



Inspection générale
des affaires sociales

Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)

RAPPORT DEFINITIF

Tome II : Annexes

Établi dans le cadre de la Mission Permanente d'Audit Interne par

Dr Pierre ABALLEA

Didier NOURY

Hervé LANOUZIERE

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

Clément DELAGE

Stagiaire

Superviseur : Isabelle PAVIS

Adjointe au chef de la mission permanente d'audit interne

- Octobre 2018 –

- 2017-158R -

SOMMAIRE

ANNEXE 1 : L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS (AMM).....	5
ANNEXE 1 BIS : L'INSTRUCTION DES DEMANDES DE MODIFICATION D'AMM (VARIATIONS).....	35
ANNEXE 2 : LES RUPTURES DE STOCKS	45
ANNEXE 3 : LE CONTROLE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERET.....	65
ANNEXE 4 : LA TRANSPARENCE DES TRAVAUX DE L'ANSM.....	91
ANNEXE 5 : LA DETECTION ET LA CONSOLIDATION DES SIGNAUX ISSUS DU MESUSAGE	105
ANNEXE 6 : LA PHARMACOVIGILANCE.....	123
ANNEXE 7 : LA MATERIOVIGILANCE	159
ANNEXE 8 : LA COSMETOVIGILANCE.....	187
ANNEXE 9 : LA PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE.....	213
ANNEXE 10 : LES SUITES D'INSPECTIONS.....	251
ANNEXE 11 : LE CONTROLE DES PRODUITS DE SANTE	273
ANNEXE 12 : AUTOEVALUATION DE LA MATURETE DU SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE.....	299

ANNEXE 1 : L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS (AMM)

ANNEXE 1 : L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS (AMM).....	5
1 LA DELIVRANCE DE L'AMM	7
1.1 Le principe de l'AMM.....	7
1.1 Les différentes procédures applicables.....	7
1.2 Le format standardisé des dossiers (CTD)	12
2 VOLUME DE L'ACTIVITE DES AMM A L'AGENCE	12
3 ALLOCATION DES RESSOURCES D'EXPERTISE	13
4 L'EXAMEN D'UN DOSSIER D'AMM A L'AGENCE.....	13
5 LE NIVEAU DE FORMALISATION DES PROCEDURES, GUIDES ET MODES OPERATOIRES POUR L'INSTRUCTION DES DEMANDES	15
6 L'AUDIT DE SIX DEMANDES D'AMM	16
6.1 Finalité du test	16
6.2 Méthodologie.....	16
6.2.1 Sélection des dossiers.....	16
6.2.2 Points audités.....	17
6.3 Principaux constats.....	18
6.3.1 Un savoir-faire expérimental cadré par les exigences européennes mais peu bordé, en interne, en amont et en aval de l'évaluation	18
6.3.2 Des pratiques éprouvées mais principalement tirées par l'usage et l'implicite.....	19
6.3.3 Des modes opératoires peu formalisés	20
6.3.4 Un moindre contrôle interne potentiellement aggravé par le régime des délégations de signature	21
1.1.1 Le fort tropisme européen.....	22
6.4 Principales pistes d'amélioration.....	26
6.4.1 Jalonner l'évaluation en amont.....	26
6.4.2 Sécuriser le processus de validation en aval.....	27
PIECE JOINTE : VOTES AU CHMP	28

1 LA DELIVRANCE DE L'AMM

1.1 Le principe de l'AMM

[1] Tout médicament¹ doit faire l'objet avant sa commercialisation d'une autorisation de mise sur le marché préalable (AMM). Cette obligation résulte de l'article 6 de la directive 2001/83/CE transposé à l'article L.5121-8 du code de la santé publique (CSP). L'AMM garantit la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

- La partie qualité porte sur la fabrication industrielle du médicament (production des matières premières, du produit fini, et procédures de contrôle garantissant la reproductibilité du procédé de fabrication).
- La partie sécurité porte sur les données de pharmacologie, toxicologie et pharmacocinétique issues des essais précliniques et cliniques.
- La partie efficacité porte sur les résultats des essais afin de définir les conditions d'utilisation du médicament et d'établir son rapport bénéfice / risque. Aucune considération économique ne doit être prise en compte dans la procédure d'AMM.

[2] Ainsi, aux termes de l'article L. 5121-9 du code de la santé publique, l'AMM est refusée « lorsqu'il apparaît que l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament ou produit au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, à sa sécurité ou à son efficacité n'est pas considérée comme favorable, ou qu'il n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, ou que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou est insuffisamment démontré par le demandeur ».

[3] L'AMM est octroyée pour une durée initiale de 5 ans. Elle peut ensuite être renouvelée sans limitation de durée, sauf si l'autorité compétente décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, de procéder à un renouvellement supplémentaire pour 5 ans.

1.2 Les différentes procédures applicables

[4] Une AMM peut être délivrée selon 4 procédures différentes :

- Centralisée ;
- Reconnaissance mutuelle ;
- Décentralisée ;
- Nationale ;

[5] Le tableau ci-dessous résume les principales caractéristiques de chaque procédure. Les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité sont toutefois, dans tous les cas, harmonisés au niveau communautaire.

¹ Aux termes de l'article L. 5121-8 du CSP, le champ d'application de l'AMM porte sur « Toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement ou selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel ainsi que tout générateur, trousse ou précurseur »

Tableau 1 : Caractéristiques des différentes procédures d'AMM

	Procédure Nationale	Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP)	Procédure Décentralisée (DCP)	Procédure Centralisée
Objet de l'AMM	Obtention d'une AMM dans un seul Etat membre (EM) de l'Union européenne	Obtention d'une AMM identique dans plusieurs EM à partir d'une première AMM déjà obtenue dans un EM (EM de référence)	Obtention d'une AMM simultanément dans plusieurs EM choisis par le demandeur, lorsqu'aucune autorisation n'a encore été délivrée dans l'UE	Obtention d'une seule AMM valable dans tous les EM
Régime juridique de la demande	art. L. 5121-8 et s. et R. 5121-21 et s. du code de la santé publique (CSP) (transposition de la directive 2001/83/CE)	art. R.5121-51 et s. du CSP (transposition des articles 27 à 39 de la directive 2001/83/CE)	art. R.5121-51 et s. du CSP (transposition des articles 27 à 39 de la directive 2001/83/CE)	Règlement (CE) n° 726/2004 du 31 mars 2004 complété par des lignes directrices (ou guidelines) accessible en ligne sur le site de la Commission européenne
Champ d'application	Médicaments dont la commercialisation est limitée au territoire national, non autorisés dans un autre EM	Médicaments destinés à être commercialisés dans plus d'un EM, sauf si le médicament relève du champ d'application obligatoire de la procédure centralisée (cf. colonne 4).	Médicaments destinés à être commercialisés dans plus d'un EM, sauf si le médicament relève du champ d'application obligatoire de la procédure centralisée (cf. colonne 4).	Un champ d'application obligatoire et un champ facultatif : - obligatoire pour les médicaments issus de biotechnologie, thérapie innovante, contenant une nouvelle substance active non autorisée dans l'UE, SIDA, cancer, maladie neurodégénérative, diabète et maladies virales et maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires, médicaments orphelins - facultatif pour les médicaments contenant une nouvelle substance active non autorisée dans l'Union, présentant une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique, ou présentant un intérêt au niveau communautaire

<p>Portée de la décision</p>	<p>Dossier présenté conformément à l'annexe I de la directive 2001/83/CE (art. R. 5121-25 du CSP et arrêté du 23 avril 2004) et documentation clinique à laquelle sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'art. L. 5121-8 du CSP)</p>	<p>Reconnaissance par les EM concernés de l'AMM nationale octroyée par l'EM de référence. AMM délivrée par chaque EM impliqué (ANSM en France). Les EM concernés sont choisis par le laboratoire</p>	<p>AMM délivrée par chaque EM impliqué (ANSM en France). L'EM de référence et les EM concernés sont choisis par le laboratoire</p>	<p>Accès direct à l'ensemble du marché européen : 1 seule demande déposée auprès de l'agence européenne du médicament (EMA en anglais) 1 seule évaluation scientifique Coordination de la procédure par l'EMA 1 seule AMM valable dans tous les EM de l'UE délivrée par la Commission Européenne</p>
<p>Procédure et délais</p>	<p>210 jours à compter de la date de présentation du dossier complet (Art R. 5121-35 du CSP)</p>	<p>Coordination de la procédure par l'EM de référence Les EM concernés reconnaissent l'AMM délivrée par l'EM de référence dans les 90 jours. En cas de risque potentiel grave pour la santé publique, procédure d'arbitrage déclenchée. A défaut de consensus, l'EM de référence saisit l'EMA pour arbitrage. La décision de la Commission est contraignante pour les EM impliqués dans la procédure Décision d'AMM notifiée au demandeur par l'ANSM en France.</p>	<p>Demande simultanée dans tous EM impliqués. Coordination par l'EM de référence 210 jours, avec évaluation en deux phases : 1° (120 jours) : L'EM de référence élabore le rapport d'évaluation et transmet aux EM concernés 2° (90 jours) : Les EM concernés approuvent et en informent l'EM de référence En cas de risque potentiel grave pour la santé publique, procédure d'arbitrage déclenchée. A défaut de consensus, l'EM de référence saisit l'EMA pour arbitrage. Décision de la Commission contraignante pour les EM impliqués Décision d'AMM notifiée au demandeur par l'ANSM en France.</p>	<p>Coordination par l'EMA via le comité des médicaments à usage humain (CHMP) Le CHMP choisit parmi ses EM, un rapporteur et un co-rapporteur chargés d'évaluer le dossier d'AMM et de présenter un rapport d'évaluation aux autres EM 210 jours avec possibilité d'arrêt Le CHMP transmet son avis à la Commission européenne qui prend la décision. L'AMM est délivrée par la Commission européenne. La décision est contraignante pour tous les EM (mais possibilité de prévoir des spécificités nationales conformes à l'AMM relatives aux conditions de prescription et de délivrance, de prix et de remboursement L'AMM ne peut être modifiée, suspendue ou retirée que par la Commission européenne.</p>

Source : IGAS

1.3 Le format standardisé des dossiers (CTD)

[6] La demande d'AMM est examinée à partir d'un dossier en 5 parties (modules) rédigé dans un format international standardisé *Common Technical Document* (CTD), comprenant, notamment :

- Des informations administratives (dont informations sur le produit : résumé des caractéristiques principales du produit ou RCP, étiquetage, notice d'utilisation) ;
- Des données sur la qualité pharmaceutique du médicament (propriétés chimiques et/ou biologiques, procédé de fabrication et nature des contrôles réalisés) ;
- Des données précliniques (essais sur animaux) ;
- Des données cliniques. Le dossier peut être abrégé lorsqu'il s'agit d'un médicament générique ou d'un médicament « d'usage médical bien établi ». Certaines informations ne sont alors pas requises (principalement les études cliniques).

[7] Le recours à ce format est obligatoire et s'applique à toute demande d'AMM, qu'elle relève de la procédure nationale, centralisée, décentralisée ou de reconnaissance mutuelle. L'organisation générale du format CTD est décrite dans la ligne directrice ICH M4 : « Organisation du Document Technique Commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain ».

2 VOLUME DE L'ACTIVITE DES AMM A L'AGENCE

[8] L'activité des demandes d'AMM (premières demandes et modifications) pour 2016 et 2017 est résumée dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 2 : Stock des demandes d'autorisation en instance 2017 et 2018 (au 1/1 et fin d'année)

Demandes	2016		2017		Commentaires
	Entrées	Sorties	Entrées	Sorties	
AMM nationales	182	194	171	299	Les sorties ne correspondent pas forcément aux entrées (Ex : pour 1 entrée AMM il peut y avoir 3 sortants, soit 1 par dosage 5, 10 et 20 mg).
AMM MRP/DCP	345	216	590	642	Idem

Source : ANSM/DMFR/DPAI

Tableau 3 : Répartition des AMM octroyées par direction produits en 2017 (DP)

DP1 : médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles	19
DP2 : médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie	51
DP3 : médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions	34
DP4 : vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares	24
DP5 : médicaments génériques, homéopathiques, à base de plantes et des préparations	771
DMFR (direction maîtrise des flux et référentiels)	36
Total	935

Source : ANSM/DMFR/DPAI

Tableau 4 : Nombre de refus et suspensions d'autorisations

Refus ou suspensions	2016		2017	
	Entrées = flux	Refus/suspensions	Entrées	Refus/suspensions
AMM	527	6/20	761	6/17

Source : ANSM/DMFR/DPAI

3 ALLOCATION DES RESSOURCES D'EXPERTISE

[9] Au 31 octobre 2017, l'agence était dotée de 288 évaluateurs sur 760 agents relevant de la DGAO, répartis comme suit. Tous ces agents ne sont pas affectés à l'instruction des demandes AMM. Pour ceux qui le sont, aucun n'est dédié exclusivement à cette activité.

Tableau 5 : Ressources évaluateurs au 31/10/2017

56 évaluateurs vigilances (toutes vigilances confondues : pv, materio, addicto...)	3 évaluateurs contrôle qualité
49 évaluateurs clinique efficacité/sécurité ²	3 évaluateurs rupture de stocks
23 évaluateurs qualité pharmaceutique (chimique, galénique ou biologique)	2 évaluateurs contrôle de marché (stupéfiants et psychotropes)
20 évaluateurs conformité qualité pharmaceutique	2 évaluateurs erreurs médicamenteuses
19 évaluateurs coordonnateurs de projet	2 évaluateurs généraliste grossesse
17 évaluateurs précliniques dont 1 reprotoxicité	2 évaluateurs gestion du signal
15 évaluateurs publicité	2 évaluateurs surveillance
14 évaluateurs T/R (contrôle de conformité)	2 évaluateurs chargés d'étude médico-économique
11 évaluateurs réglementaires	1 évaluateur PRAC alternate et sécurisation PV
8 évaluateurs conformité qualité pharmaceutique	1 évaluateur interaction médicamenteuse
5 évaluateurs contrôle qualité des médicaments	1 évaluateur sécurisation des dispositifs médicaux
5 évaluateurs qualification des produits de santé	1 évaluateur hors produits de santé
4 évaluateurs en pharmacocinétique	1 évaluateur scientifique et réglementaire
4 évaluateurs contrôle de marché (stupéfiants et psychotropes)	1 évaluateur statisticien épidémiologie des produits de santé
4 évaluateurs information scientifique	1 évaluateur pilote processus pharmacovigilance
4 évaluateurs administrateurs de données	1 évaluateur pilotage réseau et processus MRV
3 évaluateurs sécurisation médicament	1 évaluateur pilotage réseau HémoVigilance et processus interne
3 évaluateurs sécurité virale	

Source : ANSM/DGAO

4 L'EXAMEN D'UN DOSSIER D'AMM A L'AGENCE

[10] Il est impossible de rendre compte dans un schéma unique et simplifié de l'intégralité des flux internes générés par le traitement d'une demande d'AMM³. On se contentera ici de résumer

² Dont 5 issus du pôle VASC, 5 ENDOC, 5 DM, 1 INNOVDEV, 1 PREPOM, 1 GEVAL, 3 GIROGEN, 3 GASTRO, 5 ATBVAC, 4 SYNAPS, 3 DOLORH, 1 STUP, 6 HEMATO, 3 ONCO, 3 STARC

³ La DMFR a réalisé en juillet 2015 un référentiel de la totalité des flux entrants et sortants de l'agence (ne visant donc pas uniquement les AMM) à partir des types de dossier (AMM, essais...), de sous-dossier, de produit (médicaments,

succinctement les principales étapes d'une telle demande AMM, étant précisé que l'audit portant sur la conduite de l'évaluation scientifique des dossiers d'AMM, les tests effectués se sont concentrés sur les directions produits (DP) en charge à titre principal de cette évaluation.

➤ Etape DMFR

[11] Véritable portail d'entrée unique de l'agence, la direction de la maîtrise des flux et des référentiels (DMFR) a vocation à traiter en entrées l'intégralité des demandes d'AMM déposées (toutes procédures confondues : initiale et modifications). 80% des demandes sont désormais réalisées par voie électronique sous l'influence du « *common repository* »⁴ (demandes centralisée) et du CESP (plateforme de dépôt européen hébergée en Irlande et permettant aux industriels de déposer leur dossier auprès des agences nationales sous forme de dossier électronique : demandes nationales et décentralisées). La DMFR récupère quotidiennement les dossiers, qu'elle dépose sur un espace de gestion documentaire (EURS). Les dossiers sont ensuite enregistrés dans un outil interne de traçabilité : OTES (Outils des Entrants et des Sortants). La DMFR assure la recevabilité administrative, qui peut être achevée sur certains dossiers par l'évaluateur coordinateur de projet dans les DP.

➤ Etape DSSE

[12] Le Centre de pilotage de la stratégie européenne du médicament (CPSE), au sein de la direction scientifique et de la stratégie européenne (DSSE), a procédé à une réorganisation substantielle du traitement des dossiers de demande d'AMM, applicable facultativement depuis le début de l'année 2018 en procédant à une offre de service à destination des directions produits (DP). Elle a conduit au recrutement de trois pilotes européens au sein de cette direction, placés en amont de la procédure d'AMM au sein de l'agence. Partant du constat que sur une centaine de demandes d'AMM centralisées déposées annuellement à l'EMA (112 en 2017), la France en traite dix à quinze en tant que rapporteur ou co-rapporteur (12 en 2017), ces demandes étant concentrées sur trois directions produits (DP1, DP3 et DP4), l'agence considère qu'un évaluateur en DP instruira en moyenne un dossier par an. Une partie importante de l'instruction porte sur un tronc commun, le volet technico-réglementaire de la demande, similaire d'un dossier à l'autre mais assez complexe à traiter pour un évaluateur qui ne réalise pas ce travail régulièrement. Il s'ensuit un risque de dispersion et de divergences de traitement, auxquelles l'agence a entendu mettre fin en proposant aux DP de confier cette partie non spécifique du dossier à des pilotes de la DSSE, en amont du processus d'évaluation scientifique proprement dite, pour permettre aux DP de se concentrer sur cette dernière. Il s'agit également de professionnaliser et valoriser l'activité européenne de l'agence. Le délai moyen pour réaliser toutes les évaluations requises à la réception d'une demande étant de trois mois, il incombe désormais aux trois pilotes de la DSSE (docteurs en pharmacie) d'organiser et de préparer l'évaluation factuelle du volet généraliste de la demande d'AMM (un dossier par mois en moyenne) avant de « livrer » ce dossier pré-instruit aux spécialistes des DP en charge de la partie experte scientifique. Un mode opératoire formalisé⁵ régit l'articulation entre la DSSE et les DP dans le cadre de cette offre de services.

cosmétiques...), de procédure (centralisé...) et de format (papier, électronique...). Rassemblés dans un fichier Excel, il comprend plusieurs centaines d'entrées.

⁴ Solution hébergée par le centre de données de l'agence européenne du médicament (EMA) pour le dépôt électronique des dossiers de demandes d'AMM centralisées.

⁵ Mode opératoire n° : QDSSE_PILOTAGE EU_001/Version n°01, Septembre 2017 : « Articulation entre DSSE et DP concernant le pilotage et la prestation rédactionnelle des procédures d'AMM centralisées CHMP (Co-) Rapporteur – Nouvelles demandes d'AMM et Extensions de gamme »

[13] La DSSE assure en outre la représentation européenne de la France aux différentes étapes de la procédure d'AMM centralisée, à travers la participation de ses représentants au CHMP. Celui-ci se rend des opinions sur le rapport bénéfice/risque des médicaments et se réunit à cet effet à l'EMA une fois par mois, pendant quatre jours. La France envoie deux délégués (1 titulaire, 1 suppléant)⁶.

➤ Etape DP

[14] Les directions produits (DP) sont au cœur de la procédure d'AMM puisque ce sont elles qui procèdent à l'évaluation scientifique du dossier. Cette étape est développée dans les paragraphes suivants à travers la description des tests effectués lors de l'audit.

➤ Etape commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques

[15] En pratique, la commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques est rarement consultée sur une demande d'AMM en tant que telle, *a fortiori* sur une demande centralisée, ce qui, d'une part aurait pour effet de « l'emboliser », d'autre part poserait des difficultés d'articulation de son agenda avec le calendrier et les délais à respecter pour l'instruction des demandes d'AMM⁷. Les sollicitations portent donc plutôt sur des demandes d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), de cohorte, des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) ou des demandes d'extension d'AMM. Lorsqu'elle est interrogée sur une demande AMM, elle ne l'est pas sur des questions détaillées. En revanche, elle peut être saisie sur des éléments de controverse lorsque le processus d'évaluation européen est suffisamment avancé. La commission est par ailleurs indirectement consultée à travers les ATU de cohorte lorsque celles-ci sont instruites concomitamment à une demande d'AMM centralisée.

