite de la constitution de déficits budgétaires marqués et après des demandes restées sans suite jusqu'en 2018, la direction du budget a toutefois consenti une hausse de la subvention en 2018 (+6,8 M€), rétablissant ainsi son montant à son niveau de 2013. Cette hausse a été conditionnée au développement effectif de l'activité européenne de l'agence³⁶, de nature à générer des recettes propres nouvelles.

En définitive, l'évolution de la subvention (+0,2 % entre 2013 et 2018) s'est révélée sans corrélation avec celle des missions confiées à l'agence.

Ainsi, l'activité de l'ANSM connaît des évolutions très contrastées qu'il importe d'anticiper pour répondre aux nouveaux enjeux (développement de l'activité européenne d'autorisation, renforcement de la matériovigilance notamment). L'évolution de l'activité de l'ANSM entre 2013 et 2018 montre, en effet, une difficulté à répondre aux demandes croissantes des industries de produits de santé (pour les autorisations) et au nombre croissant de signalements (pour la surveillance) par une croissance de la « production ».

³⁴ La mise en place de la comptabilité budgétaire datant de 2016, les sommes présentées correspondent, en comptabilité générale, aux produits encaissables (hors amortissements et provisions). Les données sont issues des comptes financiers de l'année n.

³⁵ Au cours de la période contrôlée (2014-2018), l'ANSM a voté, en sus des budgets initiaux, 13 budgets rectificatifs, soit entre deux et trois par an.

³⁶ À partir de 2019, l'emploi de 10 ETP hors plafond doit permettre d'affecter de nouvelles ressources (médecins et pharmaciens) à l'examen des dossiers européens les plus stratégiques et, selon le modèle développé par l'ANSM, générer des « recettes européennes » pérennes.

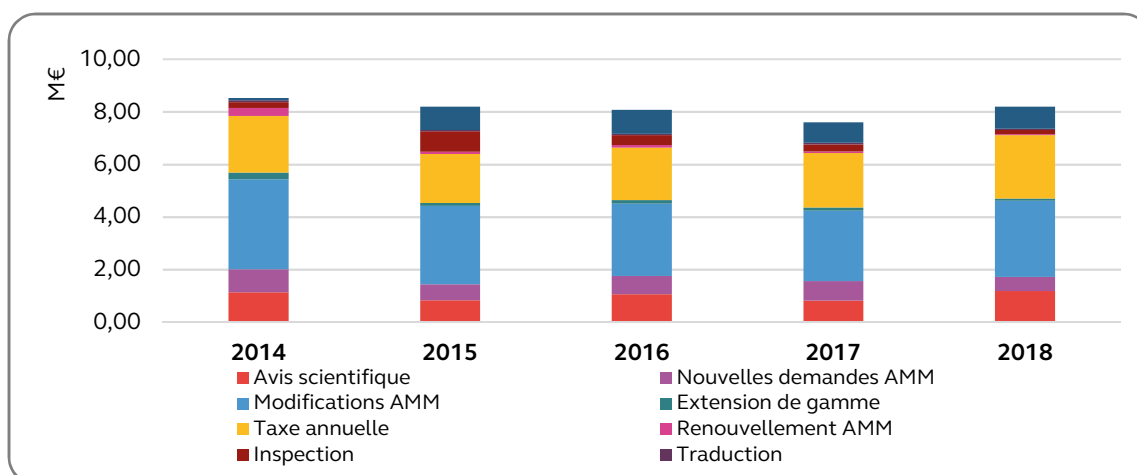
b) Des ressources propres encore insuffisantes

De 2014 à 2018, les ressources propres de l'ANSM étaient essentiellement constituées des recettes liées aux prestations de services réalisées par l'ANSM pour le compte de l'Agence européenne du médicament (EMA)³⁷. Il s'agit de rétrocessions effectuées par cette agence lorsque l'ANSM est désignée comme rapporteur ou contre-rapporteur pour l'examen d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM), pour le Comité des médicaments à usage humain ; comme rédacteur d'un avis de pharmacovigilance, pour le Comité d'évaluation du risque de pharmacovigilance ; ou encore d'un avis scientifique.

Ces « recettes européennes » ont connu une baisse marquée jusqu'en 2017, avant d'amorcer un rétablissement en 2018. Cette baisse témoigne de l'affaiblissement, jusqu'en 2017, de la position de la France pour l'attribution de dossiers de rapporteur au sein de l'EMA, en particulier pour les dossiers d'AMM, qui génèrent les ressources les plus pérennes. Les recettes nouvelles fournies par l'activité de pharmacovigilance (+0,7 M€) n'ont pas compensé la baisse des recettes liées aux nouvelles demandes, modifications et renouvellements d'AMM (-1,1 M€).

Selon les données fournies par l'ANSM³⁸, l'octroi de 10 ETP hors plafond en 2018 serait « rentable » dès 2019 et générerait, selon les scénarios de montée en charge de l'activité, entre 1,8 et 3 M€ de recettes nettes supplémentaires à horizon 2028. Les premières tendances de l'année 2019 sont, à cet égard, encourageantes³⁹.

Graphique n° 4 : évolution des recettes « EMA » par type de prestations (2014-2018)



Source : Cour des comptes d'après données de l'ANSM (agence comptable)

³⁷ Ces ressources propres ont été temporairement augmentées des reliquats d'anciennes taxes et redevances comptabilisés jusqu'en 2015. En outre, l'ANSM dispose d'autres recettes propres diverses, qui représentent des montants minimes, de l'ordre de 1,1 à 1,3 M€ en 2017 et 2018.

³⁸ Le modèle économique utilisé par l'ANSM souligne la nécessité de « panacher » des activités génératrices de recettes nettes à court terme mais peu rentables à terme (avis scientifiques) avec des activités génératrices de ressources pérennes plus importantes (délivrance et suivi de nouvelles AMM).

³⁹ Au cours des neuf premiers mois de 2019, cette catégorie de recettes s'est élevée à 6,9 M€, en hausse de 24 % par rapport aux neuf premiers mois de 2018.

*c) Des activités exercées par l'ANSM dans un cadre concurrentiel,
sans incitation financière*

L'ANSM exerce certaines activités pour lesquelles elle ne reçoit pas de rétribution financière, pour des raisons diverses, juridiques ou historiques. Ainsi, elle réalise certes des prestations pour des acteurs externes, publics ou privés, mais celles-ci sont soit non facturées (avis scientifiques, innovation), soit facturées au client par l'émission d'un titre de recette, recouvré directement par l'État, au profit de l'assurance maladie⁴⁰ (« libération » de lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang, pour 5,9 M€ en 2018).

Il en résulte, pour l'agence, une absence d'incitation à développer ces activités pourtant essentielles, à la fois pour renforcer la position de la France au sein du système européen d'agences (autorisations d'essais cliniques, avis réglementaires et scientifiques) et pour assurer la sécurité des patients (activités de contrôle en laboratoire). Si l'ANSM n'était plus en mesure de les assumer, ce rôle serait repris par d'autres opérateurs européens.

L'ANSM a proposé à sa tutelle de créer des droits et redevances qui seraient acquittés par les industriels de produits de santé pour certaines de ces prestations. Pour les seules autorisations d'essais cliniques, il pourrait en résulter, en fixant le montant des nouvelles contributions à un niveau comparable – et même inférieur⁴¹ – aux droits et redevances pratiqués dans la quasi-totalité des pays européens, entre 1,9 M€ et 3,5 M€ de nouvelles recettes, selon les calculs de la Cour⁴². Ces ressources supplémentaires pourraient contribuer à compléter la subvention pour charge de service public versée par l'État à l'ANSM, le cas échéant sur la base d'indicateurs d'activité à définir.

Enfin, à titre subsidiaire, l'agence a développé à partir de 2015 une politique de sanctions financières à l'occasion de ses inspections et contrôles, en vertu des dispositions de la loi du 29 décembre 2011. Le montant des sanctions prononcées a augmenté très substantiellement (atteignant 989 000 € en 2018) et l'ANSM compte intensifier sa politique de sanction financière à l'égard notamment des grossistes-répartiteurs.

*d) Une trajectoire de ressources à corrélérer avec les objectifs stratégiques
de l'agence*

En définitive, le modèle de financement de l'ANSM, qui emporte un risque de découplage entre le niveau de financement par subvention et l'évolution de son activité, n'apparaît pas actuellement suffisamment sécurisant pour l'agence. L'imprévisibilité qui entoure le niveau des ressources peut conduire à des effets pervers (érosion des activités d'autorisation et de contrôle). En 2017, un groupe de travail interministériel⁴³ chargé

⁴⁰ Cf. article L. 5321-3 du code de la santé publique.

⁴¹ De 600 à 3 600 € pour les essais cliniques selon leur nature (académique ou industrielle), contre 3 800 à 9 500€ en Allemagne et 114 à 4 327 € en Espagne ; de 1 500 à 8 000 € pour les avis scientifiques, contre une facturation à la charge engagée en Allemagne et en Espagne.

⁴² Sur la base du volume et de la proportion des autorisations d'essais cliniques de type académique ou industriel délivrées annuellement par l'ANSM.

⁴³ Ce groupe, piloté par la DGS, a associé, outre les services de l'ANSM, le secrétariat général des ministères sociaux, les directions de la sécurité sociale, la direction générale de l'offre de soins, la direction générale des entreprises, la direction du budget et le contrôle général économique et financier.

d'examiner les leviers de redressement financier de l'agence avait déjà conclu à la nécessité de renforcer la subvention de l'État⁴⁴.

Pour l'avenir, un pilotage pluriannuel de la subvention de fonctionnement de l'agence, davantage lié aux objectifs d'activité de l'agence, et une meilleure maîtrise des dépenses de fonctionnement courant de l'agence seront nécessaires pour permettre à l'agence de faire face aux dépenses de long terme indispensables à la pérennité de son action.

Le projet de loi de finances et le projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020, en cours d'examen par le Parlement, prévoient le transfert des financements de l'ANSM et de l'Agence nationale de santé publique (Santé Publique France) du budget général de l'État vers le sixième sous-objectif de l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM)⁴⁵, pour un montant de 269 M€. Ainsi, la trajectoire pluriannuelle de la subvention de fonctionnement de l'agence pourrait être définie, sur le modèle des conventions d'objectifs et de gestion conclues avec les branches de l'assurance maladie obligatoire, dans le cadre du contrat d'objectifs et de performance. En tout état de cause, il conviendrait d'analyser globalement les impacts possibles de ce transfert sur le pilotage infra-annuel, notamment en termes de trésorerie, sur le dialogue de gestion et sur l'évolution pluriannuelle des moyens de l'ANSM.

La trajectoire future de cette subvention devrait être liée à des objectifs d'activité, éventuellement rehaussés, qui seraient définis dans le contrat d'objectifs et de performance en cohérence avec les priorités stratégiques de l'agence (rester un acteur de référence de la sécurité sanitaire et de l'innovation en Europe, développer la surveillance des dispositifs médicaux, etc.).

Cette trajectoire pluriannuelle de la subvention devrait être définie sans préjudice du renforcement des ressources propres de l'agence, afin de continuer à l'inciter à développer son activité européenne, qui est la principale origine de cette catégorie de recettes.

2 - Les dépenses : une masse salariale stabilisée, des économies encore insuffisantes sur les frais de fonctionnement

Comme les autres agences sanitaires, l'ANSM a été mise à contribution pour participer à l'effort d'économies demandé par le Gouvernement à partir de 2013. Cette contribution a été, du fait de l'intervention de la présidente du Conseil d'administration et avec l'accord de la direction générale de la santé, moindre que celle des agences comparables, eu égard à l'importance de sa mission de sécurité sanitaire.

⁴⁴ À court terme, le groupe avait chiffré le besoin de subvention supplémentaire pour 2017 entre 8,5 M€ (sur la base des dépenses prévisionnelles) et 26 M€ (sur la base d'une compensation historique des gels).

⁴⁵ Ce sous-objectif de l'ONDAM regroupe, au sein des « autres prises en charge », des crédits de l'assurance maladie qui ne sont rattachés ni aux soins de ville, ni aux établissements de santé ou médico-sociaux.

L'évolution globale des dépenses de l'ANSM entre 2013 et 2018 (-7,9 M€, soit -6,2 %) cette participation à l'effort demandé. En 2016 et 2017, à la suite des « surgels » de crédits budgétaires réalisés en cours d'année, l'ANSM a dû exécuter des « plans d'économies », évalués à -6 M€ en 2016 et -5 M€ en 2017 (par rapport au budget initial).

Confrontée au besoin de réaliser ces économies rapidement, l'agence a principalement fait porter son effort de réduction de la dépense sur les dépenses d'investissement (reports de projets), les dépenses d'intervention et, dans une moindre mesure, sur les dépenses de fonctionnement courant (hors dépenses de personnel). Entre 2013 et 2018, les dépenses d'intervention (-5,5 M€, soit -37,3 %) et les dépenses d'investissement (-2,3 M€, soit -24,6 %) ont connu des baisses significatives, tandis que les dépenses de fonctionnement ont décliné très modérément (-0,6 M€, soit 2,6 %) et que la masse salariale est restée équilibrée (+0,5 M€, soit +0,6 %).

Tableau n° 3 : évolution des dépenses exécutées⁴⁶ de l'ANSM (2013-2018)

| <i>(CP, M€)</i> | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | Évol. 2018/2013 |
|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------------------|
| <i>Personnel</i> | 79,4 | 78,8 | 79,7 | 81,5 | 79,8 | 79,9 | +0,6 % |
| <i>Fonctionnement</i> | 24,2 | 27,2 | 26,4 | 24,7 | 22,3 | 23,6 | -2,6 % |
| <i>Intervention</i> | 14,8 | 15,0 | 11,6 | 12,5 | 10,6 | 9,3 | -37,3 % |
| <i>Investissement</i> | 9,4 | 9,3 | 10,9 | 9,1 | 6,6 | 7,1 | -24,6 % |
| Total | 127,9 | 130,2 | 128,7 | 127,8 | 119,2 | 120,0 | -6,2 % |

Source : Cour des comptes d'après données de l'ANSM (agence comptable)

a) Une stabilité de la masse salariale qui traduit aussi le déficit d'attractivité de l'agence

La masse salariale est restée quasiment stable, sous la conjonction de plusieurs effets contradictoires.

D'une part, les importantes baisses d'effectifs permanents (-56 ETP entre 2014 et 2018) ont eu un effet modérateur sur la masse salariale, toutefois tempéré à partir de 2017 par l'octroi d'une vingtaine d'ETP sous plafond⁴⁷ et l'octroi en 2018 de 10 ETP supplémentaires « hors plafond »⁴⁸. L'octroi de ces emplois non pérennes a été conditionné, sur demande de la direction du budget, au développement de l'activité européenne de l'agence et à l'augmentation des ressources propres de l'agence qui doit en résulter.

⁴⁶ La mise en place de la comptabilité budgétaire en autorisations d'engagements et crédits de paiement datant de 2016, les sommes présentées correspondent, en comptabilité générale, aux charges décaissées (hors amortissements et provisions). Les données sont issues des comptes financiers de l'année n.

⁴⁷ C'est-à-dire comptabilisés dans la limite des effectifs autorisée par la loi de finances initiale. Il s'agit du recrutement d'apprentis.

⁴⁸ C'est-à-dire des emplois temporaires accordés aux opérateurs de l'État sans être comptabilisés dans cette limite.

D'autre part, la dynamique, qui est restée élevée, des rémunérations moyennes des personnels permanents de l'ANSM, a exercé un effet haussier sur la masse salariale de l'agence. Cette dynamique s'explique, à la fois, par un glissement-vieillesse-technicité⁴⁹ très dynamique (+1,7 % par an) et par un « effet noria »⁵⁰ resté positif jusqu'en 2017.

Tableau n° 4 : évolution des rémunérations moyennes de l'ANSM (2014-2018)

| Catégories d'emploi (statut) | Rémunération moyenne (brute réelle 2014) | Rémunération moyenne (brute réelle 2015) | Rémunération moyenne (brute réelle 2016) | Rémunération moyenne (brute réelle 2017) | Rémunération moyenne (brute réelle 2018) | Évolution (2018/2014) |
|------------------------------|--|--|--|--|--|-----------------------|
| <i>Contractuels sous CDI</i> | 48 183 € | 49 028 € | 50 329 € | 51 421 € | 52 017 € | +8,0 % |
| <i>Contractuels sous CDD</i> | 59 020 € | 54 574 € | 57 991 € | 62 448 € | 53 714 € | -9,0 % |
| <i>Fonctionnaires</i> | 42 921 € | 43 274 € | 44 102 € | 44 790 € | 46 027 € | +7,2 % |

Source : ANSM

Sous l'effet de tous ces facteurs, la masse salariale de l'agence apparaît globalement stabilisée. Elle a été légèrement sous-exécutée par rapport aux prévisions initiales, particulièrement en 2018, compte tenu de la difficulté de procéder à temps aux nouveaux recrutements. Cette sous-exécution témoigne donc d'un certain manque d'attractivité de l'agence, qui pourrait se révéler être un handicap au moment où le recrutement d'experts disposant de compétences actuellement rares (par exemple, dans les aires de la pharmacocinétique, de la qualité pharmaceutique ou de la sécurité virale) devient une nécessité pour préserver le haut niveau de compétence technique de l'agence. Le recrutement d'une vingtaine d'évaluateurs spécialisés pourrait représenter *a minima* un coût d'environ 1,7 M€⁵¹.

b) Des économies concentrées sur les dépenses d'investissement et d'intervention, au détriment du long terme

Les dépenses d'intervention : des subventions à la recherche et aux réseaux de vigilance en net recul

Les dépenses d'intervention, c'est-à-dire les subventions versées à des organismes tiers en contrepartie de prestations de recherche ou de vigilance, sont la catégorie de dépenses dont la part a le plus reculé entre 2013 et 2018 (de 11,6 % à 7,8 %).

S'agissant des dépenses de recherche, l'ANSM a recentré ses crédits, dans le cadre des appels à projets de recherche et hors appel à projet, en faveur de ses thématiques prioritaires liées à la gestion du risque (par exemple, la grossesse ou la toxicologie) et à la prise en compte des enjeux sociologiques des produits de santé. Cette démarche paraît atteindre ses limites aujourd'hui : l'exécution des crédits du 6^{ème} appel à projet de recherche s'est avérée difficile en raison, d'après l'ANSM, de l'insuffisance des propositions d'études de qualité qui lui sont soumises.

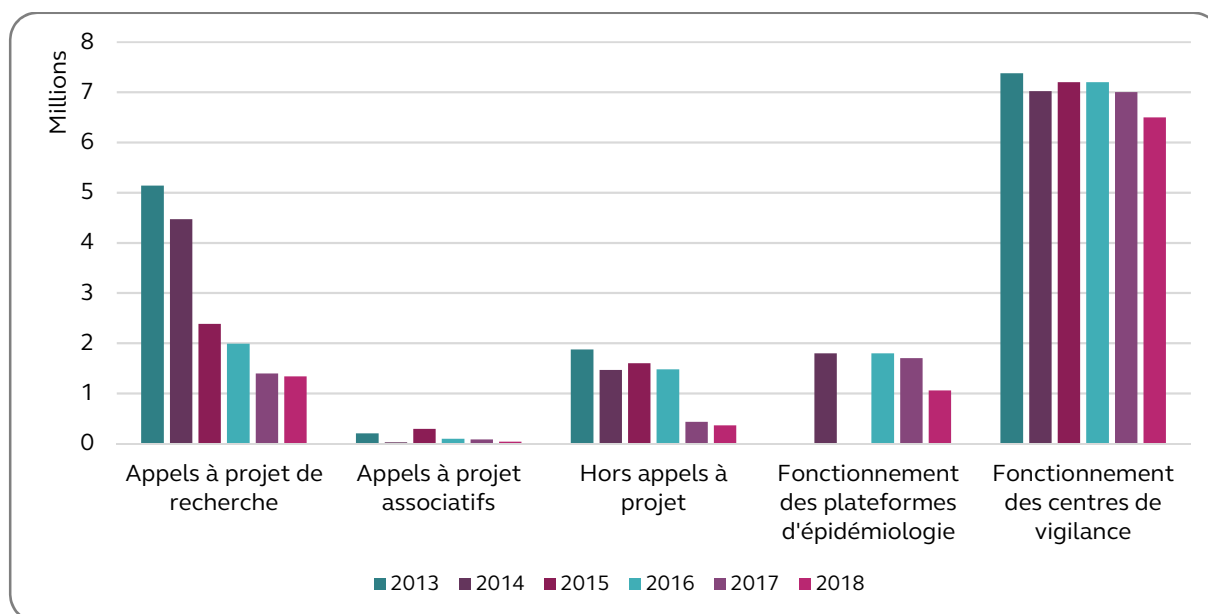
⁴⁹ Cet effet désigne l'impact sur la masse salariale, à effectifs constants, des avancements et promotions sur les rémunérations moyennes des employés de la structure.

⁵⁰ Cet effet désigne l'impact sur la masse salariale, à effectifs constants, du remplacement d'employés plus âgés par des employés plus jeunes. L'effet noria est en règle générale, pour un organisme public, négatif, en raison du niveau de rémunération moins élevé des nouveaux titulaires ou contractuels. Un effet noria positif indique, jusqu'à une période récente, un niveau de rémunération des nouveaux entrants plus élevé.

⁵¹ Sur la base d'un salaire d'un évaluateur pharmacien ou d'un statisticien de 85 000 € chargés, hypothèse retenue par l'ANSM dans le cadre de son modèle économique.

S'agissant des crédits dédiés aux réseaux de vigilance, en particulier les centres régionaux de réacto- et matéro-vigilance, la baisse des crédits se heurte également à moyen terme à la nécessité de répondre aux nouvelles réglementations (dispositifs médicaux) et de faire face à d'éventuelles futures crises (cf. Levothyrox®).

Graphique n° 5 : évolution des dépenses d'intervention de l'ANSM par destination (2014-2018)



Source : Cour des comptes d'après données de l'ANSM

*Des dépenses d'investissement en décroissance,
 au détriment des projets informatiques structurants*

Les dépenses d'investissement – principalement des dépenses immobilières et informatiques – connaissent également un fort recul, tant en valeur absolue qu'en part au sein des dépenses totales (7,4 % à 5,9 %).

Cette baisse de l'investissement recouvre des évolutions opposées : les dépenses immobilières connaissent une hausse tendancielle qui ne compense pas la baisse plus rapide des dépenses d'investissement informatiques.

La baisse récente des investissements informatiques⁵² s'explique, pour moitié, par des reports dans la conduite des projets informatiques structurants et, pour moitié, par des annulations de projets jugés non prioritaires. D'après l'ANSM, la baisse des investissements informatiques se justifierait pour l'avenir par les nouveaux modèles économiques du secteur, qui privilégient la location de solutions de services et d'hébergement (qui constituent des dépenses de fonctionnement) plutôt que les achats de licences et de matériel (dépenses d'investissement).

⁵² Le budget de la direction des systèmes d'information (DSI) de l'ANSM n'a cessé de décroître depuis 2016 (de 12,5 M€ à 9,5 M€ (prévisionnel) en 2019, soit une baisse de 24 %). Les dépenses d'investissement (de 4,6 M€ à 2,2 M€) ont décliné plus rapidement que les dépenses de fonctionnement (3,6 M€ à 2,3 M€).

Le système d'information de l'ANSM : une faiblesse ancienne toujours en cours de résorption

Les systèmes d'information constituaient une faiblesse ancienne de l'agence, déjà soulignée par la Cour des comptes en 2006, et par l'IGAS en 2015, qui faisait un constat très sévère⁵³. En 2014, 60 % des applications utilisées accusaient un retard technique nécessitant une refonte.

La « dette technologique » de l'agence – 24 % des applications utilisées par l'agence reposent encore sur une technologie devenue obsolète –, bien qu'en cours de résorption, demeure aujourd'hui son principal défi et le principal obstacle à sa modernisation.

Après l'échec du premier schéma directeur des systèmes d'information (SDSI, pour 2005-2011), puis, en 2012, d'un premier projet de refonte de la gestion des autorisations de mise sur le marché (« projet Athena »), l'ANSM avait conçu son nouveau SDSI (2014-2018) autour de quatre axes stratégiques⁵⁴.

Ce nouveau schéma, très prescriptif, prévoyait en cinq ans la réalisation de 61 projets, de taille variable, pour un budget total de 50,7 M€ sur cinq ans. Il visait à remettre à niveau le système d'information de l'agence et à rendre ses processus plus efficaces (en particulier, en automatisant les autorisations de mise sur le marché (AMM) et les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives). Doté d'une gouvernance propre (comités stratégiques et de pilotage mensuels), ce schéma directeur a été révisé en 2016 pour être mieux articulé avec les priorités de transformation de l'agence (portefeuille de 13 projets prioritaires conçu en 2015 et révisé annuellement).

Les objectifs de ce premier schéma directeur ont été atteints tardivement et de manière partielle. Le taux de mise en œuvre des projets n'a atteint sa cible annuelle de 90 % qu'en 2018, à la faveur d'un changement dans le calcul de l'indicateur. Si la simplification des procédures de modifications d'AMM et l'automatisation des ATU nominatives ont bien été clôturées (respectivement en 2016 et 2017), l'optimisation des processus de matériovigilance et du traitement des nouvelles demandes d'AMM sont, en revanche, toujours en cours de mise en œuvre. L'optimisation des demandes d'autorisation des essais cliniques accuse un retard important tandis que la mise en place d'une gestion électronique des documents, qui devrait générer de nombreux gains d'efficacité, n'est pas uniformément opérationnelle sur le périmètre de l'agence.

Cette première étape franchie devrait permettre à l'agence de poursuivre la dématérialisation de ses processus, encore à mi-parcours et synonyme de gains d'efficacité supplémentaires, et de se préparer à l'ouverture de ses données.

Pour y parvenir, le nouveau schéma directeur des systèmes d'information et de la donnée (SDSI-D) pour 2019-2023, a vu son champ élargi aux projets numériques et à l'utilisation de la donnée. En voie d'adoption et construit autour de cinq orientations stratégiques⁵⁵, le nouveau schéma directeur repose implicitement, comme le schéma précédent, sur une hypothèse de stabilité des crédits informatiques.

⁵³ L'IGAS recommandait la « construction [d'indicateurs de suivi de l'exécution budgétaire (...)] du SDSI, et [la réalisation] en priorité [d]es projets informatiques à plus forte valeur ajoutée pour les métiers : les autorisations, la surveillance, la gestion de flux (gestion électronique des documents) et le pilotage opérationnel ».

⁵⁴ La mise en place de systèmes performants de management des autorisations permettant de forts gains de productivité ; la mise en place de systèmes performants de management de la surveillance ; la rénovation en profondeur du système informatique de gestion ; la prise en compte des exigences de traçabilité et de récupération rapide et complète d'informations archivées.

⁵⁵ Inscrire la donnée au cœur des enjeux sanitaires et de santé publique ; assurer une maîtrise du SI, des projets numériques et des données ; corrélérer l'efficacité et l'efficacité de la fonction SI ; inscrire les SI et ces projets dans une dynamique d'innovation ; valoriser l'agence et son action en matière de santé publique.

Ce nouveau SDSI-D doit être suivi et évalué de manière plus rigoureuse que le précédent. Si la sélection des projets prioritaires s'est professionnalisée et fait dorénavant l'objet d'une analyse approfondie⁵⁶, les projets structurants de l'agence doivent être évalués plus strictement à l'aune de leur apport à sa modernisation (réduction de la dette informatique, gains de productivité et d'efficacité, sécurité du SI, facilité d'utilisation). Les indicateurs de suivi prévus constituent déjà une première étape.

Des économies de fonctionnement courant insuffisantes

Les dépenses de fonctionnement ont amorcé une baisse modérée (inférieure à 0,5 % par an entre 2014 et 2018), principalement sous l'effet des plans d'économie successifs demandés à l'agence à partir de 2016, y compris en cours d'exercice.

Ces économies de fonctionnement ont essentiellement été obtenues grâce à une diminution des charges immobilières, à des mutualisations d'achats (télécommunications, assurances, contrôle de la qualité, etc.), mais aussi, dans le domaine des ressources humaines, à un moindre recours au personnel intérimaire et une baisse des dépenses de formation. La baisse importante constatée pour ces dépenses (entre 20 % et 27 % entre 2014 et 2018) a été en partie compensée par la hausse de 27 % des dépenses de sécurité et de 23 % des dépenses de communication, dont une partie recouvre des dépenses de caractère stratégique pour l'agence, mais aussi par la hausse de 31 % des dépenses de fonctionnement informatiques. Cette hausse traduirait, d'après l'ANSM, un mouvement de substitution de certaines dépenses d'investissement informatiques par des dépenses de fonctionnement.

Les marchés publics : des progrès réels, une traçabilité à renforcer

Le précédent contrôle de la Cour avait mis en évidence des carences dans le suivi des marchés, qui représente une dépense à fort enjeu. Depuis lors, l'agence a mis progressivement en place un pilotage plus fin des marchés afin de résorber ces carences.

En matière de régularité, la vérification par la Cour des 50 principaux marchés montre le respect des seuils, procédures et règles de publicité prévus par les règles de commande publique, ainsi que le choix systématique de l'offre économiquement la plus avantageuse.

En matière d'efficacité et de responsabilité sociale, l'agence respecte le seuil de 10 % des marchés comprenant une clause environnementale. En revanche, l'objectif de la clause sociale n'a pas été atteint. Les économies générées en matière de commande publique (mutualisation des achats, durée des marchés, etc.) ne sont pas directement mesurables.

Enfin, la traçabilité des processus de commande publique pourrait être améliorée.

En outre, l'agence s'est engagée entre 2016 et 2018 dans une trajectoire de réduction de 10 % des frais de déplacement et de colloques. Il conviendrait que cette évolution, de moindre portée budgétaire, s'accompagne d'une mise en conformité avec la réglementation des règles appliquées aux défraiements de frais de mission.

⁵⁶ La méthode « MAREVA » (méthode d'analyse et de remontée de la valeur) fait apparaître *ex ante* la valeur des projets, leurs gains pour le métier (image, qualité de service, apports aux utilisateurs et bénéficiaires...) et pour le SI (alignement stratégique, sécurité, obsolescence, standardisation, organisation).

Le remboursement des frais de déplacement aux agents de l'ANSM

Depuis 2012, le Conseil d'administration de l'ANSM a autorisé des dérogations aux plafonds réglementaires⁵⁷ prévus pour les indemnités de mission par le décret n° 2006-781 du 3 juillet 2006.

Ces dérogations, dont le coût a progressé et atteint 287 000 € sur la période 2013-2017, n'apparaissent pas justifiées au sens de ce décret. Si l'ANSM entend les maintenir, une nouvelle délibération du Conseil d'administration doit préciser, pour chaque catégorie d'indemnités (métropole, outre-mer, inspections conjointes multi-pays, autres missions à l'étranger), les nécessités de service ou les situations particulières qui les justifient.

c) Un effort d'économies à orienter en priorité vers les dépenses de fonctionnement

En définitive, les économies, générées de manière plus marquée à partir de 2016 et 2017, ont principalement porté sur la rationalisation de l'effort de recherche et sur le report de projets informatiques structurants de l'ANSM. Sous l'effet des gels de subvention appliqués jusqu'en 2017 et en raison de l'attractivité relative de l'agence vis-à-vis des profils extérieurs, les marges de manœuvre dégagées par ces économies de court terme n'ont pu être mises à profit pour procéder au recrutement de compétence rares – situation à laquelle les objectifs de développement de nouvelles ressources propres visent à remédier.

La poursuite de cette tendance pourrait fragiliser la capacité de l'agence, à long terme, à faire face à certaines dépenses stratégiques, indispensables pour financer une recherche indépendante de qualité, résorber sa dette informatique, encore forte, se préparer à l'ouverture de ses données et, enfin, assurer sa résilience en cas de nouvelle crise sanitaire.

L'ANSM a d'ores et déjà identifié certaines dépenses d'intervention et d'investissement prioritaires⁵⁸, qui représenteraient, à l'horizon 2022, de l'ordre de 3,5 M€ de crédits supplémentaires par rapport à la trajectoire initialement prévue en 2018. Dans le même temps, la hausse des dépenses immobilières, sous l'effet de l'acquisition récente du site de Vendargues (1,8 M€), devrait se poursuivre, en raison du choix de l'ANSM⁵⁹, approuvé par la tutelle, de procéder à des travaux de remise à niveau du site de Saint-Denis (en dépit du déménagement initialement prévu en 2025 dans le cadre du projet Campus Santé⁶⁰).

⁵⁷ Pour l'hébergement en France des agents, le plafond de prise en charge de la nuitée est porté de 60 € à 90 € (120 € pour les experts). Pour les déplacements à l'étranger, des décisions expresses et motivées autorisent des dépassements des plafonds réglementaires. Pour les inspections conjointes multi-pays, ces dépassements sont de droit et sans plafond. Enfin, l'ANSM indemnise des frais de repas et d'hébergement des agents se déplaçant dans les communes limitrophes de Saint Denis (principalement Paris).

⁵⁸ Le fonctionnement de ses réseaux de vigilance (CRPV et CEIP), le déploiement d'un réseau régional de 13 centres de matériovigilance (contre six comités régionaux de matériovigilance actuellement) et un plan d'investissement plus ambitieux (en moyenne 8 M€ de crédits de paiement annuels entre 2019 et 2022).

⁵⁹ Cf. schéma pluriannuel de stratégie immobilière de l'ANSM pour 2016-2020.

⁶⁰ Le projet « Campus Santé et Recherche », régulièrement mentionné dans le cadre du dialogue de gestion et piloté par la DGS, a pour objet initial de renforcer « la coordination des acteurs recherche et santé (...), [le] rayonnement national et international des métiers (...), la constitution d'un pôle d'information, de prévention et d'éducation à la santé (...), [l'amélioration] des conditions de travail et [de] possibles mutualisations [de fonctions support]. » Le regroupement de certains services d'agences sanitaires sur un site tiers devrait occasionner le déménagement du site de l'ANSM.

Pour réaliser ces dépenses d'intervention et d'investissement prioritaires sans fragiliser sa situation financière et son fonds de roulement, l'ANSM devrait programmer un plan pluriannuel d'économies plus ambitieux.

Ce plan d'économies doit porter en priorité sur les dépenses de fonctionnement, de manière à permettre à l'agence de conserver une marge de manœuvre salariale suffisante pour recruter de nouvelles compétences scientifiques rares.

Au cours du prochain contrat d'objectifs et de performance, une baisse de 5 % par an de ces dépenses, à iso-périmètre, permettrait de financer 3,5 M€ de dépenses supplémentaires à horizon de trois ans. Pour y parvenir, de nouvelles mutualisations pourraient être envisagées pour maîtriser la hausse des dépenses dans le domaine de la communication, alors que ces dépenses présentent un caractère stratégique pour l'agence. À plus long terme, un rapprochement avec d'autres agences en matière de fonctions support, en particulier dans les domaines des marchés et de la gestion des données, présenterait un intérêt certain en termes d'efficacité et permettrait à l'agence de prolonger cet effort. À la suite de l'abandon du projet, un temps envisagé dans le cadre du projet Campus Santé, de rapprochement des agences sur le site du Val-de-Grâce, les tutelles doivent persister dans leur volonté de rapprochement des agences sanitaires, y compris sur le plan immobilier.

Enfin, l'ANSM devrait analyser plus précisément la trajectoire de ses dépenses informatiques, de sorte que la maîtrise de ses dépenses d'investissement n'induisse pas, en retour, une dérive non maîtrisée des dépenses de fonctionnement dans ce domaine. À l'occasion du nouveau schéma directeur des systèmes d'information et de la donnée (SDSI-D), le suivi des charges associées aux grands projets informatiques (en budget, en jours-hommes et en ETP) gagnerait à être renforcé, pour s'assurer que la baisse des investissements ne conduise à l'accumulation d'une nouvelle « dette informatique » ou à des reports de charge qui retarderaient encore la remise à niveau du système d'informations.

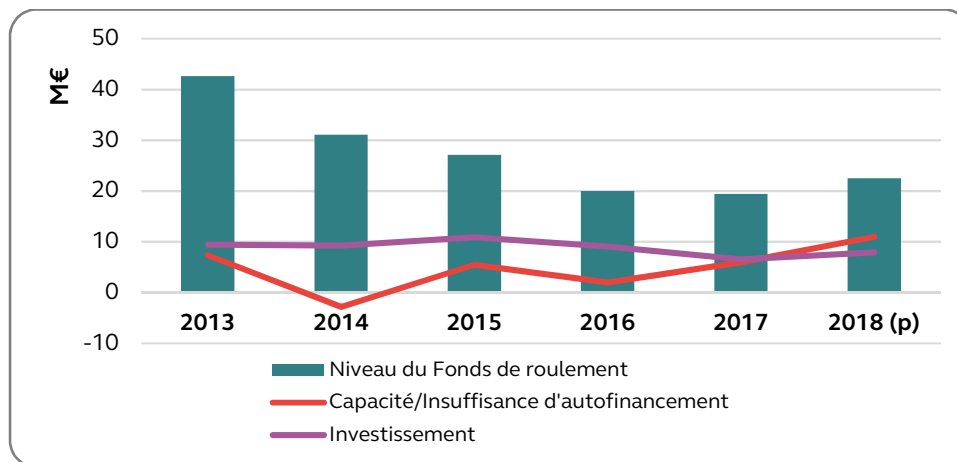
3 - Une capacité d'autofinancement rétablie

Entre 2013 et 2017, l'ANSM a connu des comptes de résultat dégradés (jusqu'à une perte de 7,5 M€ en 2014). Ces pertes successives ont dégradé la capacité d'autofinancement de l'agence.

Pour continuer à financer les investissements nécessaires, l'agence a dû procéder à des prélèvements sur fonds de roulement importants. Ce fonds de roulement, qui s'était établi à un niveau très élevé en 2013 (42,6 M€, soit l'équivalent de 3,9 mois de charges), a vu son niveau réduit de plus de moitié, s'établissant à 19,5 M€ en 2017 (soit 1,9 mois de charges). Ce « retour à la normale » du fonds de roulement de l'agence était conforme aux orientations de son contrat d'objectifs et de performance.

En 2018, la hausse des produits a permis à l'ANSM, pour la première fois depuis 2012, de renouer avec un résultat positif (4,7 M€) et de reconstituer un niveau élevé de fonds de roulement (équivalent à 2,2 mois).

Graphique n° 6 : évolution de la situation financière de l'agence (2013-2018)



Source : Cour des comptes d'après comptes financiers de l'ANSM

À moyen terme, pour conserver la capacité d'autofinancement de l'agence et conduire les investissements nécessaires, l'ANSM et sa tutelle devront conduire un pilotage strict de l'équilibre budgétaire de l'ANSM sans recréer un fond de roulement excessif.

B - Les ressources humaines : un manque de vision stratégique des emplois et des compétences, dans un climat social encore fragile

L'ANSM dispose de ressources humaines hautement qualifiées, dont la structure n'a pas été fondamentalement remise en cause par les baisses d'effectifs subies depuis 2013. L'agence ne dispose, toutefois, pas encore d'une vision stratégique à long terme de ses emplois et de ses compétences. Enfin, malgré une amélioration récente, le climat social reste tendu.

1 - Une population très qualifiée, une structure d'emploi atypique

L'ANSM a connu une importante baisse de ses moyens humains, tempérée, à partir de 2016, par le recours à des ETP hors plafond. Cette baisse s'est accompagnée du développement de l'emploi non permanent. Si la part des contractuels employés sous contrat à durée indéterminée reste en 2018 très majoritaire (75,2 %), celle des contractuels employés sous contrat à durée déterminée (13,6 %) dépasse désormais celle des fonctionnaires (9,1 %). Le recours à l'intérim est en baisse⁶¹.

L'ANSM dispose de ressources humaines fortement spécialisées⁶². Sa structure d'emploi atypique, marquée par une surreprésentation des catégories les plus élevées de la classification en vigueur⁶³, a contribué à renforcer la dynamique des rémunérations moyennes.