5 LE NIVEAU DE FORMALISATION DES PROCEDURES, GUIDES ET MODES OPERATOIRES POUR L'INSTRUCTION DES DEMANDES

[16] Le tableau de gestion documentaire des processus remis à la mission par la DPAI (*cf.* PJ2) fait apparaître qu'au 5/01/2018, pour ce qui concerne le processus « autoriser les nouvelles demandes et modifications et/ou enregistrer les produits et/ou donner un avis », la grande majorité des documents relatifs aux demandes d'AMM sont « en cours » ou « à faire ». Le taux de réalisation est nettement supérieur pour les modifications d'AMM⁸.

[17] Ainsi au total, sur 26 procédures identifiées, 12 sont répertoriées « à faire », 6 sont « en cours », 1 « à vérifier » et 7 sont effectivement en application soit 27%. Les procédures en application sont notamment celles relatives aux ATU, RTU, et autorisations d'importation.

[18] S'agissant des modes opératoires, sur 40 identifiés, 24 sont « à faire », 5 sont « en cours », 4 ne comportent aucune indication et 7 sont faits, soit 17,5%.

⁶ La France participe à deux autres instances : le PRAC, en charge de toute question relative à la surveillance des risques des médicaments, quelle que soit leur procédure d'enregistrement (signaux, PSURs, plan de gestion des risques, PASS, communication...) et Le CMDh, en charge des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées et examinant toute question relative à une AMM dans deux Etats membres ou plus ; lorsqu'un désaccord entre Etats membres persiste en fin de procédure (d'AMM en procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée (MRP/DCP) ou de variation de type II), le CMDh est saisi pour tenter de trouver un consensus : si le désaccord persiste au CMDh, la procédure est portée au CHMP pour arbitrage.

⁷ La commission a été réunie 6 fois en 2016

⁸ D'autres documents existants ne sont pas pris en compte ici tels que des formulaires et fiches techniques associés à ces processus (ex : courrier d'avis favorable, formulaire de demande d'ATU, etc.)

6 L'AUDIT DE SIX DEMANDES D'AMM

6.1 Finalité du test

[19] Ce test s'inscrit dans la partie de l'audit IGAS relative aux objectifs 5 et 6 du COP : « Renforcer l'efficacité des processus d'évaluation des produits de santé innovants » et « Assurer l'évaluation des produits de santé dans les délais impartis ». Le risque inhérent correspondant identifié dans la matrice des risques est libellé comme suit : « Des médicaments mis sur le marché sont susceptibles de générer des problèmes sanitaires (la gravité et la fréquence d'un effet indésirable pour l'homme sont sous-évaluées ou l'efficacité thérapeutique est surévaluée.) ».

[20] L'objet du test, réalisé sur des dossiers de demandes d'AMM, est donc d'apprécier les mesures mises en place au sein de l'agence pour s'assurer que la profondeur de l'instruction du dossier met raisonnablement cette dernière à l'abri de dérives ou de lacunes générant un risque sanitaire. Il s'agit en particulier de vérifier les mesures de contrôle interne qui permettent de tracer et documenter les opérations qui jalonnent l'instruction.

6.2 Méthodologie

6.2.1 Sélection des dossiers

[21] L'audit a consisté à examiner, par sondage, les modalités de traitement de six dossiers de demande initiale d'AMM. Il s'agissait de tester les conditions dans lesquelles l'ANSM s'acquitte de sa tâche de production d'avis scientifiques au sein des différentes directions produits (DP) et la manière dont le risque sanitaire lié à chaque médicament était investigué et pris en compte par l'agence selon son niveau de responsabilité dans la procédure européenne (rapporteur, co-rapporteur ou destinataire).

- La sélection des dossiers audités s'est donc opérée en croisant plusieurs critères :
 - L'indication du médicament et par conséquent la direction produits (DP) concernée. Ont ainsi été retenues :
 - La direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles (DP1). Cette direction a une très grosse activité (29% des discussions et opinions rendues au CHMP en 2015, 32,7% des avis scientifiques⁹) et traite de médicaments classés au rang I des priorités dans la stratégie européenne de l'agence (cancérologie et hématologie). 38 des 76 avis européens formulés par la France en 2016 portaient sur ce domaine ;
 - La direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP3) (26,7% des discussions et opinions rendues au CHMP en 2015, 26% des avis scientifiques¹⁰);

⁹ Source : note ANSM/DSSE sur stratégie européenne de l'agence du 17 mai 2016, mise à jour en décembre 2017

¹⁰ Source : ibid

- La direction des vaccins, des médicaments antiinfectieux, en hépatogastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares (DP4), également au rang I des priorités dans la stratégie européenne de l'agence (18,1% des discussions et opinions rendues au CHMP en 2015, 18,5% des avis scientifiques¹¹).
- La procédure européenne mise en œuvre : centralisée (examinée par le CHMP) ou décentralisée (examinée par le CMDH) ;
- La position de la France dans la procédure : Etat rapporteur, co-rapporteur, Etat de référence ou destinataire.

6.2.2 Points audités

[22] Toute demande d'AMM est examinée à partir d'un dossier soumis par le demandeur dans un format standardisé CTD entièrement dématérialisé. Le dossier est composé de cinq modules comprenant :

- Module 1 : des informations administratives, en particulier les projets de RCP (résumé des caractéristiques du produit), d'étiquetage et de notice ;
- Module 2 : des informations scientifiques réparties dans 5 dossiers (un résumé global de la qualité pharmaceutique, un résumé détaillé non-clinique, un résumé détaillé clinique, un résumé non-clinique, un résumé clinique ;
- Module 3 : des informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques permettant d'apprécier la qualité du médicament ;
- Module 4 : les résultats non cliniques sur l'évaluation de la toxicité ;
- Module 5 : les résultats cliniques sur l'évaluation de la toxicité.

[23] Chaque module obéit à une nomenclature très normée et doit renseigner des rubriques précises. L'ensemble étant très volumineux, la mission a sélectionné un certain nombre de points de contrôle au sein de chaque module. Ainsi, par exemple, s'agissant du module 3 (qualité pharmaceutique du produit), ont été retenus les points particuliers suivants :

- Informations sur la fabrication (procédé, contrôles des matières) ;
- Etudes sur la stabilité (description, validation, résultats) ;
- Contrôle des excipients (spécifications et leurs justifications) ;
- Contrôle du produit fini (analyse des lots).

[24] Sur chacun de ces items, l'audit a consisté à examiner la nature des vérifications effectuées par l'agence, la profondeur des investigations conduites, les modalités de validation interne de l'évaluation effectuée, leur documentation et surtout leur traçabilité à toutes les étapes. Quand des procédures formalisées existaient, elles ont servi de référentiel. En leur absence, les auditeurs se sont appuyés sur les preuves existantes, de toute nature, à l'appui des déclarations des évaluateurs interrogés. Il s'agissait donc de vérifier :

- En quoi consiste la nature de l'évaluation réalisée par l'évaluateur sur chaque item retenu ;
- Comment l'évaluateur trace les investigations conduites, la collégialité et le recours à l'expertise environnante ;

¹¹ Source : ibid

- Comment s'opère le travail de supervision et de validation par l'échelon supérieur.

Tableau 6 : **Dossiers d'AMM sélectionnés en fonction de la procédure et de la position de la France dans la procédure européenne**

	France rapporteur ou Etat de référence	France co-rapporteur	France destinataire
Procédure centralisée	DP4 E 2016 Insuffisance pancréatique DP4 F 2017/2018 Association fixe antivirale	DP1 B 2017 facteur IX recombinant DP3 C 2017 Antipsychotique	DP1 A 2017 Anticancéreux
Procédure décentralisée	DP3 D 2016 ophtalmologie	Pas de dossier	Pas de dossier
Procédure de reconnaissance mutuelle	Pas de dossier	Pas de dossier	Pas de dossier

Source : Mission IGAS

6.3 Principaux constats

[25] L'audit réalisé sur les six demandes d'AMM sélectionnées a permis de réaliser un certain nombre d'observations transversales.

6.3.1 Un savoir-faire expérientiel cadré par les exigences européennes mais peu bordé, en interne, en amont et en aval de l'évaluation

[26] En règle générale, sur l'ensemble des éléments observés lors de l'audit, il existe bien un avis rédigé par les évaluateurs sur les différentes parties du dossier d'AMM. Il s'agit d'une évaluation documentaire qui s'appuie sur les pièces fournies par le laboratoire demandeur. Ce dernier, en plus de respecter la présentation relative au format CTD, doit prendre en compte les lignes directrices et les notes explicatives adoptées par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP)¹² et publiées par l'EMA. De même, les évaluateurs s'appuient, pour ce qui les concerne, sur des modèles de rapport d'évaluation et des guides d'instruction de ces rapports produits par l'agence européenne.

[27] La procédure européenne est donc très « modélisante » et structure fortement la forme des supports rendus tant par les industriels que les Etats rapporteurs et co-rapporteurs. De sorte que l'omission d'un point de contrôle lors du travail d'instruction apparaît peu probable.

[28] Plus complexe, en revanche, est l'appréciation de la profondeur de l'évaluation effectivement réalisée par les agents, faute d'une traçabilité suffisamment formalisée des travaux intermédiaires qui leur ont permis d'y parvenir, quand bien même il y a tout lieu de penser, à

¹² Le CHMP évalue les demandes relatives aux médicaments dans le cadre des procédures centralisées d'autorisation communautaire de mise sur le marché. Il pilote les évaluations initiales et les réévaluations pour modification ou extensions d'AMM ; il prend en compte les alertes issues du dispositif de vigilance européen. Il rend des avis scientifiques sur toutes les questions relatives aux médicaments à usage humain. Le CHMP peut arbitrer les cas de désaccords entre États membres en cas de procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle de mise sur le marché de médicaments impliquant plusieurs États membres.

l'examen des dossiers, que le travail réalisé est consciencieux. En effet, il n'est pas possible de considérer que le rapport d'évaluation « EST » la preuve de la démarche et que la qualité de l'instruction transparait et se déduit de la qualité des commentaires qui y figurent, sauf à confondre le résultat de l'évaluation (le rapport lui-même) et le processus qui y a conduit. Or, ce dernier étant peu documenté, et certains commentaires des rapports étant parfois succincts, voire inexistant, il n'est pas possible de porter une appréciation directe sur la manière dont les évaluateurs sont parvenus à leurs conclusions ainsi que la nature et le niveau de contrôle interne mis en place.

[29] Par ailleurs, il existe des pratiques différentes entre agents, tant sur le plan méthodologique (consultations initiées) que formel (codes rédactionnels). Ces pratiques obéissent à des règles assez largement dictées par les usages et des codes implicites à l'échelle de l'agence, d'une DP ou d'un pôle. Elles semblent globalement partagées mais conduisent néanmoins à des écarts entre dossiers qui pourraient nuire à l'homogénéité des traitements réservés aux dossiers et interrogent sur les biais d'interprétation qui pourraient en découler ou sur le risque d'omission d'un point essentiel, la sanction ultime étant reportée sur l'acuité du regard exercé ultérieurement par les autres pays.

6.3.2 Des pratiques éprouvées mais principalement tirées par l'usage et l'implicite

[30] Les rapports d'évaluation de l'agence, calés sur les guides européens, sont globalement construits et rédigés à l'identique. Chaque item d'un module du CTD donne lieu à un paragraphe qui contient :

- Une partie factuelle ;
- Suivi d'un encadré correspondant aux commentaires de l'évaluateur (« *assessor's comment* »);
- La formulation des questions qui en résultent pour le laboratoire.

[31] La partie factuelle reprend les éléments apportés par l'industriel, par exemple la liste des essais non cliniques réalisés et la manière dont ceux-ci ont été conduits. Il s'agit d'une partie purement descriptive. On observe ici des fluctuations dans les pratiques. Parfois les évaluateurs retranscrivent intégralement les informations du dossier du laboratoire via un « copié/collé » (textes, schémas, tableaux). D'autres fois ils les réécrivent complètement dans un résumé ou un tableau synthétique (par exemple lorsque les tableaux produits par l'industriel sont jugés insuffisamment clairs ou ne conviennent pas). D'autres fois encore, ils mélangent des tableaux et descriptions du laboratoire avec leurs propres productions. Ces dernières ne portent pas d'appréciation qualitative et n'ajoutent rien aux éléments fournis par l'industriel. Elles visent à faciliter la lecture et la compréhension du dossier source par les Etats non rapporteurs en rendant explicites, résumant, ou clarifiant les données qu'il contient. Toutefois, aucune indication, mention, ou signe distinctif (guillemets, italiques, locution introductive...) ne permet de distinguer ce qui relève du « copié/collé » et ce qui relève de la réécriture en propre. Il s'agit d'une cause possible de confusion qui, faute de règle explicite, conduit à ne pas clairement identifier « qui parle » et « d'où il parle ». Cette difficulté est certes atténuée par l'existence des commentaires encadrés, qui suivent la partie factuelle, et dont l'origine et la portée appréciative ne comportent aucun doute, mais crée une ambiguïté.

[32] *Préconisation : la mission préconise qu'un code rédactionnel permette d'identifier clairement dans la partie factuelle ce qui relève respectivement du rédactionnel de l'industriel et de l'agence.*

[33] Les commentaires critiques figurant dans les encadrés sont plus ou moins détaillés. Dès que l'évaluateur émet des réserves ou des objections, ils sont longuement développés et argumentés, ce qui s'explique bien puisqu'ils vont être soumis au débat européen lorsqu'ils arriveront devant le CHMP. Lorsqu'en revanche l'évaluateur est en accord avec la partie factuelle, le commentaire peut être très succinct et se résumer à une phrase (ex : « *les excipients sont conformes à la pharmacopée européenne* »). Ceci ne permet pas de comprendre la manière dont l'évaluateur est parvenu à cette conclusion mais atteste que le point a bien fait l'objet de vérifications (sans préciser lesquelles) permettant de valider les dires du laboratoire. Ceci se confirme lorsque les évaluateurs audités sont directement interrogés. Lorsqu'ils ont personnellement réalisé l'évaluation, ils sont toujours capables d'expliquer les investigations qu'ils ont conduites pour approuver les conclusions du laboratoire.

[34] Chaque fois en revanche qu'un dossier est présenté par un évaluateur autre que celui qui a directement travaillé dessus, il peine à expliciter les processus qui sous-tendent les commentaires formulés dans le rapport d'évaluation.

[35] Par ailleurs, la pratique des commentaires n'est pas systématique. Il arrive fréquemment qu'une rubrique ne contienne aucune observation, ce qui, selon les personnes interrogées, équivaut à une approbation du contenu de la rubrique. Mais ce silence ne dit rien de la nature de l'évaluation réalisée. Comme il n'existe pas dans les DP de check-lists des points vérifiés, ces différences de pratique créent un *a contrario* et peuvent laisser penser qu'aucun contrôle n'a été réalisé sur les points muets. En tout état de cause, rien ne permet de vérifier et d'affirmer qu'il l'a été. Il s'ensuit que l'historicité d'un dossier repose sur la mémoire et les archives personnelles des experts qui les ont personnellement instruits. En corolaire, se pose la question de la préservation de cette mémoire lorsque les agents changent d'affectation, s'absentent, voire quittent l'agence. Ce point apparaît comme une fragilité.

[36] *Préconisation : La mission recommande que chaque item ou groupe d'items fasse l'objet d'un commentaire explicite, aussi court fût-il, pour attester l'existence de leur examen.*

6.3.3 Des modes opératoires peu formalisés

[37] Le processus interne de traitement des demandes d'AMM auditées au sein des directions produits apparaît peu formalisé si l'on en juge par l'absence de procédures écrites, modes opératoires, check-lists susceptibles d'outiller les agents dans l'exercice de leur mission d'évaluation. Ce constat, parfaitement identifié par l'agence, est à mettre en regard du faible niveau actuel de formalisation du processus d'autorisation de mise sur le marché, comme le tableau de gestion documentaire examiné au paragraphe 5 l'atteste. Le « projet AMM » piloté par la DPAI, en cours de déploiement, devrait être de nature à y remédier

[38] L'évaluation repose ainsi beaucoup sur la pratique et l'expérience, lesquelles semblent bordées par les « *guidelines* européens ». Mais, une fois encore, ces derniers indiquent ce qu'il faut faire et comment le présenter mais pas comment le faire ni comment sécuriser le processus décisionnel interne. Il n'existe ainsi pas, en tout cas de manière formalisée, de traçabilité du « contrôle de la qualité du contrôle » opéré par les chefs de pôle superviseur. Ceux-ci ne sont pas en mesure de produire la démonstration documentée de ce sur quoi ils se sont appuyés pour considérer que la profondeur et la pertinence des opérations de vérifications effectuées par les différents évaluateurs sont suffisantes. *A fortiori* lorsque l'évaluateur a sollicité l'expertise d'autres agents, par exemple dans d'autres directions. Aucune trace (autre que le nom du ou des experts sollicités) n'apparaît ainsi dans le dossier, par exemple une note de synthèse de l'expert sur laquelle le superviseur ou l'évaluateur coordonnateur de projet (ECP) pourrait s'appuyer pour valider la qualité

du processus. Il n'existe pas non plus de dossier de l'instruction, les évaluateurs ayant indiqué à plusieurs reprises que les traces des échanges se trouvaient certainement dans des mails échangés entre évaluateurs. Tout semble ainsi se passer dans une logique de contrôle par les pairs « au fil de l'eau » (transferts de savoirs, de savoir-faire, relectures...) sans formalisation actant le passage des étapes nécessaires pour poursuivre l'instruction et transmettre un avis.

[39] Ce fonctionnement est suffisamment ancré pour que les questions sur ce type de formalisation paraissent régulièrement incongrues aux personnes interrogées qui semblent considérer comme improbable le risque de « passer à côté de quelque chose ». Le propos n'est pas d'en déduire que le travail d'évaluation n'a pas été fait mais plutôt qu'il repose d'une part sur la confiance faite à l'évaluateur, d'autre part sur l'oralité, l'informel et la connaissance approfondie que le chef de pôle semble avoir du dossier du fait du processus itératif des échanges qui se sont tenus tout au long de la démarche. Ce point apparaît pourtant d'autant plus comme une fragilité que ce dernier ne possède jamais la totalité des compétences requises pour apprécier l'ensemble des différentes parties d'un rapport d'évaluation.

6.3.4 Un moindre contrôle interne potentiellement aggravé par le régime des délégations de signature

[40] Les effets des constats qui précèdent pourraient être accentués par le régime de délégation des signatures en vigueur au sein de l'agence. En effet, les principes qui régissent les délégations de signature des directions opérationnelles ont été actés lors d'une réunion des managers du 17 décembre 2012. Ils distinguent les décisions de portée réglementaire (ou de portée générale), obligatoirement signées par le DG et les décisions non réglementaires (ou individuelles), signées par la direction générale lorsqu'elles sont défavorables ou sensibles (suspensions, refus d'AMM, RTU, etc.) mais par les directions opérationnelles lorsqu'elles sont favorables et dans le périmètre de ces directions. La direction générale doit alors seulement être régulièrement informée des décisions prises par les directions produits, métiers ou ressources. Il s'ensuit que les directeurs et leurs adjoints disposent d'une délégation de signature permanente pour les décisions d'autorisation d'AMM, voire les chefs de pôle/produit pour les décisions de renouvellement d'AMM. Il en va *a fortiori* de même pour les avis favorables rendus dans le cadre des rapports d'évaluation produits lors de toute la phase d'instruction préalable aux réunions des instances européennes (CHMP) ou aux décisions d'autorisation nationales, qui peuvent transiter sans passer par la direction générale voire le directeur opérationnel.

[41] La logique d'un tel choix dans l'attribution des délégations de signature est compréhensible. Elle tend d'une part à fluidifier les circuits de décision, d'autre part à sécuriser plus particulièrement les décisions négatives c'est-à-dire celles qui sont les plus susceptibles de faire grief et à faire l'objet d'un recours contentieux. Elle revient toutefois implicitement à privilégier le risque juridique sur le risque sanitaire puisque un avis favorable est considéré comme présentant moins de risque juridique et appelant en conséquence moins de précautions. Pour autant, une décision d'AMM favorable peut présenter un risque sanitaire important si elle s'appuie sur un rapport d'évaluation mésestimant le rapport Bénéfice / Risque du médicament. Ceci tend à renforcer la responsabilité qui pèse sur les directeurs opérationnels et devrait d'autant plus les inciter à sécuriser le processus décisionnel conduit à émettre un avis ou prendre une décision favorable.