⁶¹ 18 contrats d'une durée moyenne de trois mois, contre 36 contrats d'une durée de deux mois en 2014.

⁶² La part des agents évaluateurs (41 %) et celle des agents de contrôle des filières scientifiques ou techniques (14 %) expliquent la prépondérance des profils spécialisés par rapport aux agents administratifs (35 %).

⁶³ Le recrutement de contractuels à l'ANSM est régi, à l'instar des autres agences du domaine sanitaire, par les dispositions du décret n°2003-224 du 7 mars 2003, qui prévoit quatre catégories d'emploi : catégorie 1 pour les « fonctions d'encadrement supérieur ou des fonctions d'expertise dans les domaines scientifiques », catégorie 2 pour celles « d'encadrement, de conception ou d'expertise », catégorie 3 pour la « mise en œuvre des orientations [ou d']exécution de travaux », catégorie 4 pour l'« exécution des tâches courantes ».

Tableau n° 5 : répartition des emplois à l'ANSM (2014-2018) par catégories

| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | Part/total | Var. (%) |
|----------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| Catégorie 1 | 600,6 | 601,9 | 580,8 | 580,9 | 558,3 | 59 % | -7 % |
| Catégorie 2 | 80,7 | 79,7 | 80,9 | 88,5 | 106,7 | 11 % | 32 % |
| Catégorie 3 | 269,3 | 258,5 | 249,5 | 242,9 | 232,0 | 24 % | -14 % |
| Catégorie 4 | 52,0 | 43,4 | 38,8 | 34,8 | 31,6 | 3 % | -39 % |
| CAE et apprentis | 2,0 | 5,0 | 15,0 | 22,0 | 20,0 | 2 % | +900 % |
| Total général | 1 004,6 | 988,5 | 964,9 | 969,1 | 948,6 | 100 % | -6 % |

Source : Cour des comptes d'après données de l'ANSM

2 - Une nécessaire gestion prévisionnelle des emplois et des compétences (GPEC)

Parmi les chantiers les plus difficiles à mener, la direction générale est parvenue à refondre la classification des emplois de l'agence, votée au Conseil d'administration du 22 juin 2017, dans le dessein de réviser la répartition des nouvelles embauches entre les différentes catégories d'emploi. Cette nouvelle grille, simplifiée, vise à « dynamiser les carrières », en créant de nouveaux emplois en phase avec les besoins de l'agence (responsable d'équipes) et en définissant des parcours professionnels, y compris pour les agents évaluateurs et les gestionnaires administratifs. Elle doit aussi à terme faciliter la maîtrise de la masse salariale.

Cette nouvelle classification paraît en phase avec les impératifs de modernisation de l'agence. Il est toutefois encore trop tôt pour en tirer un bilan, tant en matière de perspective de carrière que d'impact financier. L'agence a d'ores et déjà procédé à de nouveaux recrutements en catégorie 2 (au lieu de catégorie 1), excepté pour les emplois d'inspecteurs réputés nécessiter des compétences particulières dès leur entrée à l'ANSM.

Cependant, l'agence n'a pas de vision stratégique en termes d'effectifs et de compétences et a repoussé à 2020 le chantier de la mise en place d'une gestion prévisionnelle des emplois et des compétences (GPEC). Il s'agit pourtant d'un chantier prioritaire, compte tenu au regard des besoins de recrutement de l'agence en matière de compétences rares, notamment pour assurer le développement de son activité européenne.

La définition d'une telle stratégie est d'autant plus nécessaire que la population de l'ANSM, quoique modérément âgée (les plus de 40 ans représentant 70 % des effectifs et les plus de 50 ans représentent 35 % des effectifs comme les 40-49 ans), va néanmoins connaître des besoins de renouvellement importants des compétences dans les années à venir.

Ce défi ne saurait être relevé sans une consultation étroite avec l'État et les autres agences (Haute Autorité de santé, Santé Publique France), dans le cadre d'une réflexion commune sur l'attractivité de la carrière d'expert sanitaire en France.

3 - Un climat social encore fragile

Le dialogue social au sein de l'ANSM s'est avéré tendu entre 2014 et 2018, allant jusqu'à perturber le fonctionnement des principales instances.

À compter de la séance du 8 juin 2017, les représentants du syndicat majoritaire ont cessé d'assister aux séances du Comité technique d'établissement, au motif d'un désaccord de fond sur la classification des emplois et sur le niveau des compétences exigibles pour occuper des fonctions d'agents évaluateurs et inspecteurs, ainsi qu'au motif d'un manque d'écoute et de consultation perçu comme récurrent. Cette absence a perturbé le fonctionnement de cette instance, dont nombre de séances ont dû être reportées⁶⁴, faute de quorum. Ces difficultés dans le dialogue social ont même trouvé un écho au sein du Conseil d'administration.

Le malaise des agents au travail, souvent évoqué par les représentants du personnel, doit être relativisé au regard des principaux indicateurs sociaux de l'agence. Les taux de rotation du personnel demeurent contenus (entre 3,9 % et 6,2 % entre 2014 et 2017). La légère augmentation du taux d'absentéisme (de 5,1 % à 6,3 %) est majoritairement liée à des congés maladie de longue durée, dans des proportions ne permettant pas de conclure à une recrudescence du malaise au travail.

Tableau n° 6 : évolution de l'absentéisme à l'ANSM (2014-2018)

| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <i>Congé maladie ordinaire</i> | 2,6 % | 2,5 % | 2,9 % | 3,0 % | 2,8 % |
| <i>Congé grave maladie/longue maladie/longue durée</i> | 1,1 % | 0,6 % | 1,5 % | 2,1 % | 2,0 % |
| <i>Autres (maternité, paternité, accident du travail-trajet)</i> | 1,4 % | 1,8 % | 1,4 % | 1,1 % | 1,4 % |
| Total absentéisme | 5,1 % | 5,1 % | 6,0 % | 6,3 % | 6,3 % |

Source : Cour des comptes d'après données ANSM

En revanche, les données qualitatives issues du premier baromètre social de l'ANSM (2016) permettent d'objectiver la perception d'une « crise de confiance » ressentie par les agents, alimentée depuis la crise du Mediator® par les changements d'organisation.

Si les agents s'estiment globalement satisfaits dans leurs missions, une proportion de 32 % d'agents serait en situation de tension, en particulier dans les directions « produits » et parmi les personnes avec une forte ancienneté. Ces résultats confirment, par ailleurs, un décalage entre la perception des encadrants et de la direction générale, mobilisés par la transition, et les agents non-encadrants, qui s'avèrent les plus inquiets de leur avenir.

Ce constat, qui a déjà donné lieu à un plan de lutte contre les risques psychosociaux et à l'expérimentation, puis l'extension progressive du télétravail, devrait inciter la direction générale à renforcer la pédagogie de la transformation et à accélérer les progrès réalisés dans l'appui au développement de carrière des agents.

⁶⁴ Sur la seule année 2017, sur 14 séances du comité technique d'établissement, 6 ont été reprogrammées, conformément à la réglementation suite à l'absence de quorum (source : rapport social 2017).

III - L'organisation et la gouvernance de l'ANSM : un besoin de simplification et de renforcement des contrôles

En 2014, la direction générale actuelle a hérité d'une organisation dite « matricielle » (qui juxtapose des directions « métiers » et des directions « produits »), conçue en 2012 en cohérence avec une cible d'ETP bien supérieure aux 965 ETP actuels. Dans un contexte de ressources contraintes, l'agence a dû réaliser des choix difficiles conduisant à de nombreux ajustements de l'organisation, qui participent d'une meilleure efficacité de la structure, mais contribuent aussi à la rendre moins lisible, en premier lieu pour les employés de l'agence.

Au sommet de l'organisation de l'ANSM, le Conseil d'administration, dont la composition a été élargie aux représentants des usagers, des professionnels et du Parlement, définit les grandes orientations de la politique de sécurité sanitaire. S'y ajoutent des instances consultatives d'expertise, soumises à un effort de rationalisation et d'ouverture qui doit être poursuivi.

Enfin, l'agence est dotée d'instances d'audit et de contrôle internes, ainsi que d'un service de déontologie de l'expertise, chargé d'assurer le respect des règles déontologiques qui s'appliquent aux instances consultatives de l'ANSM et dont il convient de renforcer les contrôles, en particulier dans le domaine de la prévention des conflits d'intérêt.

A - Une organisation « matricielle » en perpétuel mouvement, au détriment du climat social

La direction générale actuelle de l'ANSM a hérité d'une organisation « matricielle », qui superpose des directions spécialisées par aire thérapeutique, dites directions « produits », et des directions spécialisées par procédure (autorisation, surveillance, contrôle notamment), dites directions « métiers ».

Cette organisation a été définie en 2012 par la direction générale précédente pour favoriser les doubles regards sur les dossiers traités par l'agence. Conçue dans l'attente d'une augmentation des effectifs de l'agence, elle s'est révélée instable à mesure que le contexte budgétaire de l'agence devenait plus contraint.

Confrontée à la réduction des effectifs de l'agence, la direction générale actuelle a dû réaliser, à partir de 2014, de multiples réajustements de cette organisation « matricielle ». Des structures de pilotage (directions transverses, centres de pilotage etc.) se sont multipliées afin de mieux coordonner l'action des directions « produits » et des directions « métiers », tout en faisant prévaloir les priorités de l'agence.

Ces ajustements nombreux se sont révélés difficilement compréhensibles pour les agents. Ce constat invite *a minima*, sauf à assumer une nouvelle forme d'organisation, à une stabilisation de l'organisation et une rationalisation des structures de pilotage.

1 - Une organisation « matricielle » singulière en Europe

L'ANSM se distingue, par rapport aux agences comparables en Europe, par une organisation « matricielle » complexe, mise en place à la suite de la crise du Mediator®. À l'origine conçue dans l'espoir de moyens supplémentaires pour l'ANSM, cette organisation visait à harmoniser les pratiques entre différents types de produits de santé et à renforcer l'expertise interne, notamment pour les dossiers complexes.

Depuis 2012, l'organigramme de l'agence (cf. annexe n° 3) s'appuie, outre sur la direction générale et son état-major⁶⁵, sur trois types de directions : les directions ressources et transverses ; les six directions « produits », chargées d'évaluer (avant et après mise sur le marché) le rapport bénéfice/risque des produits de santé répartis par aires thérapeutiques⁶⁶ ; et les cinq directions « métiers », chargées d'harmoniser les pratiques et d'apporter un appui méthodologique, voire un second regard, sur les principaux processus de l'agence⁶⁷. L'expertise croisée des six directions « produits » et des cinq directions « métiers » sur l'ensemble des dossiers justifie, pour les fonctions opérationnelles, l'appellation d'organisation « matricielle ».

La France est la seule à avoir choisi une telle organisation. En Allemagne et en Espagne, les agences ont choisi de juxtaposer des services organisés par type de produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux, produits vétérinaires le cas échéant) et des services qui mutualisent une activité spécifique pour l'ensemble de ces produits (inspection-contrôle en Espagne, pharmacovigilance et recherche en Allemagne).

À partir de 2014, afin de réaliser de nouveaux gains d'efficacité, mais aussi de fluidifier le fonctionnement intrinsèquement complexe de cette organisation, la direction générale de l'ANSM a procédé à pas moins de 11 changements d'organigramme (cf. annexe n° 3). Les attributions des directions et pôles ont été amendées à 24 reprises, illustrant ainsi le caractère instable, particulièrement en période de réduction des effectifs⁶⁸, de l'organisation « matricielle ».

2 - Des nombreuses réorganisations, au bilan ambigu

Les différentes réorganisations intervenues depuis 2014 ont certes permis à l'ANSM de s'adapter aux impératifs d'efficacité, mais elles ont également conduit à une multiplication des structures de pilotage de l'activité, au prix d'une certaine lourdeur de l'organisation.

⁶⁵ La direction générale s'appuie sur la réunion hebdomadaire d'un comité de direction. À partir de 2019, ce comité a été restreint et complété par des comités de direction thématiques (ressources et métier).

⁶⁶ Oncologie, hématologie, produits sanguins ; cardiologie, ORL et autres pathologies organiques ; neurologie, psychiatrie, ophtalmologie et addictologie ; maladies infectieuses, dermatologie et thérapies géniques ; médicaments génériques et enfin dispositifs médicaux et cosmétiques.

⁶⁷ Processus relatifs aux autorisations et à l'innovation, à la surveillance, au contrôle des produits en laboratoire, aux inspections des sites de fabrication et enfin aux affaires juridiques et réglementaires.

⁶⁸ En raison des besoins de coordination qu'une organisation de type matriciel, par construction, fait naître, son développement paraît difficilement compatible avec une trajectoire de baisse des emplois.

a) Une contribution positive à la modernisation de l'agence

Dans un objectif d'efficience, l'agence a conduit, avec succès, de nombreuses mutualisations, en particulier, à partir de 2016, des regroupements au sein des directions en charge des produits. En outre, plusieurs flux « simples » (modifications d'AMM sans portée sanitaire majeure, autorisations d'essais cliniques hors produits de santé, ATU nominatives conformes à un référentiel) ont été transférés hors des directions « produits » (cf. chapitre II).

Dans une optique de gestion du risque renforcée, l'agence a également créé, sous l'impulsion des pouvoirs publics, des cellules thématiques visant à mieux prévenir des situations de crise (cf. chapitre II) et mis en place, en 2017, un centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques, conçu pour « anticiper, réduire (et) traiter rapidement tous les événements susceptibles de devenir des situations à risque élevée » (cf. chapitre III).

Enfin, l'agence a renforcé le pilotage de l'activité européenne, en préfigurant, à partir de 2017, puis en créant, en 2019, le centre de pilotage de la stratégie européenne, chargé de la représentation de la France auprès des principaux comités de l'EMA qui interviennent dans le domaine de l'autorisation des médicaments, de la pharmacovigilance et l'élaboration des avis scientifiques.

b) Des réorganisations successives déstabilisatrices pour les agents

L'organisation « matricielle » apparaît aujourd'hui difficilement compréhensible pour les agents. Ses multiples réajustements ont brouillé les responsabilités hiérarchiques et le pouvoir de validation de chacun (pilotes de projet, évaluateurs, responsables de pôle, directeurs, direction générale). Certains représentants du personnel évoquent même « un manque de sécurisation de l'avis scientifique » émis par les évaluateurs.

Ces ambiguïtés ont créé des tensions dans le climat social de l'agence. Les principaux changements d'organisation intervenus en 2017 et 2018 ont fait l'objet d'un vote favorable au Comité technique d'établissement en l'absence du syndicat majoritaire, ou d'un vote défavorable. Le changement d'organigramme intervenu en novembre 2018 a été voté avec l'opposition des représentants du personnel au Conseil d'administration.

Les réductions d'effectifs (-56 ETP) subies par l'agence entre 2013 et 2018, qui n'étaient pas anticipées au moment de la mise en place de la « matrice », ont contribué à amplifier les craintes d'une « fragilisation » des fonctions d'évaluation et de contrôle de l'agence, évoquée par les représentants du personnel.

En conséquence de ces réorganisations et des réductions d'effectifs, les redéploiements d'effectifs au sein de l'agence ont bénéficié (+24 ETP) aux seules structures transverses et de pilotage, alors que les directions « métiers » ou assimilées (-52 ETP), les directions support (-18 ETP) et, dans une moindre mesure, les directions « produits » (-9 ETP) ont plus qu'intégralement subi les baisses d'effectifs.

Tableau n° 7 : évolution des effectifs (ETP) de l'ANSM par type de directions (2014-2018)

| | 2014 | 2018 | Var (%) | Var (ETP) |
|--|----------------|--------------|-------------|--------------|
| Direction générale et directions support ⁶⁹ | 155,5 | 137,65 | -11 % | -17,9 |
| Directions « transverses » (stratégie et pilotage) ⁷⁰ | 85,4 | 111,95 | +41 % | +23,5 |
| Directions produits ⁷¹ | 317,73 | 308,5 | -3 % | -9,2 |
| Directions métiers ou assimilées ⁷² | 445,95 | 390,5 | -11 % | -52,4 |
| Total général | 1 004,6 | 948,6 | -6 % | -56,0 |

Source : Cour des comptes d'après données ANSM

Enfin, des modifications trop fréquentes de l'organisation nécessitent une vigilance constante de la part de l'agence pour mettre à jour les délégations de signature accordées par le directeur général aux directeurs et responsables de pôles. Ces dernières doivent en outre être définies de manière plus précise dans le domaine des nominations d'experts.

3 - La nécessité de stabiliser rapidement, en la rationalisant, l'organisation de l'ANSM

À partir de fin 2018, les équipes dirigeantes de l'ANSM ont souhaité amplifier le mouvement d'ouverture de l'agence à son environnement (les patients et leurs associations, les professionnels de santé, les industriels et le grand public), tout en continuant à médicaliser son action. Cet approfondissement est intervenu dans le contexte difficile marqué par les retombées médiatiques de l'affaire « *Implant Files* ».

Pour cela, la direction générale a présenté au Conseil d'administration, en juin 2019, un nouveau projet de réorganisation, le projet « Ouverture » (cf. annexe n° 3), qui prévoit d'accélérer les regroupements de directions « produits » (qui évoluent vers des directions « médicales »), de mutualiser et de développer les compétences rares (pharmacocinétique, évaluation de la qualité pharmaceutique, etc.) et, enfin, de créer une structure de pilotage transversale aux côtés de la « matrice », s'ajoutant ou se substituant aux structures existantes, ce dernier point restant en suspens.

⁶⁹ Direction générale, directions administrative et financière, des ressources humaines, de la communication, des systèmes d'information, service de déontologie de l'expertise, agence comptable.

⁷⁰ Sont regroupés dans cette catégorie les services en charge de la stratégie (mission de pilotage et de contrôle interne) et réalisant des fonctions de pilotage (centre de pilotage de la stratégie européenne, centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques, direction de la maîtrise des flux et des référentiels hors gestion des flux).

⁷¹ Directions chargées des produits répartis par principales aires thérapeutiques (à titre non-exhaustif oncologie, hématologie et produits sanguins ; cardiologie, ORL et autres pathologies organiques ; neurologie, psychiatrie, ophtalmologie et addictologie ; maladies infectieuses, dermatologie et thérapies géniques ; médicaments génériques et enfin dispositifs médicaux et cosmétiques).

⁷² Directions des politiques d'autorisation et d'innovation, direction de la surveillance, direction de l'inspection, direction du contrôle, direction des affaires juridiques et réglementaires et, au titre de la gestion des flux (réception, orientation et traitement automatisé des dossiers), direction de la maîtrise des flux et des référentiels.

Ce nouveau projet, conçu dans des délais rapides entre novembre 2018 et juin 2019, s'inscrit dans la continuité de l'action du directeur général actuel, qui a affiché dès 2014 sa volonté d'assouplir l'organisation matricielle.

À l'occasion de la conduite de cet ambitieux projet de réorganisation, il conviendra, *a minima*, de clarifier les chaînes hiérarchiques et de responsabilité pour les principales procédures traitées par l'agence et de rationaliser les structures de pilotage en les regroupant au sein d'une structure unique pour donner tout son sens à la réforme de l'organisation.

B - La gouvernance : des instances encore trop nombreuses

L'instance dirigeante de l'ANSM est son Conseil d'administration, qui fixe ses orientations et son programme de travail (article L. 5322-1 du CSP) et auquel est adjoint un Conseil scientifique, qui veille à la cohérence de sa politique scientifique⁷³. L'activité de l'ANSM s'appuie en outre sur des instances consultatives d'expertise : commissions (art. L. 5324-1 du code de la santé publique), comités et groupes de travail qui, par leurs travaux, confèrent aux décisions de l'agence leur légitimité scientifique.

1 - Un Conseil d'administration à resserrer

Lors de la création de l'agence par le décret n° 2012-597 du 27 avril 2012, le Conseil d'administration a été élargi afin de renforcer le rôle des professionnels de santé, du secteur associatif et des parlementaires. En sus de neuf représentants de l'État⁷⁴, trois représentants du personnel et deux personnalités qualifiées, ont été désignés deux représentants de l'assurance maladie, deux représentants d'associations de patients, deux représentants des ordres nationaux des médecins et des pharmaciens, trois députés et trois sénateurs.

À l'issue de sept années de fonctionnement du Conseil d'administration, deux présidences⁷⁵ et deux renouvellements⁷⁶, le bilan de cet élargissement apparaît ambigu.

Au cours des trois à quatre séances annuelles du Conseil, sont examinés à la fois des points relatifs au fonctionnement de l'agence, en général discutés en matinée, et des points d'actualité suscitant des débats nourris et denses, en général abordés l'après-midi. Plusieurs administrateurs regrettent l'importance du temps consacrés à ces derniers, en comparaison du temps consacré aux décisions structurantes qui nécessitent une délibération du Conseil (organisation, marchés publics, budget, etc.).

⁷³ Pour cela, il donne un avis sur les orientations de recherche et la programmation scientifique et assiste le directeur général dans l'élaboration des appels à projet de recherche. Il est consulté sur la nature et la durée des instances consultatives et peut formuler des recommandations sur toute question scientifique et technique (art. R. 5322-17 du CSP).

⁷⁴ Direction générale de la santé (DGS), direction générale de l'offre de soins (DGOS), secrétaire général des ministères sociaux (SGMAS), direction de la sécurité sociale (DSS), direction du budget (DB), direction générale de la recherche et de l'innovation (DGRI), direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), direction générale des entreprises (DGE), direction de l'Union européenne (DUE).

⁷⁵ Le décret du 10 mai 2016 portant nomination de la présidente du Conseil d'administration de l'ANSM avait nommé dans cette fonction, Catherine de Salins, conseillère d'État, en remplacement d'Agnès Jeannet.

⁷⁶ Le dernier est intervenu par arrêté de la ministre chargée de la santé le 23 novembre 2018.

Le taux de présence des parlementaires membres du Conseil d'administration entre 2014 et 2018, qui est apparu faible au cours de cette période, a été plus élevé au cours des dernières séances des années 2016, 2017 et 2018, dans le contexte de médiatisation des affaires Biotrial et Levothyrox®.

La composition du Conseil d'administration pourrait être resserrée. Le nombre très élevé des administrateurs (27) accroît d'ailleurs les risques de non atteinte du quorum. Ce resserrement devrait être réalisé dans des conditions permettant de maintenir, aux côtés des principales administrations, la présence de l'ensemble des parties prenantes.

2 - Un Conseil scientifique insuffisamment associé aux missions de l'agence

Le Conseil scientifique, instance « adjacente » au Conseil d'administration, composée de 16 membres nommés par arrêté du ministre chargé de la santé (art. R. 5322-18 du CSP), dont des personnalités scientifiques étrangères, est, quant à lui, resté en périphérie de la vie scientifique de l'ANSM. Un an après la clôture de l'appel à candidatures en novembre 2018, ses membres n'avaient toujours pas été désignés pour la mandature 2019-2020.

En pratique, ses missions se concentrent sur le financement et le suivi d'études menées dans le cadre de la politique de recherche de l'ANSM. Or, ce champ d'action tend à se restreindre, du fait du recul des subventions aux appels à projets (-87 % entre 2012 et 2017) et, dans le domaine des études épidémiologiques, de la nécessaire articulation avec le Conseil scientifique du groupement d'intérêt scientifique (GIS) Epi-Phare. Cette structure constituée fin 2018 avec l'assurance maladie vise notamment à exploiter les données du système national des données de santé⁷⁷ pour fournir une expertise en épidémiologie des produits de santé.

En revanche, le Conseil scientifique n'est pas associé à l'élaboration de la politique scientifique de l'agence dans les domaines de la veille, de la gestion des ressources humaines scientifiques ou de la stratégie de positionnement scientifique de l'ANSM au sein de l'Agence européenne du médicament. Entre 2014 et 2018, cette instance n'a ainsi émis qu'une seule recommandation.

Afin de mieux mobiliser les compétences présentes en son sein, des réunions plus fréquentes du Conseil scientifique pourraient être envisagées, consacrées à l'élaboration de recommandations dans les domaines de la veille et de la politique scientifiques. Pourrait également être envisagée la participation d'observateurs issus du Conseil scientifique aux travaux thématiques des comités scientifiques spécialisés temporaires.

⁷⁷ Le système national des données de santé (SNDS) a été créé par la loi de modernisation de notre système de santé de 2016 afin de rassembler l'ensemble des données du système de santé (assurance maladie, établissements de santé et médicosociaux, etc.) et de favoriser leur mise à disposition à certaines fins d'études et d'évaluations d'intérêt public.

3 - Une « comitologie » nombreuse en voie de rationalisation et d'ouverture

L'ANSM comprend de nombreuses instances consultatives d'expertise⁷⁸, parmi lesquelles des commissions permanentes, conçues pour donner un avis consultatif collégial (médecins, pharmaciens, spécialistes des produits de santé et usagers) au directeur général, des groupes de travail réunissant ponctuellement des experts, et des comités scientifiques temporaires spécialisés, créés pour une durée limitée⁷⁹, pour traiter des sujets d'actualité présentant un enjeu scientifique et/ou médiatique particulier.

En pratique, entre 2014 et 2018, l'articulation de ces différentes instances s'est avérée malaisée. Sur une soixantaine de comités scientifiques temporaires constitués à partir de 2014 dans des domaines aussi variés que les vaccins obligatoires ou les prothèses mammaires, une dizaine sont encore actifs. Ils ont donné lieu à des décisions emblématiques, à l'instar de celle du 4 avril 2019, par laquelle l'ANSM a décidé de retirer, par mesure de précaution, les implants mammaires macro-texturés et implants à surface recouverte de polyuréthane. Ils ont été force d'innovation en associant, dès 2017, par consultations écrites et auditions publiques, des associations de patients et des professionnels.

À compter de juin 2019, dans le souci de simplifier la comitologie et de continuer à en accroître la transparence et la visibilité, le Conseil d'administration⁸⁰ a ramené les grandes catégories d'instances de cinq à trois (comité d'information des produits de santé, comités scientifiques permanents, comités scientifiques temporaires) et leur nombre de 31 à 16. Afin que ce projet atteigne son double objectif de rationalisation et d'ouverture, il conviendra de recruter au sein des comités scientifiques permanents des représentants des patients et des professionnels de santé de haut niveau et de préciser l'articulation entre ces comités et les comités scientifiques temporaires.

C - D'importantes lacunes dans les fonctions d'audit, de contrôle internes et de déontologie de l'agence

Outre le contrôle exercé sur l'agence par ces parties prenantes au sein du Conseil d'administration, l'agence est dotée d'instances d'audit et de contrôle internes, qui présentent des lacunes, notamment dans le domaine de la prévention des conflits d'intérêt dans les instances consultatives de l'ANSM.

⁷⁸ Hors champ de l'expertise, il existe également des comités d'interface entre l'ANSM et les parties prenantes (industriels, associations de patients, professionnels de santé). Ces comités ont pour objet de permettre des échanges réguliers sur des questions d'ordre général.

⁷⁹ De six mois à un an environ, sauf prorogation.

⁸⁰ Délibération du 29 novembre 2018.

La fonction d'audit interne, c'est-à-dire de contrôle de troisième niveau, créée en 2016, apparaît sous-calibrée et insuffisamment structurée. Son positionnement actuel⁸¹ n'est pas de nature à garantir son indépendance, en dépit de la création récente d'un comité d'audit, composé de membres des directions internes et du contrôleur budgétaire et financier et dont l'existence a été validée par le Conseil d'administration fin 2018. Eu égard à l'importance des enjeux sanitaires et financiers de l'agence, l'audit interne devrait être repositionné directement auprès du directeur général⁸² et faire l'objet d'une programmation pluriannuelle beaucoup plus stricte.

En matière de contrôle interne, l'ANSM a élaboré à partir de 2015 une cartographie des processus et des risques et déployé des plans de maîtrise de risque. La Cour a constaté la maturité insuffisante de ce dispositif de maîtrise des risques, plus proche d'un système de management de la qualité que des pratiques du contrôle interne. Elle a constaté des faiblesses particulières dans le domaine du contrôle interne budgétaire et comptable, que l'ANSM s'est engagée à renforcer à la suite d'un audit demandé par le contrôleur budgétaire et financier au premier semestre 2019. Une remise à niveau et une harmonisation des pratiques de contrôle interne de l'agence s'imposent.

Enfin, en matière de prévention des atteintes à la probité et des conflits d'intérêts, l'agence dispose d'une responsable du service de déontologie de l'expertise, également désignée comme déontologue de l'agence⁸³. Les contrôles de premier niveau des déclarations publiques d'intérêt des experts externes sont réalisés le plus souvent par le secrétariat des instances consultatives de l'ANSM. Ils se limitent à des contrôles formels, sans vérification de la cohérence de ces déclarations.

Alors même que certaines incompatibilités avaient été relevées par le service de déontologie en 2018, la Cour a constaté plusieurs dysfonctionnements jusqu'alors non identifiés (actualisations tardives ou incomplètes de déclarations d'intérêts, incompatibilités persistantes de mandats, etc.). Par exemple, l'enquête de la Cour a révélé qu'un expert qui avait participé à un groupe de travail de l'ANSM en 2017 et en 2018 avait déclaré tardivement, en cours de mandat, sa participation à des activités de conseil rémunérées pour le compte d'une entreprise du secteur contrôlé par l'ANSM. Cela constituait une incompatibilité de mandat, qui n'avait pas été détectée par les contrôles internes de l'agence au moment des séances concernées. Il est indispensable de prévenir de nouvelles défaillances qui seraient de nature emporter un risque pénal pour les experts en situation d'incompatibilité, voire à remettre en cause la validité des délibérations de l'agence.

Un renforcement des compétences, à travers des formations ou des recrutements spécifiques, ainsi que de l'intensité et du volume des contrôles des liens d'intérêt, sont nécessaires pour mieux prévenir les conflits d'intérêt.

⁸¹ La fonction d'audit interne est placée sous l'autorité de la directrice déléguée à l'informationnel et au pilotage, de la même manière que la mission de pilotage et de contrôle interne, qui, en tant que « chef d'orchestre » de l'ensemble des dispositifs de pilotage de l'agence, constitue une entité auditable.

⁸² Avec un rattachement fonctionnel au comité d'audit dont la composition est à revoir.

⁸³ En application de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation du système de santé (art. 179).

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Les exigences croissantes de la société, conjuguées aux épisodes de crise qui se sont succédé, ont conduit les pouvoirs publics à renforcer régulièrement les missions de l'ANSM (dans le domaine de la rupture d'approvisionnement, du contrôle de la publicité), voire à les étendre (par exemple, dans le domaine des dispositifs médicaux, aux logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation).

Dans ce contexte, l'agence a choisi de concentrer son activité sur les missions ayant un impact direct sur la sécurité sanitaire au bénéfice des usagers. En 2018, elle consacre ainsi près de la moitié de ses ressources à ses missions d'autorisation et de vigilance (respectivement, 27 % et 22 %) des médicaments et des dispositifs médicaux – même si les défauts actuels de la comptabilité analytique de l'agence ne permettent pas d'effectuer un suivi régulier de son activité.

Or, déjà fragilisée par la crise du Mediator® et la survenue de nouvelles crises, l'agence a pâti d'un modèle de financement qui est sans corrélation avec l'évolution de ses missions et de son activité. Il est devenu aujourd'hui nécessaire d'établir un lien direct entre la trajectoire de ressources de l'agence et ses objectifs d'activité, dans le cadre d'une prévision pluriannuelle qui serait adossée au contrat d'objectif et de performance (COP) et dans le respect de l'indépendance financière de l'agence vis-à-vis des industries de produits de santé.

Cette clarification de la trajectoire de recettes de l'agence ne saurait toutefois conduire à relâcher l'effort d'économies engagé par l'agence. Au cours des cinq dernières années, l'agence a porté la quasi-intégralité de ces efforts sur ses dépenses d'intervention (-37,3 %) et d'investissement (-24,6 %), alors que ses dépenses de fonctionnement n'ont reflué que de 2,6 %. Au cours du prochain COP, l'agence doit davantage faire porter son effort d'économies sur les dépenses de fonctionnement (à hauteur de -5 % par an à iso-périmètre).

Au moment de sa création, déstabilisée par la crise du Mediator®, la gouvernance de l'agence a été profondément refondue. Le Conseil d'administration a été élargi pour inclure l'ensemble des parties prenantes de l'ANSM, depuis les représentations des patients et des professionnels de santé jusqu'aux représentants de l'assurance maladie et du personnel et six parlementaires. Comprenant aujourd'hui 27 membres, son fonctionnement pourrait aujourd'hui être fluidifié et sa composition resserrée.

Les instances consultatives d'expertise, qui confèrent aujourd'hui aux décisions de l'agence leur légitimité scientifique, font l'objet d'un effort de simplification et d'ouverture qui doit être souligné. Cependant, les contrôles mis en œuvre afin de prévenir les conflits d'intérêt au sein de ces instances témoignent encore de lacunes et doivent impérativement être renforcés.

La direction générale actuelle a par ailleurs choisi, afin de ne pas déstabiliser l'agence, de conserver l'organisation dite « matricielle » héritée de la création de l'ANSM en 2012, qui superpose des directions « produits » et des directions « métiers ». Ce choix de ne pas imposer un bouleversement général supplémentaire de l'organisation de l'agence n'est toutefois pas parvenu à apaiser complètement le climat social qui reste tendu au sein de l'agence. Les nombreuses réorganisations de la « matrice », qui ont pour partie apporté une contribution positive à la modernisation de l'agence (mutualisations, gestion hiérarchisée des risques), se sont également accompagnées de la multiplication des dispositifs et structures de pilotage de l'activité, qui s'avèrent chronophages pour l'agence et difficilement lisibles pour les agents.

Enfin, la performance de l'agence à long terme dépend très étroitement de la modernisation de son système d'information, qui reste encore largement obsolète. Pour être prête à répondre aux nouveaux enjeux de la politique d'autorisation et de vigilance, notamment à travers l'exploitation des métadonnées (big data), l'agence doit aujourd'hui conduire à leur terme et sans délais les chantiers d'automatisation et de dématérialisation prévus dans le nouveau schéma directeur des systèmes d'information.

- 1. (Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation) : Resserrer la composition du Conseil d'administration, renouveler le Conseil scientifique et recentrer son rôle sur l'appui à la définition de la stratégie scientifique de l'ANSM.*
 - 2. (ANSM) : Renforcer et systématiser les contrôles visant à prévenir les conflits d'intérêt et repositionner l'audit interne en contrôle de troisième niveau indépendant placé sous l'autorité directe du directeur général.*
 - 3. (Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'Action et des comptes publics, ANSM) : Dans le cadre du transfert, prévu par le Gouvernement, du financement de l'ANSM vers l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM), prévoir une trajectoire pluriannuelle des moyens de l'ANSM corrélée avec les priorités stratégiques de l'agence, définies dans le contrat d'objectifs et de performance (COP) de l'agence.*
 - 4. (Ministère des solidarités et de la santé, ANSM) : Développer une gestion prévisionnelle des emplois et des compétences (GPEC) et prévoir, en lien avec les autres agences, une politique d'attractivité pour les compétences rares d'expertise, de manière à sécuriser la mission d'autorisation (essais cliniques et AMM) et la stratégie européenne de l'agence.*
 - 5. (ANSM) : Mener à leur terme l'ensemble des projets structurants programmés, nécessaires à la remise à niveau du système d'informations au cours de la durée de l'actuel schéma directeur des systèmes d'information et de la donnée (SDSI-D).*
-

Chapitre II

Une rénovation des procédures d'autorisation, dans un contexte européen plus concurrentiel

La mission d'autorisation des produits de santé par l'ANSM est une mission-phare de l'agence, qui mobilise 27 % de ses ressources (cf. chapitre I). Elle vise à concilier un niveau élevé de sécurité et un accès rapide aux nouveaux traitements, afin d'éviter une perte de chance⁸⁴ pour les patients. Cette mission s'exerce depuis 1993 au sein du système européen d'agences, en lien avec l'Agence européenne du médicament.

Les développements qui suivent examinent les principaux types d'autorisations délivrés par l'ANSM à partir des deux premières étapes du cycle de vie des produits de santé : de leur conception (avec les autorisations des essais cliniques) jusqu'à, s'agissant des médicaments, leur mise à disposition auprès des patients (avec l'autorisation de mise sur le marché – AMM ou le cas échéant une autorisation temporaire d'utilisation – ATU).

Dans un contexte juridique et économique particulièrement instable, l'adaptation de l'ANSM aux nouvelles contraintes européennes de délais en matière d'essais cliniques, qui entreront en vigueur en mars 2020, se heurte à l'impréparation des comités de protection des personnes (CPP), chargés d'émettre un avis sur les aspects méthodologiques (jusqu'en mars 2020⁸⁵) et les aspects éthiques des essais. La rénovation des procédures d'autorisations de mise sur le marché (AMM) est également en cours pour répondre à un contexte de concurrence et de spécialisation entre les différences agences.

I - L'autorisation des essais : une gestion modernisée à l'ANSM, une articulation avec les comités de protection des personnes (CPP) insuffisamment pilotée

Dans un contexte caractérisé par des exigences paradoxales, oscillant entre besoin de sécurité accrue et de réactivité renforcée, l'ANSM a profondément modernisé sa chaîne de gestion des autorisations d'essais cliniques. Ces efforts risquent fort d'être vains pour assurer la conformité, dès mars 2020, aux délais désormais calculés sur le périmètre de l'ANSM et des comités de protection des personnes (CPP⁸⁶), en raison de l'impréparation de ces derniers. En cas de non-respect de ces délais, l'essai clinique se trouvera autorisé de façon implicite, ce qui peut être lourd de conséquences en matière de sécurité des usagers.

⁸⁴ La perte de chance est une catégorie de préjudice, utilisée en droit civil, caractérisée par la privation d'un gain probable ou une perte qui aurait pu être évitée. Une mise à disposition tardive d'un traitement peut notamment dans le cas de la pathologie grave être constitutif d'une perte de chance de rétablissement ou de guérison.

⁸⁵ Cette compétence sera du ressort de l'ANSM à partir de mars 2020.

⁸⁶ Cf. annexe n° 5.

A - Le contexte des essais cliniques en France : des aspirations paradoxales, un cadre juridique instable

Les essais cliniques ont pour objet d'évaluer l'efficacité de nouveaux traitements. Seuls ceux dont les bénéfices (avancées thérapeutiques) excèdent les risques (effets nocifs et indésirables) pourront faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché.

La mission d'autorisation des essais cliniques est illustrative de la tension qui traverse les missions de l'ANSM, entre deux exigences contradictoires : d'une part, faciliter l'accès précoce de la population aux innovations thérapeutiques, en multipliant les essais, et d'autre part, la sécurité des volontaires et des patients. Les pouvoirs publics tiennent à maintenir une position d'équilibre, tout en assurant la compétitivité de la recherche clinique et de l'industrie française.

Les essais cliniques sont financés par des promoteurs qui sont soit des industriels, qui souhaitent développer un nouveau médicament, soit des promoteurs dits académiques (laboratoires de recherche, universités, etc.). Les centres investigateurs⁸⁷, le plus souvent des établissements de santé, réalisent la sélection, puis l'inclusion des patients dans l'essai.

À la suite d'un accident mortel dans la conduite d'un essai clinique survenu à Rennes en 2016 (affaire « Biotrial »), les pouvoirs publics ont durci le régime d'autorisation et de surveillance des essais cliniques par l'ANSM, pour remettre au premier plan la sécurité du patient. Ils ont formalisé le circuit de signalement des événements indésirables survenus au cours d'essais cliniques et confirmé et renforcé les missions de l'ANSM sur le champ de l'autorisation, de la surveillance et de l'inspection des essais les plus à risques. L'agence peut ainsi à tout moment interdire ou suspendre un essai en cas de non-respect de la loi ou du protocole, demander des informations complémentaires aux promoteurs à l'initiative des essais ou aux investigateurs qui les conduisent, ou encore prescrire des modifications du protocole de l'essai initial. Par ailleurs, l'ANSM a procédé à une inspection systématique des centres de recherche, notamment ceux pratiquant des essais de molécules pour la première fois chez l'homme.