6.3.5 Le fort tropisme européen

► Les enjeux

[42] La majeure partie du sort des demandes d'AMM se joue désormais à l'échelon européen. Le champ d'application obligatoire des AMM centralisées et le pouvoir décisionnaire de la Commission européenne (*cf.* tableau 1 paragraphe 1.2 *supra*) opèrent un déplacement évident des centres décisionnels stratégiques en faveur de l'échelon communautaire. La capacité d'expertise et d'influence d'un Etat s'avère déterminante face à la collégialité européenne. Un consensus existe manifestement à l'agence autour de ce constat. Il ne s'agit pas seulement du transfert des lieux de décision et des stratégies d'influence et d'alliance qu'il convient en conséquence de savoir mener pour faire valoir son point de vue. Il s'agit aussi du déplacement des lieux et niveaux de confrontation de l'expertise. Ainsi, de nombreux interlocuteurs considèrent que la qualité de l'évaluation réalisée par l'échelon national est garantie par l'émulation résultant de la perspective de l'appréciation qui sera portée le moment venu sur cette évaluation par les autres Etats membres. Cette confrontation est tout d'abord celle des commentaires respectifs des deux pays rapporteur et co-rapporteur entre eux, puis de leur position commune avec celle du *peer reviewer*¹³, puis avec celle des autres pays, dits destinataires, au sein du CHMP.

[43] L'expérience montre en effet que, même lorsqu'il est seulement destinataire, un pays peut emporter un renversement de l'avis au CHMP s'il dispose d'arguments scientifiques robustes, ce qui tend à renforcer l'exigence de qualité des commentaires portés sur des demandes d'AMM revêtant un risque sanitaire aux yeux de la France¹⁴. In fine, s'il n'a pu emporter la décision, un pays peut encore recourir à la voie du « *minority statement* ». Cette procédure qui formalise les motifs de désaccord d'un pays, motifs qui seront joints à la décision, ne permet pas de contrecarrer la décision européenne d'AMM mais permet, par exemple, aux autres autorités nationales de régulation (HAS notamment en France) d'en tenir compte dans leurs propres décisions (prix, conditions de prescription, de remboursement...). Enfin, lorsqu'un Etat veut retirer un médicament de son marché, il peut procéder uniquement, à titre conservatoire, à une suspension temporaire. A terme, un retrait passe nécessairement par une demande de révision de la part de l'EMA.

[44] La question se pose également de savoir s'il existe des divergences d'appréciation entre Etats membres sur la notion de bénéfique/risques (BR). Sur le plan juridique, une lecture littérale des dispositions communautaires devrait conduire à procéder à une analyse du « BR absolu » c'est-à-dire sans considération des bénéfices supplémentaires du nouveau médicament comparé à ceux qui sont déjà sur le marché pour les mêmes indications. Il apparaît que si les Etats Unis raisonnent effectivement de la sorte, la pratique européenne repose en réalité sur une approche par le « BR relatif », consistant à ne pas attribuer d'AMM pour un médicament qui ferait « moins bien que l'existant ». Elle s'appuierait pour ce faire sur la « guideline non infériorité de l'EMA ». La revue Prescrire, pour sa part, nuance cette appréciation. Elle craint que la stratégie politique portée actuellement par l'EMA vise à accélérer les processus de délivrance des AMM, et à privilégier l'incertitude et la gestion du risque par la surveillance, au détriment d'une politique de précaution. Celle-ci devrait conduire selon ses auteurs à refuser une AMM, chaque fois qu'au vu des risques qu'il

¹³ Etat membre désigné pour relire les travaux du rapporteur et du co-rapporteur = évaluation critique par les pairs.

¹⁴ Ce fut le cas pour Esmya®, spécialité de gynécologie, dans le cadre du PRAC (suspension des initiations et surveillance de la fonction hépatique des patientes en cours de traitement suite à remontée de cas d'atteintes hépatiques graves, avec insuffisance hépatique aiguë ayant nécessité une transplantation, chez des patientes traitées) ; les Pays Bas et la Suède ont tout d'abord voté contre une suspension de mise sur le marché proposée par la France, qui s'est achevée, après que la France ait argumenté le dossier, sur un vote où seule la Suède s'est finalement opposée à la suspension. A l'inverse ; La France s'est retrouvée isolée dans le cadre de l'interdiction nationale d'une spécialité, remise en cause au niveau européen faute d'un portage suffisant du dossier au niveau communautaire (Actos®).

présente, il n'est pas fait la démonstration que le médicament apporte un plus par rapport aux spécialités déjà sur le marché.

[45] En résumé, il apparaît que les enjeux de sécurité sanitaire se dénouent de plus en plus à l'échelon européen, ce qui appelle une stratégie européenne de l'agence.

► La stratégie européenne de l'agence

[46] L'agence a adopté des axes stratégiques en vue d'une prise de *rapporteurship* au CHMP ou au comité d'évaluation du risque en matière de pharmacovigilance¹⁵ (*PRAC* en anglais¹⁶) dont elle s'efforce de ne s'écarter que sur justification d'enjeux spécifiques ou lorsque les exigences stratégiques ont été raisonnablement satisfaites. Ces axes la conduisent à candidater comme Etat rapporteur ou co-rapporteur dans les spécialités qu'elle juge prioritaires et de pondérer ses investigations sur les dossiers destinataires.

[47] Trois niveaux de priorité ont ainsi été retenus : Priorité systématique (rang I), priorité possible (rang II) et absence de priorité (rang III). Les cibles de volume d'activité dans les trois catégories sont de 70% pour les priorités systématiques, 20% pour les priorités possibles et 10% pour les non-priorités.

Tableau 7 : classement des priorités et conséquences

	Prise de position rapporteur CHMP-PRAC/RMS CMDh	Participation aux décisions (commentaires)	Recherche de partenariats internationaux
Systématique I	Toujours sauf impossibilité justifiée	Systématique et approfondie sauf si justification	Envisagée systématiquement au gré d'alliances fixes
Possible II	Possible si priorité stratégique pour l'ANSM justifiée	Revue approfondie si justification, revue allégée sinon	Envisagée au cas par cas, en cas de nécessité, sur des alliances opportunistes
Non prioritaire III	<i>A priori</i> pas de prise de position sauf en cas de justification	Envoi de commentaires seulement en cas de justification stratégique	Pas de partenariat <i>a priori</i>

Source : ANSM

[48] Les priorités retenues pour le rang I sont la cancérologie, l'hématologie (y compris les médicaments dérivés du sang et recombinants), la neurologie, les maladies infectieuses (virologie) et les vaccins. Les priorités de rang II sont l'endocrinologie, la gynécologie, les traitements de l'obésité, la pneumologie, les maladies orphelines métaboliques. Toutes les autres thématiques sont de rang III (antalgiques, cardiologie, dermatologie, diabétologie, gastro-entérologie, néphrologie, ophtalmologie, ORL, psychiatrie, radio pharmaceutiques et médicaments diagnostiques, rhumatologie, stomatologie).

[49] Ces choix résultent d'un ensemble de considérations croisant le volume d'activité de l'agence européenne dans un domaine, l'expertise, et la réputation d'excellence de la France dans le domaine considéré (vaccins), l'importance de la thématique sur le plan de la santé publique dans des aires de besoin non couvertes, l'attention médiatique et politique, la cohérence avec les plans

¹⁵ Le comité d'évaluation du risque en matière de pharmacovigilance est en charge de la gestion du risque de l'utilisation des produits médicamenteux à usage humain, ce qui inclut la détection, l'évaluation, la réduction et la communication relative aux risques d'effets indésirables. Il doit également porter une appréciation sur la conception et l'évaluation d'études post AMM et enfin les audits de pharmacovigilance des autorités compétentes.

¹⁶ En anglais « *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* »

nationaux (Plan Cancer, plan Alzheimer...), l'importance des dépenses en France, le caractère innovant du médicament.

[50] La décision de se porter rapporteur ou non ou de faire des commentaires ou pas face à un dossier entrant, est donc fonction du niveau de priorité attribué à la thématique et influencée par des facteurs positifs (poussant à intervenir plus) ou négatifs (justifiant un traitement moindre) tels que (liste non exhaustive) :

- Enjeux spécifiques de santé publique, par exemple risque tératogène (facteur +) ;
- Innovation, par exemple un premier dans la classe (+) ou un *me too* (-) ;
- Portée de la procédure ex arbitrage B/R (+) ou *repeat use*¹⁷ (-) ;
- Caractéristiques associées portant un intérêt signalé (biosimilaire (+), maladie rare (+), thérapie génique (+))
- Niveau de la confiance accordée aux autres pays concernés (-) ...

[51] L'agence peut ainsi être conduite à être Etat de référence dans une procédure de reconnaissance mutuelle d'un médicament de dermatologie malgré un niveau de priorité III, sur justification liée par exemple au profil de sécurité du médicament avec un fort enjeu de santé publique. A l'inverse, elle peut s'abstenir de commenter une procédure centralisée pour un antiviral malgré un niveau de priorité élevé si la procédure ne vise qu'à aligner le résumé des caractéristiques du produit (RCP) sur les autres médicaments de la classe dans un simple but de cohérence.

[52] La décision de s'écarter de la conduite associée *a priori* à la classification de priorité du dossier (consultation superficielle sans commentaires ou envoi de commentaires détaillés après lecture approfondie) doit faire l'objet d'une démarche coordonnée selon des process préétablis. A la date de l'audit, ces process n'étaient pas encore formalisés.

[53] En pratique toutefois, les choix européens de l'ANSM sont aussi guidés par la disponibilité des équipes administratives et scientifiques au point que la gestion de la pénurie tient le plus souvent lieu de stratégie. De fait, l'activité et la présence de l'agence au niveau européen ont été jusqu'à maintenant en décroissance : actuellement on dénombre seulement 2 dossiers annuels en tant qu'Etat de référence devant le CMDH (procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle), ce qui place l'ANSM au niveau des agences de Chypre et Malte par exemple. L'activité centralisée de l'ANSM (CHMP et PRAC) a considérablement diminué amenant l'agence au dixième rang environ, malgré un nombre de dossiers encore significatif¹⁸ (dix à quinze par an).

[54] En dernier lieu toutefois, le contexte du *Brexit* conduit l'agence, conformément aux vœux de son directeur général, à renforcer substantiellement son influence à l'échelle européenne suite à la réattribution de l'instruction de dossiers d'AMM par l'EMA aux agences des Etats membres. En acceptant de traiter 23 dossiers centralisés en 2018 (soit 9 dossiers supplémentaires par rapport aux 14 dossiers initialement prévus), l'ANSM a obtenu l'autorisation de recruter 10 ETP en CDD hors plafond, qui seront affectés au CPSE de la DSSE.

[55] *Préconisation : au regard du coût d'entrée constitué par l'investissement de l'agence dans un nombre substantiellement supérieur de demandes d'AMM, il y aura lieu, outre la pérennisation des*

¹⁷ Procédure de reconnaissance mutuelle utilisée après la fin d'une première procédure de reconnaissance mutuelle ou d'une procédure décentralisée pour la reconnaissance d'une AMM par d'autres Etats Membres pour le même médicament. Cette procédure peut être utilisée dans des Etats Membres Concernés qui n'ont pas été inclus dans la procédure initiale

¹⁸ Toutefois, l'activité de l'ANSM ne se limite pas aux seuls dossiers attribués chaque année ; il lui revient également d'assurer les évaluations et réévaluations afférentes aux dossiers pour lesquelles elle a été désignée pour l'AMM initiale les années précédentes.

ressources humaines et financières correspondantes, de stabiliser et fiabiliser l'organisation qui permettra de maintenir durablement l'effort d' instruction des dossiers.

➤ L'implication et l'influence perceptibles de la France au sein du CHMP

[56] Indépendamment des tests effectués par sondage sur 6 dossiers d'AMM, la mission d'audit a souhaité évaluer l'implication et l'influence globales de la France dans les votes finaux au sein des instances européennes, y compris dans les cas où elle était uniquement pays destinataire. Il s'agissait d'apprécier le nombre de fois où la France a participé aux décisions en produisant des commentaires ainsi que les cas où la position française n'aurait pas été conforme au vote final européen¹⁹. Il s'agissait enfin d'apprécier dans quelle mesure la place de la France en tant que rapporteur et co-rapporteur était conforme à sa stratégie européenne.

[57] La mission a ainsi observé le résultat des votes finaux émis sur l'ensemble des procédures d'AMM centralisée sur la période d'avril 2017 à mars 2018 (nouvelles demandes et variations d'AMM). A partir des données de traçabilité disponibles, elle a retenu pour chaque demande d'AMM, la position de la France (rapporteur, destinataire...), la priorité du dossier, l'avis de l'agence au CHMP, l'avis du CHMP et l'émission ou non d'un *minority statement* ²⁰ en cas d'avis contraire (cf. PJ 1).

Tableau 8 : Dossiers AMM centralisés traités en CHMP entre avril 2017 à mars 2018

Niveau Priorité	Statut Instruction ANSM			Total
	Destinataire	Rapporteur	Co-rapporteur	
Priorité 1	63	6	7	76
Priorité 2	3	1	1	5
Priorité 3	67	2	3	72
Total	133	9	11	153

Production d'un <i>Minority Statement</i> par l'ANSM				
Non	131	9	11	151
Oui	2			2
Total	133	9	11	153

Source : ANSM/DSSE ; traitement IGAS

[58] Il résulte des données recueillies que sur 153 dossiers centralisés, 96 portant sur des demandes initiales d'AMM et 47 sur des demandes d'extension d'indication, la France a été désignée rapporteur dans 9 cas (dont 4 AMM initiales) et co-rapporteur dans 11 cas (dont 8 AMM initiales). Elle était donc Etat destinataire dans les 133 autres cas (dont 84 AMM initiales). L'agence a par ailleurs obtenu le *rapporteurship* en *Peer Review* sur 8 dossiers en 2016 et 2 dossiers en 2017 (les procédures qui ont effectivement commencé et pour lesquelles la France a le *rapporteurship* sont respectivement de 4 et 6 en 2016 et 2017).

[59] Sur les 20 cas dans lesquels la position de *rapporteurship* (rapporteur ou co-rapporteur) a été attribuée par l'EMA (13% des dossiers), 13 concernaient des dossiers de priorité 1 et 5 des dossiers de priorité 3. Dans 92% des cas où la France a exprimé une opinion défavorable, le CHMP s'est prononcé dans le même sens. Dans 94% des cas où elle a exprimé un avis favorable, le CHMP s'est prononcé dans le même sens. Au total, 2 dossiers ont donné lieu, *in fine*, à l'établissement d'un

¹⁹ Ce qui revient à considérer les cas où l'AMM aurait été refusée pour des raisons de sécurité sanitaire en France si celle-ci avait été seule décideuse

²⁰ Opinion minoritaire exprimant explicitement une position contraire

minority statement de la part de la France, soit moins de 2% des cas. A noter que dans 80 cas, le représentant ANSM a voté sans avoir déposé de commentaires écrits des directions produits (75 fois favorablement, 5 fois défavorablement),

[60] L'agence respecte donc globalement ses cibles sur les plans quantitatif (nombre de dossiers rapportés en procédure centralisée) et qualitatif (peut-être à peine moins s'agissant du partage des procédures et de la répartition des priorités).

[61] Des commentaires de l'agence sont formalisés dans près de la moitié des cas et les votes du représentant français au CHMP sont, dans presque la totalité des cas, conformes à ceux adoptés par ce dernier. La mission constate en revanche l'absence de traçabilité de l'avis des directions produits dans les cas où la France est seulement destinataire et la part relativement conséquente de votes des représentants au CHMP ne s'appuyant sur aucun commentaire des directions expertes, ne serait-ce que pour acter leur accord ou leur absence d'opposition.

[62] <i>Préconisation : formaliser toutes les positions des directions produits avant la tenue du CHMP</i>
--

6.4 Principales pistes d'amélioration

[63] Au vu des constats qui précèdent, deux axes forts semblent vecteurs d'améliorations dans le processus de maîtrise interne du risque inhérent à l'instruction des demandes d'AMM. L'un en amont de l'évaluation, l'autre en aval.

6.4.1 Jalonner l'évaluation en amont

[64] Jalonner le processus d'évaluation en amont consiste à objectiver les critères à l'appui desquels décider de la nature des investigations à conduire et des consultations à mener afin d'homogénéiser les pratiques des agents et palier l'effet « évaluateur-dépendant ». Même si le résultat de l'évaluation apparaît comme un processus itératif issu d'un travail constant d'échanges verbaux et écrits (mails, réunions informelles, réunions d'équipe...) il n'existe pas de traçabilité organisée de ces derniers. Il apparaît peu probable, aux yeux des agents interrogés, qu'un rapport puisse être livré sans qu'un point essentiel ou une question levée ait fait l'objet d'un examen par un pair, un référent, un expert.

[65] Mais l'audit révèle, en l'absence de règles formalisées en la matière, des pratiques très différenciées selon les évaluateurs. La saisine d'un expert de la ligne métier pour apprécier le volet qualité pharmaceutique, du pôle de pharmaco-épidémiologie pour analyser le protocole de suivi du médicament proposé par le demandeur, de la direction de l'inspection pour vérifier le respect des bonnes pratiques de laboratoire (BPL), d'un expert extérieur, d'un groupe de travail, etc. est laissée à l'initiative de l'évaluateur. Un recours systématique à ces ressources aurait pour effet d'alourdir inutilement les processus d'instruction alors qu'il est demandé aux agents de cibler et prioriser leurs champs d'investigation à partir d'une analyse des risques. A défaut, la mission recommande l'élaboration de critères ou d'arbres de décision formalisés permettant de déterminer les cas et circonstances dans lesquels ces regards croisés sont requis, recommandés ou facultatifs (expérience de l'évaluateur, nature de la difficulté rencontrée, nouveauté du médicament, population de patients concernée...).

6.4.2 Sécuriser le processus de validation en aval

[66] Sécuriser le processus de validation en aval consiste à introduire une procédure de contrôle interne permettant au superviseur de s'assurer que, pour un livrable donné, les consultations et vérifications de toute nature requises, évoquées au 6.4.1, ont bien eu lieu. A ce jour, ces étapes ne sont pas documentées et sont difficiles à tracer en l'absence d'ordres du jour et de compte-rendu écrits des différentes réunions et échanges qui ont pu se tenir²¹. Il existe en effet une propension généralisée parmi les agents audités, à se reposer sur le regard extérieur du co-rapporteur, du *peer reviewer*, du CHMP et des autres Etats membres destinataires, pour considérer qu'ils sont, de fait, soumis à une obligation de qualité de résultat, laquelle induirait, *de facto*, l'obligation morale pour chacun d'accomplir toutes les diligences normales en interne. Si les traces du contrôle internes sont assez succinctes, ce serait donc en partie en raison de la procédure européenne elle-même, perçue comme autant de garde-fous contre les éventuelles carences du rapporteur, lequel ne manquerait pas d'être mis en difficulté par ses pairs des Etats membres s'il n'avait correctement réalisé son travail et détecté une « carence dans la production »²².

[67] Si cette conscience de la responsabilité professionnelle constitue manifestement un réel moteur de motivation pour les équipes d'évaluateurs, cette forme de contrôle qualité déléguée à l'extérieur à l'agence ne saurait tenir lieu de dispositif de contrôle interne. Il ne paraît en effet pas envisageable de laisser porter le contrôle de la qualité des livrables de l'agence sur le pari de l'appréciation qu'en feront les autres Etats. L'ANSM devait donc disposer, en interne, d'une procédure traçant les étapes de confrontations qui ont jalonné l'instruction scientifique des demandes d'AMM. Elle suggère que cette procédure ait pour effet de rendre impossible la validation d'un livrable tant que le superviseur (chef de pôle et ou directeur produit) qui la réalise ne dispose pas de toutes les assurances que ces étapes ont eu lieu.

²¹ Les preuves des échanges sont très souvent des mails, qui ne sont pas joints au rapport d'évaluation mais (*dixit*), « pourraient être retrouvés en tant que de besoin ». Cette pratique de reconstitution *a posteriori* et à la demande (en cas de contentieux ?) paraît toutefois précaire et ne pas tenir compte des mobilités internes et externes constatées, fréquentes, ou tout simplement des absences ou indisponibilités qui rendent la recherche de ces mails et donc les explications aléatoires.

²² Terminologie utilisée par l'agence dans sa cartographie des risques pour caractériser le risque prioritaire

PIECE JOINTE : VOTES AU CHMP

Tableau 9 : Votes finaux du CHMP au regard de l'avis émis par l'ANSM entre avril 2017 et mars 2018

nom médicament	AMM Initiale ou variations	ANSM destinataire ou rapporteur	date passage CHMP	Priorité EMA 1, 2 ou 3	DP en charge instruction	Position ANSM au CHMP dans le CR	Avis CHMP	minority statement
Spinraza	AMM	Dest (PT/UK)	Avr 2017	1	DP3 neuro	Pas de commentaire retrouvé	Favorable	Non
Brineura	AMM	Dest (DE/SP)	Avr. 2017	3	DP4 dermato / gastro	Pas de commentaire	Favorable	Non
Besponsa	AMM	Dest (UK/SE)	Avr. 2017	1	DP1 hémato	Commentaire favorable	Favorable	Non
Kevzara	AMM	Dest (DE/IT)	Avr. 2017	3	DP2 rhumato	Pas de commentaire	Favorable	Non
Skilarence	AMM	Dest (UK/DE)	Avr. 2017	3	DP4 dermato / gastro	Pas de commentaire	Favorable	Non
Cuprior (hybride)	AMM	Dest (IR/AT)	Avr. 2017	3	DP4 dermato /gastro	Pas de commentaire	Favorable	Non
Erelzi biosimilaire	AMM	Dest (NL/FI)	Avr. 2017	3	DP4 dermato /gastro DP2 rhumato	Pas de commentaire	Favorable	Non
Rixathon biosimilaire	AMM	Dest (DE/NL)	Avr. 2017	1	DP1 hémato	Favorable mais sans commentaire	Favorable	Non
Riximyo biosimilaire	AMM	Dest (DE/NL)	Avr. 2017	1	DP1 cancéro	Favorable mais sans commentaire	Favorable	Non
Febuxostat Mylan générique	AMM	Dest (LT)	Avr. 2017	3	DP5 Gener	Pas de commentaire	Favorable	Non
Ucedane générique	AMM	Dest (EL)	Avr. 2017	3	DP5 Gener	Pas de commentaire	Favorable	Non
Avastin	Ext indication	Dest (DK/NO)	Avr. 2017	1	DP1 cancéro	Commentaires positifs lors de l'évaluation mais non envoyés en fin de procédure pré-vote.	Favorable	Non
Celsentri	Ext indication	Dest (SE/PT)	Avr. 2017	1	DP4 virologie		Favorable	Non
Opdivo	Ext indication	Dest (SP/NL)	Avr. 2017	1	DP1 cancéro	Commentaires positifs lors de l'évaluation mais non envoyés en fin de procédure pré-vote.	Favorable	Non
Spherox	AMM	Dest (SE/)	Mai 2017	3	DP1 TC	Pas de commentaire retrouvé	Favorable	Non
Oxervate	AMM	Dest (SE/IR)	Mai 2017	3	DP4 Dermato	Pas de commentaire	Favorable	Non
Reagila	AMM	Dest (SE/FI)	Mai 2017	1	DP3 Neuro	Pas de commentaire retrouvé	Favorable	Non
Kyntheum	AMM	Dest (NL/DE)	Mai 2017	3	DP4 Dermato	Pas de commentaire	Favorable	Non
Trimbow	AMM	Dest (DE/IR)	Mai 2017	3	DP2 Cardio	Commentaires	Favorable	Non
Veltassa	AMM	Dest (UK/IR)	Mai 2017	3	DP2 Cardio	Pas de commentaire	Favorable	Non

RAPPORT IGAS N°2017-158R

Insulin lispro Sanofi biosimilaire	AMM	Dest (FI/DE)	Mai 2017	3	DP2 Diabeto	Pas de commentaire	Favorable	Non
Blitzima biosimilaire	AMM	Dest (SP/UK)	Mai 2017	1	DP1 hémato	Commentaires positifs lors de l'évaluation mais non envoyés en fin de procédure.	Favorable	Non
Tuxella biosimilaire	AMM	Dest (SP/UK)	Mai 2017	1	DP1 hémato	Commentaires positifs lors de l'évaluation mais non envoyés en fin de procédure.	Favorable	Non
Ritemvia biosimilaire	AMM	Dest (SP/UK)	Mai 2017	1	DP1 hémato	Commentaires positifs lors de l'évaluation mais non envoyés en fin de procédure.	Favorable	Non
Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Zentiva générique	AMM	Dest (CZ)	Mai 2017	3	DP5 Gener	Pas de commentaire	Favorable	Non
Adlumiz	AMM	(UK/DE)	Mai 2017	1	DP1 Onco	Pas de commentaire mais discuté avec équipe	Défavorable	Non
Human IgG1 monoclonal antibody specific for human interleukin-1 alpha XBiotech.	AMM	(NO/EL)	Mai 2017	1	DP1 cancéro	Commentaire défavorable	Défavorable	Non
Masipro	AMM	Dest (NO/SE)	Mai 2017	1	DP1 hémato	Commentaire défavorable	Défavorable	Non
Izba	Ext indication	Dest (ES/UK)	Mai 2017	3	DP3 Ophtalmo	Pas de commentaire	Favorable	Non
Komboglyze combinaison	Ext indication	Dest (NL)	Mai 2017	3	DP2 Diabeto	Pas de commentaire	Favorable	Non
Onglyza combinaison	Ext indication	Dest (NL)	Mai 2017	3	DP2 Diabeto	Pas de commentaire	Favorable	Non
Renvela pédiatrie, combinaison	Ext indication	Dest (BE)	Mai 2017	3	DP2 Cardio	Pas de commentaire	Favorable	Non
Sevelamer carbonate Zentiva pédiatrie, combinaison	Ext indication	Dest (BE)	Mai 2017	3	DP2 Cardio	Pas de commentaire	Favorable	Non
Zykadia	Ext indication	Dest (ES/NO)	Mai 2017	1	DP1 Onco	Commentaire	Favorable	Non
Isentress	Nouvelle forme	Dest (UK/FR)	Mai 2017	1	DP4 Viro	FR Co-rapp favorable	Favorable	Non
Maviret	AMM	Rapp (FR/SE)	Juin 2017	1	DP4 Viro	Rapport FR	Favorable	Non
Vosevi	AMM	Dest (SE/UK)	Juin 2017	1	DP4 Viro	Commentaire	Favorable	Non
Kisqali	AMM	Dest (SE/SP)	Juin 2017	1	DP1 Onco	Commentaire	Favorable	Non
Fotivda	AMM	Dest (PT/UK)	Juin 2017	1	DP1 Onco	Commentaire	Favorable	Non

RAPPORT IGAS N°2017-158R

Mavenclad	AMM	Dest (DK/SE)	Juin 2017	1	DP3 Neuro	Pas de commentaire mais discuté avec équipe	Favorable	Non
Imraldi biosimilaire	AMM	Dest FI/AT	Juin 2017	3	DP2 Rhumato/ DP4 Dermato	Pas de commentaire	Favorable	Non
Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Mylan	AMM	Dest (PT)	Juin 2017	3	DP5 Gener	Pas de commentaire	Favorable	Non
Nitisinone MendeliKABS	AMM	Dest (ES)	Juin 2017	3	DP5 Gener	Pas de commentaire	Favorable	Non
Faslodex	Ext indication	Dest (SE/FI)	Juin 2017	1	DP1 Onco	Commentaire	Favorable	Non
Harvoni	Ext indication Pédiatrie	Dest (SE)	Juin 2017	1	DP4 Viro	Commentaire	Favorable	Non
Kaletra	Ext indication	Rapp (FR)	Juin 2017	1	DP4 Viro	Rapport	Favorable	Non
Mimpara	Ext indication	Dest (SE/AT)	Juin 2017	3	DP2 endocrino	Pas de commentaire	Favorable	Non
Soliris	Ext indication	Dest (SP)	Juin 2017	1	DP3 Neuro	Pas de commentaire	Favorable	Non
SonoVue	Ext indication	Rapp (FR)	Juin 2017	3	DP1 Radiopharma	Rapport FR	Favorable	Non
Stivarga	Ext indication	Dest (NL)	Juin 2017	1	DP1 Onco	Commentaire	Favorable	Non
Victoza	Ext indication	Dest (NL/DK)	Juin 2017	3	DP2 Diabeto	Pas de commentaire	Favorable	Non
Verkazia	AMM	Rapp (IR/FR)	Juillet 2017	3	DP3 Ophtalmo	Rapport FR	Favorable	Non
Bavencio	AMM	Dest (SE/IT)	Juillet 2017	1	DP1 Hemato	Commentaire	Favorable	Non
Lutathera	AMM	Dest (UK/DE)	Juillet 2017	3	DP1 Radiopharma	Commentaire	Favorable	Non
Rydapt	AMM	Dest (NL/NO)	Juillet 2017	1	DP1 Hémato	Commentaire	Favorable	Non
Xermelo	AMM	Dest (DE/CZ)	Juillet 2017	3	DP1 Onco	Pas de commentaire	Favorable	Non
Dupixent	AMM	Dest (DE/IR)	Juillet 2017	3	DP4 Dermato	Pas de commentaire	Favorable	Non
Symtuza	AMM	Rapp (NL/FR)	Juillet 2017	1	DP4 Viro	Rapport FR	Favorable	Non
Tecentriq	AMM	Dest (DK/DE)	Juillet 2017	1	DP1 Onco	Commentaire	Favorable	Oui
Entecavir Accord	AMM	Dest (EL)	Juillet 2017	3	DP5 Gener	Pas de commentaire	Favorable	Non
Entecavir Mylan	AMM	Rapp (FR)	Juillet 2017	3	DP5 Gener	Rapport FR	Favorable	Non
Lacosamide Accord	AMM	Dest (NO)	Juillet 2017	3	DP5 Gener	Pas de commentaire	Favorable	Non
Fanaptum	AMM	Rapp (DK/FR)	Juillet 2017	1	DP3 Neuro	Rapport FR	Défavorable	Non
Onzeald	AMM	Dest (SE/UK)	Juillet 2017	1	DP1 Onco	Commentaire	Défavorable	Non
Bydureon	Ext indication	Dest (SE)	Juillet 2017	3	DP2 Diabeto	Pas de commentaire	Favorable	Non
Gazyvaro	Ext indication	Rapp (DK/FR)	Juillet 2017	1	DP1 Hémato	Rapport FR	Favorable	Non
Humira	Ext indication	Dest (SE)	Juillet 2017	3	DP3 Ophtalmo	Pas de commentaires	Favorable	Non

RAPPORT IGAS N°2017-158R

Keytruda	Ext indication	Dest (IT/DE)	Juillet 2017	1	DP1 Onco	Commentaires	Favorable	Non
RoActemra	Ext indication	Dest (DE/HU)	Juillet 2017	3	DP2 Cardio	Pas de commentaire	Favorable	Non
Signifor	Ext indication	Dest (SE)	Juillet 2017	3	DP2 Cardio	Pas de commentaire	Favorable	Non
Sovaldi	Ext indication	Dest (SE/ES)	Juillet 2017	1	DP1 Viro	Pas de commentaire retrouvé	Favorable	Non
Vimpat	Ext indication	Dest (SE/IT)	Juillet 2017	3	DP3 Neuro	Pas de commentaire retrouvé	Favorable	Non
Zejula	AMM	Rapp (NO/FR)	Sept 2017	1	DP1 Onco	Rapport FR	Favorable	Non
Tookad	AMM	Dest (PT/UK)	Sept 2017	1	DP1 Onco	Commentaires	Favorable	Non
Elebrato	AMM	Dest (IR/DE)	Sept 2017	3	DP2 Cardio	Discuté mais pas commenté	Favorable	Non
Ellipta	AMM	Dest (IR/DE)	Sept 2017	3	DP2 Cardio	Discuté mais pas commenté	Favorable	Non
Trelegy Ellipta	AMM	Dest (IR/DE)	Sept 2017	3	DP2 Cardio	Discuté mais pas commenté	Favorable	Non
Nyxoid	AMM	Dest (PT/LT)	Sept 2017	3	DP3 Stup	Pas de commentaire	Favorable	Non
Zubsolv	AMM	Dest (IR/CZ)	Sept 2017	3	DP3 Stup	Pas de commentaire	Favorable	Non
Tremfya	AMM	Dest (HU/IR)	Sept 2017	3	DP4 Dermato	Discuté mais pas commenté	Favorable	Non
VeraSeal	AMM	Dest (AT/PL)	Sept 2017	3	DP1 MDS	Pas de commentaire	Favorable	Non
Imatinib Teva B.V.	AMM	Dest (SP)	Sept 2017	3	DP5 Gener	Pas de commentaire	Favorable	Non
Miglustat Gen.Orph	AMM	Dest (AT)	Sept 2017	3	DP5 Gener	Pas de commentaire	Favorable	Non
Ritonavir Mylan	AMM	Dest (MT)	Sept 2017	3	DP5 Gener	Pas de commentaire	Favorable	Non
Adlumiz	AMM Appel	Dest (NL/EL)	Sept 2017	1	DP1 Onco	Pas de commentaire	Défavorable	Non
Human IgG1 monoclonal antibody specific for human interleukin-1 alpha XBiotech	AMM Appel	Rapp (FR/SP)	Sept 2017	1	DP1 Onco	Rapport FR	Défavorable	Non
Masipro	AMM Appel	Dest (NL/LT)	Sept 2017	1	DP1 Hémato	Commentaire	Défavorable	Non
Tasigna	Ext indication	Dest (DK/DE)	Sept 2017	1	DP1 Hémato	Commentaire	Favorable	Non
Firazyr	Ext indication	Dest (SE/UK)	Sept 2017	3	DP2 Cardio	Pas de commentaire	Favorable	Non
Stribild	Ext indication	Rapp (UK/FR)	Sept 2017	1	DP1 Viro	Rapport FR	Favorable	Non
Raxone	Ext indication	Dest (NO/AT)	Sept 2017	1	DP3 Neuro	Pas de commentaire	Défavorable	Non
Letermovir MSD	AMM	Dest (SE/DK)	Oct 2017	1	DP4 virologie	Favorable	Favorable	Non
Tacforius générique	AMM	Dest (AT)	Oct 2017	3	DP5	Non écrite (faible enjeu) favorable	Favorable	Non

RAPPORT IGAS N°2017-158R

Humira X/164/G	Ext pédiatrie (recommandation de doses)	Dest (SE)	Oct 2017	3	DP2 rhumato	Non écrite favorable (faible enjeu)	Favorable	Non
Oncaspar X/08	Ext (nouvelle forme pharma)	FR Rapp	Oct 2017	1	DP1 hémato	Favorable	Favorable	Non
Ocrevus	AMM	Dest (NO/IT)	Oct 2017	1	DP3 neuro	Favorable (Nb libellé de l'indication modifié sur demande FR)	Favorable	Non
Keytruda II/27	Ext indication	Dest (IT/DE)	Oct 2017	1	DP1 cancéro	Défavorable	Défavorable, seul le rapporteur était favorable	Non
Alcover	AMM (procédure d'appel après opinion négative)	Dest (DE/IT)	Oct 2017	3	DP3 neuro	Défavorable (non exprimée, déjà fait en 1ere instance)	Défavorable	Non
Faslodex II/59	Ext indication	Dest (SE)	Oct 2017	1	DP1 cancéro	Favorable mais sans commentaire (enjeu faible, harmonisation RCP)	Favorable	Non
Zytiga II/47	Ext indication	Dest (ES/UK)	Oct 2017	1	DP1 cancéro	Favorable	Favorable	Non
Hizentra II/87	Ext indication	Dest (DE)	Oct 2017	1	DP3 neuro	Commentaire non retrouvé	Favorable	Non
Bydureon II/45	Modif administration	Dest (SE)	Oct 2017	3	DP2 diabète	Pas de commentaire (faible enjeu)	Favorable	Non
Benralizumab	AMM	Dest (UK/PT)	Nov 2017	2	DP2 Pneumo	Pas de commentaire publié mais note au délégué. FR favorable	Favorable	Non
Darunavir Krka	AMM	Dest (MT)	Nov 2017	3	DP5 Gener	Pas de commentaire	Favorable	Non
Intrarosa	AMM	Rapp	Nov 2017	2	DP2 Endoc gynéco	Favorable	Favorable	Non
Bevacizumab Amgen	AMM biosimilaire	Dest (NO/UK)	Nov 2017	1	DP1 Onco	Pas de commentaire (enjeu faible)	Favorable	Non
Fanaptum	AMM (appel)	Corapp	Nov 2017	3	DP3 psy	Défavorable	Défavorable consensus	Non
Jorveza	AMM	Dest (DE/HR)	Nov 2017	3	DP4 Gastro	Pas de commentaire retrouvé	Favorable	Non
Genvoya II/26	Ext pédiatrie	Dest (UK)	Nov 2017	1	DP4 Viro	Commentaire favorable	Favorable	Non
Isentress II/64/G	Ext pédiatrie	Dest (UK)	Nov 2017	1	DP4 Viro	Commentaire non retrouvé	Favorable	Non
Lenvima II/11/G	Ext indic	Dest (BE/UK)	Nov 2017	1	DP1 Onco	Commentaire défavorable	Défavorable	Non
Nplate II/60/G	Ext pédiatrie	Dest (ES/NL)	Nov 2017	1	DP1 hémato	Commentaire favorable	Favorable	Non

RAPPORT IGAS N°2017-158R

Alofisel	AMM procédure CAT	Dest (SE/PT)	Dec 2017	3	DP4 dermato/gas tro	Commentaire négatif oral au CHMP	Favorable 26/6	Oui
Aplidin	AMM	Dest (ES/NO)	Nov 2017	1	DP1 Hémato	Commt défavorable	Défavorab le 27/5	Non
Alkindi	AMM	Dest (BE/IS)	Dec 2017	3	DP2 Endoc	Pas de commentaire	Favorable	Non
Anagrelide Mylan	AMM	Dest (EE)	Dec 2017	3	DP5 Gener	Pas de commentaire	Favorable	Non
Crysvita	AMM	Dest (SE/UK)	Dec 2017	3	DP1 Néphro	Pas de commentaire	Favorable	Non
Ozempic	AMM	Dest (NL/DK)	Dec 2017	3	DP2 diabéto	Pas de commentaire	Favorable	Non
Blincyto II/11	Ext indic	Rapp	Dec 2017	1	DP1 hémato	Opinion favorable	Favorable	Non
Taltz II/09	Ext ind	Dest (SE/UK)	Dec 2017	3	DP2rhumato	Pas de commentaire	Favorable	Non
Truvada II/135	Ext ind	Corapp	Dec 2017	1	DP4 viro	Favorable	Favorable	Non
Yervoy II/44	Ext pédiatrie	Dest (NL)	Dec 2017	1	DP1 onco	Commentaire favorable	Favorable	Non
Lamzede	AMM	Dest (NL/DE)	Jan 2018	2	DP4 Orph	Pas de commentaire retrouvé	Favorable	Non
Hemlibra	AMM	Corapp	Jan 2018	1	DP1 Hémato	Favorable	Favorable	Non
Shingrix	AMM	Dest (BE/DE)	Jan 2018	1	DP4 vaccin	Commentaire favorable au rapp	Favorable au rapp	Non
Segluromet	AMM	Dest (SE/HU)	Jan 2018	3	DP2 diabéto	Pas de commentaire	Favorable	Non
Steglaro	AMM	Dest (SE/HU)	Jan 2018	3	DP2 diabéto	Pas de commentaire	Favorable	Non
Steglujan	AMM	Dest (SE/HU)	Jan 2018	3	DP2 diabéto	Pas de commentaire	Favorable	Non
Semglee	AMM biosmilaire	Dest (DE/HU)	Jan 2018	3	DP2 diabéto	Pas de commentaire	Favorable	Non
EnCyzix	AMM	Corapp	Jan 2018	2	DP2 endoc	Opinion défavorable (OK rapp)	Défavorab le 27/5	Non
Hizentra II/87	Ext indic	Dest (DE)	Jan 2018	1	DP3 Neuro	Commentaire favorable	Favorable	Non
Relvar Ellipta et Renvoity Ellipta	Ext indic	Dest (ES)	Jan 2018	2	DP2 Pneumo	Commentaire favorable non publié adressé au délégué	Favorable	Non
Raxone II/03	Ext indic, appel	Dest (MT/AT)	Jan 2018	1	DP3 Neuro	Commentaire pas retrouvé. Nous étions négatifs en première instance	Défavorab le 24/5	Non
Amglidia	AMM	Dest (DE/HU)	Fev 2018	3	DP2 diabéto	Pas de commentaire	Favorable	Non
Mylotarg	AMM	Dest (UK/DK)	Fev 2018	1	DP1 hémato	Commentaire favorable	Favorable	Non
Alpivab	AMM	Dest (UK/NO)	Fev 2018	1	DP4 viro	Commentaire favorable	Favorable	Non
Nerlynx	AMM	Dest (UK/PT)	Fev 2018	1	DP1 cancéro	Commentaire défavorable en janvier, pas de commentaire en février	Défavorab le	Non
Sutent II/65	Ext indic	Dest (IT/DK)	Fev 2018	1	DP1 cancéro	Commentaire pas retrouvé FR a voté négatif	Défavorab le 25/5	Non