L'essai clinique Biotrial (2016)

Le 10 janvier 2016, un homme de quarante-neuf ans participant à un essai clinique, réalisé pour le compte de la société Bial par le mandataire Biotrial, décède. Dix personnes qui participaient à cet essai sont hospitalisés au centre hospitalier universitaire (CHU) de Rennes.

Selon un rapport⁸⁸ de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS), parmi les facteurs multiples ayant conduit à cet accident, l'absence de remarque de la part de l'ANSM sur le niveau de risque potentiel du produit et de la part du comité de protection des personnes sur la méthodologie de l'essai, en particulier la progression de la dose administrée (escalade trop rapide des doses)⁸⁹, peut être soulignée. A été également signalé le manque de transparence, dès l'apparition des premiers signaux inquiétants ou événements graves, du promoteur de l'essai vis-à-vis de l'agence régionale de santé (ARS), du comité de protection des personnes, de l'ANSM et des patients et participants eux-mêmes.

⁸⁷ Un investigateur est celui qui dirige et surveille la réalisation de l'essai. Il s'agit le plus souvent d'un médecin dans un centre hospitalier.

⁸⁸ *Enquête sur des incidents graves survenus dans la réalisation d'un essai clinique*, IGAS n°2016-012R – mai 2016.

⁸⁹ Le comité spécialisé scientifique temporaire mis en place par l'ANSM à la suite de cet événement n'a pas critiqué le jugement émis par les deux autorités (ANSM et CPP).

À cette forte exigence de sécurité s'ajoute une exigence d'assouplissement du cadre juridique des essais cliniques, pour assurer l'attractivité de la France à l'égard des promoteurs⁹⁰ d'essais et par conséquent l'accès précoce des patients français aux innovations.

À cet égard, la position de la France en matière de démarrage d'essais cliniques a régressé au cours des dernières années, comme la Cour des comptes l'avait déjà indiqué⁹¹. Certes, sur un périmètre large, qui inclut l'ensemble des essais académiques ou industriels, la situation de la France reste en tête, comme l'indique une étude de l'Association française des sociétés de recherche clinique sous contrat (AFCROS)⁹². Sur celui plus restreint des seuls essais cliniques promus par des industriels, la neuvième enquête des Entreprises du médicament (LEEM) sur l'attractivité de la France en matière d'essais cliniques⁹³ confirme en revanche le décrochage de la position de la France : celle-ci se situe à la 4^{ème} place, avec 11,9 % des essais démarrés en 2017 en Europe (contre 14,9 % en 2015), derrière l'Allemagne (1^{ère}), le Royaume-Uni (2^{ème}) et l'Espagne (3^{ème}), et seulement très faiblement devant l'Italie. La France est dans les cinq premiers pays pour les essais cliniques en oncologie (2^{ème}), en dermatologie (3^{ème}), pour les maladies cardiovasculaires (4^{ème}), les maladies respiratoires (5^{ème}) et celles du système nerveux (5^{ème}).

Selon ces études, ce décrochage s'expliquerait par un environnement juridique et administratif peu favorable, en particulier des délais trop longs entre la demande d'autorisation et le démarrage de l'essai avec l'inclusion du premier patient. Le Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) a identifié la question de l'initialisation rapide des essais comme un des enjeux principaux de la compétitivité française en matière de recherche médicale.

Ce constat doit être nuancé en raison de l'existence en France de mécanismes de mises à dispositions temporaires en amont de l'AMM (autorisations et recommandations temporaires d'utilisation – ATU⁹⁴ et RTU, cf. *infra* chapitre II-II-B. et chapitre III-I-E.). Ces autorisations temporaires, qui présentent de grandes similitudes avec des essais cliniques, fournissent une voie supplémentaire d'accès des patients aux traitements innovants, là où dans les autres pays européens, les essais cliniques sont la voie unique d'accès à un traitement innovant.

A ces oscillations entre impératifs partiellement contradictoires, s'est ajouté le défaut de pilotage et maîtrise par les pouvoirs publics de l'ensemble de la chaîne des essais cliniques. Cette chaîne d'autorisation inclut, au-delà de la seule ANSM, les comités de protection des personnes (CPP) et les établissements de santé investigateurs. La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012⁹⁵, dite loi « Jardé », qui redéfinit les catégories de la recherche clinique, est restée sans décret d'application jusqu'en novembre 2017. Les dispositions de cette loi ont été modifiées à deux reprises en 2016 et 2018⁹⁶. En définitive, la chaîne d'autorisation ne bénéficie toujours pas d'un système d'information intégré ni d'un pilotage clair.

⁹⁰ Le promoteur d'un essai clinique est la personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai, en assume la responsabilité juridique, et en assure le financement. Il s'agit souvent d'un laboratoire industriel (promotion industrielle) ou d'un organisme de recherche (promotion dite académique).

⁹¹ *Le rôle des CHU dans l'enseignement supérieur et la recherche*, communication à la commission des affaires sociales du Sénat, Cour des comptes, janvier 2018, disponible sur www.ccomptes.fr.

⁹² Deuxième baromètre de l'Association Française des sociétés de recherche clinique sous contrats (AFCROS) https://www.afcros.com/images/Communiqués_Presse/20190131_CPbarometreAFCROS.pdf.

⁹³ *Attractivité de la France pour la recherche clinique*, neuvième enquête du LEEM 2016/2017, Paris, 2018. Cette étude porte sur 475 essais à promotion industrielle.

⁹⁴ Elle peut être décidée par l'ANSM pour répondre à des situations cliniques précises dans le cas de maladies graves, en l'absence d'alternative thérapeutique et quand il existe une présomption de bénéfice.

⁹⁵ En 2012, la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012, entrée en vigueur en 2016, a redéfini les catégories de recherche impliquant la personne humaine et accru le rôle des comités de protection des personnes.

⁹⁶ Par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 et la loi n° 2018-892 du 17 octobre 2018.

B - La modernisation du processus d'autorisation des essais cliniques par l'ANSM

L'ANSM a dû s'adapter depuis une dizaine d'années au renouvellement des règles nationales et européennes présidant à la réalisation des essais, affichant des résultats conformes à la réglementation actuellement en vigueur en matière de délais, calculés sur son seul périmètre. Cependant, la procédure globale d'autorisation des essais n'est pas adaptée à l'entrée en vigueur prochaine de délais resserrés, calculés sur le périmètre de l'ensemble de la chaîne d'autorisation, incluant les aspects scientifiques et éthiques.

1 - Une modernisation initiée à partir de 2015, fondée sur la hiérarchisation des enjeux médicaux, la dématérialisation et la clarification de la doctrine

L'ANSM n'intervient que pour une partie des essais, ceux jugés les plus à risque (catégorie 1 au sens du code de la santé publique), ce qui selon la direction générale de la santé représenterait près du tiers (1 014) des 3 500 essais réalisés chaque année. Indépendamment de leur catégorie de risque, tous ces essais doivent recueillir concomitamment l'avis favorable de l'autorité chargée de rendre un avis éthique, c'est à dire l'un des 39 comités de protection des personnes (CPP).

Les autorisations délivrées par l'ANSM portent à titre principal sur des essais réalisés en vue d'une autorisation de médicaments (à hauteur de 65 %), et pour le dernier tiers sur des essais dits « hors produits de santé » et, enfin, ceux relatifs aux dispositifs médicaux.

Tableau n° 8 : activité de l'ANSM en matière d'autorisation d'essais cliniques

| Essais cliniques autorisés / années | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|---|--------------|--------------|--------------|------------|-------------|
| Médicaments | 821 | 928 | 754 | 717 | 721 |
| DMI/DIV ⁹⁷ | 275 | 236 | 231 | 78 | 83 |
| Thérapie génique et thérapie cellulaire | 16 | 28 | 21 | 15 | 20 |
| Essais hors produits de santé ⁹⁸ | 690 | 653 | 681 | 165 | 190 |
| Total | 1 802 | 1 845 | 1 687 | 975 | 1014 |

Source : ANSM

Depuis quatre ans, l'ANSM a réorganisé ses procédures d'autorisation des essais cliniques dans le cadre du projet prioritaire « Optimiser le processus de traitement des demandes d'autorisation d'essais cliniques menés sur les produits de santé ». Deux objectifs y sont poursuivis : d'une part, gagner en efficacité, en facilitant les échanges avec les demandeurs par leur dématérialisation ou la possibilité de réaliser certains échanges en langue anglaise entre promoteurs (initiateurs des essais), investigateurs (établissements de santé) et ANSM, et, d'autre part, positionner son expertise sur les sujets à fort enjeu médical.

⁹⁷ Dispositifs médicaux implantables et dispositifs de diagnostics *in vitro*.

⁹⁸ À partir de 2016, la direction de la maîtrise des flux et des référentiels (DMFR) a repris en charge l'ensemble des autorisations à faible enjeu médical, sur la base de référentiel prédéfinis, et en particulier les essais hors produits de santé et relatifs aux dispositifs médicaux. Les modifications (« variations ») de demandes d'essai à faible enjeu scientifique sont également concernées. Au total, la DMFR réalise 30 000 échanges annuels entre l'ANSM et les promoteurs des essais. Cette mesure a permis de réduire substantiellement les volumes traités par la DPAI, et explique la baisse de 681 à 165 pour les essais hors produits de santé et de 231 à 78 pour les dispositifs médicaux entre les exercices 2016 et 2017.

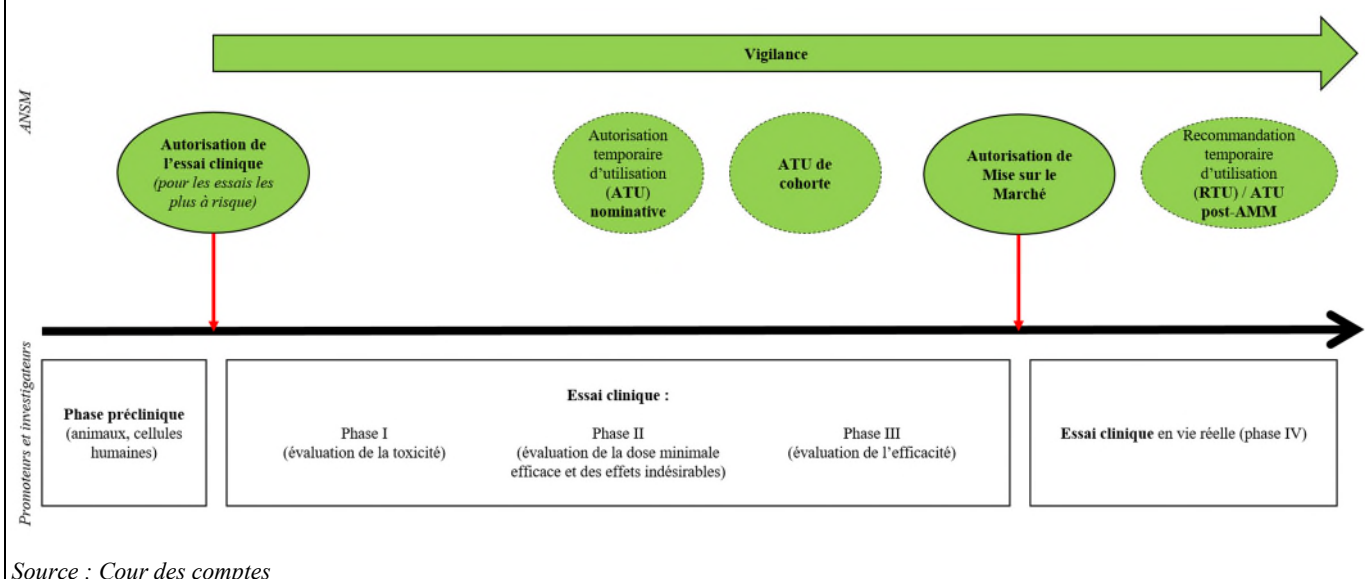
En 2016, l'agence a engagé un renforcement et une accélération des demandes d'essais cliniques à plus forts risques en matière de sécurité, qui présentent également les plus forts potentiels thérapeutiques, notamment en cancérologie, aire thérapeutique où les innovations sont nombreuses et rapides. Pour y parvenir, l'ANSM a mis en place, fin 2017, une cellule d'essais précoces, qui analyse ces essais avec des délais aujourd'hui très inférieurs à ceux fixés par la réglementation.

Les essais de phase précoce

Un essai clinique précoce vise à tester une nouvelle molécule, le cas échéant dans une nouvelle indication, pour en caractériser la tolérance chez les patients et estimer la dose thérapeutique, c'est-à-dire la dose à partir de laquelle la molécule a une action thérapeutique. Ces essais, qui sont qualifiés de précoces, peuvent se situer en phase I ou combinée I et II du développement du médicament⁹⁹. Les patients inclus dans ces essais font l'objet d'une surveillance particulièrement étroite. En décembre 2017, près de 1 217 essais de phase précoce cumulés étaient recensés dans le registre de l'Institut National du Cancer (INCa), le domaine de la cancérologie étant particulièrement concerné par ce type d'essais.

Le schéma ci-après synthétise le rôle de l'ANSM lors des différentes phases d'essais.

Schéma n° 2 : l'articulation des missions d'autorisation et de vigilance pour les médicaments



Source : Cour des comptes

⁹⁹ Un essai clinique se décompose en trois phases successives : la phase I est un essai sur un petit nombre de patients ou de volontaires sains, et qui vise à évaluer la dose à partir de laquelle le produit est plus toxique que bénéfique, la phase II se déroule sur un nombre de patients plus important et permet de déterminer comment le produit circule dans le corps et est éliminé, et enfin la phase III se déroule sur un nombre plus élevé de patients et permet de corroborer les résultats des phases précédentes, notamment en termes d'efficacité, à une échelle plus grande. Enfin, des essais cliniques, dits de phase IV, ou essais observationnels, peuvent intervenir après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, pour observer comment le médicament agit en « vie réelle » à l'échelle d'une population entière de malades. Cette dernière catégorie est utile à la pharmacovigilance notamment, mais ne fait pas partie du développement clinique du médicament par définition.

En outre, à partir de 2016, l'ensemble des autorisations à faible enjeu médical, sur la base de référentiels prédéfinis et les demandes de modifications d'essais également à faible enjeu scientifique, ont été pris en charge selon des procédures à la fois simplifiées et sécurisées. Cette réorganisation, qui concerne 30 000 échanges annuels entre l'ANSM et les promoteurs des essais, a contribué à faire baisser significativement les volumes traités¹⁰⁰ au sein des directions « métiers », permettant à ces dernières de se concentrer sur les essais à plus fort enjeu médical. Il est également envisagé d'étendre ces nouvelles modalités organisationnelles aux activités de surveillance et de vigilance des essais cliniques.

Le guichet d'innovation en santé

L'ANSM s'est donné comme objectif d'améliorer son accessibilité et la lisibilité de son action en direction des promoteurs des essais cliniques, en mettant en place des guichets uniques et en accroissant la lisibilité de ses procédures.

Elle a décidé de mettre en place un guichet d'innovation unique à horizon 2020, avec une montée en charge progressive, et ce dans un souci de lisibilité vis-à-vis des promoteurs. Il s'agit de réunir les compétences internes pour préciser les éléments méthodologiques et scientifiques qui sont attendus d'un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique ou d'autorisation de mise sur le marché. Cet accompagnement vise à prendre en compte les innovations dans les domaines des données massives, de la e-santé, de l'intelligence artificielle et les solutions innovantes en santé. À terme, la participation de la Haute Autorité de santé, de l'Institut national du cancer, de l'Agence de la Biomédecine ou encore de la Caisse nationale d'Assurance-maladie et du ministère de la santé pourrait enrichir et compléter ce guichet d'innovation.

2 - Des résultats globalement satisfaisants en matière de réactivité

Grâce à ces réorganisations, l'ANSM délivre aujourd'hui ses autorisations dans des délais très souvent inférieurs à la durée maximale prévue par les textes réglementaires.

Pour l'octroi d'une autorisation, le délai maximal, actuellement prévu par le code de santé publique pour un essai clinique, est le plus souvent de 60 jours, notamment pour les médicaments, les essais hors produits de santé et les cosmétiques¹⁰¹.

La performance de l'ANSM est quasi-conforme à cette norme usuelle de 60 jours. Elle respecte les délais réglementaires pour les deux tiers des essais cliniques portant sur les médicaments. Selon l'enquête 2018 des entreprises du médicament (LEEM) sur l'attractivité de la France pour la recherche clinique¹⁰², sur un échantillon de 475 essais industriels menés en 2016-2017, le délai de l'ANSM était de 63 jours. Comme le montre le tableau ci-après, malgré une légère dégradation en 2017, les premières données de 2018 semblent indiquer au contraire une amélioration substantielle. En revanche, 33 % des décisions restent rendues hors délais. Ce chiffre élevé s'explique par le grand nombre de dossiers relevant du domaine de l'oncologie, profondément renouvelé depuis 2010 par l'arrivée des immunothérapies, qui génèrent un nombre très élevés d'essais.

¹⁰⁰ Les essais « hors produits de santé » sont passés de 681 à 165 et de 231 à 78 pour les dispositifs médicaux entre les exercices 2016 et 2017.

¹⁰¹ Pour les dispositifs médicaux ou de diagnostics *in vitro*, cette norme est de 30 ou 60 jours ; pour les thérapies cellulaires ou géniques, de 180 jours ; et pour les essais sur les tissus, organes et cellules, de 90 jours.

¹⁰² *Attractivité de la France pour la recherche clinique, neuvième enquête*, Les entreprises du médicament, Paris, édition 2018.

Tableau n° 9 : évolution des délais d'autorisations des essais cliniques par type d'essai et par aire thérapeutique (en jours)

| | | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|--|--|------|------|------|------|------------|
| Médicaments | <i>Oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, thérapie cellulaire, produits sanguins et radio-pharmaceutiques</i> | 56 | 55 | 64 | 102 | 57 (60) |
| | <i>Direction des médicaments de cardiologie, rhumatologie, stomatologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie</i> | 37 | 27 | 47,6 | 48 | |
| | <i>Neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions</i> | 41,1 | 42,8 | 46,3 | 47 | |
| | <i>Anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques</i> | 47 | 53 | 50 | 55 | |
| Dispositif médicaux | | 37 | 38 | 21 | 45,5 | 45 (60) |
| Dispositifs <i>in vivo</i> (réactifs) | | 37 | 38 | 47 | 42 | |
| Cosmétologie | | 27 | 43 | 38 | 8 | |
| Thérapie cellulaire et thérapie génique | | 134 | 149 | 186 | NA | 125 |
| Tissus et organes | | 90 | 119 | 95 | 75 | (180) |

Source : ANSM

Les chiffres entre parenthèses indiquent le délai maximal prévu par le code de la santé publique.

Cette amélioration en cours ne permettra pas néanmoins de faire l'économie d'une refonte des indicateurs et du suivi des dossiers. Ce dernier est actuellement marqué, à l'intérieur de l'agence, par la complexité de l'organisation matricielle et, à l'extérieur, par l'absence de données publiques¹⁰³ disponibles sur l'ensemble de la chaîne d'autorisation des essais cliniques, depuis le dépôt de la demande d'autorisation jusqu'à l'inclusion du premier patient ou volontaire. Cette refonte devient d'autant plus urgente qu'approche l'entrée en vigueur des nouveaux délais européens et des nouveaux objectifs prévus dans le contrat d'objectifs et de performances 2019-2013¹⁰⁴.

C - L'enjeu imminent de la conformité aux nouveaux délais européens, conjointement avec les comités de protection des personnes (CPP)

La nécessité de créer un espace européen plus intégré et l'émergence de l'utilisation des données massives dans le cadre de la recherche médicale, qui bouleverse de fait la manière de réaliser des essais cliniques, ont conduit à l'élaboration du règlement européen n° 536/2014 relatif aux essais cliniques, qui met en place leur gestion plus harmonisée et contraignante au niveau européen¹⁰⁵.

¹⁰³ En l'absence de système d'information sur l'ensemble de la chaîne de décision, la mesure de la performance de l'agence publique est souvent réalisée par des acteurs extérieurs, comme le LEEM, sur des données partielles.

¹⁰⁴ Délais inférieurs à 15 jours pour les médicaments et dispositifs médicaux et à 70 jours pour les médicaments et technologies innovants.

¹⁰⁵ Un portail unique de traitement des demandes d'autorisation, administré par l'Agence européenne du médicament (EMA), gèrera en mars 2020 tous les échanges entre le promoteur et les autorités de régulation nationale (chargés de rendre un avis éthique et scientifique). Une base européenne rend d'ores et déjà transparents les protocoles, les autorisations et les données complètes des résultats des essais qui ont été conduit en Europe, sous certaines réserves juridiques.

1 - Des délais européens resserrés et une autorisation implicite en cas de retard

La principale modification introduite par le nouveau règlement européen concerne la mise en place de délais plus précis et raccourcis, dont la mise en œuvre est imminente (mars 2020). Trois types de délais sont ainsi prévus : 60 jours, 91 jours en cas de demandes complémentaires, et 110 jours pour les essais concernant les thérapies innovantes. L'autorité qui accorde l'autorisation des essais (en France, l'ANSM et les comités de protection des personnes) dispose en réalité, compte tenu du temps réservé à des tâches administratives (recevabilité, notification), de coordination (entre États membres le cas échéant) ou de consolidation (entre l'autorité scientifique et les autorités chargées de l'avis éthique), de 45 jours au plus¹⁰⁶.

Tableau n° 10 : schéma général des délais issus du règlement européen n° 536/2014 relatifs aux essais cliniques

| Étape | Procédure issue du règlement n° 536/2014 |
|--|--|
| 1. Soumission/ Recevabilité | 10 jours |
| 2. Date de validation (ANSM/ CPP concomitamment) | 45 jours (pour la partie scientifique I et pour la partie éthique II) 26 jours pour l'appréciation de l'Etat membre 12 jours pour l'examen coordonné 7 jours de consolidation (entre Etats membres) |
| <i>Instruction complémentaire éventuelle</i> | <i>Pour le cas des médicaments et thérapies innovantes, un délai supplémentaire de 50 jours est possible pour mener à bien l'instruction</i> <i>Dans les autres cas, il est possible de prolonger de 31 jours l'instruction</i> |
| 3. Rapport définitif | 5 jours Notification |
| Total procédure | 60 jours Jusqu'à 110 jours médicaments et thérapies innovantes (10 +45 +50+5) Jusqu'à 91 jours pour une instruction complémentaire (10+45+31+5) |

Source : Cour des comptes, d'après l'ANSM et le règlement n° 536/2014 du 16 avril 2014

Ces nouveaux délais sont opposables de façon solidaire à l'ANSM et aux comités de protection des personnes, contrainte d'autant plus forte que le règlement européen prévoit désormais une autorisation implicite en l'absence de réponse à la fin du délai réglementaire¹⁰⁷.

¹⁰⁶ Ce délai n'est plus que de 26 jours seulement à l'intérieur de ces 45 jours pour l'État référent, si l'essai est déployé sur plusieurs États, pour examiner une demande sur les plans scientifique, médical et éthique.

¹⁰⁷ Le cas échéant, la décision est rendue sur la base de la partie I de la demande, ce mode dégradé n'est pas complètement satisfaisant sur le plan scientifique.

2 - Un état de préparation satisfaisant de l'ANSM aux délais européens, des retards inquiétants au niveau des comités de protection des personnes (CPP)

L'ANSM s'est mobilisée et a mis en œuvre un plan d'actions pour respecter le futur délai européen. Il repose sur la mise en place d'une phase-pilote déployée sur une partie des demandes d'autorisation d'essais. Commencée dès fin 2015, puis étendue en novembre 2016, elle concernait 15 % des demandes d'autorisation d'essais cliniques à la fin 2017, pour lesquels les promoteurs, les investigateurs et l'agence se sont mis dans les conditions de la future réglementation. L'objectif, qui était d'intégrer près de 50 %¹⁰⁸ des demandes d'autorisation d'essais cliniques totales dans la phase pilote à la fin de l'année 2018, n'a pas été atteint à l'été 2019. Les délais consolidés de l'ANSM et des comités de protection des personnes n'ont cessé de s'allonger au fur et à mesure que le nombre de dossiers croissait et que les CPP ayant le plus de retard rejoignaient la phase pilote. Ces délais se sont stabilisés, en 2019, autour de 72 jours, ce qui reste supérieur au délai maximal le plus courant de 60 jours.

Une analyse plus détaillée de ces résultats montre que, pour ce qui concerne strictement l'ANSM, la totalité des demandes d'autorisation d'essais cliniques de la phase pilote avaient été traitées et clôturées en 2019. Le délai moyen pour les autorisations accordées était de 63,6 jours, proche du délai réglementaire global¹⁰⁹. En revanche, les difficultés des comités de protection des personnes sont manifestes : l'avis éthique n'a été rendu par ceux-ci que pour 37 % des demandes intégrées dans la phase pilote. Alors que l'ANSM rend son autorisation entre 50 et 63 jours, le délai consolidé entre les comités de protection des personnes et l'ANSM (72 jours), est augmenté de 10 à 20 jours du seul fait de ceux-ci.

**Tableau n° 11 : bilan de la phase pilote menée par l'ANSM
(bilan à février 2019 40 mois après le début de la phase pilote)**

| | Demandes clôturées cumulées | Nombre d'autorisations ANSM et avis favorable du CPP | Délai moyen |
|----------------------|-----------------------------|--|-------------|
| <i>Bilan 6 mois</i> | 26 | 21 | 57,4 jours |
| <i>Bilan 24 mois</i> | 193 | 127 | 68,9 jours |
| <i>Bilan 40 mois</i> | 477 | 181 | 71,7 jours |

Source : ANSM

¹⁰⁸ *L'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé*, rapport d'information de M. Yves DAUDIGNY, Mmes Catherine DEROCHE et Véronique GUILLOTIN fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales du Sénat, n° 569 (2017-2018) - 13 juin 2018.

¹⁰⁹ Parmi-celles-ci, 52 % avaient été traitées avec un délai moyen même inférieur aux délais réglementaires, à 50,2 jours. Même si l'action de l'ANSM reste perfectible, le respect des délais reste donc un objectif aisément accessible à court terme pour ce qui la concerne.

3 - Une articulation avec les comités de protection des personnes à organiser

La perspective d'un délai conjoint appelle, compte tenu de l'autorisation implicite prévue par le règlement européen, à réorganiser rapidement et profondément les relations entre l'ANSM et les comités de protection des personnes pour assurer la sécurité des volontaires et des patients. Il semble désormais très probable que la France ne sera pas au rendez-vous lors de l'entrée en vigueur en mars 2020 du règlement européen, avec des conséquences négatives sur la localisation des essais et donc l'inclusion de patients français dans les grands essais européens.

Depuis 2012, l'activité des comités de protection des personnes a connu des évolutions substantielles, qui expliquent partiellement la dégradation des délais. L'entrée en vigueur, en 2016, de la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012¹¹⁰, dite loi « Jardé », qui a augmenté la fréquence des avis éthiques, a multiplié par 2,5 entre 2012 et 2017 leur charge de travail. La mise en place par la loi, à partir de 2017¹¹¹, du tirage au sort pour désigner le CPP qui devra rendre l'avis éthique, s'est traduite par une dégradation des délais pour les CPP qui n'y étaient pas préparés¹¹².

Les réformes engagées pour piloter l'activité des comités de protection des personnes n'ont été ni suffisantes ni abouties. L'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 a créé la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH) pour gérer le tirage au sort servant à désigner des comités de protection des personnes, normaliser les méthodes entre eux et piloter une première informatisation, qui prévoit des interfaces avec l'ANSM. Cependant, l'articulation des compétences sur la question de la méthodologie, entre l'ANSM et les comités de protection des personnes, n'est toujours pas clarifiée ; ce processus souffre encore de l'absence d'un système d'information et d'indicateurs intégrés. Pour illustrer cette approche fragmentaire et insuffisante, il n'est ainsi pas prévu que l'ANSM soit partie aux contrats d'objectifs et de performance qui seront signés entre le ministère de la santé et chacun des comités de protection des personnes.

Un travail d'articulation devra également porter sur les aspects méthodologiques des essais, puisque cette compétence sur la méthodologie de l'essai doit, pour ceux sur les médicaments, être transférée à l'ANSM à l'entrée en vigueur du règlement européen.

Il ne pourra être fait l'économie d'une rationalisation plus profonde de l'organisation des comités de protection des personnes, afin de gagner en sécurité et en agilité, dans un contexte de compétences rares et de forte concurrence européenne et mondiale. L'organisation retenue par la France pour la formulation des avis éthiques est singulière. Alors que certains États disposent d'une autorité nationale unique sur les essais cliniques, dès lors qu'ils impliquent une intervention sur l'homme (Danemark, Slovaquie, Suède, Portugal), d'autres ont choisi de mettre en place un comité éthique qui synthétise des avis régionaux en interface avec l'autorité scientifique (Pays-Bas, Belgique). L'Allemagne a, de son côté, mis en place des comités dans chaque Land, coordonnés par l'autorité scientifique¹¹³.

¹¹⁰ Cette loi a redéfini les catégories de recherche impliquant la personne humaine et accru le rôle des comités de protection des personnes.

¹¹¹ Ceci a eu pour conséquence de donner à tous les CPP une compétence nationale, et un nombre de dossiers en volume et en qualité uniforme sur toute la France.

¹¹² Leur situation de départ et leur capacité à faire face à cette nouvelle dimension étaient extrêmement hétérogènes : selon l'étude du LEEM, 10 % des 39 CPP réalisaient 50 % des avis rendus, et les compétences présentes et la disponibilité des CPP étaient extrêmement variables, avant la mise en place effective du tirage au sort.

¹¹³ Jean SOL, rapport n° 724 de la commission des affaires sociales du Sénat sur la proposition de loi relative à la désignation aléatoire des comités de protection des personnes, 25 septembre 2018.

La France, quant à elle, dispose de 39 comités de protection des personnes, tous dotés d'une compétence nationale désormais, qui sont désignés dans le cadre d'une procédure de tirage au sort mise en place par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016, mais toujours regroupés au sein d'inter-régions qui ne coïncident avec aucun découpage administratif¹¹⁴. À l'exception de trois d'entre eux, tous sont localisés dans des CHU ou des établissements de santé, ce qui pose un problème majeur d'indépendance vis-à-vis des investigateurs, voire des promoteurs des essais. Cette organisation, qui se caractérise par une dispersion des moyens et des compétences et un défaut manifeste de pilotage, n'est pas de nature à permettre à la France de répondre aux nouveaux enjeux européens et scientifiques.

Un resserrement de l'organisation autour d'un nombre réduit de comités de protection des personnes est devenue urgent. La DGS a saisi en 2018 la direction interministérielle de la transformation publique (DITP)¹¹⁵, qui a fait réaliser une étude par un consultant externe, pour travailler à la remise à plat sur les plans informatique et organisationnel de l'ensemble de ce processus. Pour répondre à l'urgence, un scénario de transition est ainsi envisagé dès mars 2020, qui s'appuierait sur une dizaine de comité de protection des personnes¹¹⁶, seuls compétents sur le même périmètre d'essais cliniques que l'ANSM pour les aspects scientifiques. Un schéma cible plus pérenne et plus resserré, qui reste à définir, pourrait être mis en œuvre en 2022, pour simplifier et fluidifier encore davantage l'organisation actuelle, particulièrement inadaptée.

II - Les autorisations de mise sur le marché des médicaments : une adaptation à un contexte européen plus concurrentiel encore inachevée

La fonction d'autorisation de mise sur le marché, qui consiste en l'évaluation du rapport bénéfices/risques, se situe dans le prolongement de celle des essais cliniques, qui établissent les preuves scientifiques nécessaires à celle-ci. Cette mission s'exerce désormais dans un cadre européen marqué par une forte concurrence à laquelle se livrent les agences des États membres au sein du système européen d'agences, dans lequel le positionnement de l'ANSM s'est détérioré.

Les profondes réorganisations qu'a conduites l'ANSM dans l'octroi des autorisations de mise sur le marché et des autorisations temporaires d'utilisation, porteuses d'une plus grande efficacité et d'une meilleure sécurité, n'ont pas encore produit de résultats perceptibles, notamment en terme de délais.

¹¹⁴ La Cour des comptes, dans ses constats en matière d'enseignement supérieur et de recherche des CHU invitait à une rationalisation autour de cinq à dix centres. *Le rôle des CHU dans l'enseignement supérieur et la recherche*, communication à la commission des affaires sociales du Sénat, Cour des comptes, janvier 2018, disponible sur www.ccomptes.fr.

¹¹⁵ Ministère de l'action publique et des comptes publics.

¹¹⁶ Avant la mise en place du tirage au sort, neuf CPP sur 39 réalisaient la moitié des avis en matière d'éthique et de méthodologie des essais cliniques, selon le LEEM. Cf. annexe 5.

A - Une ambition européenne récemment retrouvée mais encore fragile

La réorganisation qui a découlé de la crise du Mediator® s'est traduite par une moindre participation de l'ANSM, absorbée par sa réorganisation et la mise en place de son organisation matricielle, au système européen de régulation du médicament. La sortie de l'agence britannique de l'Agence européenne du médicament dans le cadre du « Brexit » constitue pour l'ANSM une opportunité pour retrouver un rôle prépondérant en Europe. Cette ambition retrouvée, affirmée depuis 2015, doit désormais se consolider.

1 - Le nouveau contexte européen : une concurrence entre États membres, un retour de l'ANSM à consolider

La diversification des procédures européennes d'autorisation et l'émergence d'une procédure centralisée gérée par l'Agence européenne du médicament pour les médicaments innovants ont conduit à une concurrence accrue entre États membres.

Les différentes procédures d'autorisation de mise sur le marché en Europe

Antérieurement à 1993 n'existaient qu'un régime d'autorisation nationale, limité au marché interne, et une procédure de reconnaissance mutuelle, permettant l'extension d'une autorisation nationale.

Ces deux procédures, qui continuent d'exister, ont été complétées, dans le cadre de la mise en place du marché unique en 1993, par une procédure dite centralisée, obligatoire pour certaines pathologies et pour les médicaments innovants, optionnelle pour les innovations dans d'autres aires thérapeutiques, où la demande d'autorisation est faite d'emblée pour l'ensemble des États membres. Celle-ci est examinée par un État membre rapporteur et la décision finale est prise par la Commission européenne sur la base d'un projet soumis au comité permanent des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament.

La montée en puissance de la procédure centralisée depuis une dizaine d'années, particulièrement dans le domaine de la cancérologie, qui concentre des innovations importantes, confère par construction à l'Agence européenne du médicament un rôle important.

Depuis 2005, une procédure dite décentralisée complète ce dispositif. Il s'agit d'une variante de la procédure de reconnaissance mutuelle pour les médicaments qui ne disposent pas d'une autorisation de mise sur le marché, antérieure dans un autre pays de l'Union européenne. La demande porte alors de façon combinée à la fois sur l'autorisation et son extension d'emblée.

Dans le cadre des procédures décentralisée et de reconnaissance, l'Agence européenne du médicament, qui dispose d'un pouvoir d'arbitrage en cas de désaccord, joue également un rôle important, même si les décisions d'extension de l'autorisation sont celles des États membres.

Tableau n° 12 : l'autorisation des médicaments en Europe

| | Compétence de l'AMM | Rôle des agences nationales | Enjeux | Part de l'ANSM en 2018 |
|---|---|--|--|---|
| <i>Médicaments innovants autorisés d'emblée sur le territoire de l'UE</i> | Commission Européenne dans le cadre de procédures centralisées | Elles peuvent être désignées rapporteur. | Ces médicaments contiennent des enjeux très forts de sécurité et d'accès à l'innovation. | Sur 84 demandes d'AMM pour des médicaments innovants, l'ANSM a été rapporteur pour 16 d'entre elles (19 %). |
| <i>Médicaments non innovants, dont le laboratoire peut demander l'extension à un ou plusieurs États de l'UE</i> | Agences nationales dans le cadre de procédure reconnaissance mutuelle ou décentralisées | Un État référent propose un texte commun aux pays dans lesquels l'extension est demandée ; chaque État prend la décision d'extension sur la base de ce texte commun. En cas de désaccord, l'agence européenne tranche le litige. | Ces médicaments ne comportent pas d'enjeu d'accès à l'innovation et des enjeux de sécurité variables de faibles à forts. | Sur 817 procédures décentralisées ou de reconnaissance mutuelle dans l'Union Européenne, l'ANSM a été État membre référent dans 17 cas (2 %). |
| <i>Médicaments non innovants demandant une AMM nationale</i> | Agences nationales | Chaque agence est alors pleinement compétente. | Il s'agit souvent de génériques avec peu d'enjeux de sécurité et d'innovation. | 345 AMM nationales ont été délivrées par l'ANSM, dont plus de 70 % concernaient des médicaments génériques. |

Source : ANSM

Les médicaments autorisés au sein du marché unique relèvent de procédures complètement européennes pour les plus innovants d'entre eux, de procédures nationales mais très mutualisées et harmonisées pour les plus courants. Les demandes strictement nationales d'autorisation de mise sur le marché ne recèlent que peu d'enjeux médicaux, même si elles restent élevées en volume sous l'effet de la générication. Ce tableau révèle la faiblesse de la présence de l'ANSM dans les procédures dites de reconnaissance mutuelle et décentralisées, avec 2 % de l'activité seulement de ces demandes d'autorisation, de fait réalisées par les autres agences européennes. La stratégie d'influence de la France devrait au contraire la conduire à se positionner sur l'ensemble des segments du marché des médicaments, y compris ceux qui constituent les volumes de médicaments consommés les plus élevés.

Cette concurrence entre agences s'exerce à plusieurs niveaux :

- s'agissant des procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle, au moment du choix par les industriels de l'agence auprès de laquelle ils demandent l'enregistrement de l'autorisation d'un médicament ;
- s'agissant des procédures centralisées, au moment de la désignation par l'Agence européenne du médicament des agences exerçant les fonctions de rapporteurs¹¹⁷ ou de co-rapporteurs pour ces demandes.

Les agences sont également en concurrence pour l'attribution des fonctions de rapporteurs ou de co-rapporteurs d'avis scientifiques auprès de l'Agence européenne du médicament.

¹¹⁷ Un État est désigné par l'EMA pour instruire et proposer un projet de décision d'autorisation de mise sur le marché.

Face à cette concurrence, une spécialisation de fait des agences de régulation des produits de santé en Europe est apparue. Elle se traduit par des stratégies différenciées par type de procédure, par aire thérapeutique, voire par catégorie de produits. Cette spécialisation a eu des conséquences pour l'ANSM. À titre d'exemple¹¹⁸, l'Irlande envisage de se concentrer sur les procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle. Alors que l'Espagne développe ses actions en direction des thérapies cellulaires et les médicaments biologiques (vaccins, sérums, etc.), l'Allemagne et l'Italie se sont positionnées sur l'évaluation des génériques, sans pour autant se désintéresser des procédures centralisées.

La stratégie de l'ANSM s'est jusqu'ici traduite par l'importance accordée aux AMM, octroyées selon la procédure nationale. Celles-ci sont désormais constituées entre 68 % et 84 % par des demandes d'autorisation de médicaments génériques ou de médicaments dits «suiveurs», c'est-à-dire faiblement innovants, et comportant peu d'enjeux en terme de sécurité.

Tableau n° 13 : proportion des génériques dans l'octroi des autorisations de mise sur le marché (AMM) nationales

| <i>AMM (spécialités)</i> | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|--|------|------|------|------|------|------|
| <i>Octroi national</i> | 600 | 576 | 502 | 565 | 955 | 345 |
| <i>dont génériques</i> | 503 | 467 | 339 | 406 | 801 | 242 |
| <i>Part du générique dans les AMM nationales</i> | 84 % | 81 % | 68 % | 72 % | 84 % | 70 % |

Source : ANSM

En revanche, le nombre de dossiers d'autorisations de mise sur le marché, octroyées selon la procédure centralisée, confiés à la France reste marginal.