RAPPORT IGAS N°2017-158R

Bosulif II/25	Ext indic	Dest (DE)	Fev 2018	1	DP1 Hémato	Commentaire favorable au tour précédent confirmé en février	Favorable	Non
Ferracru II/10	Ext indic	Dest (ES/DE)	Fev 2018	1	DP1 Hémato	Commentaire pas retrouvé, débattu en pré-CHMP par oral FR positive	Favorable	Non
Isentress II/64/G	Ext indic	Dest (UK)	Fev 2018	1	DP4 virologie	Commentaires positifs	Favorable	Non
Kineret II/56	Ext indic	Dest (DK/PT)	Fev 2018	3	DP2 rhumato	Pas de commentaires	Favorable	Non
Lynparza X/16/G	Nouvelle forme	Rapp	Fev 2018	1	DP1 cancéro	FR rapp favorable	Favorable	Non
Xgeva II/55	Ext indication	Dest (SE/DE)	Fev 2018	3	DP2 rhumato	Pas de commentaires	Favorable	Non
Rubraca	AMM	Dest (ES/UK)	Mars 2018	1	DP1 Cancéro	Commentaire pas retrouvé, débattu en pré-CHMP par oral FR positive	Favorable	Non
Juluca	AMM	Dest (DE/NL)	Mars 2018	1	DP4 virologie	Commentaire favorable	Favorable	Non
Kanjinti	AMM biosimilaire	Dest (DE/AT)	Mars 2018	1	DP1 cancéro	FR positive au tour précédent Isolée au premier vote	Vote défavorable puis favorable après re-discussion	Non
Zessly	AMM biosimilaire	Dest (UK/NO)	Mars 2018	3	DP2 Rhumato	Pas de commentaire	Favorable	Non
Dexxience	AMM	Corapp	Mars 2018	3	DP2 cardio	Nous sommes négatifs (meneurs)	Défavorable	Non
Eladynos	AMM	Dest (DE/SE)	Mars 2018	3	DP2 rhumato	PAS DE COMMENTAIRES FR A VOTE DEFAVORABLE	Défavorable 24/7	Non
Aplidin	AMM (procédure d'appel)	Dest (SE/BE)	Mars 2018	1	DP1 Hémato	Commentaire écrit mollement favorable avec doutes mais avant le comité d'experts EU, la FR vote négatif au comité	Défavorable 24/7	Non
Cabometyx II/03	Ext indication	Dest (UK/NO)	Mars 2018	1	DP1 cancéro	FR positive	Vote favorable	Non
Repatha II/17/G	Ext indication	Dest (UK/ES)	Mars 2018	3	DP2 rhumato	Pas de commentaires	Favorable (dont FR) 26/6	Non

Source : ANSM sur demande Igas

ANNEXE 1 BIS : L'INSTRUCTION DES DEMANDES DE MODIFICATION D'AMM (VARIATIONS)

ANNEXE 1 BIS : L'INSTRUCTION DES DEMANDES DE MODIFICATION D'AMM (VARIATIONS).....	35
1 LE REGIME DES DEMANDES DE MODIFICATION D'AMM	37
1.1 La catégorisation réglementaire.....	37
1.2 Une nomenclature propre à l'agence.....	37
2 UNE VOLUME D'ACTIVITE INTENSE ET CONSTANT.....	38
2.1 Un processus mis sous contrôle.....	39
2.1.1 Une construction progressive.....	39
2.1.2 Une formalisation bien engagée des procédures.....	41
2.1.3 Une contrainte sur les ressources qui met l'organisation en tension.....	41
PIECE JOINTE : PROCEDURES ET MODES OPERATOIRES DES VARIATIONS D'AMM.....	43

1 LE REGIME DES DEMANDES DE MODIFICATION D'AMM

[68] A l'instar de toute la réglementation du médicament, la réglementation en matière de modification d'AMM (communément appelée « variation ») repose sur un cadre européen :

- Le règlement (CE) N°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008, en vigueur depuis janvier 2010 pour les procédures européennes ;
- Le règlement (UE) N°712/2012 de la Commission du 3 août 2012, entré en vigueur le 4 août 2013 pour les procédures nationales (chapitre II bis) et modifiant le règlement précité ;
- Les lignes directrices, publiées par la Commission le 16 mai 2013, relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures et à la documentation à soumettre (C (2013) 2804).

[69] Cette réglementation conduit à une catégorisation des modifications selon leur nature et leurs enjeux, laquelle détermine la procédure à laquelle est soumise la demande (de notification ou d'autorisation).

1.1 La catégorisation réglementaire

[70] Il existe trois catégories réglementaires de modification, les demandes d'extension n'étant pas assimilées à des modifications et n'étant pas soumises à la même procédure :

- **Les modifications mineures de type IA** (« *Do and Tell* ») ne requièrent pas d'autorisation préalable. La modification, déjà mise en œuvre, est soumise par le titulaire de l'AMM (dans les 12 mois suivant la mise en œuvre) et l'agence dispose de 30 jours pour accepter ou refuser. En cas de refus, le titulaire doit cesser immédiatement l'application des changements concernés. L'absence de réponse de l'ANSM vaut acceptation tacite.
- **Les modifications mineures de type IB** (« *Tell, wait and do* ») sont des modifications mineures par défaut (= ni IA, ni II, ni extension de gamme), soumises par le titulaire de l'AMM avant leur mise en œuvre. L'absence de réponse de l'ANSM vaut acceptation implicite et mise en œuvre possible.
- **Les modifications majeures de type II** (« *Tell and wait* ») sont susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament (extensions de gamme exclues). Le titulaire de l'AMM soumet la demande avant sa mise en œuvre et doit bénéficier d'une autorisation préalable de l'agence. L'absence de réponse de l'ANSM vaut refus implicite.
- **Les extensions de gamme ne sont pas des modifications** car elles renvoient à des modifications de substance actives, de dosage, de forme pharmaceutique, de voie d'administration. Elles sont donc évaluées et autorisées selon les mêmes conditions que les AMM initiales.

[71] L'annexe I du règlement liste les situations soumises à demande d'extension. L'annexe II liste les modifications de type IA et II.

1.2 Une nomenclature propre à l'agence

[72] Outre la catégorisation réglementaire sus-décrite, une nomenclature propre à l'agence a été définie. Allant de 1 à 4 (d'une variation simple aux plus complexes), elle détermine la nature du traitement des dossiers en fonction de leur classement dans l'un des 4 catégories (cf. tableau ci-

dessous). Cette catégorisation interne résulte des travaux du projet "Optimiser le processus de modifications d'AMM" visant à simplifier le processus mais aussi sécuriser toute la chaîne de traitement d'une demande de modifications d'AMM depuis sa réception à l'ANSM jusqu'à l'envoi de la décision au demandeur.

[73] Ainsi, les demandes de modifications de catégories 1 et 2 sont désormais traitées très en amont par la direction de la maîtrise des flux et des référentiels (DMFR) dès leur réception²³. L'évaluation des demandes de catégories 3 et 4 est réalisée au sein des directions produits. Les étapes de traitement sont restées identiques mais les procédures et modes opératoires ont été simplifiés. Les méthodes d'évaluation (outils & référentiels) ont été harmonisées par la direction des politiques d'autorisation et d'innovation (DPAI). L'organisation cible de l'activité est concentrée sur une équipe dédiée aux modifications d'AMM avec un profil d'évaluateur généraliste et la mise en place d'un outil informatique de suivi et de pilotage de l'activité (STD²⁴).

Tableau 10 : Catégorisation ANSM des demandes de variations d'AMM

Catégories de variation	Qualification du traitement	Périmètre
1	Très simple	Sont classées dans cette catégorie certaines modifications administratives ou techniques très simples ne nécessitant qu'un traitement a minima d'enregistrement et de notification. Modifications de type IA uniquement
2	Simple	Sont classées dans cette catégorie les modifications administratives ou techniques ne nécessitant pas d'évaluation mais une simple vérification de conformité par rapport aux critères et conditions prévus par les lignes directrices pour chacun des cas répertoriés. Modifications de type IA et certaines modifications de type IB
3	Complexe	Sont classées dans cette catégorie les modifications techniques identifiées comme complexes et nécessitant de ce fait une évaluation, soit en raison de la nature de la modification elle-même, soit en raison de la complexité des documents à vérifier et/ou évaluer. Certaines modifications de type IA et de type IB
4	Très complexe	Sont classées dans cette catégorie les modifications techniques les plus complexes nécessitant une évaluation approfondie. Toutes les modifications de type II et certaines modifications de type IB

Source : ANSM/DPAI

2 UNE VOLUME D'ACTIVITE INTENSE ET CONSTANT

[74] L'activité liée au traitement des modifications d'AMM représente un volume important et constant. Le rapport d'audit IGAS de 2014 relevait que « *L'agence fait état de difficultés récurrentes et « historiques » à traiter les variations d'AMM. Ces difficultés sont illustrées par les délais de traitement dont se plaignent les industriels et la part des dossiers de variations dans les stocks de dossiers non enregistrés identifiés par l'agence fin 2012* ». Pour mémoire, l'ANSM a découvert courant 2012 un stock de 13 800 dossiers non enregistrés dont 10 200 dossiers de variation d'AMM. Ce stock d'AMM initiales et de demandes de modifications correspondait à environ 7 mois d'activité de l'agence et un

²³ Pour mémoire, la DMFR est une direction support particulière, à la croisée de la matrice et des fonctions supports. Placée en amont de l'organisation au sein de l'agence, elle réceptionne et redistribue dans les directions produits la plupart des dossiers et flux de cette dernière.

²⁴ Application informatique désignant le « suivi transverse des dossiers »

nombre important d'autorisations rapportés aux dossiers traités annuellement par l'agence « 31 % du nombre moyen d'AMM délivrées par an, ces 6 dernières années, et 24 % du nombre moyen de variations d'AMM délivrées par an »²⁵

[75] Le recours au *Common European Submission Platform* (CESP), portail permettant la transmission de données par voie électronique aux agences de santé des États membres de l'Union européenne, la mise en place du STD, la mise en place de la direction de la qualité, des flux et des référentiels (DQFR) devenue DMFR depuis et le renforcement de l'agence avec un *task force* dédiée a finalement permis à l'agence de résorber entièrement en 2017 son stock élevé des dossiers en souffrance.

Tableau 11 : Nombre de révisions d'AMM (= modifications d'AMM)

Demandes	2016		2017		Commentaires
	Entrées	Sorties	Entrées	Sorties	
Modifications d'AMM nationales	7588	3382	4280	3037	Le différentiel entre les entrées et sorties s'explique par des dossiers en cours de traitement.
Modifications d'AMM européennes (MRP/DCP)	8094 dont 886 RMS	868	4374 dont 479 RMS	3950 dont 314 RMS	Le différentiel entre les entrées et sorties s'explique par des dossiers en cours de traitement.
Modifications d'AMM européennes notifications nationales	2156	1388	788		Traductions : Chiffres arrêtés au 30 novembre 2017
Stock			5221	5140	Le stock est comptabilisé par nb de spécialités et non par nb de demandes : l'opération 2017 a permis de résorber la totalité du stock.

Source : ANSM/DMFR/DPAI

2.1 Un processus mis sous contrôle

2.1.1 Une construction progressive

[76] Le processus de traitement des demandes de modifications d'AMM est l'un 6 des projets ultra prioritaires retenus par la direction générale dans le cadre du programme de transformation engagé par l'agence en 2015²⁶ (cf. partie 1.1.1 du rapport). Ce projet se fixait pour objectif de simplifier le traitement des demandes en s'appuyant :

- Sur la notion de risque et d'enjeux sanitaires ;
- Sur un traitement adapté et différencié du cas simple au plus complexe ;
- Sur une concentration des efforts sur la volumétrie²⁷ de demandes annuelles ;
- Sur le respect des délais ;

²⁵ Source. Rapport IGAS 2014-017R Audit d'organisation de l'ANSM

²⁶ Projet prioritaire: «Optimisation du processus de traitement des Modifications d'AMM»

²⁷ L'agence a traité 7 239 demandes de modifications en 2016

- Sur le renforcement du système d'assurance qualité (traçabilité, sécurisation des modes de traitement, harmonisation de la production collective, introduction de contrôles et audits, revue de processus).

[77] Le périmètre de ce projet concernait les AMM nationales et celles issues des procédures de reconnaissance mutuelle ou décentralisée. Il s'est déployé de façon progressive :

- A partir de mi 2015, en premier lieu, un travail d'analyse des risques associés à chaque type de variation possible a été mené, conduisant à catégoriser les variations en fonction de leur risque d'impact sanitaire faible, modéré ou majeur ;
- En février 2016, un contrôle du traitement expérimental des demandes de modifications de catégories 1 et 2 en procédure nationale, désormais confié à la DMFR, a été conduit. Ce contrôle avait pour objet de valider les quatre catégories de traitement identifiées par l'agence et de s'assurer de la qualité du traitement réalisé. Un picking des dossiers traités au cours des six derniers mois a été opéré de manière à effectuer un contrôle modulé en fonction de la criticité des dossiers (50 % de dossiers à risque majeur, 30 % à risque modéré, 20 % à risque mineur). Les contrôles ont été réalisés par 2 scientifiques de l'agence²⁸. Au terme du bilan intermédiaire transmis par l'agence, le nombre de dossiers présentant au moins une non-conformité était important : 58,8 %. Cependant la plupart des non conformités détectées étaient dites mineures, c'est-à-dire, ne remettant pas en cause la notification réalisée. Seul un petit nombre d'entre elles nécessitait de « renotifier » une décision (5,6 % en raison du processus agence et 1,3 % en raison du contenu du dossier demandeur). Ce bilan a conclu à la validation des catégories mises en place, à la nécessité d'optimiser le traitement à la DMFR et à la poursuite des contrôles pour une durée de 6 mois ;
- Début 2017, la MPCPI a réalisé l'audit du processus « Modification d'AMM » afin de vérifier l'étendue et les conditions de son application. Cet audit portait sur les modifications de catégories 1 à 4 en procédures nationales et européennes (procédures décentralisées et reconnaissance mutuelle), le processus pour les catégories 3 et 4 étant entré en vigueur depuis mai 2016. Les éléments audités concernaient l'application du processus, l'organisation mise en place, les ressources allouées au processus, son pilotage, les outils informatiques utilisés. L'audit a été mené auprès de l'ensemble des directions produits (DP1 à DP5), la DMFR et la DPAI (à l'époque « direction de l'évaluation »). Les principaux constats de l'audit ont conduit à des recommandations :
 - Stabilisation de l'organisation de la DMFR pour faire face à la montée en charge du pôle « Instruction et notification des dossiers », consécutive au traitement des variations de catégories 1 et 2 ;
 - Résorption du problème d'adéquation charges-ressources en évaluateurs généralistes au sein de la direction GENER ;
 - Identification dans les directions produits d'évaluateurs généralistes dédiés aux modifications d'AMM et montée en compétence des ECP, pour faire face à leur insuffisante autonomie, qui contraint les évaluateurs généralistes à poursuivre des tâches normalement dévolues aux ECP, au détriment d'une meilleure prise en charge des demandes de modifications d'AMM par les évaluateurs.

[78] A la date de son audit, la mission relève que l'organisation de la DMFR est stabilisée avec un pôle dédié au traitement des modifications d'AMM de catégorie 1 et 2, des essais cliniques « hors produits de santé » et à la prise en charge de la traduction des procédures de reconnaissances mutuelles et décentralisées (AMM et modifications). Ce pôle est constitué d'un chef de pôle, de 3

²⁸ Points de contrôles retenus : Quittance, statut de la spécialité, positionnement de la variation, présence de la documentation, conformité de la documentation, forme et fond de la notification adressés au demandeur par l'agence

référents et de 8 gestionnaires. Sa polyvalence est organisée de manière à pouvoir adapter les ressources à la volumétrie de dossiers à traiter. Le problème d'adéquation charges-ressources n'est pas résorbé. Enfin, afin de libérer les évaluateurs devant s'occuper du processus variations, deux sessions de formations des ECP à la recevabilité des AMM ont été réalisées début 2018. La DPAI prépare un bilan global du processus modifications AMM qu'elle présentera à la direction en juin 2018.

2.1.2 Une formalisation bien engagée des procédures

[79] De manière générale, le processus des modifications d'AMM est outillé par des procédures et modes opératoires produits par la DPAI et plus particulièrement :

- Un référentiel règlementaire décrivant les textes généraux et le calendrier applicable selon la nature de la variation, le format de dossier de demande, les règles de recevabilité, les types d'arbitrage et un questions-réponses ;
- Un tableau récapitulatif de la catégorisation des variations recensant plus de 300 types de variations possibles ;
- Une procédure décrivant le traitement des demandes (« *Prendre une décision en matière de modification d'AMM* ») comprenant les finalités de la procédure et une description par étapes de l'activité ;
- Un guide d'instruction des demandes traitant de la recevabilité, des règles de gestion (identification des évaluateurs des catégories 4, évaluation lorsque la France n'est pas Etat de référence, critères de recours aux comités régionaux de pharmacovigilance et à l'expertise externe), des règles d'enregistrement sur le réseau, de traduction et en matière de décision ;
- Une série de documents décrivant, pour chaque catégorie de modification, les modalités d'instruction de la demande (exemple : « *Demande de modification d'AMM de Catégorie 1 et 2 - Procédures Européennes-FR CMS* » cf. pièce jointe).

[80] Toutes les procédures ne sont pas encore formalisées à ce jour. Une des recommandations récurrentes de l'audit interne de l'agence en début 2017 portait sur la nécessité de rédiger et déployer la totalité des fiches techniques de modifications d'AMM de catégorie 3.

[81] A la date de son audit, la mission relève qu'aucune fiche technique supplémentaire n'a été rédigée depuis le déploiement du nouveau processus. La direction a décidé en décembre 2017 d'en limiter le nombre aux cas les plus courants et de réétudier l'utilité de mettre en place des fiches trop rarement utilisées.

2.1.3 Une contrainte sur les ressources qui met l'organisation en tension

[82] Du point de vue de la maîtrise du risque sanitaire, le transfert du traitement des modifications d'AMM des catégories 1 et 2 et des traductions à la DMFR allège la charge des évaluateurs des directions produits. Il permet à ces dernières de se recentrer sur l'évaluation scientifique des dossiers de demandes de modifications d'AMM des catégories 3 et 4.

[83] Toutefois, si l'agence a pris les mesures de nature à lui permettre d'assurer un traitement adéquat des modifications d'AMM, elle se heurte en pratique à des difficultés pour le déploiement des adaptations requises en termes d'adéquation charges/ressources et de montée en compétence de certains profils alors que l'autonomisation des agents sur leurs nouvelles fonctions est nécessairement longue et que les autres missions (demandes AMM initiales, essais cliniques...) ne tarissent pas. Il en résulte d'après l'ANSM, une mise en tension des organisations au sein des

directions (respect des délais, multiplication des sollicitations, etc.) et des arbitrages (sous-traitance des évaluations, etc.) qui, si les ressources de l'agence devaient encore se réduire, se traduiraient nécessairement à terme par une moindre capacité d'approfondissement de l'évaluation scientifique des dossiers qui le méritent.

[84] *Préconisation. La question de la charge de travail des évaluateurs AMM et modifications d'AMM, non expertisée dans le cadre du présent audit, devrait être un point d'attention pour le prochain COP.*

PIECE JOINTE : PROCEDURES ET MODES OPERATOIRES DES VARIATIONS D'AMM

Tableau 12 : Liste et statut des procédures et modes opératoires relatifs aux demandes de modification d'AMM

PROCEDURES ET MODES OPERATOIRES²⁹		
Codification	Intitulé complet	Statut du document
PDT_AUT_SOP04_MODIF_AMM_PN	Prendre une décision en matière de modification d'une AMM de médicaments en Procédure Nationale (PN)	En cours...
PDT_AUT_SOP05_MODIF_AMM_MRP	Prendre une décision en matière de modification d'une AMM de médicaments en Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP)	En cours...
PDT_AUT_SOP06_MODIF_AMM_DCP	Prendre une décision en matière de modification d'une AMM de médicaments en Procédure décentralisée (DCP)	En cours...
PDT-AVI-SOP23_AMM_MED_VARIA_PC	Donner un avis sur une demande de modification d'AMM de médicaments en Procédure Centralisée (PC)	A faire
PDT_AUT_MOP012_MODIF_AMM_CAT2_PN	Instruction des demandes de modification d'AMM - catégorie 2 - PN	En cours...
PDT_AUT_MOP013_MODIF_AMM_CAT3_PN	Instruction des demandes de modification d'AMM - catégorie 3 - PN	17/05/2016
PDT_AUT_MOP014_MODIF_AMM_CAT4_PN	Instruction des demandes de modification d'AMM - catégorie 4 - PN	17/05/2016
PDT_AUT_MOP015_MODIF_AMM_CAT1-2_FR_RMS	Instruction des demandes de modification d'AMM - catégorie 1 et 2 - FR = RMS	En cours...
PDT_AUT_MOP016_MODIF_AMM_CAT1-2_FR_CMS	Instruction des demandes de modification d'AMM - catégorie 1 et 2 - FR = CMS	En cours...
PDT_AUT_MOP017_MODIF_AMM_CAT3_FR_RMS	Instruction des demandes de modification d'AMM - catégorie 3 - FR = RMS	17/05/2016
PDT_AUT_MOP018_MODIF_AMM_CAT4_FR_RMS	Instruction des demandes de modification d'AMM - catégorie 4 - FR = RMS	17/05/2016
PDT_AUT_MOP019_MODIF_AMM_CAT3-4_FR_CMS	Instruction des demandes de modification d'AMM - catégorie 3 et 4 - FR = CMS	17/05/2016
PDT_AUT_DOC002_MODIF_AMM_PN_SYNTHESE	Tableau de synthèse de modifications d'AMM en procédure nationale	26/12/2016
PDT_AUT_DOC016_MODIF_AMM_INSTRU	Guide d'instruction des demandes de modifications d'AMM	17/05/2016
PDT_AUT_DOC017_MODIF_AMM_GUIDELINES	Référentiel réglementaire et Guidelines	17/05/2016

Source : IGAS, à partir des données ANSM/DPAI

²⁹ Ce tableau ne comprend pas les formulaires et fiches techniques d'aide à l'évaluation des demandes

ANNEXE 2 : LES RUPTURES DE STOCKS

ANNEXE 2 : LES RUPTURES DE STOCKS	45
INTRODUCTION	47
1 L'ANSM EST PARVENUE A FAIRE FACE A L'AUGMENTATION DES SIGNALEMENTS DE RUPTURES DE STOCK	48
1.1 L'évolution des déclarations de ruptures de stocks	48
1.1.1 La progression quantitative	48
1.1.2 L'évolution qualitative	49
1.2 Le traitement des signalements	50
1.2.1 Les moyens disponibles	50
1.2.2 Les modalités de traitement	51
2 LES PROGRES ATTENDUS PASSENT PAR UNE REMISE A NIVEAU DES OUTILS ET PROCEDURES POUR UNE ACTION PLUS PROACTIVE	54
2.1 Une remise à niveau des outils et procédures	54
2.1.1 Une formalisation accrue des procédures et du contrôle interne	54
2.1.2 Le développement des outils de suivi et d'analyse	58
2.2 Une action plus proactive pour réduire les risques	60
2.2.1 La mise en œuvre d'une analyse de risque	60
2.2.2 Le développement d'actions de réduction des risques	61
3 LE CAS SPECIFIQUE DES RUPTURES DE STOCK DE DISPOSITIFS MEDICAUX	62

INTRODUCTION

[85] Les difficultés d'approvisionnement en médicaments, y compris en médicaments considérés comme indispensables, se multiplient en France comme à l'étranger. Ces situations sont majoritairement liées à des difficultés au niveau de la production (matière première ou produit fini) mais plusieurs facteurs alimentent une tendance structurelle à l'augmentation des déclarations de ruptures de stocks :

- mondialisation de l'industrie pharmaceutique induisant concentration croissante, restructurations et délocalisations des sites de fabrication hors d'Europe ;
- production en « flux tendus » grâce à une optimisation des processus de fabrication alors que l'augmentation des exigences de qualité conduisent à des rejets de lots non conformes ;
- faible valorisation d'anciennes spécialités ou faible niveau de vente de médicaments qui tendent à être délaissés faute de rentabilité suffisante ;
- rationalisation des marchés publics hospitaliers (prix, effet de gamme) conduisant à une massification fragilisant les approvisionnements par réduction de l'offre (particulièrement pour les génériques peu rentables) ;
- existence de simples préconisations européennes face à la diversité des approches entre Etats membres, ne permettant pas de réponses communes et favorisant le chacun pour soi dans la gestion des ruptures.

[86] L'ANSM intervient dans la gestion de ces difficultés lorsque les médicaments concernés sont considérés comme indispensables, c'est-à-dire utilisés dans des pathologies graves et sans alternatives thérapeutiques disponibles ou bien essentiels à la prise en charge des patients concernés en France. Toutefois, étant mobilisée à partir des déclarations de ruptures transmises par les fabricants, l'agence n'intervient qu'en aval du circuit pharmaceutique pour sécuriser au mieux l'accès des patients aux médicaments ne disposant pas d'alternatives thérapeutiques : elle ne peut ni prévenir ces situations de pénurie, ni garantir la mise en œuvre de solutions alternatives satisfaisant l'ensemble des besoins identifiés.

[87] Dans ce contexte, plusieurs outils législatifs et réglementaires complémentaires ont été mis en place depuis 2012, pour confirmer la responsabilité première des laboratoires en matière d'approvisionnement et préciser le cadre d'intervention de l'ANSM³⁰. Au sein de l'agence, cette intervention repose principalement sur le pôle Défaut qualité et rupture de stocks (DQRS) de la direction de la surveillance.

³⁰ En particulier :

- définition de la rupture d'approvisionnement, en distinguant rupture dans la chaîne de distribution (à résoudre par les fabricants et distributeurs) et rupture des stocks par arrêt de production (à déclarer à l'ANSM) ;
- définition des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) dont l'interruption est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients ou de représenter une perte de chance importante ;
- élaboration par les industriels de plans de gestion de pénurie (PGP) qui, sur la base d'une analyse puis identification des risques, prévoient des mesures pour éviter les ruptures ;
- transmission par les fabricants de la liste des MITM qu'ils produisent pour les classes thérapeutiques fixée par arrêté du 27/7/2016 en précisant pour chacun d'entre eux s'ils sont couverts ou non par un PGP ;
- mise en œuvre, après accord de l'ANSM, des solutions alternatives prévues ainsi que des mesures d'accompagnement et d'information des professionnels de santé et des patients.

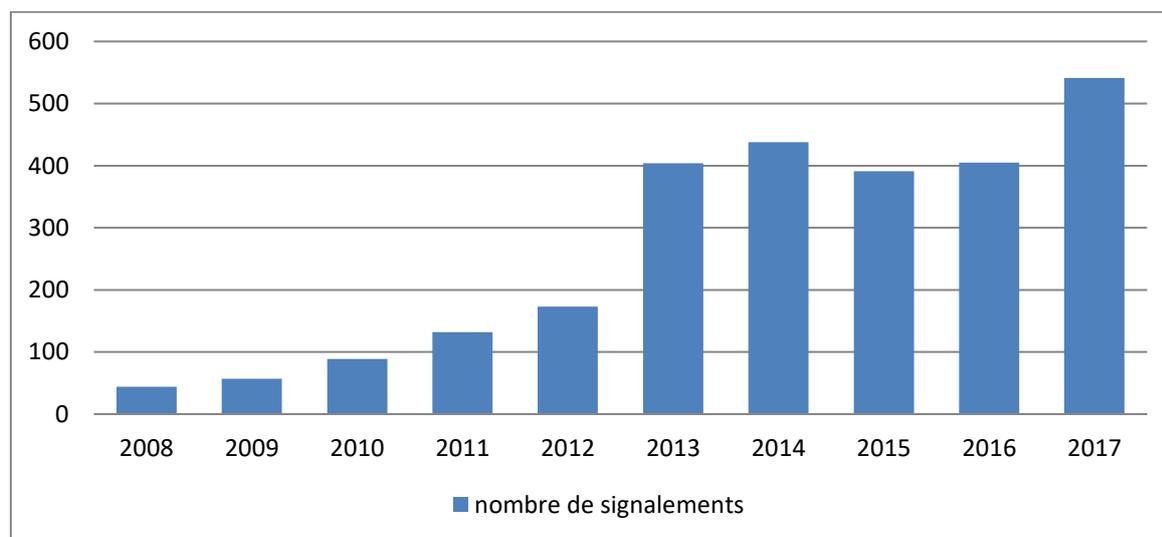
1 L'ANSM EST PARVENUE A FAIRE FACE A L'AUGMENTATION DES SIGNALEMENTS DE RUPTURES DE STOCK

1.1 L'évolution des déclarations de ruptures de stocks

1.1.1 La progression quantitative

[88] L'évolution des déclarations de rupture et risques de rupture de stocks est la suivante sur les dix dernières années.

Graphique 1 : Déclaration de rupture ou risques de rupture de stocks (2008-2017)



Source : ANSM rapports d'activité ; pour 2017, IGAS à partir du fichier de suivi DQRS au 10/4/2018

[89] L'évolution quantitative des signalements peut en partie s'expliquer par les évolutions réglementaires. Ainsi, celle de 2012 semble avoir incité les laboratoires à déclarer tous leurs incidents d'approvisionnement. Le quasi-doublement des déclarations parvenues à l'ANSM a été suivi d'une phase de stabilisation jusqu'en 2016. En précisant les obligations des fabricants et clarifiant l'intervention de l'ANSM, la loi de modernisation du système de santé de 2016 pourrait en partie expliquer la progression à 541 du nombre des signalements parvenus à l'agence en 2017³¹.

[90] Au-delà, ces données quantitatives sont d'interprétation délicate :

- elles comprennent les ruptures mais aussi, les risques de rupture (qui n'auront donc peut-être pas lieu) et les tensions d'approvisionnement (qui sont effectives mais sans interruption totale des approvisionnements) ;
- les ruptures sont comptabilisées au niveau de la présentation et non de la dénomination commune internationale (DCI) : la rupture pour une même spécialité peut de ce fait être comptabilisée plusieurs fois ;
- la rupture d'une spécialité chez un fabricant peut avoir un effet domino, créant des tensions au niveau de la DCI voire de la classe thérapeutique et générant ainsi plusieurs ruptures.

³¹ La DQRS fait état pour 2017 de 531 signalements sur la base de son fichier de suivi, dont l'exploitation est toutefois compliquée par des lacunes ou erreurs de saisie.

[91] Par ailleurs, les enjeux se concentrent sur les seules ruptures concernant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM, avec mise en jeu le pronostic vital ou perte de chance importante) à caractère indispensable, sans alternative disponible sur le marché français.

[92] Or une majorité des signalements de rupture enregistrés par l'ANSM concernent des spécialités non indispensables, du fait d'alternatives ou de reports possibles : en 2016, le fichier de suivi du pôle DQRS chargé des ruptures de stocks indique que les 2/3 des quelque 400 déclarations reçues ont été clôturés sans avoir à aller au-delà du constat du caractère non indispensable des médicaments en rupture ou risque de rupture (« clôture de type 1 ») ; cette situation se renouvelle en 2017, ce qui tend à relativiser l'impact de la progression récente du nombre des signalements sur la charge de travail du service.

1.1.2 L'évolution qualitative

[93] En cas de rupture de stocks, l'ANSM parvenait jusqu'en 2016 à trouver des solutions palliatives, même si ces solutions, parfois fragiles, pouvaient perdurer plusieurs années. La rubrique du site ANSM sur laquelle sont publiées les spécialités en rupture de stocks comportent ainsi quelques dossiers toujours en cours depuis plusieurs années³².

[94] Depuis deux ans, le pôle DQRS fait état de difficultés grandissantes voire d'impossibilité à trouver des solutions, notamment quand une usine prédominante dans l'approvisionnement mondial est touchée : l'impact concerne alors tous les pays et tous les produits de la classe, sans alternative³³.

[95] Par ailleurs, alors que sur 2013-2015, une analyse des signalements indiquait un certain équilibre entre les circuits ville/ville-hôpital/hôpital, l'exercice 2017 fait ressortir une concentration de la moitié des signalements sur le seul circuit hôpital avec des problématiques d'approvisionnement souvent lourdes à gérer (anti-infectieux systémiques, spécialités du système nerveux, antinéoplasiques et immuno-modulateurs).

[96] Ces difficultés interviennent dans un contexte d'exaspération sociale croissante face aux ruptures d'approvisionnement dont les médias se font l'écho sur un mode souvent alarmiste³⁴. Elles gèrent également une hausse de la charge de travail supportée par les hôpitaux, particulièrement dans les pharmacies à usage intérieur (PUI) : à l'AP-HP/AGEPS, une douzaine d'ETP se consacre à la gestion des ruptures d'approvisionnement ; le retour est identique de la part des ARS. Il n'y a pas de décompte de ces temps permettant de comptabiliser au niveau national les coûts liés à cette gestion des ruptures et tensions d'approvisionnement pour les mettre en balance des gains issus de la massification des marchés hospitaliers de médicaments.

³² Au 4 avril 2018, cette rubrique qui recensait 93 spécialités en rupture ou tension d'approvisionnement comportait trois dossiers datant de 5 ans ou plus : Fabrazyme (26/10/2010), Dodecavit (18/3/2013) et Semap (14/6/2013)

³³ Ainsi en est-il de l'incendie d'un site chinois produisant la substance active nécessaire à une classe d'antibiotiques

³⁴ A titre non exhaustif : « Santé : pénurie inquiétante de médicaments vitaux en France ; des patients dans l'obligation d'interrompre leur traitement » (France TV Info 28/2/2018) ; « Alerte aux pénuries de médicaments ! » (Express 30/1/2018) ; « Des centaines de médicaments vitaux en rupture de stocks » (Le Monde, 30/1/2017)

1.2 Le traitement des signalements

1.2.1 Les moyens disponibles

1.2.1.1 Le pôle Défaut qualité et rupture de stocks (DQRS)

[97] Depuis la réorganisation de la direction de la surveillance en 2017, la gestion des ruptures de stocks incombe au nouveau pôle Défaut qualité et rupture de stocks.

Tableau 13 : effectifs en fonction au pôle DQRS fin 2017

Défaut qualité	Rupture de stocks
1 Chef de pôle (vérificateur procédure traitement)	
1 Référent DQRS (application procédures)	
1 Secrétaire	
4 Evalueurs contrôle de qualité des médicaments	4 Evalueurs rupture de stocks

Source : ANSM, effectifs DGAO au 31/10/2017

[98] Les effectifs se partagent à égalité entre les deux attributions du pôle, soit 5,5 agents pour les ruptures de stocks (encadrement compris). S'il n'y a pas de polyvalence entre les évaluateurs contrôle de qualité des médicaments et ruptures de stocks, la polyvalence est totale entre les 4 évaluateurs chargés des ruptures de stocks.

[99] A défaut de fiche de poste formalisée, le modèle d'offre d'emploi pour un évaluateur rupture de stocks précise le diplôme requis (doctorat en pharmacie) et les principales activités exercées :

- réception et enregistrement des déclarations de ruptures provenant des fabricants ;
- analyse du risque lié à l'indisponibilité d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur ;
- analyse des solutions proposées par le laboratoire pharmaceutique concerné et identification des alternatives éventuelles ;
- sollicitation du laboratoire pour la mise en œuvre d'un plan d'actions permettant de pallier les difficultés ;
- détermination des modalités d'information des professionnels de santé et diffusion de ces informations sur le site Internet de l'ANSM.

[100] Les informations transmises quant aux actions de formation continue suivies par les évaluateurs ruptures de stocks concernent l'année 2017. Elles ne font pas apparaître de formations un peu spécialisées concernant l'environnement juridique, les caractéristiques ou les évolutions de la chaîne de production et distribution des médicaments comme de la gestion des approvisionnements dans les circuits ville et hôpital³⁵.

1.2.1.2 Les autres services impliqués dans la gestion des ruptures de stocks

[101] Le pôle évaluation de la direction de la surveillance peut, au titre de ses attributions sur des secteurs d'expertise rare, travailler sur les ruptures de stocks. Disposant de deux évaluateurs chargés d'études médico-économiques, son apport consiste principalement dans l'évaluation des parts de

³⁵ Soit 11 formations suivies dans l'année par les 4 évaluateurs : gestion du stress et émotions (3), impact personnel, estime et connaissance de soi (3), droit administratif, institutions européenne (2), diffusion grand public d'informations scientifiques (1), prise de note (1), anglais (1).

marché détenues par les spécialités en rupture ou risque de rupture, critère primordial pour en évaluer la gravité et les conséquences potentielles.

[102] Dans les cinq directions produits chargées des médicaments, il n'y a pas d'évaluateur dédié aux ruptures de stocks. Leurs évaluateurs sont impliqués par la DQRS pour l'appréciation du caractère indispensable du médicament en rupture, pour la recherche de solutions correctives ou palliatives et pour la détermination des modalités d'information des professionnels de santé.

[103] Enfin, une part importante de l'activité du Centre d'appui aux situations d'urgence aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (CASAR), opérationnel depuis novembre 2017 et doté de 5 agents, est consacrée aux tensions d'approvisionnement et ruptures de stocks de médicaments. Cette nouvelle structure intervient lorsque la situation d'approvisionnement devient critique et à risque élevé : impact sanitaire majeur (défaut du plan de gestion de pénurie, longs délais pour substitution,..), risque médiatique ou complexité de prise en charge (plusieurs directions impactées,..). Sur signalement d'une situation « à risque élevé » et en relai de la DQRS, le CASAR enclenche la procédure coordonnant le traitement de la situation et suit les décisions prises : mesures immédiates de réduction du risque et mesures à plus longue échéance du plan d'action.

1.2.2 Les modalités de traitement

➤ les déclarations de rupture ou risque de rupture de stocks

[104] Les signalements concernant des médicaments avec AMM sont centralisés à la DQRS et lui parviennent par mél à l'adresse rupture-stock@ansm.sante.fr, voire par courrier³⁶. Le formulaire Q25ADOC001 V01 permet de déclarer une rupture ou un risque de rupture de stocks ainsi qu'une tension d'approvisionnement (indisponibilité partielle) susceptible d'entraîner un problème de santé publique.

[105] Les signalements enregistrés à la DQRS émanent tous des laboratoires pharmaceutiques exploitants. Lorsque le signalement ne provient pas d'un exploitant, la DQRS se tourne vers le laboratoire concerné pour qu'il remplisse et lui fasse parvenir la fiche de déclaration : il n'est donc pas possible actuellement de connaître le profil des différents acteurs à l'origine des signalements, sauf à rechercher dans chacun des dossiers.

[106] Ces autres acteurs peuvent être externes (hospitaliers, pharmaciens,..) mais aussi internes à l'ANSM : c'est le cas de la direction de la communication en relais d'information en provenance d'associations de patients ou de la presse ; c'est également le cas de la direction de l'inspection qui peut informer des fermetures totales ou partielles de site de fabrication, prévues en sanction de défaut qualité (ce qui peut permettre d'amodier les sanctions lorsque des médicaments critiques sont concernés).

[107] La DQRS travaille en réaction aux signalements qui lui parviennent : l'auto-saisine n'est pas envisageable à ce stade, au regard des outils et des moyens d'analyse dont dispose actuellement le service.

➤ l'instruction du caractère indispensable du médicament

³⁶ Il n'y a pas de dispositif de télé-déclaration des laboratoires pharmaceutiques ; le projet est envisagé mais à échéance non déterminée.

[108] Le traitement des signalements de rupture de stocks repose sur la procédure Q25AORG001 V01 rédigée en mars 2014.

[109] Le signalement doit concerner un médicament enregistré en France, ce qui exclut un produit expérimental, sous ATU, une préparation hospitalière, un dispositif médical, etc. L'enregistrement conduit à la création d'un dossier affecté d'un numéro chronologique :

- sous le répertoire commun de la direction de la surveillance, G :/DSURV/05. Rupture de stocks/signalements RS, pour la création et l'archivage du dossier informatique ;
- sous un tableur Excel du service 03.RS-Pilotage, récapitulant les différentes données de la déclaration pour le suivi du traitement de la déclaration ;
- dans un dossier papier pour consigner les pièces et échanges courriels se rapportant au signalement (déclaration, évaluation,..).