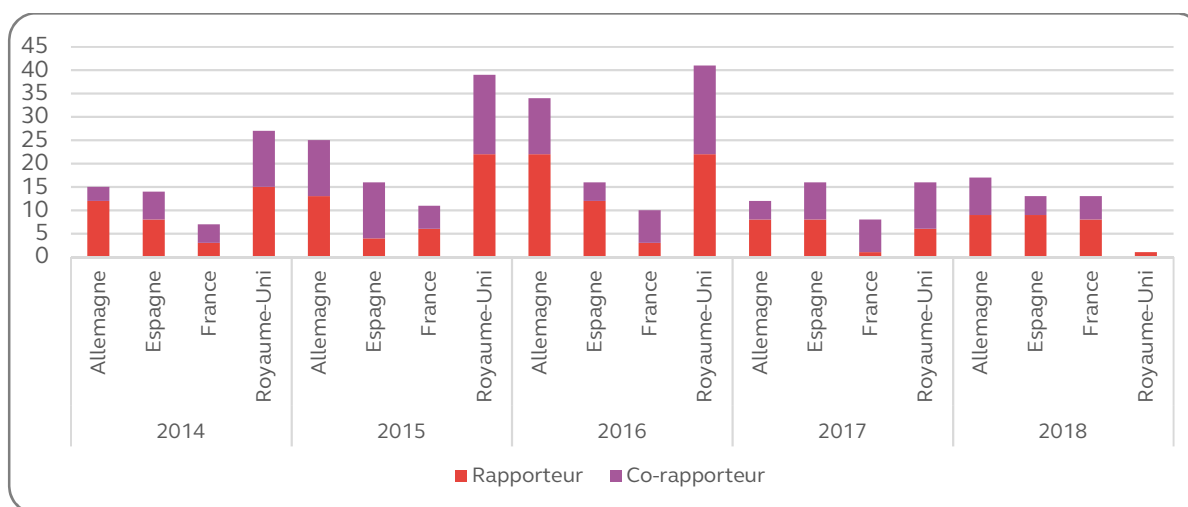
Or, le poids d'un État membre au sein des institutions européennes se mesure par le nombre de dossiers d'autorisations de mise sur le marché pour lesquels il a été désigné rapporteur ou co-rapporteur, par le nombre d'avis scientifiques pour lesquels il est sollicité, et enfin, dans une moindre mesure, par le nombre de dossiers de pharmacovigilance qui lui sont confiés.

Au moment où la réorganisation du cadre européen arrivait à maturité, le poids de la France s'était fortement réduit, particulièrement sur les exercices 2012 à 2015. Au cours de cette période, le nombre de dossiers en procédure centralisée pour lesquels la France a été désignée rapporteur n'a jamais été supérieur à 10 % de l'activité totale de l'EMA.

La France se situe encore à des niveaux significativement inférieurs aux autres pays comparables. Jusqu'en 2016, l'agence se situait à un niveau plus de deux fois inférieur à celui du Royaume-Uni, qui se voyait attribuer entre 20 et 30 % des dossiers par l'EMA.

¹¹⁸ *Results analysis – Mapping exercise on the planned increased involvement and expertise within Network (Human medicinal products), European medicines Agency, (EMA/748945/2017), 3 octobre 2017.*

Graphique n° 7 : nombre de dossiers d'autorisations de mise sur le marché (AMM) centralisés confiés par pays (CHMP)



Source : ANSM/EMA

Dans une enquête menée par l'ANSM sur les dix premiers mois de l'année 2018, la France avait obtenu le rôle de rapporteur dans 13 procédures pour 37 demandées, soit un taux de succès de 35 %. À titre de comparaison, en 2018, l'Allemagne, en s'appuyant sur ses deux agences, a obtenu ce rôle dans 18 procédures sur 45 demandées (taux de succès de 40 %), et la Suède, la moitié 16 sur 32 (taux de succès 50 %).

2 - Le retour récent d'une ambition européenne, à confirmer

Pour la France, disposer d'une agence avec une position solide au sein du système d'agences et de l'Agence européenne du médicament constitue non seulement une source de recettes propres supplémentaires, mais surtout un véritable élément d'influence pour faire valoir ses positions scientifiques et en matière de santé publique. Ces avis et travaux d'instruction français, quand ils sont sollicités, sont reconnus et réputés exigeants, comme l'a démontré l'avis récent de l'Agence européenne du médicament sur les fluoropyrimidines¹¹⁹. En outre, l'octroi par l'agence européenne de nouveaux dossiers d'autorisations de mise sur le marché à l'ANSM permet à celle-ci de se positionner comme référence et d'accumuler une expertise dans des aires thérapeutiques stratégiques pour la santé publique et la recherche française.

L'agence française a défini à partir de 2015 une stratégie visant à se porter candidate pour l'octroi de dossiers par l'Agence européenne du médicament par grand champ thérapeutique de sorte à maximiser l'« avantage compétitif » de la France, appréhendé sur la base de six critères¹²⁰ : 70 % des candidatures sont réalisées sur les aires thérapeutiques de l'oncohématologie, de la neurologie et des maladies infectieuses, 20 % sur celles de la gynécologie, de l'endocrinologie (à l'exclusion du diabète), de la pneumologie et des maladies orphelines métaboliques, et 10 % sur les autres aires thérapeutiques.

¹¹⁹ Ce médicament anti-cancéreux provoque des toxicités sévères. L'avis du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA de janvier 2019 a systématisé les dépistages nécessaires pour réduire l'impact de ces toxicités. La position de la France, nourrie par l'expérience de l'ANSM, de la HAS et de l'INCa, a été, d'après l'ANSM, déterminante dans l'élaboration de cet avis.

¹²⁰ Ces six critères sont : l'enjeu de santé publique, l'enjeu national, l'enjeu politique et médiatique, le caractère transversal, l'environnement national et l'environnement européen.

Cette stratégie vaut également pour les avis scientifiques, qui éclairent les industriels en amont des procédures d'autorisation d'essais cliniques ou de mise sur le marché. Ils constituent souvent un préalable pour être retenu sur les dossiers de rapporteurs ou de contre-rapporteurs. Le prochain contrat d'objectifs et de performance prévoit une cible de 80 avis scientifiques sur la période du contrat, avec un minimum de 60 par an. À l'inverse, l'ANSM a décidé de ne plus candidater à des positions de référent dans le cadre des procédures de reconnaissance mutuelle et des procédures décentralisées, qui portent sur des enjeux médicaux plus faibles¹²¹.

Tableau n° 14 : nombre de dossiers de procédures européennes attribués à la France

| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|
| Nombre de procédures centralisées au niveau européen | 74 | 93 | 114 | 92 | 84 |
| <i>dont procédures centralisées attribuée à la France</i> | 8 | 10 | 14 | 12 | 16 |
| <i>Pourcentage</i> | 11 % | 11 % | 12 % | 13 % | 19 % |
| Nombre de procédures décentralisées ou de reconnaissance mutuelle | 307 | 334 | 320 | 650 | 817 |
| <i>dont procédures pour lesquelles la France État est référente</i> | 18 | 13 | 7 | 7 | 17 |
| <i>Pourcentage</i> | 6 % | 4 % | 2 % | 1 % | 2 % |
| Avis scientifiques au niveau européen | 551 | 510 | 578 | 630 | 633 |
| <i>Avis scientifiques attribués à la France</i> | 71 | 66 | 76 | 57 | 79 |
| <i>Pourcentage</i> | 13 % | 13 % | 13 % | 9 % | 12 % |

Source : ANSM

La nouvelle stratégie européenne de l'ANSM connaît de premiers résultats positifs : le nombre de dossiers pour lesquels la France est rapporteur ou co-rapporteur au Comité des produits de santé à usage humain de l'Agence européenne du médicament, tombé à huit en 2014, a doublé en 2018 (16 dossiers), dépassant l'objectif initial de 14 dossiers. En outre, la France a récupéré 21 dossiers jusque-là gérés par le Royaume-Uni : 12 fonctions de rapporteurs et co-rapporteurs et neuf avis scientifiques. Ces bons résultats restent néanmoins fragiles et doivent être confirmés. Les neuf premiers mois de 2019 confirment cette tendance favorable, avec 12 dossiers confiés à la France à fin septembre, et permettent d'anticiper un nombre de dossiers équivalent à celui de 2018. Les exercices 2020 et 2021 seront déterminants pour statuer de façon plus certaine sur l'effectivité de la consolidation de l'activité européenne de l'agence, au-delà du contexte exceptionnel du Brexit.

B - L'optimisation du traitement des autorisations de mises sur le marché : un chantier en cours

L'activité d'autorisation de mise sur le marché ou d'autorisation temporaire représente plus de la moitié des décisions annuelles prises par l'ANSM (85 000 par an). Au sein de ces volumes importants, la complexité des dossiers et la nature des enjeux scientifiques sont très variables. C'est pourquoi, depuis 2015, l'ANSM s'est attachée à promouvoir une gestion hiérarchisée de ses décisions, en fonction des enjeux médicaux qui s'y rattachent.

¹²¹ 90 % des dossiers concernent le champ des génériques.

1 - Une pilotage plus ambitieux des dossiers européens, à renforcer par le recrutement de compétences rares

Pour atteindre ses objectifs d'activité européenne, l'agence s'est appuyée dès 2015 sur des structures dédiées. La cellule en charge de la stratégie européenne créée en 2015, qui avait vocation à coordonner l'action de l'ANSM au sein des trois comités européens à forts enjeux¹²², a été transformée en 2017 en centre de pilotage de la stratégie européenne, rattaché à la directrice générale adjointe chargée des opérations. Ce centre compte désormais 21 personnes et fonctionne en appui aux directions « produits » et « métiers », qui assurent le pilotage opérationnel des évaluations européennes. Il apporte une compétence sur les processus de décisions européens (en particulier la tenue des délais) et contribue aux aspects scientifiques de l'évaluation elle-même. Depuis sa création, il a concentré son activité sur les domaines de l'oncologie, du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de la neurologie, entre autres domaines d'innovation.

Le déploiement de la stratégie européenne se heurte à la nécessité de recruter rapidement des compétences d'expertise dites rares, en raison du haut niveau de qualification requis (en pharmacodynamique, en qualité pharmaceutique, en évaluation clinique et non-clinique ou encore en sécurité virale) et de l'étroitesse des viviers. Les deux scénarios qui sous-tendent la stratégie européenne de l'ANSM (cf. chapitre I-II-A) de l'agence reposent sur le recrutement de ces profils rares. Il est ainsi envisagé de recruter, entre 2019 et 2027, entre douze et seize évaluateurs ou pharmaciens selon les hypothèses, avec une montée en charge progressive. La réalisation de ces recrutements, sur un calendrier très serré, est difficile. Les recettes issues de l'activité européenne conditionneront la poursuite de la feuille de route au-delà de ces premiers recrutements. À ces contraintes s'ajoute la concurrence avec les grilles salariales de l'industrie pharmaceutique.

2 - Une optimisation du traitement des demandes d'autorisations de mise sur le marché (AMM) à confirmer

Dès 2015, l'ANSM a promu, à l'instar de la plupart des pays européens¹²³, une gestion différenciée des demandes d'AMM, en adaptant les moyens alloués aux enjeux médicaux et scientifiques qui s'y attachent.

¹²² *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) et Coordination group for Mutual recognition and decentralized Procedures (CMDh).*

¹²³ En avril 2018, l'ANSM a rendu publique une comparaison européenne relative au mode d'organisation des Pays-Bas, du Portugal, de la Suède, de l'Espagne, de la Belgique et de l'Allemagne pour la gestion des autorisations. Les conclusions de cette étude relèvent que la plupart des agences avait organisé un pilotage par grand processus (AMM, leurs modifications et les essais cliniques) et que les évaluateurs sont organisés par métier et par compétence (qualité pharmaceutique, qualité clinique et non clinique).

Tableau n° 15 : volumes traités en matière d'autorisation de mises sur le marché

| | 2016 | 2017 | 2018 | % |
|-----------------------------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|
| <i>Demandes initiales AMM</i> | 886 | 1 446 | 1 162 ¹²⁴ | 5 % |
| <i>Demandes de modifications</i> | 17 009 | 19 872 | 20 732 | 93 % |
| <i>Demandes de renouvellement</i> | 638 | 601 | 508 | 2 % |
| Total | 18 533 | 21 919 | 22 402 | 100 % |

Source : ANSM

Les demandes de modification, postérieures à la demande initiale, sont très majoritaires (93 % des demandes). Pour optimiser la gestion des demandes de modifications d'AMM, les aspects administratifs de la recevabilité et de la notification des demandes¹²⁵ ont été traités de façon simplifiée et des décisions implicites d'octroi ont été mises en place.

Ces mesures ont porté leurs fruits. Les décisions implicites ont permis d'apurer, entre décembre 2017 et juin 2018, un stock estimé à 10 000 modifications concernant près de 6 000 AMM. Le délai des traductions des AMM et modifications d'AMM des produits autorisés s'est considérablement réduit : il est aujourd'hui de l'ordre de 17 jours au premier semestre 2019, contre près de 400 avant la mise en œuvre de cette mesure.

Les demandes initiales d'AMM représentent en revanche une part très minoritaire dans le volume des décisions traitées par l'ANSM. En 2018, l'ANSM s'est engagée dans une action résolue de simplification du traitement de ces demandes, pour lesquelles un stock de 451 demandes d'autorisation persistait¹²⁶. Elles concernaient essentiellement, selon l'ANSM, le champ de l'homéopathie ou de la médecine par les plantes, et dans certains cas, avaient été abandonnées sans avoir fait l'objet d'un retrait formalisé. Ce stock de demandes d'AMM en déshérence a accru en apparence leur volume et leur délai de traitement, faussant la lecture de la performance de l'agence. La mise en place des décisions implicites devrait permettre une gestion plus active de ce stock, qui ne devrait pas se reconstituer après les opérations d'inventaire qui sont menées au cours de l'année 2019.

En 2018, les délais enregistrés par les demandes initiales d'AMM représentaient encore plus de cinq fois le délai réglementaire¹²⁷, avec 1 133 jours. Toutefois, cet indicateur est faussé par le stock des décisions non clôturées. En outre, l'absence de données issues du système d'information pour suivre l'activité antérieure à 2016 ne permet pas encore de se prononcer sur l'impact des réorganisations mises en place en 2015, puis en 2019.

La légère inflexion constatée entre 2017 et 2018 laisse cependant augurer d'une évolution favorable, à confirmer en 2019. Une fois l'apurement des stocks achevé, l'agence a pour objectif le respect du délai réglementaire.

¹²⁴ Ce chiffre comprend 345 demandes d'autorisations de mise sur le marché en procédure nationale et 817 autorisations en procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle.

¹²⁵ Quatre catégories de modifications ont été définies en fonction de leur contenu plus ou moins administratif ou médical, et les profils de compétence mobilisés pour y répondre, ont été adaptés en fonction.

¹²⁶ Près de 133 d'entre elles, d'une ancienneté de plus de trois ans en moyenne, avaient fait l'objet d'une prise en charge en avril 2019, et 318 restaient à traiter d'ici septembre 2019, ces dernières demandes ayant une moyenne de sept ans d'ancienneté.

¹²⁷ Il est le plus souvent de 210 jours, qui est le délai le plus long. Il peut être de 90 ou 120 jours dans d'autres procédures. Cf. annexe 6.

Tableau n° 16 : évolution des délais de traitement en nombre de jours

| Délais moyens (jours) | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|--------------------------------|------|------|------|------|------|
| AMM nationales | 620 | 843 | 952 | 1191 | 1133 |
| Traductions | NA | NA | NA | 23 | 22 |
| Modifications nationales IA/IB | NA | NA | NA | 47,6 | 28 |
| Modifications nationales II | NA | NA | NA | 130 | 119 |
| Renouvellement | NA | NA | NA | NA | NA |

Source : ANSM

3 - La gestion plus active des autorisations temporaires d'utilisation (ATU)

Secondaire par rapport aux procédures d'AMM de plein exercice, le dispositif des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) est ancien¹²⁸ et spécifique à la France. Ces autorisations sont un élément de souplesse, permettant, dès lors qu'il existe une présomption de bénéfice clinique, de faire bénéficier des dernières innovations médicamenteuses les patients atteints de maladies graves et qui ne peuvent être inclus dans un essai thérapeutique, en l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles.

Les ATU bénéficient annuellement à plus de 20 000 patients¹²⁹. Il existe deux catégories d'ATU : les ATU de cohorte, demandées par le promoteur pour un groupe de patients, et les ATU nominatives demandées par un médecin pour un patient spécifique, sur la base d'un protocole d'utilisation thérapeutique.

Ce dispositif représente, pour l'ANSM, une double zone de risque. Sur le plan de la sécurité sanitaire, il représente une prise de risque importante dans la mesure où il s'agit d'une dérogation aux règles habituelles prévues pour l'accès précoce des patients, dans le cadre des essais cliniques, qui conduit à exposer à un nouveau traitement un nombre de patients souvent supérieur (ATU de cohorte) pour des durées d'exposition plus longues. Sur le plan de la performance, ce dispositif représente en volume un quart des décisions prises annuellement par l'agence.

En 2015 et 2016, le recours accru aux ATU, en particulier nominatives, a multiplié par trois la dépense¹³⁰ consacrée à ce dispositif sous l'effet notamment des nouveaux traitements contre le cancer ou l'hépatite C.

La maîtrise efficace du dispositif d'ATU, tant du point de vue financier que de celui de la sécurité sanitaire, exige par conséquent, pour ce qui concerne l'ANSM, une rapidité d'action suffisante, dès l'établissement scientifique du rapport bénéfice-risque, pour assurer la sortie de ce dispositif par nature provisoire, soit par l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché soit à défaut, par un retrait de l'ATU.

¹²⁸ Instaurés pour la première fois par la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 dans le cadre de la prise en charge du VIH, puis étendus dans le cadre de la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994.

¹²⁹ Par comparaison, environ 100 000 personnes participeraient, d'après les calculs de la Cour, à un essai clinique. Dans l'étude sur l'attractivité de la France, le LEEM avait recensé 16 622 patients sur 586 essais. La DGS estime le nombre total des essais en France à 3 500.

¹³⁰ À la différence des essais cliniques, ils sont pris en charge par l'assurance maladie, à hauteur du prix revendiqué par les industriels.

Depuis 2014, l'ANSM s'est attachée à éviter que les ATU s'accumulent indûment en favorisant le transfert de patients bénéficiant de ce dispositif, vers les ATU de cohorte, puis la transformation de ces dernières en autorisation de mise sur le marché.

Comme pour les autres procédures d'autorisation, l'ANSM a également défini une doctrine d'emploi et mis en place une gestion dématérialisée. Depuis septembre 2018, les évaluateurs de l'agence actualisent les référentiels des cas les plus courants de demandes d'ATU nominatives. Une base des médicaments prescrits dans le cadre de ces ATU nominatives, qui retranscrit le résumé des caractéristiques du produit des protocoles d'utilisation thérapeutiques, a été constituée. Un guichet unique a été mis en place.

**La dématérialisation des demandes d'autorisation temporaire d'utilisation nominatives :
la plateforme « e-Saturne »**

Les demandes d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominatives représentent 20 % du total de décisions prises par l'agence, estimées à 85 000 par an. Elles étaient adressées par fax par les médecins ou les pharmaciens hospitaliers. Depuis septembre 2019, l'agence a achevé de totalement dématérialiser les demandes provenant des établissements de santé, via une plateforme dénommée « e-Saturne ». Dès lors qu'il s'engage à se conformer aux critères d'octroi de l'ATU du référentiel établi par l'ANSM, le professionnel reçoit automatiquement un avis favorable immédiatement imprimable. Les renouvellements se déroulent selon le même procédé. La traçabilité de la procédure est ainsi assurée à toutes les étapes de la demande.

D'autres actions restent à conduire pour mieux piloter des demandes d'autorisation temporaire d'utilisation et favoriser la remontée de données sur ces médicaments en vie réelle. En premier lieu, le suivi des demandes d'ATU dans un logiciel spécifique doit devenir opérationnel avant le deuxième trimestre 2020. En second lieu, l'agence prévoit, avec le concours d'autres organismes (Haute Autorité de santé, Caisse nationale d'assurance maladie), d'améliorer et systématiser le recueil des données « en vie réelle » issues des prescriptions d'ATU. Cette information est utile tant pour les autorités chargées de l'enregistrement des autorisations que pour celles en charge de la tarification (Comité économique des produits de santé). Le recueil et la mise à disposition de ces données sont d'autant plus légitimes que l'accès à ces médicaments est financé par l'assurance maladie.

La baisse du nombre de patients inclus, en autorisations temporaires d'utilisation nominative et de cohorte, atteste la pertinence et l'efficacité de cette gestion active par l'ANSM. Globalement ceux-ci ont baissé de 31 % sur toutes les ATU entre 2016 et 2018, même si la baisse sur les ATU de cohorte est plus prononcée (52 %) que celles des ATU nominatives (18 %).

CONCLUSION ET RECOMMANDATION

De réels efforts ont été déployés depuis trois ans par l'ANSM pour une gestion plus active des procédures d'autorisation (autorisations de mise sur le marché, autorisations temporaire d'utilisation, essais cliniques), en modulant les ressources affectées au traitement des demandes, en fonction des enjeux médicaux et scientifiques qu'elles recouvrent. La dématérialisation des échanges entre l'agence et les demandeurs et la définition de méthodes de traitement des demandes, assurent à la fois une plus grande fluidité, une plus grande lisibilité et une meilleure traçabilité des demandes. Ces progrès restent néanmoins à confirmer notamment en matière de délais des autorisations de mise sur le marché, où nombre de demandes très anciennes – certes à faible enjeu médical – étaient laissées en déshérence encore en 2019, tant du fait de l'ANSM que des industriels, par l'absence de réponse aux questions de l'agence. La faiblesse structurelle des systèmes d'information de l'ANSM reste une limite importante pour la poursuite de la modernisation de ces procédures.

La mission d'autorisation des médicaments de l'ANSM s'exerce principalement dans un cadre européen depuis près de 25 ans. Il en a résulté un environnement particulièrement concurrentiel pour l'agence française, dont le volume de l'activité d'autorisation dépend en droit et en fait de l'Agence européenne du médicament dans le champ de l'innovation, et des firmes pharmaceutiques pour les autres procédures. Si l'agence dispose d'une connaissance fine du cadre et des acteurs européens, cette dimension essentielle est parfois sous-estimée par les tutelles de l'agence. À contretemps de cette montée en puissance des enjeux européens, l'ANSM s'en est désengagée entre 2011 et 2014, toute occupée à la mise en place d'une organisation matricielle, restée jusqu'à ce jour unique en Europe. Si l'on observe depuis 2014 un retour de l'ANSM dans les procédures européennes centralisées notamment, sa place dans les procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle reste marginale, alors même que la circonstance exceptionnelle du Brexit conduit à redistribuer aux autres États l'activité exercée par le Royaume-Uni jusque-là.

S'agissant des essais cliniques, la dernière décennie a vu la définition de règles européennes fixant des délais plus resserrés, et des procédures mieux harmonisées accroissant la transparence des résultats. La mise en œuvre du règlement de 2014, désormais imminente, ne devrait pas poser de difficulté à l'ANSM pour le volet scientifique des essais. En revanche, les comités de protection des personnes, chargés de rendre un avis éthique conjointement et solidairement à l'avis scientifique de l'agence, ne sont manifestement pas prêts : leur nombre trop important et des procédures trop lourdes conduisent à une dispersion des moyens et, au final, compromettent la position de la recherche médicale française, malgré la bonne performance de l'ANSM en la matière.

6. (Ministère des solidarités et de la santé) : Définir une organisation cible autour d'un nombre significativement réduit de comités de protection des personnes (CPP).
-

Chapitre III

Une amélioration certaine, quoiqu'inachevée, de la sécurisation des produits de santé

Dans le prolongement de sa mission d'autorisation, l'ANSM est chargée de veiller à ce que les produits de santé, après leur mise sur le marché, ne portent pas atteinte à la sécurité des patients.

Pour y parvenir, l'agence réalise une veille des événements liés à leur utilisation, également appelée « vigilance », et met en œuvre un programme de surveillance, composé d'inspections et de contrôles (inspection sur site des fabricants et analyses en laboratoire).

Les fonctions d'inspection et de contrôle : des missions complémentaires indispensables pour garantir la sécurité des patients

En interaction étroite avec sa mission de vigilance, l'ANSM mène des inspections sur les sites de fabrication et réalise des contrôles en laboratoire.

Ces activités, destinées à assurer la sécurité des produits de santé, font l'objet depuis décembre 2018 d'une accréditation ISO 9001, pour l'action « Gérer le risque ».

Si les effectifs consacrés à l'inspection sont globalement stables sur la période sous revue (70 inspecteurs), le personnel de laboratoire a décru de 24 % depuis 2014 (131 agents scientifiques et techniques). Le nombre de contrôles réalisés en laboratoire par l'ANSM a, jusqu'ici, peu décru (hors activité de libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang), attestant des gains de productivité importants réalisés par l'agence. Des diminutions supplémentaires de moyens seraient de nature à déstabiliser cette activité et à fragiliser la position de l'agence française, qui demeure aujourd'hui (encore) un acteur de pointe du contrôle en Europe.

Le maintien des capacités de contrôle de l'ANSM est d'autant plus nécessaire que le nombre de non conformités détectées ne cesse de croître depuis 2015 (58 en 2018 contre 27 en 2015) et que le nombre de mesures prises à l'encontre des fabricants à la suite des inspections ne faiblit pas (70 mesures par an représentant 11 % des inspections).

La performance de l'ANSM dans le domaine des vigilances s'avère très variable selon les produits de santé concernés (médicaments, dispositifs médicaux¹³¹, produits du corps humains, cosmétiques et tatouages). Alors que les signalements reçus par l'ANSM portent à hauteur de 76 % sur des médicaments, auxquels elle consacre 60 % de ses effectifs affectés à la vigilance, 88 % des mesures de police concernent des dispositifs médicaux, produits qui ne font pas l'objet, de sa part, d'un contrôle antérieur à leur mise sur le marché.

Tableau n° 17 : poids de la vigilance, en 2018, par nature du produit

| | Médicaments | Dispositifs Médicaux | Produits du corps humain | Produits cosmétiques et de tatouage |
|--------------------------------|---------------|----------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| % du total des signalements | 75,6 % | 11,7 % | 12,6 % | 0,1 % |
| % des ETP | 59,9 % | 34,7 % | 4,7 % | 0,7 % |
| % des mesures de police | 12,5 % | 87,5 % | / | / |

Source : Cour des comptes d'après données de l'ANSM

Si les médicaments font l'objet d'une vigilance ancienne, restructurée ces dernières années, mais encore perfectible, la vigilance des dispositifs médicaux mériterait, quant à elle, d'être clairement renforcée. La vigilance des produits cosmétiques et de tatouage s'avère, de son côté, quasiment abandonnée faute de moyens. Quant à la vigilance des produits issus du corps humain, celle-ci appelle peu de remarques.

I - La vigilance des médicaments, une restructuration incomplète

La vigilance des médicaments (ou « pharmacovigilance ») a récemment fait l'objet d'une réorganisation profonde visant à en améliorer l'efficacité.

Des évolutions nécessaires demeurent aujourd'hui en cours. Elles visent à permettre que la pharmacovigilance intervienne de manière plus anticipée et à la rendre mieux adaptée aux attentes et besoins des professionnels et usagers du système de santé. Ces évolutions devront être achevées et confortées et les contrôles renforcés.

Enfin, la sécurité des médicaments est indissociable de celle des pratiques de prescription ou de dispensation qui peuvent porter atteinte à la sécurité des usagers. En lien avec d'autres organismes, l'ANSM doit apporter des réponses adaptées aux prescriptions réalisées en dehors du cadre fixé par l'autorisation de mise sur le marché (AMM), qui sont à l'origine d'une part prépondérante des signalements et constituent aujourd'hui encore un point de fragilité de la pharmacovigilance.

¹³¹ Les dispositifs médicaux (DM) comprennent une variété de produits qui s'étend des dispositifs les moins intrusifs (par exemple, pansements ou préservatifs) aux dispositifs implantables (par exemple, des prothèses), en passant par les dispositifs de diagnostic *in vitro* (autotests notamment) et les logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation.

A - Le rôle central de la direction de surveillance : une réorganisation récente dans le sens d'une plus grande efficacité

Jusqu'en 2017, la direction de la surveillance, chargée du pilotage du processus de vigilance, assurait une première analyse de risque. Cependant, les évaluateurs des directions « produits » réalisaient leur propre analyse, sans que la direction de la surveillance ne puisse s'assurer que le premier filtre dont elle était responsable soit effectivement respecté. L'analyse effectuée pouvait en outre varier d'une direction à l'autre, voire d'un évaluateur à l'autre. Une fois le signal traité, la direction de la surveillance n'avait pas ou peu de retour sur les mesures de réduction du risque adoptées.

Dès lors, la direction de la surveillance ne pouvait pas remplir sa mission efficacement. Cette situation était par nature dysfonctionnelle et aurait pu conduire l'agence à ne pas détecter, voire à traiter tardivement, des situations pouvant attenter à la sécurité des patients.

Le processus de vigilance a été remanié en 2017. La direction de la surveillance gère désormais la base de données de pharmacovigilance, réalise des traitements statistiques et veille à ce que tous les signaux aient bien reçu une réponse. Cette nouvelle organisation lui offre une visibilité sur les « entrants » (les signalements) et les « sortants » (les mesures prises).

B - Une vigilance qui manque parfois encore d'anticipation

1 - Des réformes pour partie tardives visant à une plus grande réactivité de la pharmacovigilance

Pour réaliser sa mission de vigilance, l'ANSM s'appuie sur les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Ceux-ci, au nombre de 31 pour 165,31 ETP¹³² en 2018, sont implantés dans les centres hospitaliers universitaires. Ils sont répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain (à l'exception de la Corse) et sont financés par l'agence à hauteur de 5,2 M€¹³³.

Les centres régionaux de pharmacovigilance s'assurent que les déclarations qu'ils reçoivent dans leur ressort territorial, des professionnels et des patients¹³⁴, sont complètes (déclarant et patient identifiables ; présence d'un médicament et d'effets indésirables) et les pré-instruisent. Les déclarations qui sur la base de cette analyse sont jugées les plus à risques remontent alors à l'agence en tant que « cas marquants » et y sont traitées. Les autres déclarations font l'objet d'un suivi statistique de « disproportionnalité ». Elles ne sont instruites par l'agence qu'en cas de rupture de tendance.

¹³² Dont 130,08 ETP médicaux et paramédicaux et 35,23 ETP administratifs.

¹³³ Cf. annexe n° 12 sur l'organisation régionale des structures de vigilance et d'appui. Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) bénéficient de crédits des missions d'intérêt général et d'aides à la contractualisation (MIGAC), pour 9,8 M€. Cette mission d'intérêt général n'a pas été modélisée. Ses crédits sont donc reconduits d'une année sur l'autre. Des travaux sont en cours et doivent aboutir d'ici la fin de l'année.

¹³⁴ Les déclarations électroniques des industriels sont entrées dans la base de données européenne Eudravigilance et directement traitées par l'ANSM (tout effet indésirable grave suspecté dans les 15 jours et tout effet indésirable non grave suspecté dans les 90 jours). Ils doivent également soumettre des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs) contenant une mise à jour de l'ensemble des informations recueillies dans le monde sur la sécurité d'emploi de leur médicament.

Les cas marquants (environ 70 par mois) font l'objet d'une deuxième analyse par la direction de la surveillance, qui prend en compte des données complémentaires : l'exposition de la population, l'existence de signalements européens enregistrés dans la base européenne Eudravigilance, les remontées des laboratoires. Les cas marquants sont alors classés en quatre catégories, de faible à haut risques. Les évaluateurs des directions « produits » sont tenus d'instruire les cas à risque élevé et à haut risque et disposent d'une capacité de choix pour les risques modérés. Les risques identifiés comme faibles font uniquement l'objet d'un recensement à des fins statistiques et n'appellent pas d'autres mesures de la part de l'agence.

Cette organisation doit permettre à l'agence de faire face au nombre très important de déclarations de pharmacovigilance. L'augmentation de ces déclarations a encore été accentuée par l'ouverture, le 13 mars 2017, du portail de signalement des événements sanitaires indésirables, porté par la direction générale de la santé¹³⁵. Ce dernier permet de simplifier les démarches des patients¹³⁶ et ainsi de lutter contre la sous-déclaration des événements jusqu'ici constatée chez ces derniers. Tel n'est pas encore le cas pour les professionnels de santé, qui ne peuvent toujours pas signaler directement les effets indésirables depuis leurs logiciels métiers, ce qui constitue un frein significatif à leurs déclarations. La DGS prévoit d'y remédier, mais sans qu'un calendrier n'ait encore été déterminé.

Tableau n° 18 : signalement des effets indésirables liés à des médicaments

| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2018 / 2014 |
|--|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| Nombre total de cas d'EI en provenance des CRPV (professionnels et patients) | 46 497 | 47 089 | 55 761 | 82 077 | 71 130 | +53,0 % |
| Nombre de cas d'EI en provenance des laboratoires pharmaceutiques | 26 478 | 29 469 | 29 963 | 23 433 | 59 371 | +124,2 % |
| Total | 72 975 | 76 558 | 85 724 | 105 510 | 130 501 | +78,8 % |

Source : ANSM - l'augmentation constatée en 2017 correspond à un effet « Lévothyrox » (cf. encadré dans la sous-partie C du I du présent chapitre « Le Lévothyrox® : un exemple de défauts d'information réciproques entre l'agence, les prescripteurs et les patients » ci-après). EI : effet indésirable

¹³⁵ <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>. Ce portail, qui excède les seules vigilances relevant historiquement de l'ANSM, complète et succède, au moins pour partie, aux fax et autres courriels qui pouvaient être adressés directement aux centres régionaux de pharmacovigilance.

¹³⁶ Qui jusqu'alors se faisaient, comme pour les professionnels de santé (à l'exception des comptes rendus d'hospitalisation), par courrier, fax ou appel téléphonique.

Dès lors, face à de telles masses de remontées, l'agence doit être en capacité, malgré un fort bruit de fond¹³⁷ et des moyens stables, de détecter les signaux faibles porteurs de difficultés futures.

Tableau n° 19 : évolution des effectifs affectés à la pharmacovigilance

| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <i>Direction de la surveillance</i> | 23,3 | 23,2 | 23,2 | 20,7 | 20,7 |
| <i>Directions « produits »</i> | 29,7 | 29,7 | 31,1 | 30 | 31,2 |
| Total | 53,0 | 52,9 | 54,3 | 50,7 | 51,9 |

Source : ANSM - ETP- Directions « produits » : hors direction en charge des génériques. Celle-ci ne traite pas de vigilance, ce travail étant effectué par la direction du produit princeps

Lors de son dernier rapport¹³⁸, la Cour regrettait l'absence d'une plus grande réactivité de l'ANSM. Pour y parvenir, l'agence mène différentes actions, qui n'ont pas encore toutes produit leurs effets.

Tout d'abord, l'ANSM a mis en place un « programme de surveillance renforcée¹³⁹ ». Sont pris en compte le caractère national de leur AMM, leur inscription sur les listes de « 60 millions de consommateurs », des revues de consommateurs « Que choisir » et de professionnels « Prescrire », ainsi que la sensibilité particulière qui s'attache à certains produits (en particulier, les vaccins). Toutes ces informations sont croisées avec des données d'exposition. Leur inscription au programme de surveillance renforcé conduit à des enquêtes pharmacologiques, réalisées par les centres régionaux de pharmacovigilance à la demande de l'agence, mais aussi à la réalisation de requêtes statistiques régulières, de manière à détecter d'éventuelles anomalies. Peuvent également s'y ajouter des inspections de site et des contrôles spécifiques en laboratoire.

En outre, l'agence s'est engagée, depuis peu, dans le développement de méthodes complémentaires d'analyse automatisée de « mégadonnées » (*big data*). À l'approche quantitative statistique mise en place jusqu'ici, il est prévu d'adjoindre une approche qualitative intégrant des notions de risque (gravité, « informativité »¹⁴⁰, exposition notamment) afin d'affiner les valeurs prédites et de mieux détecter d'éventuelles anomalies. L'agence envisage d'apparier sa base de données de pharmacovigilance avec celles d'autres organismes, en particulier le centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc), en tirant parti

¹³⁷ L'ANSM travaille d'ailleurs avec un centre régional de pharmacovigilance sur l'automatisation des traitements en cas d'arrivées massives de déclarations comme pour le Levothyrox®, afin d'éviter qu'ils ne soient submergés et tardent à transmettre à l'agence les situations à risque.

¹³⁸ *La mise en place de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)*, novembre 2014.

¹³⁹ Qui s'ajoute à la liste européenne de médicaments sous surveillance renforcée, publiée tous les mois par l'EMA et qui concerne des médicaments, enregistrés pour l'essentiel en procédure centralisée, pour lesquels les autorités sanitaires souhaitent pouvoir disposer de données complémentaires, du fait de leur mise sur le marché récente ou d'un manque de données sur leur utilisation à long terme.

¹⁴⁰ Inférence liée à la connaissance du milieu permettant de renforcer ou de minorer selon les cas la robustesse de l'information obtenue.

de la dématérialisation croissante des données sur les causes de décès. Ces travaux pionniers devront faire leur preuve. Parallèlement, l'agence travaille à l'ouverture de ses données (*open data*), que lui impose d'ailleurs la loi n° 2016-1321 du 7 octobre 2016 pour une République numérique. Cette ouverture des données, prévue au terme du COP 2019-2023, en permettant de nouveaux retraitements par des chercheurs ou des associations de patients, entre autres parties prenantes, pourrait constituer un aiguillon utile pour l'agence.

Enfin, l'ANSM entend compléter les remontées des patients transitant par les centres régionaux de pharmacovigilance ou leurs associations, par des alertes remontant des réseaux sociaux, de plus en plus actifs dans ce domaine, comme l'illustre par exemple l'affaire du Lévothyrox®. Ce projet, baptisé « PHARES » (pharmacovigilance et réseaux sociaux), est aujourd'hui encore dans une phase très exploratoire.

Si ces démarches aboutissent effectivement, l'ANSM devrait, enfin, pouvoir déceler plus en amont d'éventuelles anomalies et de tenter de les traiter avant qu'elles n'occasionnent une crise sanitaire ou qu'elles ne la conduisent à devoir prendre des mesures de police sanitaire (par exemple, une suspension ou retrait du marché), ce qu'elle n'est pas suffisamment en mesure de faire aujourd'hui encore.

2 - Une réactivité qui reste tributaire de ses partenaires européens

À la suite de la détection d'anomalies, l'ANSM peut être amenée à proposer des mesures de police sanitaire, en particulier la suspension ou le retrait d'une AMM pour un médicament (ou le retrait du marché pour un dispositif médical).

Le nombre de mesures de police sanitaire portant sur les médicaments tend à diminuer ces dernières années et chute de manière significative en 2018. Cette mesure seule ne permet pas, néanmoins, d'apprécier l'efficacité de l'action de l'agence en matière de réduction du risque, qui peut également passer par d'autres actions (réévaluations du bénéfice/risque des médicaments, modification des résumés des caractéristiques du produit, encadrement de leur prescription, etc.).

Tableau n° 20 : évolution du nombre de mesures de police portant sur les médicaments

| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| <i>Retrait AMM</i> | 25 | 1 | 10 | 4 | 1 |
| <i>Suspension AMM</i> | 44 | 27 | 20 | 17 | 0 |

Source : ANSM

S'agissant des autorisations de mise sur le marché non nationales, la réactivité de l'agence française seule n'est pas suffisante, puisque l'agence doit convaincre ses partenaires européens de la pertinence d'une mesure de réduction des risques (réévaluation, retrait, suspension, etc.)¹⁴¹ – ce qui ne lui interdit pas de prendre des mesures nationales à titre conservatoire et provisoire.

¹⁴¹ Faute d'accord, un arbitrage est alors mené par l'agence européenne des médicaments (EMA).

Cette situation renforce l'importance d'une présence forte de l'agence sur la scène européenne (cf. chapitre II *supra*). Le risque existe, en effet, que les positions de l'agence française ne soient pas suivies. Dans les faits, cependant, ce risque n'est aujourd'hui pas confirmé¹⁴² : en 2018, l'avis de l'agence a été « suivi » pour 91 % des dossiers, et mis en minorité dans seulement 9 % des cas (soit 22 dossiers). Les discussions peuvent cependant parfois se révéler longues, comme le montre l'exemple des fluoropyrimidines, traité par l'Agence européenne des médicaments¹⁴³ en juillet 2019 alors que le sujet était en cours de traitement depuis près de cinq ans¹⁴⁴.

C - Une vigilance qui peine à atteindre ses cibles finales

L'ANSM demeure confrontée à une difficulté sérieuse. Une fois une mesure de réduction du risque validée, elle doit en effet atteindre les patients et les professionnels de santé. Or, elle est loin d'y parvenir efficacement.

Elle ne dispose tout d'abord d'aucune liste exhaustive lui permettant d'entrer en contact direct avec ces acteurs.

Pour pallier cette limitation, d'ailleurs légitime s'agissant des patients, l'agence a mis en place des numéros verts, comme par exemple à l'occasion de la crise du Lévothyrox®.

Ce manque de liste de personnes à contacter pose en revanche plus de difficultés s'agissant des médecins, qui prescrivent les médicaments, et, dans une moindre mesure, des pharmaciens, qui les dispensent. Jusqu'ici, l'agence était amenée, pour les premiers, à passer par des prestataires privés pour cibler au mieux les professionnels, dans l'attente de l'intégration de l'ensemble des adresses mail contenues dans le répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS) à la liste « DGS-Urgent »¹⁴⁵, en plus des messages à destination des agences régionales de santé et établissements de santé, aujourd'hui encore sous-traités à la direction générale de la santé. Ce n'est que depuis la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé qu'a été rendue obligatoire pour les professionnels de santé la communication (et la mise à jour) d'une adresse électronique. L'agence avait obtenu, dans le cadre de la convention passée avec le Conseil national de l'ordre des médecins le 17 mai 2018, un accès à la base qu'il gère. Elle lui est désormais accessible via l'Agence française de la santé numérique (ASIP Santé) qui recueille les données provenant de cet Ordre ainsi que celles fournies par l'Ordre des pharmaciens. Toutefois, les bases du CNOM ne comprendraient, selon l'Ordre lui-même, que 60 % des adresses des médecins. 40 % des médecins resteraient donc hors de portée de ce système. Cette situation distingue ces derniers des pharmaciens, que l'ANSM peut contacter en s'appuyant sur le dossier pharmaceutique¹⁴⁶.

¹⁴² Il est toutefois difficile d'obtenir des statistiques en la matière, l'ANSM ne tenant pas de comptabilité autre que du nombre d'avis ou de commentaires émis par elle au sein du PRAC.

¹⁴³ Au sein du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC).

¹⁴⁴ L'INCa a démontré dès 2014, l'intérêt d'un dépistage systématique du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), avant toute utilisation du 5-fluorouracile (5-FU), en raison de risques de toxicité sévère.

¹⁴⁵ La liste de diffusion « DGS-urgent » permet aux professionnels de santé qui s'y inscrivent de recevoir automatiquement des messages les avertissant de problèmes sanitaires urgents par exemple des épidémies de méningite ou le signalement de produits dangereux. La ministre de la santé relève que « plus de 180 000 professionnels de santé y sont inscrits. A terme, [la cible est] un total de 564 000 professionnels de santé disposant d'un ordre professionnel ».

¹⁴⁶ Ils peuvent ainsi être plus aisément informés grâce aux applications « rappel » et « alertes » adossées au dossier pharmaceutique, pour lesquelles l'ANSM a passé une convention, le 3 novembre 2011, avec le Conseil national de l'ordre des pharmaciens (CNOP).

Au-delà de de la diffusion, la question de la formulation des messages se pose, de manière à accompagner au mieux les professionnels et les patients et à assurer l'efficacité des mesures de réduction du risque.

Le Lévothyrox® : un exemple de défauts d'information réciproques entre l'agence, les prescripteurs et les patients

La lévothyroxine, hormone thyroïdienne de synthèse, permet de pallier le défaut de production d'hormones par la thyroïde. Elle est prescrite en cas d'hypothyroïdie, notamment due à une déficience de la thyroïde ou aux suites d'une ablation consécutive à certains cancers. Il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « à dose critique », pour laquelle la différence entre la dose toxique et la dose thérapeutique est faible), ce qui signifie que chez certains patients, une variation de l'exposition, même très faible, peut perturber l'équilibre thérapeutique.

À la suite d'une enquête de pharmacovigilance, l'agence avait constaté des variations dans la teneur en substance active (lévothyroxine) tout au long de la durée de conservation du médicament et avait donc demandé des mesures correctrices.

Le marché français était alors caractérisé par le monopole de fait d'un industriel, Merck, détenteur avec le Lévothyrox®, médicament princeps, de 95 % des prescriptions. Celui-ci a demandé à l'agence de pouvoir changer sa formulation pour répondre aux nouvelles exigences de l'ANSM, en changeant d'excipient. La nouvelle formule s'est progressivement substituée à l'ancienne sur le marché français entre mars et mai 2017.

Il est recommandé au médecin, même en cas de bioéquivalence, de prendre certaines mesures de précaution lors du passage d'un médicament à marge thérapeutique étroite à un autre médicament contenant la même substance active. Ce changement nécessite un suivi plus rapproché durant la période de transition, avec une éventuelle adaptation de la dose. L'agence avait certes informé, par courriels et courriers, 400 000 professionnels de santé du changement de formule et de ses implications. Pour autant l'information n'est pas, ou insuffisamment, parvenue jusqu'aux patients et les prescripteurs n'ont pas assez anticipé les conséquences liées à ce changement.

De premières remontées de terrain sont apparues dès juillet 2017 et ont crû très rapidement au cours de l'été (31 411 patients déclarant subir des effets indésirables), jusqu'à la parution d'un article du quotidien *Le Parisien* le 15 août de la même année. L'agence s'est immédiatement saisie de la question, en mettant en place un numéro vert et en vérifiant la qualité pharmaceutique du produit. Aucun problème n'a été décelé. En septembre, l'agence a souhaité proposer des alternatives au Levothyrox® nouvelle formule, en autorisant l'importation d'Allemagne de L-Thyroxin Henning®, des laboratoires Sanofi, ainsi que de Levothyrox® ancienne formule.

L'agence belge du médicament, confrontée à la même situation (changement de formule d'Euthyrox®, autre nom du Levothyrox®, le 1^{er} juin 2019) a, quant à elle, choisi de recommander aux prescripteurs de s'assurer « à l'aide d'un suivi clinique et de laboratoire, que la dose journalière individuelle de [leurs] patients reste appropriée, [d'] ajuster, si nécessaire, la posologie en fonction des résultats des tests et de la réponse clinique du patient [et de s'] assurer (...) que le patient est suffisamment informé »¹⁴⁷.

¹⁴⁷ Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Flash VIG-news : EUTHYROX® (lévothyroxine) - nouvelle formule à partir du 01.06.2019 : suivi des patients lors du passage à la nouvelle formule.

Pour tenter de répondre à ces insuffisances, l'ANSM réfléchit au développement de postes de conseillers scientifiques à mi-temps (conservant une pratique pharmaceutique ou médicale, en particulier hospitalière) afin d'être en capacité de mieux communiquer auprès des prescripteurs et de mieux les accompagner dans de telles situations. Une expérience est actuellement en cours à la direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, thérapie cellulaire, produits sanguins et radiopharmaceutiques, où un oncologue du groupe hospitalier mutualiste de Grenoble a été nommé conseiller médical et scientifique.

Aussi, pour atteindre ses cibles avec efficacité, l'ANSM entend développer la communication la plus adaptée possible. L'agence est, pour l'essentiel, composée de scientifiques. Son approche « technique » peut, dès lors, courir le risque de ne pas tenir suffisamment compte des craintes et inquiétudes des patients et nourrir ainsi le soupçon. Pour cette raison, l'agence souhaite s'ouvrir davantage vers l'extérieur et revoir sa façon de communiquer en profondeur. Ce travail suppose la remise à plat de son site internet, peu lisible, une meilleure adaptation de ses messages aux cibles visées et de nouveaux modes d'association des patients et de leurs associations. Le projet « Ouverture » (cf. chapitre I) est censé y répondre.

D - Une publicité des produits de santé insuffisamment contrôlée

L'information des prescripteurs et du grand public n'est pas la seule faiblesse à laquelle est confrontée l'agence. L'ANSM est, en effet, tenue de contrôler la publicité qu'entendent réaliser les industriels autour de leurs produits de santé, en particulier à destination des professionnels, puisque celle auprès du grand public n'est possible que pour les médicaments non soumis à prescription médicale obligatoire et non remboursables par l'assurance maladie obligatoire¹⁴⁸. Il s'agit, pour elle, de vérifier que celle-ci n'est pas trompeuse et ne porte pas atteinte à la protection de la santé publique, tout en présentant le produit (en premier lieu les médicaments, mais aussi les dispositifs médicaux) de façon objective et en favorisant son bon usage.

La loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé avait cherché à renforcer cet encadrement, en passant, pour les publicités destinées aux professionnels de santé, d'un contrôle *a posteriori* à un contrôle *a priori*. Ce régime s'est accompagné d'un système de visa tacite, faute de décision de l'agence intervenue dans un délai de deux mois. Or, force est de constater que l'ANSM n'est pas en capacité d'assumer efficacement cette mission.

La situation tend même à se dégrader ces dernières années, puisqu'un tiers des dossiers ne font l'objet d'aucun contrôle par l'ANSM, ce qui, compte tenu de la règle du visa tacite, constitue une forme de blanc-seing de l'agence à l'égard des industriels, même si lesdits dossiers sont, comme l'indique l'agence, « en règle générale ceux des médicaments à faible enjeu ».

¹⁴⁸ Par dérogation, une telle publicité est possible pour les vaccins figurant sur une liste établie pour des motifs de santé publique par arrêté du ministre chargé de la santé ainsi que pour les produits de sevrage tabagique, dans un objectif de santé publique.

L'ANSM avait proposé à la direction générale de la santé, dans le cadre des mesures de simplification portées par la loi susmentionnée, de restreindre le régime de contrôle *a priori* aux seuls médicaments à enjeu (médicaments sous « surveillance » renforcée, entrant dans le champ de plans nationaux ou faisant l'objet de recommandations de la Haute Autorité de santé), tout en renforçant les sanctions financières pour les autres médicaments, qui reviendraient au système de contrôle *a posteriori*.

L'insuffisance du contrôle *a priori* actuel plaide pour une reprise en main de ce sujet par les pouvoirs publics afin d'assurer la qualité de l'information délivrée aux prescripteurs. Concernant le grand public et sur le seul champ des dispositifs médicaux, la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) regrette par ailleurs de ne disposer d'aucune compétence de contrôle autre que des pratiques commerciales trompeuses, alors même qu'elle participe aux côtés de l'ANSM à la surveillance de ces produits¹⁴⁹ (cf présent chapitre partie II relative aux dispositifs médicaux).

Tableau n° 21 : contrôle des dossiers de demande de publicité

| <i>Dossiers</i> | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|-----------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| <i>Professionnels</i> | 8 499 | 7 991 | 8 200 | 8 263 | 8 978 |
| Dont refus / non contrôlés | 9,5 % / 24 % | 8,2 % / 22 % | 7,6 % / 24 % | 8,3 % / 35 % | 8,8 % / 33 % |
| <i>Grand public</i> | 1 393 | 1 697 | 1 631 | 1 557 | 1 436 |
| Dont refus / non contrôlés | 5 % / 0 % | 6 % / 0 % | 6 % / 0 % | 9 % / 0 % | 10 % / 0 % |

Source : ANSM

E - Une difficulté supplémentaire : mieux surveiller les prescriptions « hors-AMM »

Les médicaments font l'objet d'une autorisation pour une indication précise¹⁵⁰. L'analyse bénéfico-risque réalisée au moment de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) porte sur l'utilisation du médicament dans cette seule indication. Dès lors, les prescriptions dites « hors-AMM », c'est-à-dire de prescription et/ou d'utilisation de médicaments en dehors de l'indication autorisée, emportent par construction un risque sanitaire plus élevé. Ces pratiques sont cependant fréquentes. Elles s'expliquent par plusieurs facteurs, tels que le choix de certains industriels de ne pas élargir le champ des indications autorisées, l'impossibilité de réaliser des essais cliniques chez certaines populations (enfants et femmes enceintes), ou encore une évolution des connaissances qui conduit à une présomption d'efficacité d'un médicament hors de son AMM initiale.

¹⁴⁹ Seule l'agence est à même de mettre en demeure la personne au profit de laquelle la publicité est diffusée, en cas de non-respect de ses obligations (article R. 5213-4 du code de la santé publique).

¹⁵⁰ L'indication thérapeutique renseigne sur la maladie ou les symptômes que le médicament est capable de traiter ou de prévenir, ou encore sur le diagnostic qu'il permet d'établir. L'indication est précisée dans l'AMM.

Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et plus encore les recommandations temporaires d'utilisation (RTU)¹⁵¹ ont été conçues pour encadrer l'utilisation de ces médicaments. Le recours à ce dernier dispositif s'est révélé très limité. Seules 25 RTU ont été adoptées depuis la création de ce dispositif en 2012¹⁵², dont quatre n'ont plus cours et huit n'ont obtenu aucune prise en charge financière.

Tableau n° 22 : évolution du nombre de demandes de RTU et de RTU délivrées

| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| Nombre | 115 / 4 | 10 / 7 | 10 / 3 | 14 / 3 | 5 / 8 |

Source : ANSM - *Le plan maladies rares explique 99 des 115 demandes effectuées en 2014. Le 2^e chiffre de la colonne figure le nombre de RTU délivrées*

Les RTU adoptées par l'ANSM sont loin de couvrir l'ensemble du spectre des prescriptions réalisées hors AMM, estimé par les académies de médecine et de pharmacie¹⁵³, faute de données précises, à 20 % de l'ensemble des médicaments prescrits¹⁵⁴. Comme le souligne leur rapport, « le prescripteur qui prescrit une spécialité en dehors de son AMM doit faire figurer sur l'ordonnance la mention « prescription hors-AMM », ce qu'il ne fait qu'exceptionnellement. Le fait de porter cette mention implique, en effet, le non remboursement du médicament par l'assurance maladie. Or, s'il prescrit ce médicament, c'est qu'il le considère comme le meilleur traitement pour son patient ». Cela profite également au fabricant, ainsi qu'au « patient [qui] fait confiance à son médecin et à son pharmacien [ce dernier n'ayant pas les moyens de savoir que la prescription est non conforme, faute de mention « hors-AMM »]. »

La réglementation n'interdit pas aux médecins de prescrire hors-AMM. Pour tenter de suivre, malgré tout, ces prescriptions, mais aussi de compléter son système de vigilance, l'ANSM développe depuis plusieurs années des études de pharmaco-épidémiologie¹⁵⁵. Ces recherches s'appuient sur les données de la plateforme des données de santé (également appelée *health data hub*). Les profils de pharmaco-épidémiologiste étant rares, l'agence s'est associée avec l'assurance maladie au sein d'un groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPI-Phare, qui devrait lui permettre de réaliser en propre près d'une dizaine d'études par an, sans compter celles que le groupement sous-traitera et pour lesquelles il dispose d'un budget de 2 M€ par an¹⁵⁶.

¹⁵¹ Les RTU sont établies par l'agence en vue d'encadrer et de sécuriser une pratique de prescription hors AMM susceptible d'exposer les patients à des risques. Elles reposent sur l'évaluation par l'agence d'une présomption de rapport bénéfice/risque favorable et sont accordées pour une durée de trois ans renouvelable.

¹⁵² Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et décret n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques.

¹⁵³ Rapport de novembre 2018, *Les Prescriptions médicamenteuses hors AMM en France. Une clarification est indispensable*.

¹⁵⁴ Et le rapport de préciser que « ce pourcentage peut être plus élevé dans les cas de certaines pathologies ou situations cliniques. C'est ainsi qu'en pédiatrie, d'après une enquête réalisée à l'hôpital Robert Debré, 81 % des médecins reconnaissent prescrire hors AMM et 77 % informent les parents. »

¹⁵⁵ Discipline mettant en application les méthodes et/ou le raisonnement épidémiologique pour évaluer, généralement sur de grandes populations, l'efficacité, le risque, le bénéfice et l'usage des médicaments en vie réelle. La difficulté est de passer outre la configuration des données, orientées tarification pour le SNIIRAM, sans donc l'indication, mais qu'il est possible de croiser, par exemple, avec des données du PMSI, plus médicalisé.

¹⁵⁶ Un appel à projet a été lancé en avril 2019 visant à financer jusqu'à deux plateformes de recherche qui viendraient épauler le GIS dans ses travaux. La plateforme bordelaise « Drugs-Safe » a été retenue en septembre.

La structure du GIS EPI-Phare est cependant de dimension réduite (19,3 ETP). Pour atteindre une taille critique, il gagnerait, comme l'a annoncé la ministre des solidarités et de la santé dans un discours prononcé le 23 janvier 2019 lors du colloque « le professionnel de santé au cœur de la sécurité sanitaire », sans pour autant fixer de cible ou de calendrier, à regrouper d'autres acteurs.

Une fois que le GIS EPI-Phare sera en mesure de détecter les situations de dérive « hors-AMM » qui appellent une correction, restera la question des mesures de réduction des risques à adopter. Il ne peut s'agir d'une mesure d'interdiction puisque le médicament ne pose pas de difficulté dans l'indication pour laquelle il est autorisé. Le renforcement des contrôles portant sur leur publicité y contribuerait. Plus encore, l'information des prescripteurs et des patients sur les risques auxquels ils s'exposent constituerait une piste prometteuse. Actuellement insuffisante sur le fond, cette information mériterait d'être enrichie et ce, de manière réactive, par des fiches de bon usage, qui relèvent de la compétence de la Haute Autorité de santé (HAS) et, pour les cancers, de l'Institut national du cancer (INCa). Épaulés par l'Agence nationale du développement professionnel continu (ANDPC), voire par les ordres des professions médicales, ces fiches pourraient être diffusées dans le cadre des formations initiales et continues – et demain de la certification¹⁵⁷ – des prescripteurs.

La mobilisation de l'ensemble des acteurs (ANSM, HAS, INCa, CNAM) est plus que jamais indispensable afin de mieux connaître et de mieux contrôler les mésusages, tout particulièrement dans la perspective du développement de nouveaux outils dématérialisés (prescription électronique, espace numérique en santé, notamment).

La vigilance des produits du corps humain : des rationalisations passées et à envisager

L'ANSM est chargée, à côté de l'Établissement français du sang (EFS) et depuis l'affaire du sang contaminé, de surveiller l'ensemble des produits sanguins. Cette vigilance repose sur une seule direction « produit », la direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie. Le nombre de signalements y connaît une hausse continue, de 22 % en cinq ans et a atteint 20 000 en 2018. L'agence s'appuie, pour les traiter, sur des coordonnateurs régionaux d'hémovigilance, qui jouent avant tout le rôle d'animateur local. Une nouvelle répartition des tâches, sur le modèle de la pharmacovigilance, mériterait cependant d'être envisagée de manière à permettre à l'agence, au regard de la hausse de cette activité, de gagner en productivité, en recentrant ses services centraux sur ce qui fait sa plus-value, son expertise scientifique et, partant, en déchargeant ses évaluateurs des signalements à faible risque qui ne devraient justifier que d'un suivi statistique.

La sécurité et la qualité de l'acte de greffe ou d'administration d'un produit issu du corps humain, hors produits sanguins qui relèvent de l'hémovigilance, appelée biovigilance, était également confiée jusqu'au 1^{er} janvier 2017 à l'ANSM. Cette mission était également assumée par l'Agence de la biomédecine (ABM), en sus de sa mission d'encadrement du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules. Aussi à la demande conjointe des directeurs généraux de l'ANSM et de l'ABM, le transfert de cette vigilance a été opéré au profit de l'ABM, par la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. Il s'agissait toutefois d'une vigilance mineure, en nombre de signalements, par rapport aux autres vigilances assurées par l'ANSM (564 en 2016).

¹⁵⁷ Procédure cyclique visant à s'assurer de l'état des connaissances et des compétences des praticiens, pouvant aller jusqu'à conditionner leur autorisation d'exercice.

II - Le renforcement inabouti du contrôle des dispositifs médicaux, dans un contexte réglementaire instable

Les dispositifs médicaux (DM) comprennent une variété de produits qui s'étend des dispositifs les moins intrusifs (par exemple, pansements ou préservatifs) aux dispositifs implantables (par exemple, des prothèses), en passant par les dispositifs de diagnostic *in vitro* (autotests notamment¹⁵⁸) et les logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation.

Ils sont soumis à une réglementation différente de celle des médicaments, même si les récentes évolutions du cadre européen tendent quelque peu à faire converger les régimes juridiques. Le contrôle en « vie réelle » de ces produits suppose de tenir compte de leurs spécificités et justifierait dès lors d'être renforcé. Cette évolution est d'autant plus importante pour leur sécurité que les dispositifs médicaux ne font pas l'objet, à la différence des médicaments, d'une évaluation, par l'agence, de leur bénéfice-risque antérieure à leur mise sur le marché.

L'ANSM a engagé des efforts pour adapter et renforcer son dispositif de vigilance, mais est loin d'y être totalement parvenue.

A - Une réglementation spécifique, parfois encore lacunaire, mais dont les exigences se renforcent

La réglementation applicable aux dispositifs médicaux diffère sensiblement de celle relative aux médicaments. Ils ne font pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), mais d'un simple marquage CE¹⁵⁹, valable sur l'ensemble du territoire de l'espace économique européen (EEE). Les exigences qui leur sont applicables tendent néanmoins à se renforcer progressivement et ainsi à se rapprocher progressivement du régime applicable aux médicaments, même si des différences notables demeurent. Celles-ci sont relatives aux organismes chargés du marquage des dispositifs médicaux, aux prérequis à leur mise sur leur marché et à leur traçabilité.

1 - Des « organismes notifiés » chargés de délivrer le marquage CE soumis à plus de contrôles

L'évaluation des dispositifs médicaux en vue de leur mise sur le marché est confiée à des organismes chargés du marquage CE des dispositifs médicaux (dits organismes notifiés – ON). En France, il s'agit de la société G-Med (cf. annexe n° 9).

¹⁵⁸ Plus largement, réactif, équipement ou système, utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé *in vitro* dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain.

¹⁵⁹ Le fabricant est autorisé à apposer la marque CE sur son DM, comme tout industriel sur ses produits manufacturés dès lors qu'il respecte les exigences essentielles de sécurité qui lui sont applicables. Ce marquage délivré par un organisme notifié permet la mise sur le marché.

a) Des organismes chargés du marquage CE des DM assujettis à des normes plus rigoureuses

Eu égard au nombre élevé des dispositifs médicaux en circulation sur le marché¹⁶⁰, la mission de ces organismes est primordiale pour la sécurité sanitaire et justifie qu'ils prennent en compte des exigences, sanctionnées par leur notification : indépendance, compétence, moyens leur permettant de réaliser leur mission et existence d'un système de gestion de la qualité.

Ces critères communs, définis de manière large par des directives européennes au début des années 1990, ont été précisés par un règlement d'exécution en 2013. Un seul organisme notifié a fait l'objet d'une « dénotification » en 2016, Apragaz¹⁶¹.

Leur définition a été de nouveau renforcée dans le cadre des règlements européens 2017/745 et 2017/746 du 7 avril 2017¹⁶², portant respectivement sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (autotests notamment¹⁶³), dont l'entrée en vigueur progressive s'échelonne jusqu'au 26 mai 2020, avec toutefois quelques dérogations pour les produits présents sur le marché avant cette date.

La réforme de 2013 s'était traduite par un resserrement du nombre total d'organismes notifiés, passés de 80 à 57¹⁶⁴. Un même phénomène est attendu avec les règlements de 2017, quoique dans des proportions qui restent encore difficiles à évaluer. À la mi-2019, la Commission indiquait avoir reçu 46 demandes de notification¹⁶⁵, ce qui signifierait, si ce chiffre se stabilisait, une réduction de 11 du nombre d'organismes notifiés.

b) Une évaluation plus approfondie et plus fréquente des organismes chargés du marquage CE des dispositifs médicaux

La France n'est pas parvenue à obtenir la mise en place d'une agence européenne chargée de l'évaluation des dispositifs médicaux. À défaut, les nouvelles dispositions européennes sont venues renforcer l'harmonisation des évaluations des organismes compétents au sein de l'Union, ce qui devrait favoriser le renforcement de la sécurité des utilisateurs de dispositifs médicaux, même si certaines limites demeurent.

¹⁶⁰ Le nombre de produits commercialisés en France se situerait, selon un rapport de l'IGAS de novembre 2010, entre 800 000 et deux millions (estimation qui n'a jamais été actualisée).

¹⁶¹ ON belge. Un autre ON, luxembourgeois, a par ailleurs cessé de lui-même son activité, la Société nationale de certification et d'homologation (SNCH). La disparition de ces deux organismes, francophones, explique d'ailleurs la volonté gouvernementale d'un 2nd ON français.

¹⁶² Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE et règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission.

¹⁶³ Réactif, équipement ou système, utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé *in vitro* dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain.

¹⁶⁴ *Bilan des règles applicables à la sécurité des dispositifs médicaux et propositions d'améliorations* – ANSM, septembre 2012 et rapport d'information de l'Assemblée nationale, du 6 mars 2019, en conclusion des travaux de la mission d'information relative aux dispositifs médicaux et présenté par MM. Julien Borowczyk et Pierre Dharréville, députés.

¹⁶⁵ « MDRS Implementation Rolling Plan 04/2019 ». La Commission précisait par ailleurs que 26 évaluations conjointes avaient été menées et que sept supplémentaires étaient programmées.

La première évaluation des organismes en vue de leur notification se fait, depuis le règlement européen de 2013, en présence « des représentants d'autorités de désignation de deux autres États membres » « et de concert avec un représentant de la Commission ». Alors que les règlements antérieurs ne prévoyaient aucun mécanisme d'arbitrage en cas de divergences de vue entre États, les règlements de 2017 instituent un groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux qui regroupe un représentant de chacune des autorités nationales compétentes et est présidé par un représentant de la Commission. Ce groupe est chargé d'établir une recommandation « dont l'autorité responsable des organismes notifiés tient dûment compte lorsqu'elle statue sur la désignation de l'organisme notifié ». Un mécanisme subsidiaire permet à tout État membre de « formuler des objections écrites », avant publication de la notification par la Commission, le groupe étant alors saisi pour avis, dans les quarante jours. Néanmoins, en cas de divergence persistante, l'État chargé de la notification disposera toujours du dernier mot. Mais, en cas de soupçon de non-respect des exigences réglementaires, la Commission, conjointement avec le groupe, pourra, après enquête, suspendre et même retirer la notification d'un organisme compétent, en cas d'inaction de l'État membre concerné, alors qu'elle ne pouvait jusqu'ici qu'inviter l'État membre à « prendre les mesures correctives nécessaires ».

La périodicité des évaluations est également revue. La notification d'un organisme fera l'objet d'une nouvelle évaluation complète à l'issue d'une période de trois ans, puis tous les quatre ans, contre cinq jusqu'alors¹⁶⁶, sans préjudice d'une évaluation annuelle, au champ plus circonscrit¹⁶⁷.

2 - De nouvelles exigences en vue du marquage CE des dispositifs médicaux

a) Une classification révisée et un périmètre élargi

L'intervention d'un organisme compétent n'est obligatoire qu'à partir d'un certain degré de risque du dispositif médical. Le classement en quatre groupes¹⁶⁸ est opéré par le fabricant, sous le contrôle de l'organisme notifié voire de l'ANSM, dans le cadre de son activité de surveillance du marché¹⁶⁹.

Pour les dispositifs censés présenter un faible degré de risque (classe I), le fabricant s'auto-certifie. Il s'engage à ce que ses produits respectent les exigences essentielles posées par la réglementation européenne, c'est-à-dire que leur(s) bénéfice(s) excède(nt) les risques éventuels que leur utilisation engendrerait. Cette approche rejoint celle utilisée pour l'autorisation des médicaments.

Les règlements de 2017 revoient le système de classification ainsi que le périmètre des dispositifs. Les équipements à visée esthétique qui, bien que partageant les mêmes technologies que leur équivalent médical, ne relevaient pas de cette catégorie, en relèveront demain, à quelques adaptations près¹⁷⁰. Les logiciels d'aide à la décision qui se trouvaient le plus souvent en classe I¹⁷¹ devraient désormais figurer majoritairement en classe IIa (à risque modéré), voire, pour certains d'entre eux, en classe III (à haut risque).

¹⁶⁶ À l'échéance de la notification.

¹⁶⁷ Jusqu'ici, celle-ci variait entre 12 et 18 mois, fonction du nombre de clients de l'ON (+/- 100).

¹⁶⁸ I, IIa, IIb et III, fonction de leur degré de risques.

¹⁶⁹ Qui peut la conduire à sanctionner le fabricant dès lors que le « dispositif médical [est] non conforme aux exigences essentielles (...) de cinq ans d'emprisonnement et de 375 000 € d'amende » (art. L. 5461-3 du CSP).

¹⁷⁰ Équipements dits de l'annexe XVI, tels, par exemple, des équipements destinés à la liposuction, mais aussi les lentilles de contact. La répartition des tâches entre l'ANSM, la DGCCRF et l'ANSES en termes de surveillance de ces produits devra d'ailleurs être précisée, les domaines d'expertise variant selon les groupes de produits concernés (ANSES pour les appareils de lipolyse - technique de liposuction visant à liquéfier les excès graisseux d'une ou plusieurs parties du corps en émettant un faisceau laser -, d'épilation et de bronzage, DGCCRF ou ANSM, pour les appareils de stimulation cérébrale intracrânienne dont le périmètre demeure, à ce stade, encore très flou).

¹⁷¹ L'ANSM estime que 95 % des logiciels étaient jusqu'ici rangés dans cette classe.

b) Un renforcement des règles de conformité

Au-delà de la réforme de la classification des dispositifs médicaux, les règlements de 2017 opèrent un renforcement des règles de conformité à respecter pour obtenir le marquage CE.

En vue d'obtenir ce marquage CE, le fabricant est tenu de fournir à l'organisme notifié un « dossier technique », dans lequel il doit, non seulement, démontrer la conformité de son produit (ou de son groupe de produits, hors classe III) aux exigences portées par la réglementation européenne mais aussi prouver sa capacité, à travers son système de management de la qualité, à reproduire à l'identique le dispositif, sans dévier des normes de sécurité. Il doit par ailleurs mettre en place des processus garantissant que les dispositifs mis sur le marché seront suivis et qu'en cas de problème, des actions adaptées seront engagées. Ces processus sont renforcés par les règlements de 2017, avec l'introduction de rapports périodiques actualisés de sécurité, qui, sur le modèle de la réglementation applicable aux médicaments, synthétisent les résultats et conclusions de l'analyse des données de surveillance collectées après commercialisation, dans le cadre d'un plan de surveillance mis en place par le fabricant.

Les dispositifs médicaux de classe III, à plus haut risque, sont soumis à des contrôles supplémentaires spécifiques, à travers un essai clinique préalable à la certification¹⁷². Jusqu'aux règlements de 2017, les fabricants pouvaient y déroger dès lors qu'ils parvenaient à prouver l'équivalence de leur dispositif avec d'autres déjà présents sur le marché, le cas échéant fabriqués par d'autres industriels, à condition cependant que leurs données soient disponibles. Le contrôle de l'organisme notifié portait alors sur l'équivalence (pertinence et adéquation) et non sur les données cliniques en elles-mêmes, celles-ci ayant en principe déjà été évaluées.

Cette possibilité de déroger à l'obligation de procéder à une investigation clinique avait été, dans certaines situations, détournée. Du point de vue des industriels, elle se justifiait par le caractère largement incrémental (amélioration de l'existant) de l'innovation dans ce secteur, à la différence du secteur pharmaceutique, qui se caractériserait par des innovations « de rupture ».

Cette dérogation ne disparaîtra pas, ce qui continuera à distinguer les dispositifs médicaux des médicaments, mais elle sera davantage encadrée avec l'entrée en vigueur des règlements de 2017. Elle ne sera plus admise que sous réserve de remplir trois conditions cumulatives¹⁷³.

Enfin, l'organisme notifié ne sera plus seul juge du résultat des dites évaluations cliniques. Pour les dispositifs médicaux implantables de classe III, le règlement de 2017 prévoit que l'organisme notifié devra présenter à un panel d'experts européens son « rapport d'évaluation sur l'évaluation clinique exposant ses conclusions concernant les preuves cliniques fournies par le fabricant, notamment à propos de la détermination du rapport bénéfice/risque, de la cohérence entre ces preuves et la destination du dispositif, y compris la ou les indications médicales (...) », qui émettra un avis. L'organisme notifié ne sera cependant pas tenu par l'avis du groupe d'experts. Toutefois, s'il décide de s'en écarter, il devra le justifier par écrit dans un délai de 60 jours. Cette justification sera rendue publique dans le futur système d'information européen Eudamed.

¹⁷² Sauf justification particulière, par exemple pour une nouvelle génération d'un DM préexistant dont l'analyse des risques montre que les modifications effectuées n'affectent pas la performance ou la sécurité.

¹⁷³ Le dispositif devra avoir été conçu en modifiant un dispositif déjà commercialisé par le même fabricant. En outre, celui-ci devra démontrer à l'organisme notifié que le dispositif modifié est équivalent au dispositif déjà commercialisé et que l'évaluation clinique du dispositif commercialisé suffit à démontrer la conformité du dispositif modifié avec les « exigences pertinentes » en matière de sécurité et de performances.

La France n'est pas parvenue à imposer une autorisation de mise sur le marché pour les dispositifs médicaux les plus à risque. À défaut, les règlements de 2017 opèrent un rapprochement du régime d'évaluation des dispositifs médicaux avec celui des médicaments, même s'il demeure des différences substantielles.

3 - Une traçabilité des DM mis sur le marché à rendre effective et à renforcer

Le code de la santé publique prévoit la traçabilité des dispositifs médicaux, essentiellement pour les dispositifs implantables. Indispensable pour recueillir les informations nécessaires et « suivre » les dispositifs en vie, la traçabilité est le prérequis incontournable d'un contrôle efficace.

En la matière, la direction générale de l'offre de soins (DGOS)¹⁷⁴ souligne que les établissements de santé ont des progrès importants à accomplir. Notant que chez seulement « 65 % des établissements répondeurs¹⁷⁵, il existe une liste actualisée des dispositifs médicaux implantables soumis aux règles de traçabilité sanitaire », elle appelle à « la mise en œuvre de recommandations [qui doivent] permettre de savoir exactement et rapidement quels dispositifs ont été implantés chez quels patients, *a fortiori* en cas de rappel de lot ». Il est toutefois regrettable que la DGOS ait attendu quatre années pour opérer un suivi (rappel de l'état du droit par note d'information du 27 mars 2019 et enquête programmée lors du 3^e trimestre de l'année 2019¹⁷⁶ et dont les résultats ne sont pas attendus avant la fin de l'année).

En outre, la traçabilité des dispositifs est nulle ou quasi-inexistante lorsqu'ils sont prescrits ou implantés en médecine de ville¹⁷⁷, bien que l'article R. 5212-41 prévoie, comme pour les établissements de santé, l'inscription des « données nécessaires à l'exercice de la traçabilité dans le dossier médical du patient (...) ». Au regard de la mise en œuvre tardive et non encore généralisée du dossier médical partagé (DMP), il est à craindre que cette obligation demeure formelle et non effective, y compris dans les établissements de santé. Le dernier panorama établi par la DGOS et l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation recense, en effet, uniquement 13 % d'établissements de santé déclarant avoir atteint un niveau permettant de s'assurer que le contenu du dossier patient se déverse effectivement dans le dossier médical partagé, qu'il contient un socle de données minimum et qu'une démarche de communication des documents vers l'extérieur est mise en œuvre¹⁷⁸. En outre, les données portées dans les dossiers médicaux partagés devront s'articuler avec celles contenues dans le dossier pharmaceutique. À cet égard, la loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé prévoit désormais l'obligation d'inscrire dans ce dernier les informations relatives au dispositif médical utilisé.

¹⁷⁴ Cf. instruction DGOS/PF2 n°2015-200 du 15 juin 2015 relative aux résultats de l'enquête nationale sur l'organisation de la traçabilité sanitaire des dispositifs médicaux implantables dans les établissements de santé des secteurs publics et privés, titulaires d'activités de médecine, chirurgie et obstétrique.

¹⁷⁵ 94 % des établissements ciblés par les observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique ont répondu à l'enquête, correspondant à l'analyse de 875 questionnaires.

¹⁷⁶ Note d'information n° DGOS/PF2/2019/69 27 mars 2019 relative à la traçabilité des dispositifs médicaux implantables dans les établissements de santé et aux outils d'autoévaluation et d'accompagnement disponibles. Et instruction n° DGOS/SR1/2019/106 du 3 mai 2019 relative aux enquêtes réalisées par la DGOS auprès des ARS au cours de l'année 2019 prévoit ainsi une enquête portant sur l'« organisation de la traçabilité sanitaire des dispositifs médicaux implantables dans les établissements de santé ».

¹⁷⁷ Pourtant potentiellement fortement concernée, qu'il s'agisse des dentistes (prothèses dentaires) ou des gynécologues (stérilets notamment).

¹⁷⁸ Cinq indicateurs du domaine D2, « DPII et communication extérieure » - ATLAS des SIH 2018, état des lieux des systèmes d'information hospitaliers.

L'obligation de traçabilité pèse également sur les fabricants, mais ceux-ci avaient jusqu'ici une grande liberté dans la définition de leur système d'identification¹⁷⁹. Le règlement de 2017 résout cette difficulté en prévoyant la mise en place, de manière progressive, d'un système d'identification unique des dispositifs, qui doit entrer en vigueur le 26 mai 2021 pour les dispositifs médicaux implantables et de classe III (à haut risque), le 26 mai 2023 pour les dispositifs de classe IIa (à risque modéré) et IIb (à risque élevé) et le 26 mai 2025 pour les dispositifs de classe I (à faible risque)¹⁸⁰. Ce même règlement impose que les établissements de santé enregistrent et conservent, de préférence par des moyens électroniques, l'identification des dispositifs implantables de classe III. Il offre, par ailleurs, la faculté aux États membres d'imposer cette même obligation pour les dispositifs médicaux de classe IIb (à risque élevé) et leur permet de l'étendre aux professionnels de la santé¹⁸¹. Ceci permettrait de faciliter la surveillance des dispositifs médicaux par le régulateur.

B - Un dispositif de vigilance qui demeure inabouti, dans un contexte de surveillance partagée du marché des dispositifs médicaux

1 - Une multiplicité d'organismes intervenant dans la surveillance du marché des dispositifs médicaux

Contrairement à celui des médicaments, le contrôle des dispositifs médicaux est partagé en France entre différents intervenants.

En premier lieu, les organismes chargés du marquage CE des dispositifs médicaux (en France, G-Med) sont chargés d'auditer régulièrement les fabricants auxquels ils ont accordé un marquage CE, ce qui peut les amener à prendre des mesures de suspension¹⁸², de retrait de marquage, voire de refus de renouvellement¹⁸³, notamment lorsque le produit n'apparaît plus conforme à l'évolution de l'état de l'art et des règles de sécurité. Ils en informent leur autorité de notification (en France, l'ANSM), charge à elle de transmettre, si elle le souhaite, l'information aux autres États membres. La mise en place du système d'information européen Eudamed permettra de porter automatiquement cette donnée à la connaissance de tous, ce qui se faisait, jusqu'alors, de manière aléatoire, en fonction du bon vouloir des différentes agences.

¹⁷⁹ Ils n'étaient pas tenus de fournir de carte d'implant à remettre aux patients, ce qui rendait d'autant plus difficile la transmission d'information du prescripteur au patient.