[110] Après enregistrement, un tri des signalements est effectué par l'évaluateur rupture de stocks, sur la base du caractère indispensable du médicament concerné ou de la durée annoncée de la rupture. Un dossier peut faire à ce stade l'objet d'une clôture directe si le médicament n'a pas de caractère indispensable au vu des indications de l'AMM, s'il existe des alternatives thérapeutiques disponibles sur le marché ou si la durée prévue de la rupture est très limitée dans le temps (« clôture de type 1 »). Au-delà de ces conditions générales, le service ne dispose pas d'instructions plus formalisées encadrant cette première évaluation, au terme de laquelle les 2/3 des signalements enregistrés sont classés.

[111] A l'issue de ce tri, les dossiers non clôturés correspondent aux situations où le caractère indispensable est :

- soit évident, ce qui justifie un passage direct en gestion DQRS avec recherche de solutions palliatives ;
- soit douteux, ce qui amène à une interrogation des directions produits concernées pour valider ou infirmer le caractère indispensable de la spécialité.

[112] Lorsque l'interrogation de la DP ne confirme pas le caractère indispensable du médicament, le dossier est clôturé (« clôture de type 2 »). Lorsqu'il y a confirmation, le dossier est traité par la DQRS afin de rechercher avec l'industriel les solutions palliatives qui, une fois mises en œuvre, permettront de clôturer le dossier (« clôture de type 3 »).

[113] La procédure de la DQRS inclut les DP qui interviennent sur le caractère indispensable ou non de la spécialité. En pratique, les DP n'ont pas de procédure particulière cadrant leur intervention et les contours de cette consultation ne sont pas formalisés par la DQRS :

- quant aux conditions de cette consultation : les évidences justifiant d'une non consultation ne sont pas précisées (rupture de courte durée, faible part de marché de la spécialité,..)
- quant aux modalités de cette consultation : l'appréciation du caractère indispensable n'est pas encadrée par une grille formalisée (guidances ou critères explicites) et l'éventualité du recours à une expertise externe n'est pas évoquée ;
- quant aux délais de consultation : la fiche de consultation élaborée en 2014 et qui prévoyait un délai de 48 h pour proposer un délai d'évaluation n'est pas utilisée.
- La recherche de solutions alternatives ou palliatives

[114] En cas de rupture de stock d'un médicament indispensable, la DQRS procède à l'analyse des solutions proposées par le laboratoire pharmaceutique concerné puis sollicite ce dernier pour la mise en œuvre d'un plan d'actions permettant de pallier ces difficultés.

[115] La loi de modernisation de 2016 prévoit que les industriels procèdent dorénavant, pour chacun des MITM qu'ils fabriquent, à une analyse de leur cycle de production et de distribution afin d'identifier les risques et prendre, si nécessaire, des mesures de prévention pour éviter les ruptures. Ces mesures de réduction et de correction de ces risques figurent dans des plans de gestion de pénurie (PGP) qui doivent être transmis, sur demande, à l'ANSM.

[116] Pour autant qu'ils existent et soient de bonne facture, ces PGP devraient permettre à l'agence de gagner en réactivité en cas de rupture de stocks. Dans le contexte déjà évoqué de progression des signalements, ils devraient également faciliter le travail de la DQRS dans l'identification des alternatives, l'analyse puis la mise en œuvre des solutions correctives ou palliatives identifiées.

[117] Les solutions palliatives que la DQRS peut promouvoir doivent, pour les plus importantes d'entre elles, faire l'objet d'une validation par les DP.

[118] Les mesures les plus simples sont entièrement à la main de la DQRS : gestion et suivi des stocks avec constitution d'un stock de sécurité, contingentement quantitatif de la distribution avec réduction des dotations aux grossistes-répartiteurs, report vers des spécialités concurrentes avec demande aux autres titulaires d'AMM d'augmentation de la production, mise à disposition en ville des spécialités réservées aux établissements de santé et inversement. Ces solutions constituent la plupart des mesures prises par la DQRS pour remédier aux ruptures ou risques de rupture de stocks : elles représentaient ainsi 86 % des dossiers ayant fait l'objet de solutions palliatives en 2016.

[119] La procédure prévoit une intervention des DP lorsque la solution palliative doit s'apprécier au regard des bénéfices et des risques qu'elle apporte : contingentement qualitatif restreignant la prescription à certains spécialistes ou pour certains profils patients, flexibilité réglementaire passant par une accélération de la variation d'AMM ou l'augmentation de la durée de péremption, décision d'importer un médicament disponible à l'étranger qui ne dispose pas d'une AMM en France mais qui doit être conforme aux exigences nationales. Dans le cas des arrêts de commercialisation, la DP concernée doit identifier une solution alternative pérenne en parallèle de la mise en œuvre d'une solution palliative transitoire.

[120] En 2016, cette intervention des DP n'a concerné qu'une vingtaine de dossiers traités par la DQRS, essentiellement pour des mesures de contingentement qualitatif (9), d'importation (6), ou de variation d'AMM (3).

[121] Au-delà de la mention d'une intervention des DP selon le type de mesures à mettre en œuvre, la recherche de solutions palliatives ou correctives ne fait pas l'objet de procédure particulière, à la notable exception des autorisations d'importation.

[122] Depuis qu'elle a été visée le 20 février 2017, le service applique la procédure Q25AORG002 qui encadre la gestion des demandes d'autorisation d'importation pour faire face à des ruptures de stocks en France de MITM sans alternative thérapeutique.

[123] Cette procédure détaillée positionne l'importation en solution de dernier recours, précise l'intervention des DP, de la direction de la surveillance et de la DQRS dans l'identification d'une spécialité comparable à importer, définit les pièces à réunir pour vérifier la qualité pharmaceutique et la conformité du circuit pharmaceutique et prévoit les éléments de communication devant accompagner l'importation (contre-étiquette, traduction de la notice, lettre aux professionnels). Elle organise le circuit de validation des différents éléments du dossier entre DQRS, DP et DAJR puis soumet à la signature du directeur de la DP et du directeur de la surveillance le principe de l'autorisation d'importation, la décision d'octroi de l'autorisation d'importation relevant de la DQRS.

Enfin, elle confie à la DQRS et à la DP concernée le soin de réévaluer périodiquement le besoin d'importation.

➤ la communication sur les ruptures de stocks

[124] Pour les 2/3 des signalements reçus qui sont clôturés en type 1, la communication se résume à l'envoi d'une fiche d'information à la direction produits concernée.

[125] Pour les autres signalements gérés par la DQRS, la communication grand public et médias passe principalement, et en lien avec la direction de la communication, par la mise en ligne d'une information de sécurité au sein de la rubrique « Ruptures de stocks » du site internet de l'ANSM : en 2017, les ruptures de stocks de médicaments et vaccins représentaient un flux de 112 messages sur les 1054 alertes publiées sur le site ; en stock, au 4 avril 2018, cette rubrique comportait 52 ruptures et 41 tensions d'approvisionnement sur des spécialités par fabricants.

[126] Plus exceptionnellement, et toujours en lien avec la direction de la communication, des points d'information plus détaillés peuvent être consacrés à des ruptures de stocks.

[127] L'information des professionnels de santé passe par les lettres qui leur sont adressées par les laboratoires, lettres préalablement revues par le pôle DQRS, en lien si nécessaire avec les DP. Très exceptionnellement, une lettre de l'ANSM à destination des professionnels de santé peut être rédigée par la DP concernée, en lien avec la DQRS et la direction de la communication. Si nécessaire, l'information des sociétés savantes est relayée par la DP concernée.

[128] La DQRS exploite les données de son fichier de suivi Excel pour produire quelques éléments caractérisant son activité : cause des ruptures, classes thérapeutiques et formes galéniques concernées, typologie des mesures prises, actions de communication. Il n'y a pas d'indicateurs de qualité ou de performance de gestion et les données produites restent internes au service.

2 LES PROGRES ATTENDUS PASSENT PAR UNE REMISE A NIVEAU DES OUTILS ET PROCEDURES POUR UNE ACTION PLUS PROACTIVE

2.1 Une remise à niveau des outils et procédures

2.1.1 Une formalisation accrue des procédures et du contrôle interne

2.1.1.1 L'actualisation et l'enrichissement des procédures

➤ le formulaire de déclaration

[129] Elaboré en janvier 2014, le formulaire Q25ADOC001 V01 est toujours en vigueur pour déclarer « *une rupture de stock ou risque de rupture de stock de médicament dont l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle, est susceptible d'entraîner un problème de santé publique* ».

[130] Cette référence, qui vise tous les médicaments avec AMM, évoque un problème potentiel de santé publique et inclut les tensions d'approvisionnement (indisponibilité partielle), est large. Elle peut conduire des laboratoires, en cas de doute quant à l'interprétation des contours de leurs obligations déclaratives, à se protéger en sur-déclarant leurs risques de rupture. Elle pourrait ainsi expliquer, en partie, le niveau atteint par les déclarations auxquelles doit faire face l'ANSM, classées désormais sans instruction pour les 2/3 d'entre elles.

[131] *Préconisation : Il apparaît nécessaire de revoir ce formulaire pour prendre en compte les évolutions législatives et réglementaires intervenues depuis 2014 et notamment les dispositions issues de la loi de modernisation du système de santé. Cette actualisation doit permettre de recentrer les déclarations sur les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, avec mention de l'existence ou non de plans de gestion de la pénurie afférents à ces MITM ainsi que sur les ruptures de stocks du seul circuit de fabrication, à l'exclusion de celles concernant le circuit de distribution.*

[132] *Afin d'apprécier le respect des obligations déclaratives des industriels, il pourrait également être envisagé que ce formulaire conduise d'une part, à préciser si la déclaration de l'industriel est spontanée ou consécutive à un signalement d'un tiers répercuté par l'ANSM et d'autre part, à produire de premières explications en cas de déclaration postérieure à la survenue de la rupture de stocks.*

➤ les procédures de traitement des déclarations

[133] Egalement rédigée en 2014, la procédure Q25AORG001 V01 nécessite aussi une révision. Cette révision ne recouvre pas seulement une simple actualisation formelle, notamment pour intégrer les nouvelles références législatives et réglementaires.

[134] Trois sujets peuvent être évoqués :

[135] 1/ La création du CASAR n'a pas donné lieu à la production d'une procédure particulière quant aux situations à risque élevé dues aux ruptures de stocks. La DQRS a repéré de façon empirique une vingtaine de situations de ce type et rédigé des fiches qui sont désormais examinées en Comité technique produits hebdomadaire réunissant DG/CASAR/directions pour, dans quelques cas, être remontées en réunion de sécurité sanitaire à la DGS.

[136] *Préconisation Il apparaît souhaitable que, en déclinaison du Guide d'aide à la décision sur la transmission des SRE rédigé par le CASAR, la DQRS complète sa procédure de traitement pour formaliser sa détection des situations à risques élevés sur la base d'une analyse de risques structurée applicable aux signalements entrants.*

[137] 2/ Tels que prévus par la procédure, les différents de types de clôtures font l'objet d'une certaine interprétation dans leur application. Ainsi, les clôtures de type 2, applicables aux médicaments considérés comme non indispensables après avis formel de la DP concernée, ne représentent plus que 1 à 2 % des clôtures. En contrepoint, les clôtures de type 1 comprennent désormais, à hauteur de 20 à 30 %, une catégorie informelle dont le traitement comporte une demande à la DP non pas d'un avis mais d'une simple « information » sur le caractère non indispensable du produit.

[138] Une redéfinition des trois types de clôture permettrait de réduire les marges d'interprétation de la procédure, tout en intégrant les nouvelles dispositions relatives aux MITM. A titre indicatif :

- la clôture 1 pourrait viser les médicaments non MITM et les ruptures de courte durée ;
- la clôture 2 s'appliquerait aux MITM considérés comme non indispensables, soit après avis formalisé de la DP concernée, soit sur décision motivée de l'évaluateur rupture de stocks ;
- la clôture 3 concernerait les MITM indispensables, redevables de solutions correctives ou palliatives.

[139] 3/ Les éléments de procédure encadrant la consultation des DP sur le caractère indispensable du médicament en rupture de stock, sont largement restés lettre morte. La fiche d'évaluation du caractère indispensable transmise par la DQRS au chef produit de la DP concernée n'est plus utilisée et a été remplacée par des échanges de méls. Les délais de réponse qui prévoyaient

un premier retour de la DP sous 48h pour préciser le délai nécessaire à son évaluation, sont également caducs.

[140] *Préconisation Il apparaît souhaitable que la révision de la procédure de traitement s'accompagne de la mise en œuvre d'un minimum de formalisation dans l'appréciation du caractère indispensable ou non de la spécialité, en raison de l'impact sanitaire potentiel de cette appréciation comme de ses conséquences sur la charge de travail pour le service. Cette formalisation concerne en particulier :*

** les évaluateurs du pôle DQRS qui doivent disposer de guidances leur permettant d'objectiver au mieux les situations « évidentes » justifiant d'une non consultation des DP : rupture de courte durée (au plus 2 semaines ?), faible part de marché de la spécialité (inférieure à 10 %), etc.*

** les évaluateurs des DP (voire les experts externes auxquels ils ont eu recours) dont l'avis formalisé doit être motivé à partir de constats et critères suffisamment détaillés.*

➤ la recherche de solutions palliatives

[141] Comme évoqué supra, et à l'exception de la procédure relative aux importations, aucune procédure particulière ne vient encadrer et prioriser les différentes solutions palliatives mobilisables par les évaluateurs ruptures de stocks, que ces solutions soient simples et à leur main (suivi des stocks, contingentement quantitatif, report sur des spécialités concurrentes) ou plus complexes et en lien avec les DP (contingentement qualitatif, flexibilité réglementaire).

[142] La procédure Q25AORG002 applicable depuis février 2017 aux demandes d'autorisation d'importation illustre l'apport d'une formalisation accrue en termes de clarification des responsabilités respectives des différents intervenants, de définition des éléments justificatifs à réunir, d'analyse du circuit de validation des différents éléments du dossier avant la prise de décision finale.

[143] *Préconisation La DQRS pourrait étendre la formalisation mise en œuvre pour les importations, au moins pour les autres solutions complexes à mettre en œuvre comme les contingentements qualitatifs ou les flexibilités réglementaires. Pour les dossiers urgents ou relevant de situations à risques élevés, un encadrement des délais de consultation ou de validation des différents intervenants pourrait compléter cette formalisation.*

2.1.1.2 Le renforcement du contrôle interne

➤ Le contrôle de supervision

[144] Au sein du service, la polyvalence est totale puisque chaque jour, par roulement, un des quatre évaluateurs rupture de stock prend les signalements qui parviennent à la DQRS. Cet évaluateur réceptionne, enregistre et est chargé du traitement des dossiers du jour.

[145] Le chef de pôle peut toutefois amodier cette affectation automatique du travail pour tenir compte de dossiers liés à d'autres dossiers déjà attribués, pour équilibrer les charges de travail ou pour tenir compte du *turn over* et de l'arrivée de nouveaux agents. Cette amodiation fonctionne assez bien s'agissant de l'affectation de l'ensemble des dossiers mais elle est moins probante s'agissant des dossiers de type 3 les plus lourds à traiter, avec des écarts importants entre évaluateurs.

Tableau 14 : Répartition des dossiers entre évaluateurs rupture de stock en 2016

évaluateur	en ETP annuel	dossiers affectés	écart pondéré	dont dossiers type 3	écart pondéré
1	1,00	122	-2 %	43	9 %
2	1,00	123	-1 %	59	50 %
3 (arrivée)	0,50	73	+17 %	16	-19 %
4 (départ)	0,25	23	-26 %	2	-80 %
5 (arrivée)	0,75	95	+2 %	18	-39 %
	3,50	436	0 %	138	0 %

Note : écart par rapport à une affectation égale des dossiers entre évaluateurs *prorata temporis*

Source : DQRS, fichier de suivi 03.RS Pilotage 2016

[146] Une fois les dossiers attribués, les évaluateurs gèrent leur portefeuille sans que des contrôles formalisés interviennent. Il n'y a pas d'autocontrôle prévu (check-list dans le dossier, contrôles bloquants dans le suivi informatique,..) et les évaluateurs ne procèdent pas au moins périodiquement à des contrôles mutuels permettant un regard croisé sur le traitement des dossiers.

[147] Le dispositif de supervision n'est pas davantage formalisé, à l'exception notable des rares décisions d'autorisation d'importation (*cf. supra*). La validation du chef de pôle DQRS ou de son adjoint est essentiellement orale : au vu des 17 dossiers examinés par la mission d'audit, celle-ci n'est pas matérialisée, sous forme de visa ou parapheur, aux différentes étapes du traitement d'un dossier (appréciation du caractère indispensable, demandes d'informations complémentaires, propositions d'actions palliatives et de communication, clôture du dossier).

[148] Le fonctionnement du service repose sur une réunion journalière qui permet à chaque évaluateur d'évoquer l'avancement et de discuter des difficultés de traitement de ses dossiers de rupture de stocks. A cette occasion, le chef de pôle porte un regard informel sur le bien-fondé des décisions prises sans consultation des DP et sur la pertinence des solutions envisagées pour pallier les ruptures de médicaments indispensables.

[149] Au-delà de cette supervision informelle, il n'y a pas de regard organisé permettant de prévenir les situations où un évaluateur présume de ses compétences, de la justesse de ses analyses ou de sa capacité à faire.

➤ La traçabilité

[150] Au vu des dossiers examinés par la mission d'audit, la traçabilité apparaît globalement correctement assurée. Le dossier comporte les pièces de base (fiche de déclaration, éventuel avis ou trace d'« information » de la DP sur le caractère indispensable) ainsi que, le cas échéant, les différentes pièces relatives aux solutions retenues : proposition de l'exploitant pour le contingentement quantitatif, avis de la DP pour le contingentement qualitatif, formulaire de validation et d'autorisation pour les importations.

[151] Il comporte également la copie des méls échangés entre l'évaluateur et l'exploitant sur les demandes d'informations complémentaires et les actions palliatives à retenir. D'autres échanges internes peuvent également être imprimés (part de marché de la spécialité communiquée par le pôle économie des produits de santé, position de la DP sur la lettre d'information aux professionnels de santé, etc.)

[152] En revanche, les principales décisions font l'objet d'une simple mention dans le tableau de suivi et sont validées oralement sans trace au dossier, à l'exception des décisions d'importation³⁷. Ainsi, il n'y a pas de fiche récapitulative, même succincte, visée par le chef du pôle DQRS et justifiant des trois types de décisions de clôture de dossier : médicament non MITM, MITM non indispensable, rupture de MITM indispensable traitée ou terminée.

[153] *Préconisation En termes de traçabilité comme de supervision, il pourrait être envisagé de formaliser les décisions de clôture de type 1, 2 ou 3 au moyen d'une brève fiche récapitulative motivant la décision prise et visée par le chef de pôle.*

2.1.2 Le développement des outils de suivi et d'analyse

► La modernisation de l'outil de suivi

[154] Mis en place en 2014, le fichier Excel 03.Ruptures de stock-Pilotage qui enregistre chaque signalement et suit son traitement de la réception à la clôture constitue un outil largement perfectible, au regard de sa conception comme de sa fiabilité.

[155] Outil interne non partagé avec les DP, ce fichier enregistre seulement des informations de base sans commentaires ni pièces jointes, ce qui limite son utilisation dans le suivi des dossiers. Les pièces sont disponibles dans le répertoire commun sous G/, les échanges figurent dans les boîtes mél des évaluateurs et un dossier papier constitué de l'impression de ces différents documents est indispensable pour accéder à une vision d'ensemble du dossier³⁸. Ce dossier papier est d'autant plus nécessaire que le fichier de suivi ne renseigne pas sur la mise en œuvre des mesures correctives ou palliatives dont le suivi incombe pourtant explicitement à la DQRS aux termes de la procédure.

[156] Par ailleurs, ce fichier ne concourt qu'à la production d'un nombre limité d'indicateurs. Aucun de ces derniers ne concerne l'activité et les performances du service (particulièrement en termes de délais). Et les indicateurs produits n'éclairent que de façon assez générale les ruptures de stocks (cause des ruptures, classes thérapeutiques concernées, typologie des mesures prises), faute d'éléments permettant de cerner le respect des obligations déclaratives des exploitants, le niveau de sensibilité des signalements, la qualité des propositions de solutions aux ruptures, les délais de mise en œuvre et de clôture de l'incident, etc.

[157] Enfin, ce fichier de suivi n'est pas conçu pour constituer progressivement une base de données exploitable : ces fichiers sont archivés par strate, année après année.