¹⁸⁰ Par une décision d'exécution (UE) 2019/939 du 6 juin 2019 désignant les entités d'attribution chargées de mettre en œuvre un système d'attribution d'identifiants uniques des dispositifs (IUD) dans le domaine des dispositifs médicaux, la Commission a désigné, pour cinq ans, GS1 AISBL (association belge), *Health Industry Business Communications Council* (organisme de normalisation spécialisé dans la santé), ICCBBA (spécialisé dans les produits d'origine humaine) et l'organisme allemand *Informationsstelle für Arzneispezialitäten*.

¹⁸¹ 9 de l'article 27 : « (...) Pour les dispositifs autres que les dispositifs implantables de classe III, les États membres encouragent les établissements de santé à enregistrer et conserver, de préférence par des moyens électroniques, l'IUD des dispositifs qu'on leur a fournis, et peuvent exiger qu'ils le fassent. Les États membres encouragent les professionnels de la santé à enregistrer et conserver, de préférence par des moyens électroniques, l'IUD des dispositifs qu'on leur a fournis, et peuvent exiger qu'ils le fassent. » (Souligné par la Cour).

¹⁸² G-Med annonce, pour ce qui le concerne, prendre « quelques dizaines » de suspension par an, sans plus de précision, mais ne tient pas de comptabilité des retraits qu'il peut être amené à effectuer, étant précisé qu'en majorité ceux-ci sont liés à des décisions d'arrêt de fabrication par les industriels.

¹⁸³ Au bout, au plus, de cinq ans.

La direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) intervient également sur le champ des dispositifs médicaux, dès lors que ceux-ci sont destinés aux consommateurs et ce, quel que soit le circuit de distribution (pharmacies, prestataires spécialisés ou circuits non spécialisés). Un protocole de coopération conclu entre l'ANSM et la DGCCRF permet l'échange d'informations entre ces deux organismes ainsi que la programmation de leurs inspections respectives. L'articulation de leurs travaux apparaît cependant perfectible.

L'ANSM est, néanmoins, le seul intervenant compétent pour les opérations de vigilance (matéiovigilance). Or, l'agence n'a procédé que tardivement à sa réforme. Son dispositif demeure aujourd'hui encore inabouti et ce, malgré les fragilités inhérentes à la réglementation européenne.

2 - Une réorganisation récente mais encore inachevée de la matériovigilance

a) Une réorganisation très récente des services centraux de l'ANSM

Ce n'est qu'en 2018 que l'agence a mis fin à la division de ses moyens en regroupant au sein d'une direction unique, la direction des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des dispositifs de diagnostic *in vitro*, ses effectifs compétents en matière de dispositifs médicaux.

Tableau n° 23 : évolution des effectifs affectés à la matériovigilance et à la réactovigilance¹⁸⁴

| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Direction de la surveillance | 8,8 | 8,8 | 8,8 | 9,5 | 10,1 |
| Direction des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des dispositifs de diagnostic <i>in vitro</i> | 21,4 | 21,4 | 20,7 | 20 | 20 |
| Total | 30,2 | 30,2 | 29,5 | 29,5 | 30,1 |

Source : Cour des comptes d'après données reconstituées de l'ANSM, à la suite de la réorganisation de la direction de la surveillance

Pour autant, contrairement aux médicaments et dans l'attente de la montée en charge du réseau régional, le choix n'a pas été fait d'un basculement des responsabilités entre cette direction et la direction de la surveillance, dont le rôle se cantonne à la méthodologie et à la gestion des signaux.

Une telle évolution, qui renforcerait, sur le modèle de la pharmacovigilance, le pilotage de ce processus, est en cours, mais son calendrier d'aboutissement n'est pas encore fixé.

¹⁸⁴ Réactovigilance : vigilance applicable aux dispositifs médicaux *in vitro* (autotests notamment).

b) Une refonte, a minima, du réseau local

L'ANSM s'est également engagée, à partir de 2014, dans la réorganisation de son réseau de correspondants locaux chargés de surveillance des dispositifs médicaux¹⁸⁵. Contrairement à la pharmacovigilance, il n'existait pas jusqu'à cette date de correspondants régionaux. Une expérimentation a donc été lancée visant à la création de huit¹⁸⁶ centres régionaux de matériovigilance (CRMV)¹⁸⁷. Ils ont vocation à être généralisés au 1^{er} janvier 2020.

Cette mise en place a permis à l'agence de pallier sa méconnaissance de son propre réseau local¹⁸⁸.

Toutefois les effectifs des centres sont des plus restreints (8 ETP) et leur rôle ne pourra être que limité. L'agence¹⁸⁹ réclame leur augmentation de manière à les rapprocher de ceux des centres régionaux de pharmacovigilance (qui bénéficient de leur antériorité, ayant été créés en 1992).

Ces deux réseaux sont d'ailleurs appelés à se transformer à la suite de la réforme des réseaux de vigilance et d'appui (réseau régional des structures de vigilance et d'appui), que mène actuellement la DGS¹⁹⁰. Cette évolution confèrera aux agences régionales de santé la responsabilité de l'organisation et de l'animation de l'ensemble des vigilances en un unique réseau régional. Il restera à organiser les relations entre l'agence et les agences régionales de santé de manière à maintenir une relation fonctionnelle entre l'ANSM et ses correspondants.

c) Une répartition perfectible des rôles entre les services centraux de l'ANSM et son réseau local

En l'absence de correspondants régionaux, l'ensemble des déclarations des professionnels et des usagers remonte jusqu'ici directement à l'ANSM.

¹⁸⁵ Placés dans les établissements de santé, ils sont chargés d'enregistrer, d'analyser et de valider tout incident ou risque d'incident signalé susceptible d'être dû à un dispositif médical et de le transmettre sans délai à l'ANSM.

¹⁸⁶ Couvrant l'Auvergne-Rhône-Alpes, le Grand Est, les Hauts de France, l'Ile de France, la Nouvelle Aquitaine, PACA, les Pays de la Loire et l'Occitanie. 482 589 € leur ont été versés par l'agence en 2019.

¹⁸⁷ La question de la réactovigilance n'est pas encore totalement arrêtée et pourrait s'appuyer sur des centres interrégionaux, au regard de leur spécificité et de leur plus faible nombre.

¹⁸⁸ Dans une note du 13 juin 2018 adressée à la DGS et à la DGOS, l'ANSM relevait que les six comités régionaux de matériovigilance alors existants, avait permis une mise à jour à hauteur de 90 % de l'annuaire des correspondants locaux. « Avant la mise en place de cette mission, le fichier des 5 000 CLMV/CLRV disponible à l'ANSM était obsolète : (...) environ 50 % d'échec lors de communications. »

¹⁸⁹ La note susmentionnée du 13 juin 2018 adressée à la DGS et à la DGOS préconise le déploiement de un à trois comités régionaux de matériovigilance par région, avec un financement total de 1,8 M€ (près de quatre fois ce qui est aujourd'hui versé), dont une partie en missions d'intérêt général (MIG), inexistante aujourd'hui. En annexe n° 12, figure la répartition territoriale actuelle.

¹⁹⁰ L'objectif est double : favoriser les synergies au niveau régional, que ce soit au sein d'une même vigilance mais aussi entre vigilance (« porte d'entrée unique » pour les signaleurs) et renforcer la culture du signalement « toutes vigilances » auprès des professionnels de santé. Cette réforme doit s'accompagner d'une remise à plat du modèle de financement (Cible : un socle financé par une MIG et un complément à « l'activité » par l'ANSM) afin de l'adapter aux besoins, dans la perspective de moyen terme d'une MIG « vigilances ».

Le traitement est d'autant plus fastidieux qu'il repose sur deux applications différentes non interconnectées, obligeant l'agence à recourir à un prestataire extérieur pour la phase de prétraitement.

Cette situation évolue de manière très progressive, avec la montée en compétence des comités régionaux de matériovigilance (CRMV). Ceux-ci, à l'instar des comités régionaux de pharmacovigilance (CRPV), sont désormais chargés de la pré-instruction des signaux retransmis par l'agence. Cela ne permet cependant pas encore aux évaluateurs de l'ANSM de se concentrer sur les seuls signalements les plus à risque, contrairement à la pharmacovigilance.

Tableau n° 24 : signalements relatifs à la vigilance des DM

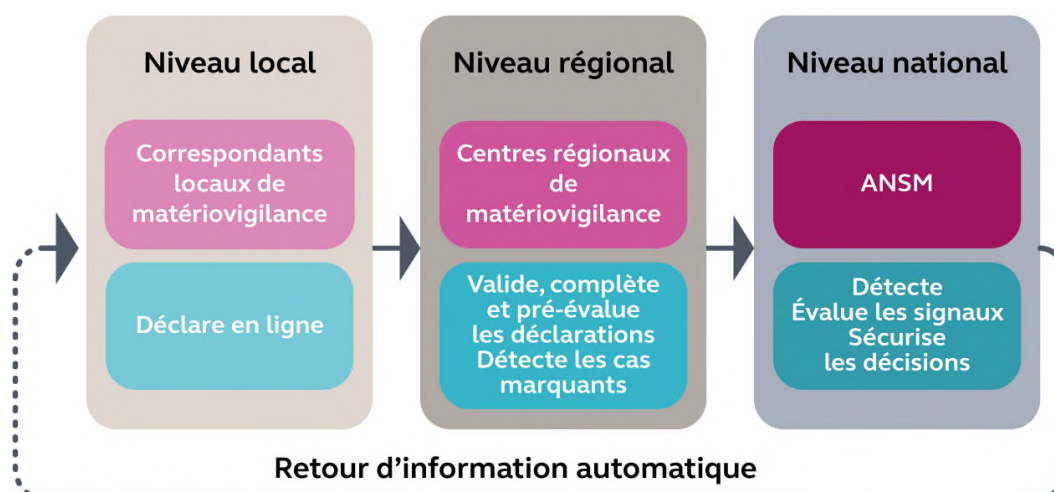
| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|---|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <i>Nombre de signalements de matériovigilance</i> | 16 194 | 15 783 | 15 961 | 18 208 | 18 838 |
| <i>Nombre de signalements de réactovigilance</i> | 980 | 1 355 | 1 474 | 1 366 | 1 344 |

Source : Cour des comptes d'après données de l'ANSM. Matériovigilance : DM ; Réactovigilance : DMDIV

Pour les repositionner sur des tâches à plus haute valeur ajoutée, il est indispensable qu'un système équivalent aux « cas [jugés]marquants » de pharmacovigilance soit mis en place, ce qui suppose néanmoins le renforcement des moyens attribués aux comités régionaux de matériovigilance.

L'ANSM y réfléchit et a d'ores et déjà défini une cible d'organisation, mais elle ne pourra y parvenir, sans l'appui de ses tutelles.

Schéma n° 3 : cible d'organisation de la vigilance des dispositifs médicaux



Source : Cour des comptes d'après données de l'ANSM

d) La nécessaire amélioration de son système d'information

Pour améliorer l'efficacité de son dispositif de vigilance des dispositifs médicaux, l'ANSM devra, par ailleurs, améliorer son système d'information.

L'agence vient à peine de démarrer les travaux visant à interconnecter le portail de signalement avec ses bases de données (base « MRVeille »). Le calendrier n'est cependant pas clairement arrêté et se fera parallèlement à la généralisation des CMRV, qui en seront les premiers utilisateurs. Le retard est net en comparaison avec la surveillance des médicaments.

Cette évolution devra se faire concomitamment à la mise en place de la base de données européenne Eudamed. L'interconnexion des bases nationales et européennes permettra enfin à l'agence, outre de disposer d'une nomenclature commune (équivalent à la dénomination commune internationale des médicaments), d'avoir connaissance, de manière automatique, des événements signalés ailleurs en Europe. Ceci devrait également permettre, sur le modèle du médicament, d'automatiser la détection des signaux, en augmentant le nombre de ceux qui sont disponibles. Aujourd'hui ceux-ci sont trop peu nombreux pour être exploitables par les évaluateurs, du fait d'écarts très aléatoires.

Les enjeux sont importants et les délais sont courts puisque la mise en œuvre de cette base de données est programmée pour fin mai 2020. La Commission a toutefois annoncé le report de cette échéance à mai 2022. La priorité doit néanmoins être accordée à ce projet, afin de conforter la sécurité des dispositifs et donc des patients.

3 - Un programme de surveillance renforcée à dynamiser

Malgré ces diverses lacunes, l'agence n'est pas restée inactive. Elle a mis en place, dès 2014, un programme de « surveillance » renforcée pour les dispositifs qu'elle juge les plus à risque, tels les implants mammaires.

Les implants mammaires

Les implants mammaires sont des dispositifs médicaux utilisés notamment à des fins esthétiques (majorité des situations), mais aussi à des fins reconstructives, à la suite d'une ablation du sein pour traiter un cancer, par exemple. La plupart des implants mammaires sont constitués d'une enveloppe de silicone dont la surface externe peut être lisse ou texturée. Il existe également des implants avec une enveloppe en polyuréthane. Depuis 2001 en France, plus de 610 000 implants mammaires en silicone ont été vendus. Environ 400 000 femmes seraient ainsi porteuses ou auraient porté de tels implants, commercialisés par huit sociétés.

Les implants mammaires ont été mis en cause, une première fois, en 2009, dans le cadre de l'affaire « *Poly Implant Prothèse* » (PIP). À compter de 2011, une nouvelle mise en cause est apparue avec le développement de cas de cancer du système lymphatique (lymphomes anaplasiques à grandes cellules associé à un implant mammaire). Ces situations ont conduit l'ANSM, en lien avec l'Institut national du cancer (INCa) et son réseau LYMPHOPAT, à mettre les implants mammaires sous surveillance renforcée, et à mener de premières investigations.

Ces travaux ont été présentés à un comité d'experts scientifiques (comité scientifique spécialisé temporaire) en 2015, dont les travaux ont abouti le 2 février 2018, avec la mise en cause de la texture comme facteur de risque, sans pour autant que les données disponibles permettent de déterminer celle la plus à même d'être impliquée dans la survenue d'un lymphome anaplasique à grandes cellules. Cependant, face au nombre de cas recensés (59 entre 2011 et mars 2019), l'ANSM a pris la décision de recommander, en fin d'année 2018, aux professionnels de santé d'utiliser de préférence des implants mammaires à enveloppe lisse. Simultanément, Allergan a perdu, le 18 décembre 2018, son marquage CE pour ses implants texturés Biocell¹⁹¹.

L'ANSM a finalement opté, par « mesure de précaution », pour l'interdiction de la mise sur le marché, de la distribution et de l'utilisation de plusieurs modèles d'implants mammaires macrotextrés (avec de fortes textures dites à « effet velcro ») et en polyuréthane¹⁹², ainsi que pour leur retrait du marché en France à compter du 5 avril 2019¹⁹³. Un État membre peut en effet décider de restreindre l'utilisation de dispositifs médicaux disposant d'un marquage CE. De telles mesures conservatoires peuvent néanmoins être soumises à l'arbitrage de la Commission européenne¹⁹⁴.

Le 28 mai, l'autorité canadienne a décidé de suivre, au moins partiellement, l'orientation prise par l'ANSM, en interdisant les implants mammaires texturés de la seule marque Biocell d'Allergan. L'autorité des États-Unis (*Food and Drugs Administration*) n'a pas souhaité, dans un premier temps et dans un contexte différent où moins de 10 % des implants mammaires y sont texturés, prendre une pareille décision. Ce n'est que le 24 juillet qu'elle a demandé à Allergan de retirer ses implants Biocell® du marché.

Conçu à la suite de l'affaire « *Poly Implant Prothèse* » (PIP), ce programme de surveillance renforcée combine vigilance, inspection des sites de fabrication et contrôle en laboratoire des dispositifs médicaux. Pour en déterminer la liste, l'agence croise la population-cible, le caractère innovant du dispositif, son degré de risque, d'éventuels notifications d'incident et autres enjeux de santé publique. Ce dispositif est néanmoins très lourd et consommateur de ressources. La gestion de la liste apparaît, d'ailleurs, peu dynamique, les mêmes produits se retrouvant fréquemment d'une année sur l'autre (cf. annexe n° 10). L'agence en est consciente et réfléchit à son évolution. En 2018, de premiers changements notables ont été opérés, avec un recentrage sur cinq catégories de dispositifs médicaux¹⁹⁵. Il est cependant encore trop tôt pour juger des effets de ces mesures.

Ainsi, en l'état de son dispositif, les contrôles menés par l'agence l'amènent à prendre, en sus des mesures décidées en premier lieu par les industriels et par leurs organismes notifiés, un peu moins d'une dizaine de mesures de police par an.

¹⁹¹ Faute d'avoir fourni en temps utile, dans le cadre du renouvellement, les données prouvant à son ON, G-Med, qu'ils continuaient à respecter les exigences réglementaires, telles qu'elles avaient pu évoluer depuis leur marquage CE.

¹⁹² Qui représentent 30% du marché (27% de macrotextrés, 3 % de polyuréthane). Le reste se répartit entre 25 % d'implants lisses et 45 % de texturés non concernés par l'interdiction.

¹⁹³ Selon l'ANSM et en l'absence de registres, le nombre de femmes concernées devrait se chiffrer autour de 70 000.

¹⁹⁴ Le règlement encadre plus strictement la procédure que la directive. Celle-ci prévoyait, au titre de la clause de sauvegarde (article 8), une simple information de l'État membre (et du fabricant) que la mesure soit justifiée ou non. Le règlement prévoit une véritable procédure d'arbitrage, l'État membre étant tenu de retirer sa mesure si celle-ci est jugée injustifiée. En l'espèce, l'affaire des implants mammaires relève encore des dispositions de la directive.

¹⁹⁵ Prothèses mammaires implantables ; boîtiers de défibrillation et stimulation cardiaque ; implants Essure ; dispositifs d'aphérèse et pour prévenir les descentes d'organe (prolapsus) et l'incontinence (« meshes »).

Tableau n° 25 : évolution du nombre de mesures de police frappant les dispositifs médicaux

| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|--------------------------|----------|-----------|----------|----------|----------|
| Nombre de mesures | 8 | 18 | 6 | 9 | 7 |

Source : ANSM – l'agence ne distingue pas dans sa comptabilité entre interdiction / suspensions de mise sur le marché / conditions particulières¹⁹⁶

Ce chiffre apparaît globalement stable mais plutôt faible sur la période sous revue, au regard du nombre de dispositifs sur le marché. Il est de nature à évoluer avec le renforcement du dispositif de vigilance et demain, peut-être, avec un nouveau renforcement de la réglementation européenne.

III - Le contrôle des produits cosmétiques et de tatouage : une mission très insuffisamment suivie, des choix qui s'imposent

L'ANSM est en charge du contrôle des produits cosmétiques et de tatouage (15° et 17° de l'article L. L5311-1 du code de la santé publique). Cette compétence est éloignée du champ d'action historique de l'agence, dans la mesure où ces produits ne sont destinés ni à des professionnels ni à des usagers du système de santé, et ne répondent pas, contrairement aux produits de santé, à une logique d'équilibre bénéfice/risque. La réglementation prévoit en effet que les produits cosmétiques et de tatouage ne doivent emporter aucun risque pour le consommateur et ce, quelque soient les bénéfices revendiqués par leur fabricant. Ils se singularisent par ailleurs par l'absence de taxation au titre de leur mise sur le marché, celle-ci ayant été supprimée, depuis le 1^{er} janvier 2016¹⁹⁷, comme suggéré par le Conseil de la simplification pour les entreprises¹⁹⁸.

Eu égard aux spécificités de ce champ éloigné des produits de santé, l'ANSM n'a jamais considéré la vigilance de ces produits comme prioritaire. Le nombre de signalements recueillis sur ces produits reste au demeurant très limité.

¹⁹⁶ L'ANSM adresse, par ailleurs, des lettres d'injonctions à l'issue de ses inspections. Leur nombre est relativement stable dans le temps : 14 en 2014 ; 17 en 2015 ; 19 en 2016 ; 16 en 2017 et 13 en 2018.

¹⁹⁷ La loi n°2015-1785 du 29 décembre 2015 de finances pour 2016 a supprimé la taxe due sur la première vente de produits cosmétiques instituée par la loi n° 2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012.

¹⁹⁸ Créé par le décret n°2014-11 du 8 janvier 2014 instituant le conseil de la simplification pour les entreprises, il avait notamment pour mission de proposer au Gouvernement des axes prioritaires de simplification et d'en suivre les réalisations.

Tableau n° 26 : évolution du nombre de signalements et d'effectifs affectés à la vigilance des produits de cosmétique et de tatouage

| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|------------------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Nombre de signalements | 193 / 17 | 227 / 3 | 238 / 5 | 234 / 15 | 231 / 13 |
| Nombre d'ETP | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,6 |

Source : ANSM. NB : les produits cosmétiques sont en gras et les produits de tatouage en maigre

En outre, la surveillance de ce marché est partagée avec la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), qui, du fait du caractère grand public de ces produits, agit depuis longtemps dans ce domaine. Ces diligences sont moindres concernant les produits de tatouage, comme la DGCCRF le reconnaît elle-même¹⁹⁹.

Malgré ce renfort, le contrôle des produits cosmétiques apparaît aujourd'hui très insuffisant. L'ANSM a fait, seule, le choix d'y affecter de moins en moins de moyens (en vigilance comme en surveillance). La direction du contrôle n'est, ainsi, plus en capacité d'intervenir en anticipation, mais uniquement en réaction, à la suite d'alertes, et la direction de l'inspection a décidé d'affecter, d'ici la fin de l'année 2019, deux des trois inspecteurs, qui s'occupaient du cosmétique jusqu'en 2018, à d'autres tâches.

Cette situation d'éclatement et de faiblesse structurelle du contrôle des produits cosmétiques et de tatouage a amené les pouvoirs publics à envisager le transfert de la seule vigilance (hors surveillance) à l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), homologue de l'ANSM pour tout ce qui ne relève pas des produits de santé. L'ANSES, en tant qu'agence sanitaire, intervient déjà sur des thématiques alimentaires (« nutrivigilance ») et de santé au travail, qui peuvent l'amener à se prononcer sur la composition de produits proches des cosmétiques²⁰⁰.

Les entreprises du secteur cosmétique, attachées à ce que leurs produits soient soumis au contrôle d'une autorité de santé plutôt qu'à celle d'une autorité chargée des produits chimiques, s'opposent à un tel transfert, qui ne s'est jamais concrétisé.

Cette question se pose à nouveau aujourd'hui. Ce secteur ne fait quasiment plus l'objet de contrôle autre que celui de la DGCCRF, ce qui a conduit, en début d'année 2019, la direction générale de la santé à missionner les inspections générales des finances, des affaires sociales et du conseil général de l'environnement et du développement durable pour reprendre la réflexion. Leur rapport devrait permettre de trancher définitivement ce point. Il devra également se prononcer sur la mission de surveillance, que laisse en jachère l'ANSM et qui ne relève pas des attributions de l'ANSES²⁰¹. La DGCCRF s'estime naturellement compétente, sous réserve d'organiser la montée en compétence de ses agents, ne serait-ce que sur le champ des bonnes pratiques de fabrication.

¹⁹⁹ Celle-ci indique néanmoins avoir en 2016 (dernier chiffre disponible) opéré le contrôle de 92 produits de tatouage, 32 ayant fait l'objet d'un prélèvement et 14 ayant été qualifiés de « non conformes et dangereux ». Cinq signalements et alertes par an seraient par ailleurs traités par ses services.

²⁰⁰ Exemples : *Expertise collective : Évaluation des risques des professionnels exposés aux produits utilisés dans les activités de soin et de décoration de l'ongle* (25 octobre 2018) ; avis relatif à l'évaluation de la composition et des allégations fonctionnelles concernant un complément alimentaire, dont l'effet revendiqué est de « préparer la peau au soleil », « optimiser et maintenir le hâle afin de limiter les réactions cutanées », de « se préserver d'un vieillissement photo-induit » et de « sublimer l'éclat solaire » (24 avril 2007).

²⁰¹ Les missions de surveillance sur les produits relevant de la compétence de cette agence relèvent des services de l'État, contrairement au « modèle » ANSM.

Quelle que soit la réponse apportée, des moyens supplémentaires devront être affectés au contrôle des produits cosmétiques et de tatouage afin d'en garantir pleinement la sécurité. Ceux-ci ne devraient toutefois pas excéder 15 agents équivalents temps plein, à répartir entre les missions de vigilance et de surveillance, soit l'équivalent d'1 M€.

IV - Une information et une gestion de « crise » récemment réformées dans le sens d'une plus grande professionnalisation

L'ANSM ne disposait, jusqu'en 2017, d'aucune structure de gestion de crise. Celles-ci faisaient l'objet d'un pilotage *ad hoc*, mobilisaient fortement la direction générale et ne permettaient pas de capitaliser l'expérience acquise par l'agence.

Cette situation était préjudiciable, dans la mesure où l'ANSM est, à parité avec Santé Publique France²⁰², en première ligne sur les sujets abordés lors de la réunion hebdomadaire de sécurité sanitaire que réunit la DGS afin d'échanger sur des situations sanitaires sensibles ou à risque.

Pour y remédier, une préfiguration a été organisée, par lettre de mission le 20 avril 2017. Celle-ci a conduit à la constitution, dès septembre 2017, d'un centre de traitement des urgences et de gestion des risques (centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques – CASAR -), fortement inspiré du centre opérationnel de réception et de régulation des urgences sanitaires et sociales (CORRUSS)²⁰³ de la DGS.

Dotée de moyens encore modestes (6 ETP en cible), cette structure intervient dans les cas de « situations à risque élevé », vocable privilégié à celui de crise. Ces situations couvrent tout événement, inhabituel par son ampleur, par sa gravité (impact sur la santé des populations) ou par son caractère médiatique (avéré ou potentiel). En 18 mois de fonctionnement, le CASAR a géré 77 situations de ce type, loin des dizaines de milliers de signalements que connaissent la direction de la surveillance et les directions « produits ». En outre, le CASAR s'en tient, à un strict rôle de coordination réunissant, au cas par cas, l'ensemble des compétences requises²⁰⁴.

Malgré son rôle limité, le CASAR apporte trois plus-values à la gestion de crise de l'ANSM. En premier lieu, il constitue l'interlocuteur unique des pouvoirs publics et, en particulier du CORRUSS, ce qui est gage d'efficacité. Une convention lie d'ailleurs ces deux structures. Ensuite, le CASAR a vocation à s'assurer que les mesures décidées pour répondre à la situations à risque élevé ont été effectivement prises, et cela dans les délais prévus – suivi qui n'était jusqu'ici pas assuré. Enfin, il réalise des retours d'expérience qui doivent permettre à l'agence de professionnaliser sa gestion de crise, dans un processus d'amélioration continue.

²⁰² Dont la compétence est plutôt orientée autour des questions d'épidémiologie et d'état de santé des populations.

²⁰³ Le CORRUSS est chargé d'assurer 24H/24 et 7J/7 la réponse opérationnelle aux urgences ayant un impact sur le territoire national de nature sanitaire ou environnementale.

²⁰⁴ Ce qui regroupe généralement la direction de la surveillance, la ou les directions « produits » concernées, ainsi que la direction de la communication.

À ce jour cependant, seuls deux retours d'expérience ont été formellement organisés. Le premier retour d'expérience, qui portait sur le Levothyrox®, avait une portée limitée dans la mesure où il se déroulait en phase de constitution du CASAR. Le second retour d'expérience dans lequel est pleinement intervenu le CASAR portait sur la suspension de l'activité d'une usine, sise à Mourenx, couvrant environ 75 % de la production mondiale de valproate de sodium. Un troisième retour d'expérience est en cours sur la crise des implants mammaires.

Les premiers mois de fonctionnement du CASAR ont démontré tout l'intérêt de cette structure, la ministre de la santé lui ayant, à ce titre, spécifiquement confié, lors de la remise du rapport sur l'amélioration de l'information des usagers et des professionnels de santé sur le médicament²⁰⁵, la communication d'urgence en cas d'alerte portant sur un médicament (« cellule Vigimédicament »). Pour les pouvoirs publics, il s'agit de diversifier les vecteurs de la communication de crise, de mieux en adapter le contenu et de gagner en réactivité. Dans cet esprit et dans un souci de simplification, la ministre a également annoncé la mise en place d'une source unique d'information publique sur le médicament qui trouvera à s'appuyer sur le site ministériel sante.fr, du service public d'information en santé, et qui intégrera, outre la base de données publique des médicaments portée par l'ANSM, les informations du site medicaments.gouv.fr.

Pour conforter son rôle, un renforcement des moyens affectés au CASAR mériterait dès lors d'être envisagé par l'agence.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

L'ANSM s'est lancée, parfois avec retard, dans un profond chantier de rénovation de son processus de vigilance des produits de santé. Son état d'avancement diffère cependant selon les produits concernés.

La pharmacovigilance est la plus mature. Il demeure cependant certaines lacunes. Elles concernent l'information des professionnels de santé et des usagers et les médicaments prescrits en dehors de leur autorisation (« hors AMM »). L'agence y travaille, mais ne pourra répondre seule à l'ensemble de ces défis. C'est particulièrement le cas du « hors AMM » qui implique des compétences rares en pharmacoépidémiologie et qui suppose des prérogatives qui excèdent son champ de compétence, de manière à mieux encadrer leur utilisation, dont l'intérêt ne peut être totalement écarté.

La vigilance relative aux dispositifs médicaux pâtit, quant à elle, de leur moindre encadrement juridique, au regard de celui applicable aux médicaments. Les réglementations tendent désormais à converger. Persistent cependant quelques spécificités, notamment l'obtention d'un marquage CE par un organisme tiers, en lieu et place d'une autorisation de mise sur le marché, attribuée par une agence sanitaire. Cette vigilance souffre, par ailleurs, de leur insuffisante traçabilité et du caractère tardif de sa réorganisation. Cet état n'empêche cependant pas l'agence d'être en pointe sur un certain nombre de dossiers, en particulier celui des prothèses mammaires. Dès lors, afin de consolider un édifice aujourd'hui encore très imparfait, l'achèvement du chantier de réforme de la matériovigilance, en particulier au niveau local, s'avère plus que jamais nécessaire et prioritaire.

²⁰⁵ Dr Gérald Kierzek et Magali Leo, 1^{er} juin 2018.

L'autre grande priorité est relative au contrôle des produits cosmétiques et de tatouage. Considérée de longue date par l'agence comme hors de son cœur de métier, il s'avère de fait quasiment abandonné par elle et justifie, dès lors, d'urgentes mesures. Des moyens doivent y être consacrés afin de prévenir l'apparition d'une crise, dans un secteur qui n'est plus contrôlé que par la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes. Il n'est d'ailleurs pas certain que l'ANSM soit la mieux placée pour y répondre, ces produits étant plus proches des produits chimiques et industriels, que contrôle l'ANSES. Aussi, à l'image de la biovigilance, transférée de l'ANSM à l'ABM en 2017, l'option d'un transfert de leur vigilance vers l'ANSES fait-elle l'objet de réflexions renouvelées des tutelles.

7. *(Ministère des solidarités et de la santé, ANSM, HAS, INCa) : Renforcer la sécurité des médicaments prescrits hors AMM en élaborant et en diffusant, en lien avec la Haute Autorité de santé (HAS) et l'Institut national du cancer (INCa), des fiches de bon usage auprès des professionnels de santé sur la base des travaux du GIS Epi-Phare, dont les moyens devront être renforcés.*
 8. *(Ministère des solidarités et de la santé, ANSM) : En l'état actuel de la réglementation européenne, renforcer le contrôle des dispositifs médicaux en étendant, pour les établissements et les professionnels de la santé, l'obligation d'enregistrement et de conservation de l'identifiant unique aux dispositifs médicaux à potentiel de risque élevé (« classe IIb »).*
 9. *(Ministère des solidarités et de la santé, ANSM) : Étoffer les moyens des centres régionaux de matériovigilance, de manière à concentrer les moyens de l'ANSM sur les signalements à enjeux (« cas [jugés] marquants »).*
-

Conclusion générale

Ponctué par des crises sanitaires, souvent déstabilisatrices, en termes de gestion comme en termes d'image, l'histoire de l'ANSM au cours des cinq dernières années est aussi celle d'une adaptation constante de ses modes d'action afin d'assurer une meilleure sécurité des patients. Cette modernisation, toujours en cours, lui permet aujourd'hui de renouer de manière réaliste avec une ambition européenne trop longtemps laissée à l'arrière-plan.

Jusqu'ici, cette évolution a reposé sur une meilleure adaptation aux évolutions de la gestion du risque : allocation des moyens de manière graduée aux enjeux médicaux et de sécurité, élaboration de référentiels et d'un corpus de doctrine permettant un traitement plus homogène des dossiers, dématérialisation des échanges notamment. Des approfondissements complémentaires sont nécessaires, tels que la rationalisation de l'organisation « matricielle » de l'ANSM, qui a atteint ses limites, la simplification du pilotage interne de l'agence, l'extinction de la « dette informatique », l'achèvement des réformes touchant les vigilances et la mise en place d'une gestion dynamique des emplois et des compétences scientifiques.

À moyen terme, l'agence devra surmonter définitivement la crise du Mediator® en s'attelant à un chantier complexe : celui du rétablissement de la confiance réciproque que doivent s'accorder l'agence et les parties prenantes (patients, professionnels de santé, industriels de produits de santé). Pour être pleinement efficace dans la conduite de ses missions d'autorisation et de contrôle, l'agence doit pouvoir opérer dans un environnement apaisé.

Relever ce défi est pleinement à la hauteur de l'ANSM, qui a déjà engagé un travail d'ouverture et de transparence dans la conduite de ses travaux, comme l'ont démontré les auditions publiques conduites dans le cadre de l'affaire des implants mammaires macro-texturés et implants à base de polyuréthane.

La contribution des autres acteurs du système de santé sera déterminante. S'il n'apparaît pas opportun de rouvrir la question des compétences respectives des agences sanitaires (à la seule exception, du contrôle des produits cosmétiques et de tatouage, compétence aujourd'hui laissée en déshérence), un travail collaboratif plus étroit dans le domaine des pratiques de prescription, en particulier avec l'assurance maladie, la Haute Autorité de santé (HAS) et l'Institut national du Cancer (INCa), est plus que jamais nécessaire, alors que la pertinence des prescriptions des produits de santé est au cœur de la stratégie nationale de santé du Gouvernement.

Vis-à-vis des agences européennes, avec lesquelles l'ANSM entretient des relations de confiance, et de l'EMA, l'agence gagnerait à accélérer les chantiers de l'interconnexion des données et du partage des bonnes pratiques.

Enfin, pour permettre à l'ANSM de parachever sa longue transition commencée avec l'extinction de l'Afssaps en 2012, l'appui de sa tutelle au ministère de la santé et le soutien renouvelé des ministères en charge de l'économie et des finances seront plus que jamais nécessaires.

Liste des abréviations

| | |
|----------|---|
| ABM | Agence de la Biomédecine |
| AEC | Autorisation d'un essai clinique |
| AFSSAPS | Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé |
| AFSSA | Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation |
| AFSSET | Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail |
| AM | Agence du médicament |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| ANSES | Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé |
| ARS | Agence Régionale de Santé |
| ATU | Autorisation Temporaire d'Utilisation |
| BNPV | Base Nationale de Pharmacovigilance |
| BR | Bénéfice Risque |
| CASAR | Centre d'Appui aux Situations d'Urgences, aux Alertes Sanitaires et à la Gestion des Crises |
| CARDIO | Direction des médicaments de cardiologie, rhumatologie, stomatologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie |
| CAT | <i>Committee for Advanced Therapies</i> |
| CEIP-A | Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmaco-dépendance et Addictovigilance |
| CHMP | <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> |
| CMDh | Coordination group for Mutual recognition and decentralized Procedures |
| CNAM | Caisse Nationale d'Assurance Maladie |
| CNEDIMTS | Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé |
| CNOM | Conseil National de l'Ordre des Médecins |
| CNOP | Conseil national de l'Ordre des Pharmaciens |
| COP | Contrat d'objectifs et de Performance |
| COMP | <i>Committee for Orphan Medicines</i> |
| CORRUSS | Centre opérationnel de régulation et de réponse aux urgences sanitaires et sociales |
| CPP | Comité de Protection des Personnes |
| CPSE | Centre de Pilotage de la Stratégie Européenne |
| CRH | Coordinateur Régional d'hémovigilance |
| CRMV | Centre Régional de Matériovigilance |
| CRPV | Centre Régional de Pharmacovigilance |
| CSIS | Comité stratégique des industries de santé |
| CSS | Code de la Sécurité Sociale |
| CSST | Comité Scientifique Spécialisé temporaire |
| CSP | Code de la Santé Publique |
| CT | Commission de la Transparence |

| | |
|--------|--|
| CTFG | <i>Clinical trial facilitation group</i> |
| CTPV | Comité technique de Pharmacovigilance |
| DAF | Direction de l'Administration et des finances |
| DAJR | Direction des Affaires Juridiques et de la Règlementation |
| DCI | Dénomination commune internationale |
| DDR | Direction déléguée aux ressources |
| DGAO | Direction générale adjointe chargée des opérations |
| DGCCRF | Direction Générale de Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes |
| DGS | Direction Générale de la santé |
| DGOS | Direction Générale de l'Offre de Soins |
| DGRI | Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation |
| DI | Direction de l'Inspection |
| DIV | Diagnostic <i>in vitro</i> |
| DM | Dispositif médical |
| DMCDIV | Direction des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des dispositifs de diagnostics <i>in vitro</i> |
| DMFR | Direction de la maîtrise des Flux et des Référentiels |
| DP | Direction produits |
| DPAI | Direction du Pilotage de l'Autorisation et de l'Innovation |
| DPI | Direction Publique d'Intérêt |
| DRH | Direction des Ressources Humaines |
| DSI | Direction des Systèmes d'information |
| DSS | Direction de la Sécurité Sociale |
| DSURV | Direction de la Surveillance |
| DUE | Direction de l'Union Européenne |
| EC | Essai Clinique |
| EFS | Établissement Français du Sang |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| ETP | Équivalent temps plein |
| ETPT | Équivalent temps plein travaillé |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| GED | Gestion Électronique des Documents |
| GIS | Groupement d'Intérêt Scientifique |
| HAS | Haute Autorité de santé |
| HMPC | <i>Herbal Medicinal Products Committee</i> |
| HPS | Hors produits de santé |
| IGAS | Inspection Générale des Affaires Sociales |
| INCa | Institut national du cancer |
| INFEP | Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares (DP4) |
| LAP | Logiciel d'Aide à la Prescription |
| LAD | Logiciel d'Aide à la Dispensation |
| LEEM | Les entreprises du médicament |
| LF | Loi de finances |

| | |
|---------|--|
| LFB | Laboratoire de français du fractionnement et des biotechnologies |
| LFSS | Loi de Financement de la Sécurité Sociale |
| LMSS | Loi de Modernisation de notre Système de Santé |
| LNE | Laboratoire national de métrologie et d'essais |
| MAREVA | Méthode d'Analyse et de Remontée de la Valeur des projets des systèmes d'information |
| MDS | Médicament Dérivés du Sang |
| MITM | Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur |
| MSA | Modification substantielle d'autorisation |
| NEUROH | Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions |
| ONCOH | Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, thérapie cellulaire, produits sanguins et radio-pharmaceutiques |
| PDCO | <i>Paediatric Committee</i> |
| PRAC | <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> |
| PSL | Produits Sanguins Labiles |
| PUT | Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil des données |
| RREVA | Réseau régional de Vigilance et d'Appui |
| RGPD | Règlement Général de protection des données |
| RIPH | Recherche Impliquant la Personne Humaine |
| RTU | Recommandation temporaire d'Utilisation |
| SCSP | Subvention pour Charges de Service Public |
| SI | Systèmes d'information |
| SNS | Stratégie Nationale de santé |
| SNDS | Système national des données de santé |
| SNIIRAM | Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie |
| SNITEM | Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales |
| SPF | Santé Publique France |
| SRE | Situation à Risque Élevé |
| SUSARs | <i>Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions</i> : <i>suspicious</i> d'effet indésirable grave inattendu survenues dans le cadre de recherches biomédicales (essais cliniques). |

Annexes

| | | |
|----------------|---|-----|
| Annexe n° 1 : | échange de courriers | 114 |
| Annexe n° 2 : | comparaisons internationales..... | 116 |
| Annexe n° 3 : | l’organigramme de l’ANSM et ses principaux changements passés et à venir (2014-2018) | 120 |
| Annexe n° 4 : | bilan par indicateur du contrat d’objectifs et de performance (COP) de l’ANSM pour 2015-2018..... | 124 |
| Annexe n° 5 : | les comités de protection des personnes (CPP) | 127 |
| Annexe n° 6 : | les procédures d’autorisations de mise sur le marché..... | 132 |
| Annexe n° 7 : | synthèse des principales étapes de la construction de la régulation des produits de santé..... | 134 |
| Annexe n° 8 : | l’agence européenne du médicament (<i>European Medicines Agency – EMA</i>) et le système d’agences en Europe | 137 |
| Annexe n° 9 : | l’organisme français chargé du marquage CE des dispositifs médicaux, G-Med | 139 |
| Annexe n° 10 : | liste des dispositifs médicaux placés sous surveillance renforcée..... | 140 |
| Annexe n° 11 : | les ruptures de stock | 141 |
| Annexe n° 12 : | l’organisation régionale des structures de vigilance et d’appui | 144 |

Annexe n° 1 : échange de courriers

R É P U B L I Q U E F R A N Ç A I S E



COMMISSION
DES
AFFAIRES SOCIALES

LE PRÉSIDENT

Monsieur Didier MIGNAUD
Premier Président

COUR DES COMPTES
13, rue Cambon
75100 PARIS CEDEX 01

Paris, le 11 décembre 2018

Réf. : AFSOC_PDT_2018_624

Monsieur le Premier Président,

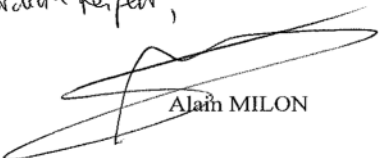
En application de l'article LO 132-3-1 du code des juridictions financières, j'ai l'honneur de vous demander que la Cour des comptes procède à une enquête sur l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) ainsi que sur la prévention et la prise du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Au cours des dernières années, les missions confiées à l'ANSM se sont accrues sans qu'une réflexion ne soit conduite sur leur cohérence globale, sur leur articulation avec celles d'autres agences nationales ou européennes ainsi que sur l'adéquation des moyens de l'agence à ses missions. Il me serait agréable que la Cour puisse mener ces réflexions en examinant, le cas échéant, les moyens et les missions des agences de pays comparables.

Pour ce qui concerne la lutte contre l'épidémie de VIH-SIDA, nous constatons une diminution de la prévention, en particulier chez les jeunes, et un recours encore insuffisant aux médicaments de prophylaxie, notamment documenté dans un récent rapport de l'inspection générale des affaires sociales. Je souhaiterais que la Cour examine et évalue l'ensemble de la politique de prévention et de prise en charge du VIH.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Premier Président, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Avec mon cordial respect,



Alain MILON

Cour des comptes

KCC D1804267 KZ
13/12/2018Le **13 DEC. 2018**

Le Premier président

Monsieur le Président,

En réponse à votre courrier en date du 11 décembre dernier concernant la réalisation d'enquêtes en application de l'article LO 132-3-1 du code des juridictions financières, j'ai le plaisir de vous confirmer que la sixième chambre de la Cour, présidée par M. Denis Morin, devrait être en mesure de réaliser les travaux que vous avez demandés, conformément au tableau ci-après.

| Intitulé | Remise |
|--|---------------|
| La prévention et la prise en charge du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) | Juin 2019 |
| L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) | Décembre 2019 |

Je vous propose que, comme les années précédentes, des échanges entre les rapporteurs de la commission et les présidents de chambre et magistrats concernés puissent avoir lieu très rapidement afin de préciser le champ, l'approche et la date de remise de ces enquêtes.

M. Roch-Olivier Maistre, président de chambre, rapporteur général du comité du rapport public et des programmes, se tient à votre disposition sur l'ensemble de ces sujets.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma haute considération.

Bien amicalement,

Didier Migaud

Monsieur Alain Milon
Président de la Commission des
affaires sociales
Sénat
15, rue de Vaugirard
75006 Paris

Annexe n° 2 : comparaisons internationales

La réglementation des produits de santé tend à s'homogénéiser sous l'effet du renforcement des normes de l'Union européenne. C'est particulièrement vrai pour les médicaments, avec l'existence d'une agence européenne dédiée, l'agence européenne du médicament (European Medicines Agency, EMA). Cela tend également à l'être pour les dispositifs médicaux, quoique de manière plus récente et moins aboutie.

Pour autant, malgré cette tendance à l'uniformisation, chaque pays européen conserve une grande latitude dans le financement et l'organisation de son agence de sécurité des produits de santé.

Ainsi, l'Allemagne a fait le choix de deux agences, l'agence fédérale des médicaments et des dispositifs médicaux (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - BfArM* -) d'une part et l'agence fédérale des vaccins et des biomédecines Paul Ehrlich (*Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel*) d'autre part²⁰⁶, là où les autres États membres ont plutôt privilégié le regroupement des principaux produits de santé au sein d'une agence unique. L'organisation politique du pays peut apporter un degré de complexité supplémentaire. Ainsi l'Allemagne, pays fédéral, a réservé les compétences d'inspection et de contrôle aux seuls Länder. Ces derniers ont néanmoins fait le choix de leur mutualisation au sein de l'autorité centrale des Länder chargée de la sécurité des médicaments et des dispositifs médicaux (*Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten – ZLG* -). L'Allemagne dispose donc de trois acteurs, ce qui la distingue du reste de l'Europe, qui a préféré une organisation plus « intégrée ».

Le Royaume-Uni a fait le choix inverse d'une agence, la *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)*, qui regroupe trois centres, le *Clinical Practice Research Datalink*, le *MHRA regulator* et le *National Institute for Biological Standards and Control*, ce qui lui confère un champ de compétence plus large que dans les autres pays.

L'Espagne, de son côté, a confié à l'agence espagnole des médicaments et des dispositifs médicaux (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS*), la totalité des médicaments, y compris à usage vétérinaire, les dispositifs médicaux, ainsi que les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle.

L'agence fédérale belge des médicaments et des produits de santé, l'*AFMPS* couvre l'ensemble des médicaments, y compris vétérinaires, les dispositifs médicaux et les produits du corps humain, mais pas les produits cosmétiques.

L'agence néerlandaise se distingue des autres puisqu'elle n'autorise que les médicaments à usage humain et animal, les dispositifs médicaux relevant d'une inspection rattachée au ministère de la santé des Pays-Bas. Sa mission d'inspection est en outre limitée aux médicaments vétérinaires.

L'ANSM, enfin, n'est pas compétente pour les médicaments vétérinaires qui relèvent de l'ANSES et s'avère être la seule à avoir fait le choix d'une organisation matricielle.

²⁰⁶ Qui regroupe ce qui relève en France des compétences de l'EFS et de l'ABM, ainsi que celles de l'ANSM pour ce qui concerne l'autorisation et la surveillance des médicaments issus de produits du corps humains et des dispositifs médicaux les utilisant ou en dérivant.

Cette diversité rend difficile tout exercice de comparaison, que ce soit sur les effectifs, l'activité ou le modèle de financement.

Tableau n° 27 : comparaison des ETP et des volumes d'activité 2018 entre différentes agences de sécurité du médicament en Europe

| | France | Espagne | Allemagne | Royaume-Uni | Belgique | Pays-Bas |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-------------|----------|-----------|
| <i>Agence</i> | ANSM | AEMPS | BFARM | MHRA | AFMPS | MEB |
| <i>Population (en M)</i> | 67,2 | 46,7 | 82,9 | 66,2 | 11,4 | 17,1 |
| <i>ETP totaux</i> | 949 | 486 | 943 | 1 306 | 471 | 379 |
| <i>ETP Support</i> | 236 | 67 | 287 | 232 | 124 | 17 |
| <i>ETP Autorisation</i> | 332 | 230 | 417 | NC | 19 | 263 |
| <i>Nombre d'AMM</i> | 1195 | 2876 | 1488 | 1255 | 173 | 326 |
| <i>Dont européennes</i> | 848 | 1354 | 1209 | NC | 169 | 269 |
| <i>Dont nationales</i> | 347 | 1522 | 279 | NC | 4 | 57 |
| <i>EC</i> | 910 | 867 | 698 | 1008 | 543 | ND |
| <i>ETP vigilance</i> | 82 | 49 | 125 | NC | 46 | 25 |
| <i>Dont médicaments</i> | 52 | 35 | ND | NC | 37 | 25 |
| <i>Dont DM</i> | 30 | 14 | ND | NC | 9 | - |
| <i>ETP Inspection / contrôle</i> | 247 | 85 | 16 | NC | 122 | - |
| <i>Nombre d'inspections/contrôles</i> | 1263 | 396 | ND | 130 | 619 | - |
| <i>ETP Recherche</i> | 10 | 35 | 36 | NC | 0 | 13 |
| <i>ETP Autre</i> | 42 | 20 | 62 | NC | 0 | 61 |

Source : Cour des comptes

L'ANSM paraît, en première analyse, mieux dotée que les autres agences, à l'exception du Royaume-Uni, dont l'agence dispose de 359 agents de plus que l'ANSM, ce qui contribue à sa position prépondérante au sein du système d'agences européen.

Si l'on tente de prendre en compte leurs spécificités²⁰⁷, en revanche, les agences allemandes et britannique disposent d'effectifs plus nombreux. La productivité de l'ANSM semble par ailleurs plus faible, en termes d'autorisation de mise sur le marché et d'essais cliniques, que l'Espagne (2,4 fois plus d'AMM pour 30 % d'effectifs en moins) et ses capacités de recherche sont plus limitées (3,5 fois plus d'effectifs en Allemagne et en Espagne). L'ANSM et l'agence belge ont en revanche fait le choix de privilégier, en termes d'effectifs et d'activité, les missions d'inspection et de contrôle.

²⁰⁷ En écartant les effectifs d'inspection/contrôle qui dépendent d'un autre organisme en Allemagne et en considérant que le cœur de mission du MHRA est proche de celui de l'ANSM.

Tableau n° 28 : comparaison des ratios d'ETP des différentes agences de sécurité du médicament en Europe

| | France | Espagne | Allemagne | Belgique | Pays-Bas |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <i>Agence</i> | ANSM | AEMPS | BFARM | AFMPS | MEB |
| <i>ETP Support %</i> | 24,9 % (36,3 %) | 13,8 % (19,4 %) | 30,4 % (34,6 %) | 26,3 % (35,5 %) | 4,5 % (5,6 %) |
| <i>ETP Autorisation %</i> | 35,0 % (51,1 %) | 47,3 % (66,5 %) | 44,2 % (50,3 %) | 38,0 % (51,3 %) | 69,4 % (86,2 %) |
| <i>ETP Vigilance %</i> | 8,6 % (12,6 %) | 10,1 % (14,1 %) | 13,3 % (15,1 %) | 9,8 % (13,2 %) | 6,6 % (8,2 %) |
| <i>ETP Inspection / contrôle %</i> | 26,0 % | 17,5 % | 1,7 % | 25,9 % | - |
| <i>ETP Recherche %</i> | 1,1 % | 7,2 % | 3,8 % | 0 % | 3,4 % |
| <i>ETP Autre %</i> | 4,4 % | 4,1 % | 6,6 % | 0 % | 16,1 % |

Source : Cour des comptes- Nb : entre parenthèses, figurent les ratios sur les seuls périmètres support, autorisation et vigilance, de manière à disposer d'un périmètre comparable entre agences. Faute de données suffisantes, la Grande-Bretagne ne figure pas dans ce tableau.

Néanmoins, lorsque les comparaisons se font sur un périmètre équivalent, c'est-à-dire en ne prenant en compte que les missions communes à l'ensemble des agences en Europe (autorisation des médicaments ; vigilance, inspection et contrôle des médicaments et dispositifs médicaux ; recherche), l'agence tend à moins se distinguer, avec des ratios proches de ceux de l'Allemagne ou de la Belgique. Se différencie toutefois l'Espagne, avec un profil plus équilibré entre les différentes fonctions support, d'autorisation et de vigilance, quand les Pays-Bas présentent une orientation marquée en faveur de la mission d'autorisation.

Mais ce sont surtout les modèles de financement qui singularisent fortement la France.

Tableau n° 29 : comparaison des financements 2018 de différentes agences de sécurité du médicament en Europe (M€)

| | France | Espagne | Allemagne | Belgique | Pays-Bas |
|--|---------------|----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| <i>Agence</i> | ANSM | AEMPS | BFARM | AFMPS | MEB |
| <i>Recettes totales</i> | 125,9 | 81,1 | 82 | 274,3 | 84,4 |
| <i>Dont taxes / redevances</i> | 0 | 68,5 | 72,2 | 128,3 | 45,6 |
| <i>Dont taxes / redevances %</i> | 0,0 % | 84,5 % | 88,0 % | 46,8 % | 54,0 % |
| <i>Dont subvention</i> | 116,6 | 1,2 | 0 | 32,2 | 30,6 |
| <i>Dont subvention %</i> | 92,6 % | 1,5 % | 0,0 % | 11,7 % | 36,3 % |
| <i>Dont participation européenne</i> | 7,8 | 10,5 | 6,7 | 15,3 | 4,8 |
| <i>Dont participation européenne %</i> | 6,2 % | 12,9 % | 8,2 % | 5,6 % | 5,7 % |
| <i>Dont autres</i> | 1,5 | 0,9 | 3,1 | 98,5 | 3,4 |
| % | 1,2 % | 1,1 % | 3,8 % | 35,9 % | 4,0 % |

Source : Cour des comptes

L'ANSM est, en effet, la seule agence dont le financement repose quasi-exclusivement sur des subventions. À l'inverse, l'Allemagne est le seul pays dont l'État, fédéral, ne subventionne pas son agence.

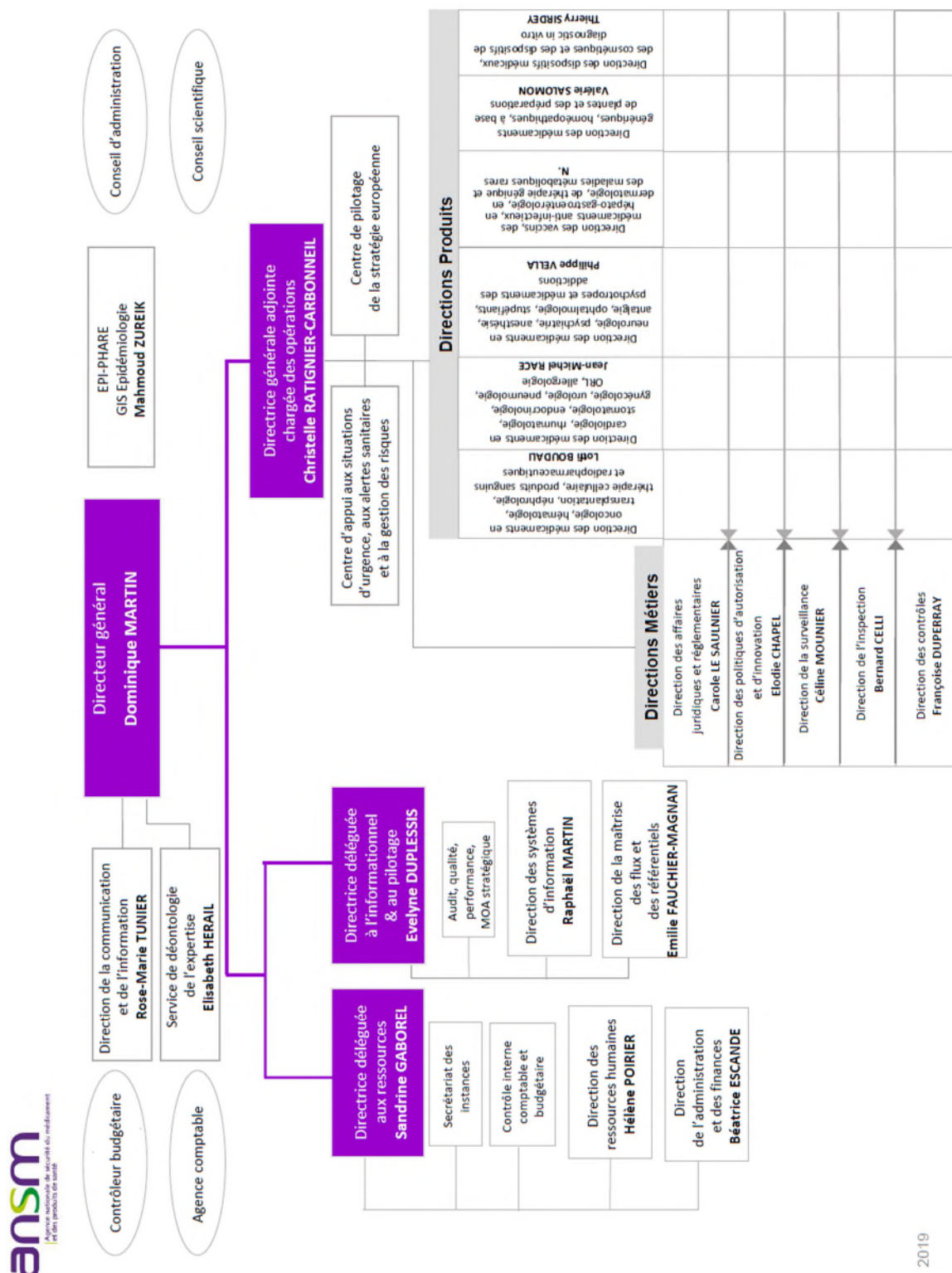
Les autres agences interrogées bénéficient toutes de taxes ou de redevances provenant des laboratoires pharmaceutiques, qui représentent une part très majoritaire (de 46,8 % à 88,0 %) de leurs ressources, comme cela était le cas en France pour l'Afssaps, prédécesseur de l'ANSM, jusqu'à la crise du Mediator®.

Enfin, la France se caractérise par une faible part des ressources issues de l'activité européenne au sein de son budget (6,2 %) par rapport à ses principaux voisins (particulièrement les Pays-Bas et l'Espagne, respectivement 23,5 % et 12,9 %²⁰⁸) à l'exception de la Belgique, situation qui met en évidence le retrait progressif de la France des activités liées à l'EMA.

²⁰⁸ L'agence britannique présente des singularités qui ne permettent pas de comparer la part des ressources provenant de l'Union européenne, en raison du poids des ressources « autres » qui proviennent des activités du *Clinical Practice Research Datalink* et du *National Institute for Biological Standards and Control*. En les écartant, la part de l'activité européenne s'affiche à 8,7 %, soit légèrement supérieure à l'Allemagne. En volume, le Royaume-Uni est, néanmoins, le premier bénéficiaire avec près de deux fois plus de produits issus de l'EMA que la France.

Annexe n° 3 : l'organigramme de l'ANSM et ses principaux changements passés et à venir (2014-2018)

Schéma n° 4 : organisation « matricielle » de l'ANSM en novembre 2019



Source : ANSM

Depuis 2014, de nombreux changements d'organisation ont eu lieu au sein de l'ANSM.

L'organigramme général de l'agence, qui présente les directions, a fait l'objet entre 2014 et le premier semestre 2019 de 11 versions successives. Conformément à l'article R. 5322-11 1°) du code de la santé publique, les principaux changements ont fait l'objet d'une délibération du conseil d'administration.

Sur la période 2014-2018, cinq de ses délibérations ont débattu de la modification de l'organisation des directions et services de l'agence. Ces modifications ne sont pas exclusives de changements mineurs d'organisation au sein des services, conduits dans un objectif d'adaptation aux nouveaux métiers (réforme de la DIRCOM) ou d'efficience (mutualisations de pôles, partages de portefeuille entre directions « produits »).

En décembre 2014 a été créée auprès du directeur général une « Mission de pilotage et de contrôle interne » (MPCI), dans l'objectif de mettre en place des fonctions, jusqu'alors inexistantes ou embryonnaires, de pilotage, de management de la qualité et de contrôle interne au sein, ainsi que d'assurer le pilotage stratégique et opérationnel les de projets prioritaires et de transformation de l'agence.

En mai 2016 a été supprimée une direction « métier » (thérapies innovantes, produits du corps humain et vaccins, dite « BIOVAC »), dont les compétences ont été ventilées entre deux autres directions « métiers » (ONCOH – pour les produits du corps humain et les thérapies cellulaires et IFHEP – pour les vaccins et les thérapies géniques), ramenant le nombre de celles-ci de huit à sept. Cette réforme a été décidée en vue d'assurer la continuité de services et d'éviter le morcellement de compétences spécifiques dans un contexte de réduction d'effectifs.

En novembre 2017, plusieurs ajustements d'organisation sur le fondement du déploiement de la stratégie européenne de l'agence ont eu lieu :

- la direction de la stratégie et des affaires internationales a évolué vers une direction des situations d'urgence, des affaires scientifiques et de la stratégie européenne (DSSE), composées de huit agents qui valident les positions défendues dans les instances et exercent le lobbying d'influence ;
- les représentants de la France au sein des comités de l'agence européenne du médicament²⁰⁹ obtiennent le statut d'emploi de direction, à l'instar de ce qui est pratiqué dans les agences européennes ;
- le centre de traitement des urgences et de gestion des risques (CASAR), dont le rôle est d'anticiper les situations à risque élevé et de coordonner la gestion de crise, est placé au sein de la direction des situations d'urgence, des affaires scientifiques et de la stratégie européenne (DSSE) ;
- l'organisation interne de la Direction des politiques d'autorisation et de l'innovation (DPAI, ex-Direction de l'évaluation) et de la Direction de la Surveillance sont adaptées ; la première étant chargée de coordonner l'évaluation réalisée dans les directions « métiers » et la seconde d'assurer la qualité et la sécurité du traitement des signaux de vigilance, sur la base d'une analyse des risques.

²⁰⁹ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) et Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

En juin 2018 a été décidée la fusion des deux directions « métiers » en charge des dispositifs médicaux (thérapeutiques²¹⁰, de diagnostic et des plateaux techniques respectivement 38 et 39 agents) au sein d'une unique direction (des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des dispositifs de diagnostic *in vitro* « DMCDIV »), dans l'objectif de renforcer les procédures et d'harmoniser les pratiques de surveillance et de s'adapter à la réforme de la réglementation européenne, tout en renforçant la souplesse d'allocation des ressources.

En novembre 2018, une réorganisation des fonctions de pilotage et de direction générale (déléguée) a à nouveau été portée devant le Conseil d'administration. Elle a donné lieu aux réorganisations suivantes :

- la suppression de la direction des situations d'urgence, des affaires scientifiques et de la stratégie européenne (DSSE), réformée un an plus tôt, s'appuyant sur le constat d'une trop grande hétérogénéité des missions ;
- l'identification de la fonction de pharmaco-épidémiologie, avec la création du GIS EPI-Phare en lien avec la CNAM, placé sous l'autorité du directeur général ;
- le passage du centre de traitement des urgences et de gestion des risques (CASAR) sous l'autorité de la direction générale adjointe aux opérations (DGAO), en raison de ses forts liens fonctionnels avec la « matrice » ;
- la création d'un centre de pilotage de la stratégie européenne (CPSE) sous l'autorité de la direction générale adjointe aux opérations (DGAO), conçu pour piloter les dossiers européens prioritaires, dans un objectif de reconquête de la position française au sein de l'agence européenne des médicaments (EMA) ;
- la suppression de la mission de programmation et de contrôle interne (MPCI), créée quatre ans plus tôt, dont les missions ont été placées sous l'autorité de la Direction déléguée à l'informationnel et au pilotage ;
- la transformation de la Direction générale adjointe aux ressources en deux directions déléguées sous l'autorité du directeur général : la direction déléguée aux ressources (en charge des ressources humaines, de l'administration et des finances) et la direction déléguée à l'informationnel et au pilotage (en charge des systèmes d'information, de la maîtrise d'ouvrage (MOA) stratégique, du management de la qualité et de la maîtrise des flux et des référentiels).

Ces décisions successives ont été votées avec l'abstention des représentants du personnel, ou avec l'opposition de l'organisation majoritaire. La réorganisation de novembre 2017 a donné lieu à une pétition signée par 300 agents²¹¹.

Le projet « Ouverture », adopté par le Conseil d'administration en juin 2019 ; il est piloté stratégiquement par la Direction générale et vise une nouvelle fois à adapter la « matrice » :

- les directions « produits » seraient plus profondément mutualisées et évolueraient vers des directions médicales structurées par champs thérapeutiques, pour assurer une lecture plus simple de l'action de l'ANSM vis-à-vis des patients et acteurs du système de soins – la direction des dispositifs médicaux restant « temporairement » hors de cette évolution ;

²¹⁰ Également en charge des produits cosmétiques

²¹¹ Demandant la préservation de la capacité de veille scientifique et un renforcement de l'accompagnement managérial du changement.

- certaines compétences très spécifiques (évaluation de la qualité pharmaceutique, évaluation pré-clinique de la toxicité) ou « rares » (pharmacocinétique) seraient mutualisées hors des directions « produits » ;
- une nouvelle structure de pilotage, transversale²¹², serait créée pour prioriser et organiser le traitement des dossiers dans une logique de gestion des risques, qui prendrait également en charge les médicaments génériques. La situation du Comité stratégique de la politique européenne (CSPE) devra être clarifiée vis-à-vis de cette nouvelle structure.

²¹² Au moment de l'instruction, étaient envisagés deux scénarios principaux : la création d'une structure propre au sein de la « matrice », aux côtés de la DPAI et de la SURV, ou une absorption par la DPAI.

Annexe n° 4 : bilan par indicateur du contrat d'objectifs et de performance (COP) de l'ANSM pour 2015-2018

| Axe | Sous-axe | Indicateur | Cible 2015 | Cible 2018 | Résultat 2018 |
|--|---|--|--|--------------------------------------|--|
| Axe n° 1 : Garantir un haut niveau de sécurité sanitaire de tous les produits de santé tout au long de leur cycle de vie | Renforcer les organisations et les méthodes appropriées pour assurer l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits de santé en vie réelle | Nombre de dossiers de réévaluation ou réévaluation du bénéfice / risques passés en commission de suivi du rapport bénéfices risques des produits de santé | 8 | 20 (changement de cible en 2016 : 6) | 6 |
| | | Nombre d'études mises en place ayant un impact direct pour améliorer le profil de sécurité | 5 | 7 | 9 |
| | | Taux de réalisation global des plans d'actions suite à l'audit de pharmacovigilance (2013, 2015 et 2017) | 20 % | 90 % | 90 % |
| | | Nombre d'échelons régionaux de matéro-vigilance et réactovigilance mis en place et opérationnels | 2 | 8 | 8 |
| | Développer une stratégie de sécurité sanitaire qui prenne en compte notamment les actions et les positions des autres États membres et le dialogue avec les partenaires institutionnels | Nombre d'actions partenariales en cours dans le domaine du bon usage des produits de santé | 1 | 6 | 8 |
| | | Taux de dossiers à enjeux majeurs (notamment arbitrage, PSUR, signaux, PRAC rapporteur ou non) à l'agenda du PRAC où l'avis de la France a été partiellement ou totalement suivi | 50 % | 80 % | 92 % |
| | | Réalisation du plan d'actions relatif au règlement européen sur les dispositifs médicaux (DM) et dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> (DMDIV) | Actions préparatoires | Cible à préciser | Poursuite des réunions |
| | Développer la capacité de prévention des risques et menaces, la réactivité face aux urgences et l'efficacité dans la gestion des crises | Taux des suites d'inspections sensibles régularisées | 75 % | 90 % | 90 % |
| | | Pourcentage de certificats rendus dans les délais en matière de libération de lots | 90 % | 100 % | 100 % ²¹³ |
| | | Pourcentage de contrôles rendus dans les délais en matière de surveillance du marché | Construction de l'indicateur | Progression de l'indicateur | 93,5 % |
| | | Taux de situations à risque identifiées hors AMM couvertes par une action de réduction | Déploiement du processus | 40 % | 50 % |
| | | Nombre de classes de dispositifs médicaux entrant dans le programme de surveillance renforcée des dispositifs médicaux | 5 | 5 | 7 |
| | Axe n° 2 : Favoriser un accès rapide, encadré et large à l'ensemble des produits de santé | Accélérer l'accès précoce aux produits de santé innovants | Réalisation du plan d'actions relatif à la mise en place du règlement essais cliniques | Lancement de la phase pilote | Nombre de dossiers pour lesquels la France est rapporteur ou co-rapporteur |

²¹³ 99% pour les vaccins.

| Axe | Sous-axe | Indicateur | Cible 2015 | Cible 2018 | Résultat 2018 |
|---|---|---|--|--|---|
| | | Nombre d'ATU nominatives supprimées au profit d'AMM ou d'ATU de cohorte | -10 % par an | -10 % par an | -3 % |
| | Renforcer l'efficacité des processus d'évaluation des produits de santé innovants | Taux de décisions prises dans les délais réglementaires (AEC/MSA) | 0 % | 100 % | 92 % |
| | | Nombre de procédures centralisées attribuées à la France en tant que rapporteur ou co-rapporteur | 10 | 16 | 16 |
| | Assurer l'évaluation des produits de santé dans les délais impartis | Evolution de l'écart entre le délai moyen et le délai réglementaire | Production d'un plan d'actions | 80 % de dossiers notifiés dans les délais réglementaires | 91 % |
| Axe n° 3 : Consolider les liens de l'ANSM avec les parties prenantes et améliorer leurs implications | Renforcer la transparence et la traçabilité des procédures décisionnelles | Pourcentage de déclarations publiques d'intérêt (DPI) des membres des instances, des experts externes et des personnels de l'agence à jour et publiées sur le site internet de l'ANSM | 100 % des DPI mises à jour et publiées | 100 % des DPI mises à jour et publiées | Agents de l'ANSM : 99 % Experts : 62 % |
| | Assurer l'implication adéquate des parties prenantes aux travaux de l'agence et leur information | Mesure des attentes et des perceptions des publics de l'ANSM Évaluation des impacts suite aux décisions prises | Résultat quantitatif des enquêtes sur les niveaux de confiance du grand public et des professionnels de santé (dans l'ANSM et les informations délivrées par elle) | Indicateur pris en charge dans le cadre de la politique qualité (écoute client) | Préparation d'une enquête en 2018 |
| Axe n° 4 : Renforcer l'efficacité de l'ANSM et poursuivre sa modernisation | Assurer la mise en œuvre d'un système d'information conforme aux besoins prioritaires de l'ANSM | Pourcentage de projets du SDSI mis en œuvre | 90 % | 90 % | 90 % |
| | Renforcer l'expertise interne en assurant la montée en compétences des personnels | Réalisation du schéma directeur des emplois et des compétences | Formalisation du schéma directeur | Généralisation des parcours de professionnalisation pour 50 % des emplois-type | Parcours de professionnalisation définis pour 33 % des emplois-type |
| | Achever la réorganisation de l'agence et rendre son organisation pérenne | Adoption d'un accord de méthode sur le dialogue social / "taux de tenue de réunions sur les thématiques de dialogue social prévues dans l'année" | Formalisation d'un accord de méthode | Réunion d'un comité de suivi et ouverture des discussions pour une évolution de l'accord | 18 réunions de dialogue social |
| | | Elaboration d'un baromètre social en 2015 et amélioration des indicateurs à partir de 2016 / Taux de réalisation des actions du plan RPS | Conception du baromètre social | 50 % d'actions du plan réalisées | 58 % des actions du plan réalisées |
| | Réalisation du plan d'actions sur l'optimisation des processus de gestion des flux et de la mise en œuvre des outils informatiques adéquats | Maîtrise sur 20 % des flux de l'agence | Maîtrise sur 90 % des flux de l'agence | Maîtrise sur 63 % des flux de l'agence | |

| Axe | Sous-axe | Indicateur | Cible 2015 | Cible 2018 | Résultat 2018 |
|-----|--|--|---|---|--|
| | Améliorer en continu la maîtrise des risques encourus par l'agence | Elaboration de la cartographie des risques puis d'un programme de maîtrise des risques intégrant un plan de maîtrise pour chaque risque majeur | Elaboration de la cartographie | 90 % des actions du programme de maîtrise des risques réalisées | 100 % des actions du programme de maîtrise des risques réalisées |
| | | Evolution vers un niveau plancher pour le fond de roulement | Ratio de fonds de roulement équivalent à 2,2 mois de dépenses | Ratio de fonds de roulement équivalent à 1,8 mois de dépenses | Ratio de fonds de roulement équivalent à 2,7 mois de dépenses |
| | | Progression du niveau de recettes EMA | +2 % par an | +2 % par an | +7 % par rapport à 2017 (après +11 %, -1,4 % et -6 %) |

Source : ANSM

NB. La cotation de l'atteinte des objectifs (vert : atteint, jaune : partiellement atteint, rouge : non atteint) est celle de l'ANSM

Annexe n° 5 : les comités de protection des personnes (CPP)

Les comités de protection des personnes (CPP) ont été créés par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Ils sont les successeurs des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) mis en place par la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Ils ont pour mission de rendre des avis en matière d'éthique et en partie sur la méthodologie des essais (seulement, sur ce dernier point, jusqu'à l'entrée du règlement européen en mars 2020, qui confie à l'ANSM la mission de statuer sur les aspects scientifiques de la méthodologie, sans préjudice des aspects ou implications éthiques de cette même méthodologie). Ils donnent un avis pour tous les essais cliniques, quel que soit leur niveau de risque au sens de la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012, depuis l'entrée en vigueur de celle-ci en 2016.

Organisation des comités de protection des personnes en France

À l'origine, ils étaient uniquement dotés d'une compétence régionale ; celle-ci est nationale depuis l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016. À l'entrée en vigueur des nouvelles normes de délai des règlements européens, en mars 2020, ils se prononceront dans un délai de 45 jours à compter de la date de recevabilité de la demande d'autorisation d'essai clinique.

Composition

Les comités de protection des personnes sont agréés pour une durée de six ans, et leurs membres, au nombre de 14 répartis entre un collège médical et un autre non-médical, sont nommés pour une durée de trois ans par le directeur de l'ARS. Ils sont tenus de réaliser une déclaration publique d'intérêt (DPI), sous le contrôle de l'ARS dont ils relèvent. Les membres des CPP exercent cette fonction à titre bénévoles et sont simplement défrayés de leurs frais de déplacement (ou de pertes de revenus).

Tableau n° 30 : composition des deux collèges composant les comités de protection des personnes (CPP)

| Collège médical et scientifique (7 personnes) | Collège non-médical |
|--|---|
| 4 personnes ayant une qualification et une expérience en matière de recherche clinique | 1 personne qualifiée en matière d'éthique |
| 1 médecin généraliste | 1 psychologue |
| 1 pharmacien hospitalier | 1 travailleur social |
| 1 infirmier | 2 personnes qualifiées en matière juridique |
| | 2 représentants des usagers |

Source : Code de la Santé Publique article L.1123-2 du Code de la santé publique

Pour certaines catégories de patients ou de volontaires inclus dans les essais (mineurs, prisonniers, femmes enceintes), pour l'utilisation de certains produits (produits radiologiques) ou de certaines techniques de santé (procréation médicalement assistée par exemple), ces comités sont, en outre, tenus de s'adjoindre des compétences spécifiques.

Répartition sur le territoire

Au nombre de 39, répartis sur sept inter-régions, leur budget annuel est de l'ordre de 3 M€.

Tableau n° 31 : liste des 39 Comités de protection des personnes en France

| <i>Inter-région ou région</i> | <i>Domiciliation</i> |
|--|--------------------------------------|
| <i>Ile de France : 10 CPP²¹⁴</i> | |
| <i>CPP Ile de France I</i> | AP-HP Hôtel-Dieu |
| <i>CPP Ile de France II</i> | AP-HP Necker |
| <i>CPP – Ile de France III</i> | AP-HP Cochin |
| <i>CPP- Ile de France IV</i> | AP-HP Saint-Louis |
| <i>CPP-Ile de France V</i> | AP-HP Saint-Antoine |
| <i>CPP Ile de France VI</i> | AP-HP Pitié Salpêtrière |
| <i>CPP- Ile de France VII</i> | AP-HP Bicêtre |
| <i>CPP Ile de France VIII</i> | AP-HP Ambroise Paré |
| <i>CPP Ile de France X</i> | CH Robert Ballanger Aulnay-sous-Bois |
| <i>CPP Ile de France XI</i> | CHI Poissy-Saint-Germain |
| <i>Sud méditerranée (ex-région Languedoc-Roussillon/PACA) : 5 CPP</i> | |
| <i>Sud-Méditerranée I</i> | AP-HM Hôpital Sainte-Marguerite |
| <i>Sud-Méditerranée II</i> | AP-HM Hôpital Sainte-Marguerite |
| <i>Sud-Méditerranée III</i> | CHU de Nîmes |
| <i>Sud-Méditerranée IV</i> | CHU de Montpellier |
| <i>Sud-méditerranée V</i> | CHU de Nice |
| <i>Sud-Est (Région Auvergne Rhône Alpes) : 6 CPP</i> | |
| <i>Sud-Est I</i> | CHU de Saint-Etienne |
| <i>Sud-Est II</i> | Hospices Civils de Lyon |
| <i>Sud-Est III</i> | Hospices Civils de Lyon |
| <i>Sud-Est IV</i> | CLCC Léon Bérard Lyon |
| <i>Sud-Est V</i> | CHU de Grenoble |
| <i>Sud-Est VI</i> | CHU de Clermont-Ferrand |
| <i>Ouest (Pays de Loire, ex région Poitou-Charentes, Centre Val de Loire, Bretagne) : 6 CPP</i> | |
| <i>Ouest I</i> | CHU de Tours |
| <i>Ouest II</i> | CHU d'Angers |
| <i>Ouest III</i> | CHU de Poitiers |
| <i>Ouest IV</i> | CHU de Rennes |
| <i>Ouest V</i> | CHU de Nantes |
| <i>Ouest VI</i> | CHU de Brest |
| <i>Sud-Ouest (Ex- région Aquitaine, Ex région Limousin, ex région Midi-Pyrénées, Outre-mer) : 4 CPP</i> | |
| <i>Sud-Ouest Outre-Mer I</i> | ARS Occitanie |

²¹⁴ Le CPP Ile de France IX n'existe plus.

| <i>Inter-région ou région</i> | Domiciliation |
|--|-------------------------------|
| <i>Sud-Ouest Outre-Mer II</i> | ARS Occitanie |
| <i>Sud-Ouest Outre-Mer III</i> | CHU de Bordeaux |
| <i>Sud-Ouest Outre –Mer IV</i> | CHU de Limoges |
| <i>Est (Grand Est, Bourgogne Franche-Comté) : 4 CPP</i> | |
| <i>Est I</i> | CHU de Dijon |
| <i>Est II</i> | CHU de Besançon |
| <i>Est III</i> | CHU de Nancy |
| <i>Est IV</i> | Hospices civils de Strasbourg |
| <i>Nord-Ouest (Normandie, Hauts de France) : 4 CPP</i> | |
| <i>Nord-Ouest I</i> | Université de Rouen |
| <i>Nord-Ouest II</i> | CHU de Caen |
| <i>Nord-Ouest III</i> | CHU d'Amiens |
| <i>Nord-Ouest IV</i> | CHU de Lille |

Source : arrêté du 16 mai 2018 portant renouvellement de l'agrément des comités de protection des personnes

La notion d'inter-région a été maintenue, alors que les demandes d'avis leurs sont désormais affectées sans lien avec leur ressort géographique. Ce découpage territorial ne correspond en outre pas à celui des nouvelles régions administratives. L'ARS Occitanie se retrouve ainsi à nommer des membres de comités de protection des personnes (CPP) relevant de deux inter-régions distinctes. L'ARS Nouvelle-Aquitaine est également à cheval sur deux inter-régions de comités de protection des personnes (CPP). Les collectivités ultra-marines, rattachées à l'inter-région Sud-Ouest, ne disposent à l'inverse pas de comité de protection des personnes (CPP).

Les comités de protection des personnes sont installés dans les locaux des hôpitaux, établissements de santé ; leurs moyens sont en partie gérés par eux. En dehors de deux des quatre comités de protection des personnes de l'inter-région Sud-Ouest, qui dépendent directement de l'agence régionale de santé d'Occitanie, les 37 autres relèvent d'établissements de santé par ailleurs centres investigateurs, pour la quasi-totalité d'entre eux : 34) sont rattachés à un centre hospitalier universitaire (CHU), deux relèvent d'un centre hospitalier non-universitaire, un d'un centre de lutte contre le cancer (1) et un autre d'une université. Certains centres hospitaliers universitaires (CHU) disposent, par ailleurs, de plusieurs comités de protection des personnes : l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (APHP) en a huit (et à l'intérieur de cette dernière un groupe hospitalier n'en a pas moins de trois qui lui sont rattachés), les Hospices Civils de Lyon (HCL) et l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (APHM) deux chacun. Le tiers des comités de protection des personnes dépend de trois centres hospitaliers universitaires (CHU), les trois plus importants et qui concentrent l'essentiel de la recherche.

Répartition de l'activité entre comités de protection des personnes

Il n'existe aucune statistique officielle sur l'activité des comités de protection des personnes, même si une conférence informelle, la conférence nationale des comités de protection de personnes, qui réunit une partie d'entre eux, publie des chiffres globaux, qui fait état d'une activité de l'ordre de 2800 à 3000 avis rendus par an. La direction générale de la santé (DGS) estime que sur le périmètre de tous les comités de protection des personnes, l'ordre de grandeur de 3500 devrait être retenu. L'entrée en vigueur de la loi Jardé²¹⁵ en 2016 a étendu les avis éthiques aux essais de catégorie 3, c'est-à-dire ceux les moins à risque, et a ainsi multiplié par 2,5, entre 2012 et 2017, ce nombre d'avis pour cette catégorie.

Tableau n° 32 : nombre d'avis rendus par les comités de protection des personnes membres de la conférence nationale des comités de protection des personnes (données partielles)

| | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | % |
|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <i>Essai de catégorie I</i> | 1 996 | 1 967 | 1 995 | 2 018 | 1 908 | 1 183 | 40 % |
| <i>Essai de catégorie II</i> | 261 | 369 | 395 | 457 | 502 | 909 | 31 % |
| <i>Essai de catégorie III</i> | 366 | 310 | 446 | 369 | 463 | 865 | 29 % |
| Total | 2 623 | 2 646 | 2 836 | 2 844 | 2 873 | 2 957 | 100 % |

Source : Conférence des comités de protection des personnes/ Exposé des motifs de la loi du 20 octobre 2018

Avant la mise en place du tirage au sort, le LEEM remarquait que neuf comités de protection des personnes sur 39 réalisaient à eux seuls 50 % de l'activité totale des comités. Après la mise en place du tirage au sort, et la répartition uniforme des dossiers en volume et en nature entre tous les comités, on observe des délais de traitement très hétérogènes.

Pour porter remède à l'hétérogénéité de la mise en œuvre de leurs missions par les comités de protection des personnes, l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 a mis en place une commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPIH)²¹⁶. Cette commission ne dispose toutefois pas d'un véritable pouvoir de direction. Elle propose plutôt des référentiels sur le fonctionnement des comités de protection des personnes, les réunit au moins une fois par an, synthétise leur rapport d'activité annuel, communique à l'ensemble des comités les avis défavorables (de l'ordre d'une cinquantaine par an sur plus de 3 500 demandes d'avis). La commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPIH) est, en outre, tenue d'interroger les comités sur tout texte modifiant leurs missions ou modes de fonctionnement ; elle doit veiller à l'évaluation de leur action et à la formation de leurs membres. La commission nationale gère également le tirage sort, qui garantit depuis 2018, à chaque comité de protection des personnes un volume de dossiers et au sein de celui-ci une répartition par nature de dossiers (type de phase, discipline, catégorie d'essais).

²¹⁵ Loi n°2012-300 du 5 mars 2012.

²¹⁶ Leurs compétences ont été précisées à l'article D. 1123-27 du code de la santé publique.

Tableau n° 33 : répartition des compétences entre l'ANSM et les CPP

| | Avant le règlement européen n° 536/2014 (articles L.1123-7 et L.1123-12 du code de la santé publique) | Après le règlement européen n° 536/2014 (mars 2020) |
|---|--|---|
| <i>ANSM</i> | Sécurité des personnes (patients et volontaires sains) Évaluation scientifique (qualité et sécurité des produits utilisés au cours de la recherche) | <u>Partie I Partie scientifique</u> Cette partie comporte tous les aspects méthodologiques à partir de l'entrée en vigueur d règlement européen. |
| <i>Comité de protection des personnes</i> | Protection des personnes Information et consentement/ Modalités de recrutement/ périodes d'exclusion/ indemnités Protocole Aspect méthodologique avec un versant éthique Moyens des investigateurs et lieux de recherche | <u>Partie II Éthique</u> Protection des personnes Information et consentement/ Modalités de recrutement/ périodes d'exclusion/ indemnités Moyens des investigateurs et lieux de recherche Dispositions financières |

Source : ANSM/ Cour des comptes

Annexe n° 6 : les procédures d'autorisations de mise sur le marché

L'activité pharmaceutique de l'ANSM est intrinsèquement européenne, l'essentiel des médicaments, hors génériques et procédures dérogatoires²¹⁷, faisant l'objet d'une procédure d'autorisation à dimension autre que strictement nationale²¹⁸.

Synthèse des différents types d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de médicaments à usage humain

| AMM | Centralisée | Décentralisée | Reconnaissance mutuelle ²¹⁹ | Nationale |
|------------------------------|--|--|---|---------------------------------|
| <i>Dossier</i> | Dossier technique commun (standardisé ²²⁰) comprenant des données administratives, sur la qualité pharmaceutique du médicament, précliniques et cliniques | | | |
| <i>Portée</i> | Valable dans l'ensemble de l'Union Européenne | Valable dans plus d'un État membre de l'Union (choisis par le fabricant) | Extension d'une AMM déjà existante à un ou plusieurs autres États membres de l'Union (choisis par le fabricant) | Valable en France exclusivement |
| <i>Médicaments concernés</i> | Médicaments orphelins ; issus de biotechnologies ; contenant une nouvelle substance active et traitant du SIDA, du cancer, d'une maladie neurodégénérative, du diabète, de maladies auto-immunes ou de maladies virales ²²¹ . | Autres | Autres | Autres |
| <i>Délais²²²</i> | 210 jours | 210 jours | 90 jours | 210 jours |

²¹⁷ Autorisations temporaires d'utilisation (ATU).

²¹⁸ La situation est différente pour les dispositifs médicaux (DM), qui ne font pas l'objet d'une AMM mais d'un marquage CE et pour lequel il n'existe pas d'agence européenne. Cf. observations du chapitre III relative à la vigilance des DM.

²¹⁹ Également nommée procédure de « *repeat-use* » lorsque le demandeur a obtenu une AMM via une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, et qu'il souhaite, par la suite, enregistrer le même médicament dans un ou des États membres supplémentaires.

²²⁰ Au plan européen, mais aussi international, dans le cadre de l'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH dont sont membres fondateurs l'UE, les États-Unis et le Japon).

²²¹ À titre facultatif, une telle AMM peut également être demandée pour les médicaments présentant une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique ou un intérêt, pour les patients, au niveau communautaire.

²²² Hors « clock-stop » : suspension de la procédure dans l'attente d'éléments complémentaires de la part de l'industriel. Celui-ci diffère selon la procédure.

| <i>AMM</i> | Centralisée | Décentralisée | Reconnaissance mutuelle²¹⁹ | Nationale |
|---|--|---|---|------------------|
| <i>Autorité compétente (ANSM si France concernée)</i> | Agence européenne du médicament (EMA) : un État membre est désigné rapporteur, un second co-rapporteur. La Commission européenne délivre l'autorisation sur la base de l'avis du CHMP. | L'État membre de référence (choisi par le fabricant) instruit le dossier sur lequel se prononcent les autres États membres (arbitrage du CMDh en cas de conflit et dernier mot au CHMP) | États membres concernés à partir de l'AMM délivrée par l'État membre de référence | ANSM |
| <i>Nombre d'AMM concernant la France (données 2017)</i> | 92 | 606 | 44 | 305 |

Source : Cour des comptes - règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments et code de la santé publique (articles L.5121-8s et R.5121-21s)

Annexe n° 7 : synthèse des principales étapes de la construction de la régulation des produits de santé

Une dimension de sécurité sanitaire qui s'est affirmé au fil du temps.

L'ANSM dans son périmètre actuel est le résultat d'un long processus historique initié peu après la seconde guerre mondiale.

Au début centrée sur des autorisations de nature industrielle, selon des logiques d'exclusivité commerciale (loi du 11 septembre 1941, ordonnance du 23 mai 1945), la police sanitaire des produits de santé a acquis une dimension sanitaire et clinique, en faisant des essais cliniques le préalable à toute évaluation du bénéfice-risque dès la fin des années 60, se fondant ainsi sur la médecine basée sur les preuves ou EBM (*evidence-based medicine*), à partir de l'ordonnance n° 59-520 du 4 février 1959 en France.

La dimension industrielle et commerciale de la régulation des produits de santé ne disparaît pas complètement, notamment en raison de l'intégration européenne du marché des produits de santé qui s'est achevée avec la mise en place du marché unique qui a fait converger, puis s'harmoniser les procédures d'autorisation d'évaluation des médicaments ainsi que la façon dont les essais cliniques devaient être conduit, à l'échelle de l'Europe. Cette intégration a connu son achèvement avec la création d'une agence européenne du médicament en 1993 et l'intégration de la régulation des produits de santé innovants dans les compétences de l'Union Européenne.

Au niveau international, le besoin d'harmonisation s'est également fait sentir. Les industriels ont développé une initiative au début des années 1990 pour standardiser les méthodes de réalisation des essais cliniques entre l'Europe, l'Amérique du Nord et le Japon, les mêmes études étant présentées successivement devant les autorités d'enregistrement, en commençant par la FDA (*Food and drug Administration*), l'agence historiquement la plus ancienne (1938).

Une construction en France rythmée par une succession de crises sanitaires

Les crises sanitaires ont conduit à des modifications de la gouvernance, à une extension des pouvoirs de police, à un agrandissement des périmètres et à des adaptations à de nouveaux enjeux de la médecine. Pour ce qui est de la France, les principales crises ont conduit à la naissance de nouvelles entités de régulation, jusqu'à la création de l'ANSM.

La thalidomide (1953-1965), médicament destiné aux femmes enceintes a eu des effets tératogènes pour le fœtus observés sur près de 10 000 cas dans près de 46 pays. La communauté européenne a adopté dès 1965 une directive faisant des essais cliniques et de l'évaluation du rapport bénéfices/risques le préalable à l'autorisation de mise sur le marché, sortant les médicaments d'une autorisation accordée sur le fondement d'une logique pure de propriété intellectuelle et industrielle.

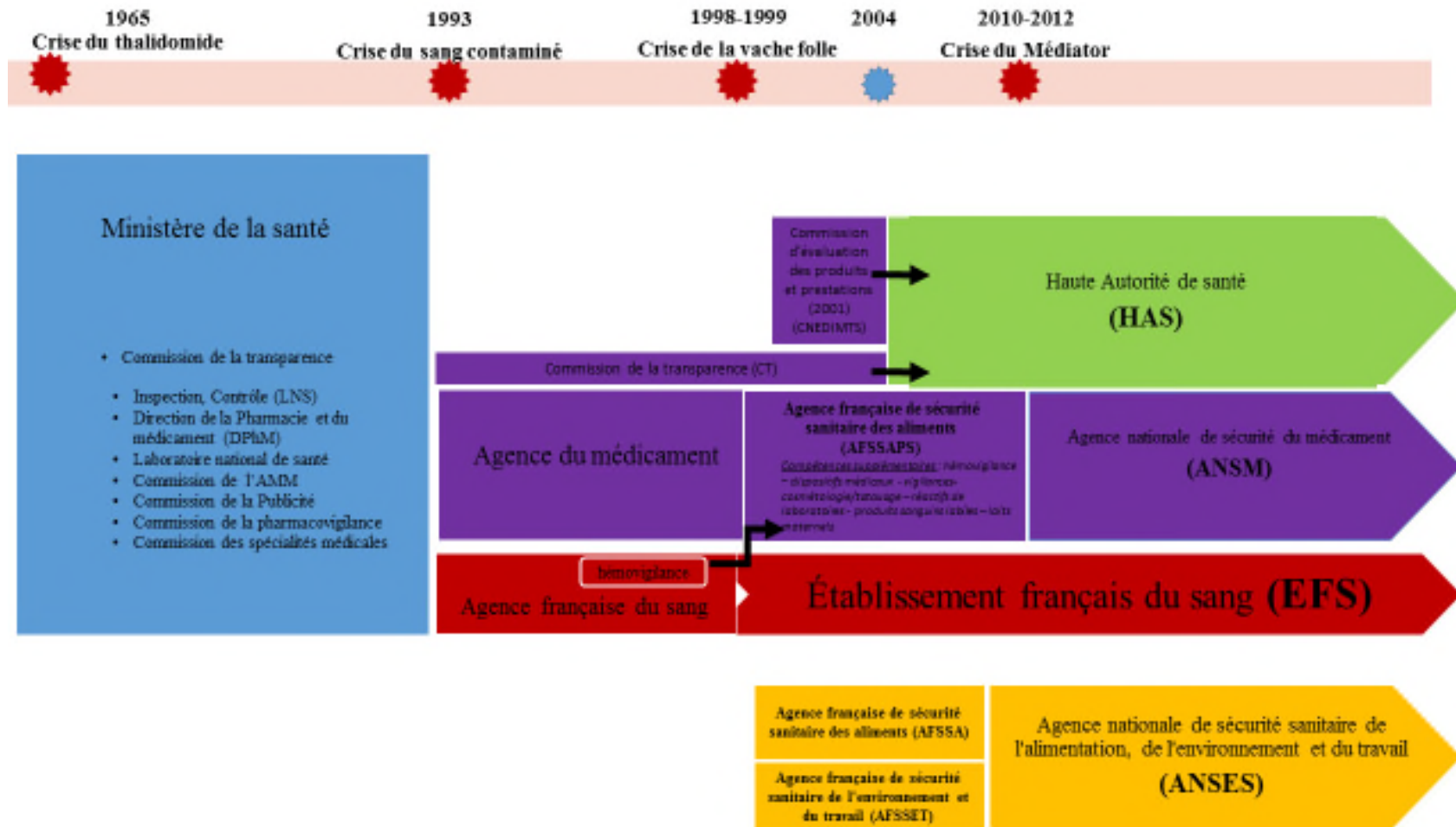
La crise du sang contaminé, quoique ne concernant pas strictement un médicament, a débouché sur la création de l'agence du médicament, qui regroupe pour la première fois toutes les commissions ministérielles du champ du médicament²²³, et l'essentiel des moyens de la direction de la pharmacie du ministère de la santé.

La crise dite de la « vache folle » à la fin des années 1990 a conduit à la refonte de cette agence, en élargissant son périmètre aux dispositifs médicaux et en réorganisant son système de vigilances. La loi du 1er juillet 1998 lui a substitué l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Cette nouvelle entité prend également en compte le nouveau paysage européen : Agence européenne du médicament, Commission européenne, système d'agences des autres pays européens. Enfin, elle s'intègre dans un système national des agences de santé profondément renouvelé, avec la création d'une agence pour la sécurité alimentaire (AFSSA), d'une autre pour l'environnement et le travail (AFSSET), ainsi que d'une agence en charge de la veille sanitaire des populations, l'institut de veille sanitaire (InVS).

La crise du Mediator®, un médicament largement prescrit en dehors de son autorisation de mise sur le marché comme coupe-faim, a conduit à la création de l'ANSM. Le pouvoir de police sanitaire de la nouvelle ANSM a été renforcé, une transparence et une gestion des liens d'intérêts plus rigoureuse ont été mises en place (Sun Shine act à la française), les prescriptions, hors de l'indication autorisée pour leur mise sur le marché, mieux encadrées dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisations (ATU) et des recommandations temporaires d'utilisation (RTU).

²²³ À l'exception de la commission de la transparence (CT), qui est hébergée à l'agence du médicament mais en dehors du périmètre juridique de l'agence.

Schéma n° 5 : crises sanitaires ayant conduit à la constitution de l'ANSM



Source : Cour des comptes

Annexe n° 8 : l'agence européenne du médicament (*European Medicines Agency – EMA*) et le système d'agences en Europe

L'EMA a été fondée en 1995²²⁴ dans le but d'harmoniser les méthodes d'évaluation des différentes agences du médicament en Europe, notamment par la production de lignes directrices et de procédures standardisées²²⁵.

L'EMA est, par ailleurs, chargée d'évaluer les médicaments à usage humain et vétérinaire relevant de la procédure centralisée²²⁶ pour le compte de la Commission européenne, qui délivre une AMM valable dans toute l'Union européenne.

Son champ d'intervention s'est, petit à petit, élargi aux médicaments visant les maladies rares (2000), puis aux médicaments à base de plantes (2004), aux médicaments pédiatriques (2006) et enfin aux thérapies avancées (2007).

Pour réaliser ses missions, l'EMA dispose de moyens propres.

Tableau n° 34 : moyens de l'EMA (en milliers d'euros hors effectifs)

| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|----------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <i>Recettes</i> | 271 786 | 304 118 | 305 099 | 317 360 | 317 081 |
| <i>Dépenses</i> | 266 420 | 295 155 | 296 913 | 307 825 | 306 537 |
| Dont rétrocession aux agences | 96 118 | 107 952 | 116 332 | 114 724 | 114 144 |
| <i>Solde</i> | 5 366 | 8 963 | 8 186 | 9 535 | 10 544 |
| <i>Effectifs</i> | 839 | 890 | 897 | 908 | 901 |

Source : rapports d'activité de l'EMA. NB : données provisoires pour les dépenses et le solde 2018. Le Brexit devrait se traduire, à la suite du transfert de l'agence de Londres à Amsterdam, par une chute temporaire des effectifs (cf encadré).

Ses recettes proviennent à 90 % de redevances des industriels, versées au titre de la phase d'autorisation et de surveillance de leurs produits.

Conséquences du *Brexit* sur l'ANSM

Jusqu'alors installée à Londres, l'EMA a été contrainte, à la suite de l'annonce du *Brexit*, de chercher une nouvelle localisation. C'est la ville d'Amsterdam qui a été choisie. Le transfert s'est réalisé le 1^{er} mars 2019, d'abord sur un site temporaire, dans l'attente de la livraison du nouveau siège, programmée pour janvier 2020.

Ce transfert a entraîné des départs de certains de ses employés : 791, contre 901, dont 312 en télétravail, devant valider leur choix de rejoindre les Pays-Bas d'ici l'été. L'agence s'attend ainsi à perdre l'équivalent de 25 % de ses effectifs.

²²⁴ Elle s'appelait alors et jusqu'en 2004 l'*European medicines evaluation agency* (EMEA).

²²⁵ Comme par exemple le « Common Technical Document » de demande d'AMM.

²²⁶ Médicaments orphelins ; issus de biotechnologies ; contenant une nouvelle substance active et traitant du SIDA, du cancer, d'une maladie neurodégénérative, du diabète, de maladies auto-immunes ou de maladies virales.

Certaines de ses activités ont donc été suspendues, notamment la modernisation de son système d'information²²⁷. Il en va de même pour les collaborations internationales.

Le *Brexit* devrait également se traduire par une réorganisation au sein des agences des États membres, amenées à prendre le relais de la *Medecines and Healthcare Regulatory Agency* (MHRA) qui occupait jusqu'ici une place très importante dans le réseau, avec près de 20 % des dossiers de rapporteurs ou de contre-rapporteurs obtenus dans le cadre de la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché. Des questions de continuité juridique des autorisations de médicaments se poseront, par ailleurs, au sujet des autorisations accordées par la *Medecines and Healthcare Regulatory Agency* (MHRA), la récupération des données de pharmacovigilance et le cas échéant en matière de contrôle et d'inspection. Ces éléments ont d'ailleurs amené la Commission européenne, en lien avec l'agence européenne des médicaments (EMA), à publier dès mai 2017 plusieurs notices et communications²²⁸ afin de permettre aux États membres de s'y préparer.

L'agence s'appuie, avant tout, sur les experts des agences nationales (« *rapporteurships*²²⁹ » et « *commentaires*²³⁰ ») qu'elle fédère à travers sept comités scientifiques :

- comité des médicaments à usage humain (CHMP) ;
- comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC – depuis 2012) ;
- comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) ;
- comité pour les médicaments orphelins (COMP) ;
- comité pour les médicaments à base de plantes (HMPC) ;
- comité pédiatrique (PDCO) ;
- comité pour les thérapies avancées (CAT).

Leur participation donne lieu à rétrocession, c'est-à-dire à la rétribution des agences nationales par l'EMA, dont le niveau est dépendant de leur degré d'engagement et qui permet à l'agence d'être à l'origine de l'autorisation, depuis sa création, de 1 242 médicaments à usage humain et plus de 200 à usage vétérinaire.

²²⁷ Ce qui pourrait avoir une incidence sur le portail des essais cliniques.

²²⁸ Pour les médicaments : https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/medicinal_products_for_human_use-veterinary_medicinal_products_en.pdf ; pour les équipements médicaux : https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/file_import/industrial_products_fr_1.pdf

²²⁹ États-pilotes de la procédure.

²³⁰ Intervention des États non pilote de la procédure.

Annexe n° 9 : l'organisme français chargé du marquage CE des dispositifs médicaux, G-Med

Le G-Med est, depuis août 2018, une filiale²³¹, sous forme de société par actions simplifiées, du laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE), établissement public à caractère industriel et commercial, placé sous la tutelle du ministère en charge de l'industrie, et laboratoire national de référence en matière de métrologie.

Il comptait, au moment de la filialisation, 105 salariés, auxquels se rajoutent 35 employés relevant de sa filiale nord-américaine (*G-Med North America*). Son chiffre d'affaires est de l'ordre de 14 M€.

Son activité se répartit entre certification « réglementaire » (marquage CE) et « volontaire » (permettant aux industriels y recourant de se voir ouvrir les marchés américains, canadiens, japonais et brésiliens) : 15 % des clients de G-Med choisissent la certification réglementaire, 60 % les deux types de certification et 25 % uniquement la certification « volontaire ».

G-Med est, pour ce faire, notifié au titre des directives européennes (ON) et accrédité par les pays membres du programme à l'origine du système de certification « volontaire »²³².

G-Med est l'organisme certificateur d'environ la moitié des fabricants de dispositifs médicaux implantés en France, et couvre un peu moins de 5 % de l'activité au niveau mondial. Il est concurrencé, y compris sur son marché intérieur, par plusieurs organismes tels que BSI (Royaume-Uni), SGS (Suisse), TÜV Süd et Rheinland (Allemagne), ainsi que, dans une moindre mesure INTERTEK (Royaume-Uni) et DEKRA (Allemagne).

Le huitième Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) du 10 juillet 2018²³³ souhaite encourager la mise sur pied d'un second organisme chargé du marquage CE français. Le vivier en ressources humaines apparaît cependant limité. Il n'est pas donc certain que ce vœu ne soit suivi d'effets concrets, même s'il semble que l'association française de normalisation (AFNOR) ait fait part de son intérêt.

²³¹ Volonté de pouvoir disposer d'une plus grande liberté en vue du développement de cette activité, la seule entièrement commerciale du LNE, au point de vue financier (endettement) et de la gestion des ressources humaines (souhait de s'éloigner de référentiels inspirés du droit public).

²³² *Medical Device Single Audit Program*. Soit les Etats-Unis, le Canada, le Japon et le Brésil. 12 autres organismes chargés du marquage CE des dispositifs médicaux sont également accrédités.

²³³ Mesure visant au « renforcement de l'offre de certification francophone des dispositifs médicaux et diagnostic *in vitro* au regard des nouveaux règlements européens 2017/745 et 746 » (Dossier de presse « Notre ambition pour les industries de santé »).

Annexe n° 10 : liste des dispositifs médicaux placés sous surveillance renforcée

Tableau n° 35 : liste des dispositifs médicaux placés sous surveillance renforcée

| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|--|------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|
| Implants mammaires préremplis de gel de silicone | X | X | X | X | Elargi à toutes les prothèses mammaires implantables |
| Prothèses de hanche à couple de frottement métal/métal | X | X | X | | |
| Prothèses totales de genou | X | X | X | X | |
| Sondes de défibrillation cardiaques | X | X | X | X | Boîtiers de défibrillation et stimulation cardiaque |
| Valves cardiaques | X | X | X | X | |
| Implant de contraception définitive | | | X (Essure uniquement) | X | X (Essure uniquement) |
| Dispositifs d'aphérèse | | | | X (médicaux) | X |
| Autres (non reconduit) | | ¹ ²³⁴ | ³ ²³⁵ | ² ²³⁶ | ¹ ²³⁷ |

Source : Cour des comptes d'après données de l'ANSM

²³⁴ Défibrillateurs cardiaques externes.

²³⁵ Dispositifs médicaux à base d'argile administrés par voie orale ; Etiquetage relatif aux phtalates dans un dispositif médical - Avis aux fabricants ; Contrôle du marché des dispositifs médicaux en PVC annoncés sans DEHP – Rapport.

²³⁶ Stents intracranien flow diverter ; évaluation de la toxicité des particules métalliques libérées par les dispositifs médicaux.

²³⁷ Meshs pour prolapsus et incontinence.

Annexe n° 11 : les ruptures de stock

Les ruptures de stock s'inscrivent dans la problématique plus générale des ruptures d'approvisionnement. Il y a, en effet, lieu de distinguer ces deux notions :

- les ruptures d'approvisionnement (« incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures, après avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux entreprises exerçant une activité de distribution de médicaments ») ;

- des ruptures de stock (« impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament »²³⁸).

Les ruptures d'approvisionnement peuvent résulter d'une rupture de stock ou d'une difficulté rencontrée dans la chaîne de distribution, auquel cas les territoires peuvent être différemment touchés.

La loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 relative à la modernisation de notre système de santé a renforcé les obligations des fabricants avec l'introduction de la notion de « médicaments d'intérêt thérapeutique majeur » (MITM), qui sont des médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour ces patients en regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie majeure.

Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les entreprises exploitant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, doivent, depuis cette loi, constituer pour ces médicaments des plans de prévention des pénuries, chargés de garantir que les patients conservent un accès à leur traitement. Cela peut prendre des formes diverses : constitutions de stocks de matières premières ou de produits finis selon la part de marché des exploitants, sites alternatifs de fabrication des matières premières, sites alternatifs de fabrication des spécialités pharmaceutiques, identification de spécialités pouvant constituer une alternative thérapeutique, etc.

En cas de risque de rupture, les industriels concernés sont tenus d'en informer l'ANSM et d'envisager avec elle les mesures à mettre en œuvre afin d'y remédier.

Or, la situation tend à se dégrader au fil du temps. Si l'ANSM ne recevait que 44 signalements en 2008, 871 signalements lui sont adressés aujourd'hui, soit une augmentation de 1 880 %, en seulement 10 ans.

Tableau n° 36 : évolution des signalements et des mesures prises en réaction aux ruptures de stock de médicaments

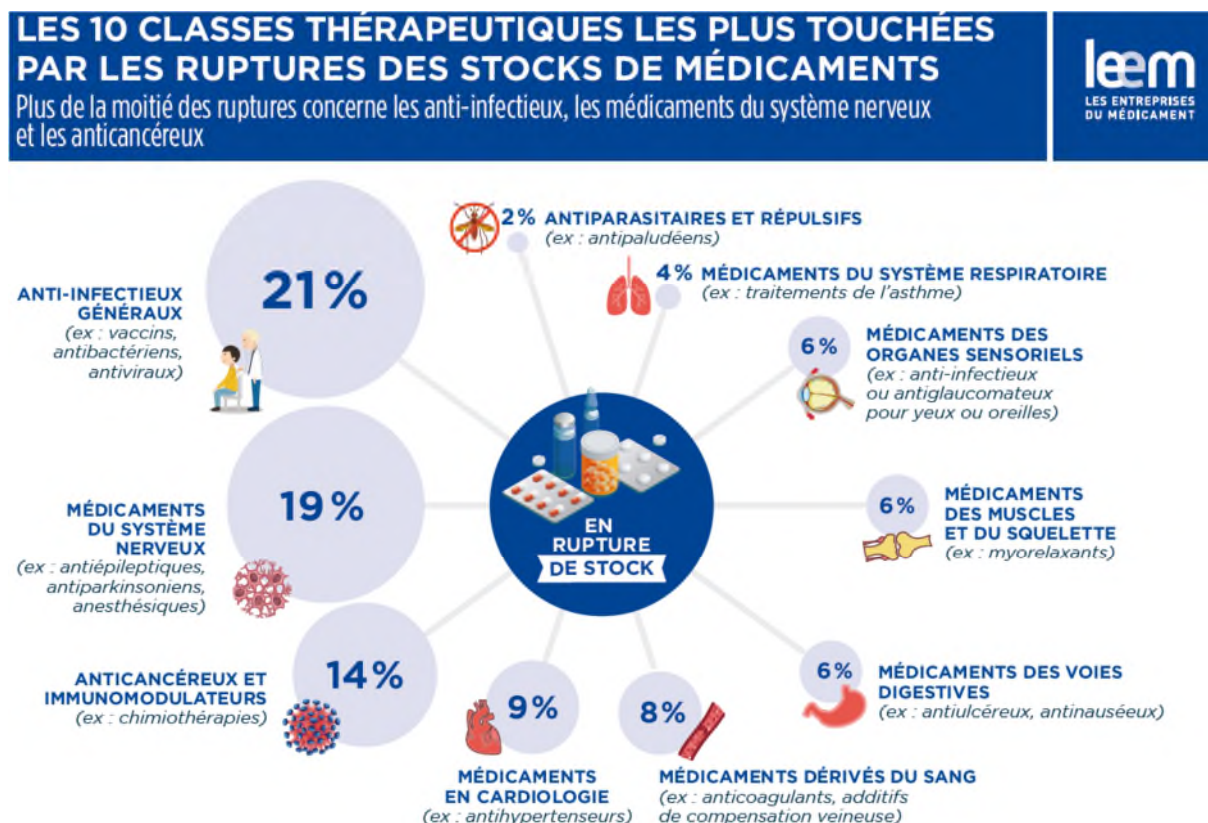
| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|-----------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <i>Rupture / tension de stock</i> | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
| Nombre de signalements | 438 | 391 | 405 | 538 | 871 |

Source : Cour des comptes d'après données de l'ANSM

²³⁸ Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments.

Ces ruptures de stock tendent en outre à se concentrer sur certaines classes thérapeutiques, comme l'illustre le schéma suivant :

Schéma n° 6 : 10 classes thérapeutiques les plus touchées par les ruptures des stocks de médicaments



Source : LEEM, « Pénurie de médicaments : le plan d'actions du Leem », février 2019

Pour y faire face, l'ANSM s'appuie sur le pôle « défaut qualité et rupture de stock » de la direction de la surveillance, composé de quatre personnes (3,6 ETP), pour recevoir et analyser, avec les directions « produits » concernées les mesures les plus appropriées.

Dans de telles conditions, il n'est pas certain que l'ANSM parvienne, à poursuivre sa mission, en particulier si le nombre de signalements continue à croître (à la mi 2019, l'agence projetait de recevoir entre 1 200 et 1 300 signalements, soit une hausse d'au moins 38 % en un an).

L'agence réfléchit donc à traiter prioritairement les signalements les plus à risque (fragilité de la population, degré d'exposition, existence d'alternatives, durée prévisionnelle de la rupture, mais aussi sensibilité médiatique et politique). À défaut de moyens supplémentaires, la réglementation gagnerait à être adaptée afin de correspondre aux pratiques qu'envisage de mettre en place l'ANSM.

Il s'agit là, cependant et comme le soulignent le rapport d'information du Sénat sur la pénurie de médicaments et de vaccins²³⁹ et le plan d'actions ministériel²⁴⁰ dévoilé en juillet dernier, d'un sujet qui dépasse très largement l'agence et qui devrait faire plus fortement appel à l'échelon européen, ne serait-ce qu'à des fins de coordination.

Le plan d'actions ministériel prévoit d'ailleurs de renforcer la capacité de régulation de l'ANSM pour lutter et anticiper les pénuries, en lien avec objectifs de mesures de réduction des risques et de sanctions financières²⁴¹ qui lui sont assignés dans le cadre de son contrat d'objectifs et de performance (COP) 2019-2023.

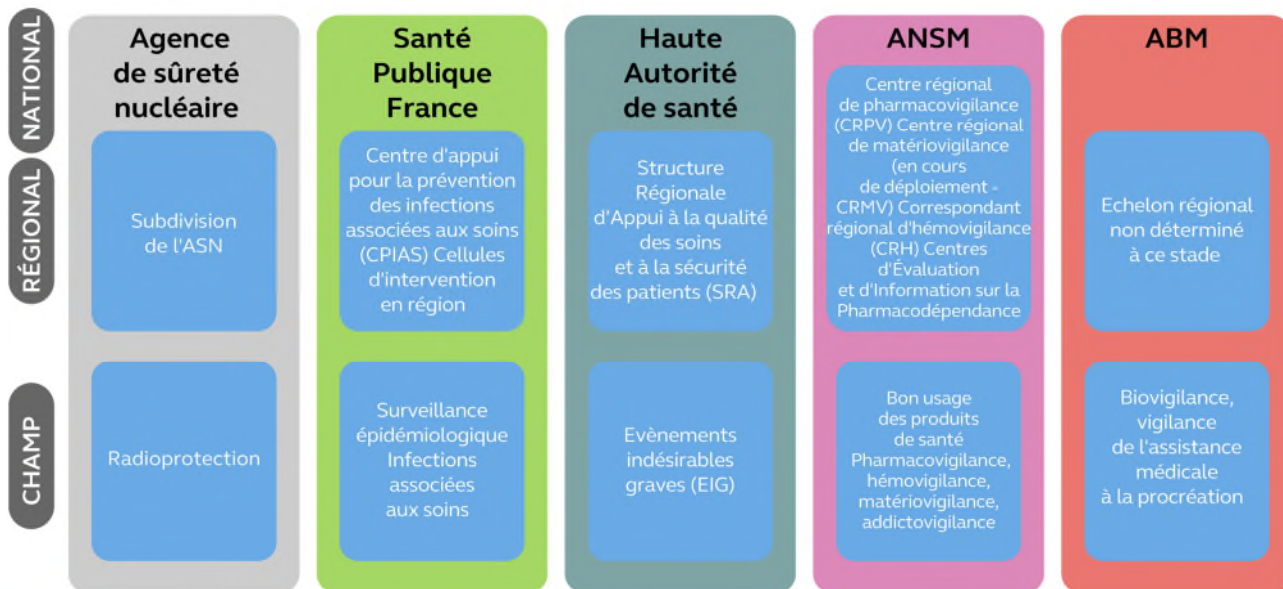
²³⁹ Fait au nom de la mission d'information par M. Yves DAUDIGNY, président et M. Jean-Pierre DECOOL, rapporteur et enregistré à la présidence du sénat le 27 septembre 2018.

²⁴⁰ Feuille de route 2019-2022 pour lutter contre les pénuries de médicaments et améliorer la disponibilité des médicaments en France.

²⁴¹ Le projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020 vient renforcer les sanctions applicables aux entreprises en cas d'information insuffisante, trop tardive ou si les stocks constitués sont insuffisants.

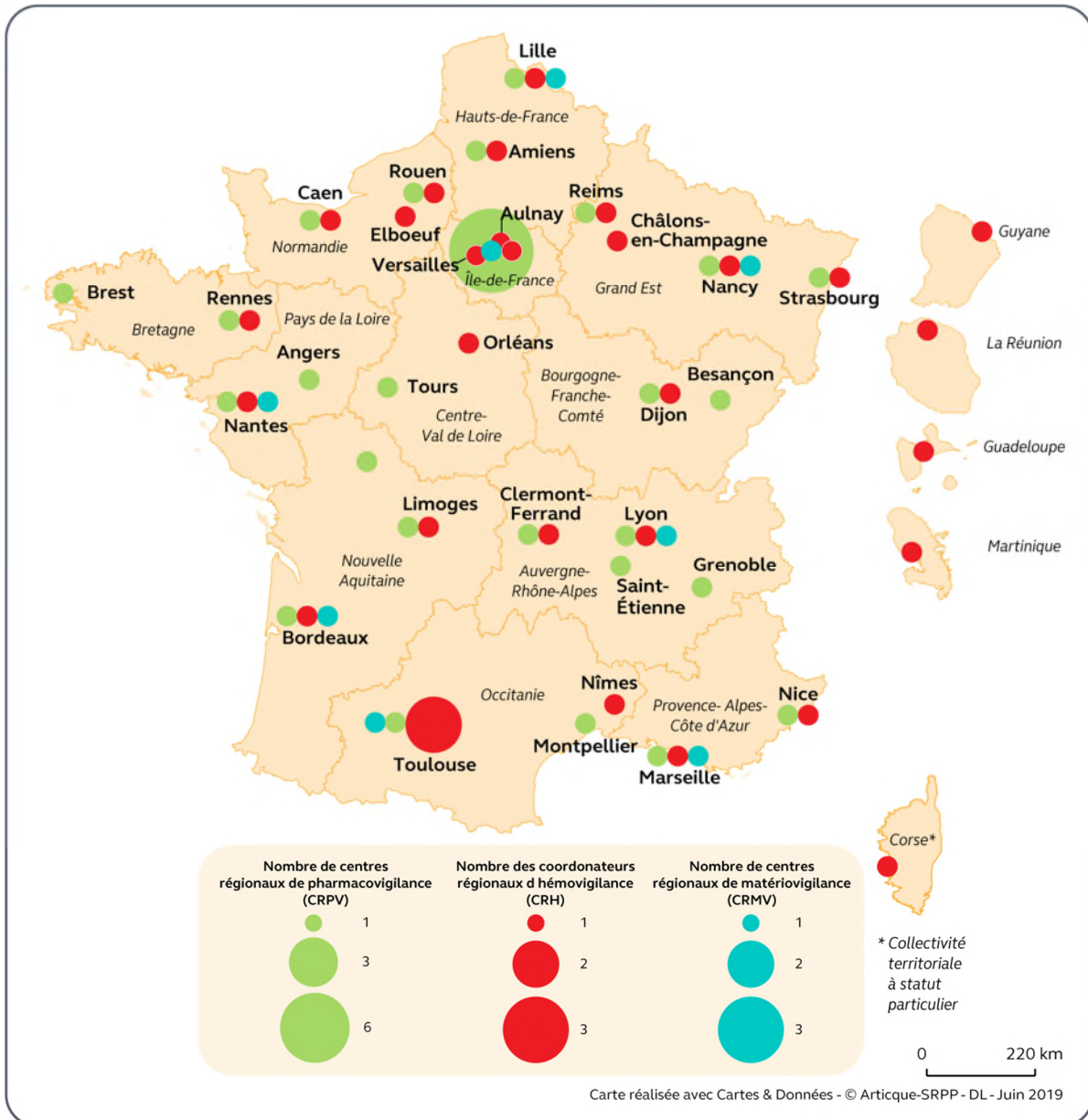
Annexe n° 12 : l'organisation régionale des structures de vigilance et d'appui

Parties prenantes du réseau régional des structures de vigilance et d'appui (RREVA)



Source : Cour des comptes d'après données de Santé Publique France

Carte n° 1 : répartition actuelle des centres régionaux de matériovigilance (CRMV), d'hémovigilance (CRH) et de pharmacovigilance (CRPV)



Source : Cour des comptes