[158] S'agissant de la fiabilité, l'analyse du fichier de suivi 2017 appuyée sur l'examen du contenu d'une dizaine de dossiers montrent les limites d'un outil qui ne restreint pas ses accès par évaluateur, ne trace pas les modifications intervenues et ne comporte pas d'alerte ou de contrôle bloquant. Nombre des erreurs ou lacunes relevées s'expliquent sans doute par cette latitude à se tromper de ligne de saisie ou à ne pas renseigner des données de base³⁹.

³⁷ Formulaire de validation du principe d'importation visé par direction de la surveillance et DP, octroi de l'autorisation signée par le chef du pôle DQRS

³⁸ Par exemple, la production de l'avis de la DP figure en OUI/NON dans le fichier de suivi mais son contenu figure dans le dossier papier sous forme de mél imprimé.

³⁹ 4 dossiers cumulant des clôtures de type 1 et 2 voire 1 et 3 ; dossier 022 non traité car rupture de DM mais clôturé en type 3 ; dossier 163 avec médicament non indispensable ne relevant pas d'une clôture 3 ; absence de mention de la DP compétente (dossier 293) ni de son avis (dossier 032) ; dates de rupture incohérentes ou lacunaires (par exemple dossiers 450 à 454, 483 et 484) ; dossier 210 avec absence de mention du caractère indispensable (curare).

[159] Quelques autres difficultés tiennent, dans un contexte de *turn over*, aux problèmes de tuilage entre évaluateur voire de réattribution de dossiers qui conduisent à un défaut de renseignement du fichier de suivi⁴⁰.

[160] Compte tenu de la capacité limitée du service informatique de l'ANSM à répondre aux besoins, la fourniture d'une solution applicative d'ensemble, permettant aux différents intervenants (notamment les DP) d'entrer dans le processus et de l'interroger, constitue une simple perspective. Dans l'attente, un projet plus modeste a été engagé en septembre 2017 afin de faire passer sous base Access, le suivi des déclarations de rupture de stocks.

[161] Commencant à fonctionner en avril, au moment du passage de la mission d'audit, ce nouveau système devrait permettre de notables progrès sur la base des éléments avancés par la DQRS :

- fiabilisation de la saisie des informations de suivi à partir de masques d'écran et d'accès contrôlés aux dossiers des autres évaluateurs ;
- utilisation d'un dossier dématérialisé, avec un workflow annexant les pièces du dossier (fiches, échanges mél, commentaires,..) permettant de remplir de manière chronologique les différentes étapes du dossier en accroissant la traçabilité ;
- suivi des délais de traitement des signalements (à partir d'une alerte hors délais) et de l'état d'avancement ou de réalisation des actions correctives ;
- constitution progressive d'une base de données exploitable sur les signalements de rupture de stocks avec un requêtage plus aisé.

[162] *Préconisation La mise en place de cette base Access est bienvenue et toutes les fonctionnalités attendues de ce nouvel outil doivent être mises en œuvre. Ceci devrait notamment permettre d'outiller le suivi des différents délais tant en ce qui concerne les obligations pesant sur les industriels (déclaration préalable aux ruptures, proposition puis mise en place de solutions palliatives) qu'en ce qui relève des diligences de l'ANSM (enregistrement des déclarations, instruction et consultation des DP, définition des solutions à mettre en œuvre, communication). La base de données Access devrait également soutenir le travail d'analyse que le service devrait développer.*

- L'analyse de l'activité

[163] Ce renforcement des analyses répond à des objectifs de performance internes au service mais également d'efficacité dans la communication externe.

[164] *Préconisation Au-delà de l'évolution du nombre de signalements de rupture de stocks, il apparaît souhaitable que le service renforce l'analyse des déclarations qu'il reçoit, s'agissant de leur origine, de leur délai de réception, de leur complétude mais également de leur sensibilité afin de prioriser les traitements en fonction d'analyse des risques à mettre en place (cf. infra). Les analyses devraient également porter sur la mise en œuvre des actions palliatives ou correctives, en termes de qualité des propositions de l'exploitant, de délais de mise en œuvre et de clôture de l'incident.*

[165] En termes de communication externe, la focalisation sur la seule évolution du nombre de déclaration de rupture ou risque de ruptures n'apparaît pas adaptée. Cette inadéquation n'est peut-

⁴⁰ Dossier 002 repris début 2018 mais non actualisé ; dossier 430 réattribué mais dont seul le nom de la spécialité est renseigné 4 mois après le signalement ;

être pas étrangère à la forte sensibilité sociale sur les ruptures de stocks, sensibilité qui, selon les interlocuteurs rencontrés, semble moins affecter les autres pays européens.

[166] *Préconisation Les quelques analyses d'activité que mène actuellement la DQRS à partir de son fichier de suivi (cf. supra) doivent être complétées et affinées. Surtout, celles-ci doivent accompagner la publication de l'indicateur actuel recensant le nombre de déclaration de ruptures reçues : cet indicateur apparaît trop frustré pour permettre d'apprécier l'impact sanitaire des ruptures de stocks.*

[167] Enrichie par des données d'analyse plus fines, la communication doit faire ressortir clairement que la déclaration d'une tension d'approvisionnement ou d'une rupture de stocks sur une des présentations d'une spécialité produite par un des exploitants pharmaceutiques ne signifie pas que les patients recourant à cette spécialité soient laissés sans traitement de leur pathologie. A titre indicatif, ces données d'analyse pourraient mettre en évidence que :

- la très grande majorité des déclarations porte sur des médicaments non indispensables et qui disposent d'alternatives sur le marché ;
- les difficultés subsistantes relèvent pour l'essentiel de mesures de gestion des stocks du fabricant, de contingentement quantitatif voire de report sur des spécialités concurrentes ;
- ces difficultés sont transitoires, de quelques semaines ou quelques mois, avant retour à la normale ou consolidation de la solution alternative.

2.2 Une action plus proactive pour réduire les risques

[168] La DQRS ne doit plus seulement réagir aux signalements qui lui parviennent mais doit également s'organiser pour mener une analyse des risques, anticiper les difficultés et développer une action plus proactive.

2.2.1 La mise en œuvre d'une analyse de risque

2.2.1.1 L'absence de déclaration et les déclarations tardives

[169] La première zone de risque identifiable est constituée par des ruptures de stocks dont l'ANSM n'est informée qu'après leur survenue, ce qui ne lui permet pas de réagir en temps utile pour prévenir un impact sanitaire lorsque que le produit concerné est indispensable.

[170] Dans plusieurs cas examinés par la mission (dossiers Fludarabine mais aussi Modopar, objet d'une note de l'ANSM à la ministre en novembre 2017), ce défaut de déclaration a aggravé la situation, générant des ruptures en cascades sur d'autres spécialités : c'est par le biais des déclarations des fabricants de ces autres spécialités que l'ANSM est informée du défaut de déclaration du fabricant à l'origine des ruptures.

[171] Les retards de déclaration existent également, au vu de la simple confrontation de la date du signalement et de la date prévisible de la rupture, dates figurant sur le formulaire de déclaration.

[172] *Préconisation Il apparaît nécessaire que le système d'information trace ces défauts et retards de déclaration : pour les retards, les dossiers où la date de déclaration est postérieure à la date prévisible de rupture doivent être fléchés ; pour les défauts de déclarations, l'origine de la déclaration doit être identifiée pour distinguer les déclarations spontanées des industriels et celles demandées par la DQRS à la suite du signalement d'un tiers (autres industriels, hospitaliers, pharmaciens, services de l'ANSM, etc.).*

[173] *Au-delà de cette identification, il paraît également nécessaire de mettre en œuvre les pouvoirs de sanctions financières dont dispose l'ANSM au titre des articles L. 5423-8 2° et L. 5471-1 III du code de la santé publique⁴¹.*

[174] Régulièrement utilisé par la direction de la surveillance dans son contrôle de la publicité, le recours à ces amendes pour non-respect de la réglementation n'a encore jamais eu lieu en matière de rupture de stocks, même s'il a été sérieusement envisagé début 2018 (dossier Fludarabine). Il devrait permettre d'assurer un plus grand respect des obligations déclaratives des industriels en sanctionnant les écarts les plus graves.

2.2.1.2 L'identification des autres situations à risques

[175] Les nouveaux outils prévus par la loi de modernisation de 2016 entrent progressivement en application : les listes des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) sont en cours de transmission et les Plans de gestion de la pénurie (PGP) se mettent en place. Ces outils sont perfectibles particulièrement pour des PGP dont l'opérationnalité est variable : certains sont davantage axés sur le préventif que sur le curatif (nécessaire pour monter des solutions correctives) ; d'autres ne comprennent pas l'analyse de risque qui les fonde (ce qui limite leur exploitation).

[176] Mais globalement, ces nouveaux outils doivent permettre à la DQRS et plus largement à la direction de la surveillance, d'identifier les situations à risques pour challenger les industriels.

[177] S'agissant des MITM, il pourrait par exemple s'agir de croiser la liste de ces médicaments avec les parts de marché, afin d'identifier les secteurs très ou trop concentrés. De même, une attention particulière pourrait être accordée à l'évolution de la production des MITM pour lesquels les industriels ont élaboré des PGP. Enfin, les MITM faisant l'objet d'une baisse de leurs prix ou de leur base de remboursement pourraient être placés sous surveillance renforcée.

[178] S'agissant des PGP, dont il est hors de portée d'engager un contrôle systématique, des analyses thématiques pourraient être développées, à l'instar de celle déjà menée sur les antibiotiques. Le concours de la direction de l'inspection pourrait également être sollicité pour que, dans le cadre de ses inspections, celle-ci s'assure que la démarche PGP est bien effectivement intégrée dans les procédures du fabricant.

2.2.2 Le développement d'actions de réduction des risques

Il convient de rappeler que l'ANSM a des marges d'action limitées pour prévenir les situations de pénurie de médicaments car elle n'intervient qu'en aval du circuit pharmaceutique pour sécuriser au mieux l'accès des patients aux médicaments ne disposant pas d'alternatives thérapeutiques. Cette situation ne lui interdit cependant pas de faire évoluer son positionnement, pour être moins dans le registre d'un pompier et contribuer davantage à réduire les risques.

Sans entrer dans un détail qui excède le cadre de cet audit, la mission peut se faire l'écho des réflexions partagées avec les interlocuteurs qu'elle a rencontrés à ce sujet.

⁴¹ Selon ces dispositions, le fait pour une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur de ne pas respecter l'obligation d'information sans délai de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture qui lui incombe, est passible de sanctions financières dont le montant ne peut excéder 30% du chiffre d'affaires du produit ou groupe de produit concernés

[179] *Pour réduire les facteurs de risques pesant sur les approvisionnements de médicaments, la contribution de l'ANSM pourrait être particulièrement opportune sur les deux points suivants :*

- l'aménagement de la massification des marchés publics hospitaliers, pour prévenir la formation de quasi-monopoles dont le retrait du marché français est difficile à gérer ;

- la promotion de la concurrence sur des secteurs trop concentrés, avec la venue sur le marché français de laboratoires produisant pour les marchés étrangers (introduction de nouvelles AMM).

3 LE CAS SPECIFIQUE DES RUPTURES DE STOCK DE DISPOSITIFS MEDICAUX

[180] La réglementation spécifique sur les ruptures de stocks de médicaments ne s'applique pas aux DM. Le problème n'est pas géré par la direction de la surveillance dans le cadre de sa surveillance du marché des DM. Il y a moins de contrainte réglementaire que pour les médicaments et, notamment pas d'obligation déclarative, ni de solution palliative pesant sur les fabricants.

[181] La gestion est donc différente et est assurée par les deux directions produit la DMDPT et la DMTCOS qui gèrent chacune les ruptures de DM, sans évaluateurs dédiés à cette tâche, ni procédure particulière (information, substitution, contingentements,..).

[182] Les signalements de rupture de DM sont peu nombreux et empruntent le canal des déclarations de vigilance (hôpitaux, matériovigilance et quasiment jamais fabricants). Ils sont pris en charge par l'ANSM quand ils posent un réel problème de continuité de soin. Comme les autres signaux ne relevant pas de la matériovigilance, ces signalements sont alors traités en dossier de contrôle du marché et n'en sont pas distingués.

[183] Ces prises en charge sont exceptionnelles. En 2017, la DMTCOS a été confrontée à des tensions d'approvisionnement portant sur des transfuseurs pour concentrés de globules rouges en Occitanie (entrée via le CORRUSS après info ARS) ainsi que sur des poches d'irrigation NaCl en 3 l. déclarée (information par un établissement de soin) ; elle a accompagné le traitement par la direction de la surveillance d'un signalement de rupture de stocks de tubulures Baxter pour un automate de préparation des mélanges de nutrition parentérale à la carte pour les hôpitaux (l'approvisionnement de cet équipement qui ne répond pas à la définition d'un DM a été rapidement rétabli). La DMDPT fait état pour ces derniers mois de deux dossiers d'importance notable et signalés au CORRUSS puis au CASAR : un capteur glycémique d'Abbott, victime de son succès après qu'il a été placé sur la liste des produits remboursés ; des consommables stériles de Smith Medicals, en expiration de marquage CE suite à un changement d'organisme notifié.

[184] De façon tout à fait inhabituelle⁴², ce dossier Smith Medicals a fait l'objet d'une information de sécurité sur le site de l'ANSM en date du 30/03/2018. En elle-même, la rupture n'était pas préoccupante car il existe des alternatives et ce n'est pas un DM vital. Mais certains marchés hospitaliers étaient exclusifs avec ce fournisseur et n'avaient pas prévu d'alternative. De surcroît, ce fournisseur n'avait prévenu que quand il était déjà en rupture le 22 mars, ce qui constituait une situation potentiellement dangereuse dans les hôpitaux. La solution a conduit à accorder une dérogation temporaire à l'obligation de marquage CE.

[185] Dans un contexte difficile pour les organismes notifiés dont la désignation est en cours de renouvellement, les ruptures de DM ont tendance à augmenter en raison de ruptures de continuité

⁴² Il n'y a eu aucune alerte pour rupture de stocks concernant un DM publiée en 2017

du marquage CE. La rédaction d'une procédure commune aux différents pôles qui gèrent les dispositifs médicaux concernés par la rupture est envisagée.

[186] Au-delà de ces situations ponctuelles, l'approvisionnement en DM peut potentiellement être affecté par des risques de plus grande ampleur : ainsi, il peut y avoir des difficultés en cas de d'évènement majeur comme un tremblement de terre en Italie qui a impacté les fabricants locaux ou pour certains dispositifs comme les stimulateurs cardiaques, dont certains composants dépendent d'un seul sous-traitant. Ce type de situation semble toutefois rare, au vu de la faible concentration du marché des DM.

[187] *Préconisation Il y a une réflexion sur la notion de DM sensibles au niveau de la matériovigilance, qui pourrait s'étendre à la nécessité de disposer d'une liste des DM à surveiller pour risque de rupture de stock, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui. Au-delà, il conviendrait de procéder à une analyse approfondie des risques sur l'approvisionnement en DM, ce qui n'a jamais été fait. Cette analyse permettrait au moins d'objectiver et de justifier le fait que l'ANSM ne prend pas en charge ce problème dépourvu à ce jour d'impact sanitaire majeur.*

ANNEXE 3 : LE CONTROLE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERET

ANNEXE 3 : LE CONTROLE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERET.....	65
1 LE CONTROLE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS EST LARGEMENT ASSURE PAR L'ANSM	68
1.1 La création d'un service de déontologie puis du déontologue de l'agence.....	68
1.1.1 Le service de déontologie de l'expertise	68
1.1.2 La désignation du déontologue de l'ANSM.....	68
1.1.3 Les responsabilités des autres directions en matière de déontologie.....	69
1.2 Un niveau très dense de contrôle des DPI mais des audits de procédures peu développés	69
1.2.1 Le niveau élevé de contrôle des DPI	70
1.2.2 Des audits de procédures aux ambitions encore modestes	73
2 UNE EVOLUTION PROGRESSIVE VERS UN PLUS GRAND CIBLAGE DES CONTROLES PEUT FOURNIR LES MOYENS D'UN RENFORCEMENT DE LA PORTEE DES DPI.....	75
2.1 Des résultats de contrôle satisfaisants mais la persistance d'anomalies	75
2.1.1 L'évolution quantitative et qualitative des anomalies	75
2.1.2 La régularisation des anomalies constatées.....	77
2.2 Un contrôle périodique plus ciblé et un développement des audits	80
2.2.1 La coexistence d'un contrôle exhaustif des DPI avec des contrôles plus ponctuels et ciblés	80
2.2.2 Davantage d'audits pour encadrer la « décentralisation » de la prévention des conflits d'intérêts.....	82
3 EXAMEN DES SUITES DES CONTROLES DE DPI REALISES FIN 2016.....	84

INTRODUCTION

[188] L'affaire Médiateur® a mis à jour les failles de l'expertise sanitaire à l'AFSSAPS en termes d'impartialité et d'indépendance. La réforme qu'avait engagée cette agence en 2005 constituait pourtant un progrès sensible : précision des règles (liens majeurs et liens mineurs), désignation de correspondants déontologie dans chaque direction, groupe référent sur l'indépendance de l'expertise pour analyser les situations complexes, information donnée aux experts via un guide spécifique, explicitation des enjeux et sensibilisation.

[189] Malgré ces évolutions, jusqu'à la crise du Médiateur®, les experts sont restés rétifs à déclarer intégralement leurs liens d'intérêts et à en assumer les conséquences en termes de participation aux travaux de l'agence. Dans les faits, lorsqu'il y avait conflit d'intérêts manifeste avec le sujet traité, l'agence ne parvenait pas à imposer aux experts de quitter les instances, l'argument le plus souvent employé étant celui de la rareté de l'expertise recherchée.

[190] Selon le rapport IGAS de janvier 2011 sur le Médiateur, les progrès réalisés en matière de déontologie n'étaient donc pas parvenus à contrebalancer « *le poids des liens d'intérêt des experts contribuant aux travaux de l'AFSSAPS* » et il convenait dès lors de faire appliquer les règles « *sans faille et sans exception* ».

[191] Ces règles ont été renforcées avec la loi du 29 décembre 2011 qui exige la transparence des liens d'intérêts des membres des commissions et des agents des organismes sanitaires : elle impose la souscription, l'actualisation et la publicité des liens d'intérêts à tous les membres des instances collégiales, des commissions, des groupes de travail et des conseils des autorités et organismes sanitaires ; elle enjoint les agents des autorités et organismes du champ de la loi, dont les missions ou la nature des fonctions le justifient, d'établir la même déclaration lors de leur prise de fonctions⁴³.

[192] Pour favoriser la transparence des liens entre les entreprises et les professionnels de santé, la loi introduit l'obligation de rendre publics les avantages en espèce ou en nature consentis aux professionnels de santé, aux associations de professionnels de santé, aux associations de patients, fondations, établissements de santé..., dès lors qu'ils dépassent un certain seuil. Une base de données publique et unique « *transparence-santé* », gérée par le ministère chargé de la santé, les met à disposition du public depuis juin 2014.

[193] La présente annexe s'articule autour de deux parties : la première partie est consacrée au dispositif de contrôle des déclarations au sein de l'agence ; la seconde partie s'attache aux évolutions envisageables des contrôles face à la persistance des anomalies. Une partie finale rapporte les résultats de l'examen des suites des contrôles réalisés fin 2016 par le service déontologie.

⁴³ Conformément à l'article L. 1451-1 du code de la santé publique, les déclarations d'intérêts des dirigeants, des personnels de direction et d'encadrement sont rendues publiques ainsi que, aux termes de la décision DG du 6 juillet 2012, celles des agents exerçant un emploi relevant des métiers de l'évaluation scientifique, technique ou réglementaire, de l'inspection, du contrôle pour le niveau cadre et des affaires juridiques

1 LE CONTROLE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS EST LARGEMENT ASSURE PAR L'ANSM

1.1 La création d'un service de déontologie puis du déontologue de l'agence

1.1.1 Le service de déontologie de l'expertise

[194] Créée en 1997, la cellule de veille déontologique a été rattachée en 2004 au service des affaires juridiques (SAJE). Le service de déontologie de l'expertise qui lui a succédé en 2012 est rattaché directement à la direction générale. Ce service est composé, outre son responsable, d'un administrateur juriste et d'une assistante de direction.

[195] Il apporte appui, conseil et expertise juridique dans la prévention et la gestion des situations potentielles de conflit d'intérêts. À cette fin, il élabore des outils de prévention et de traitement des conflits d'intérêts. Le service a notamment produit, en 2014, la procédure QOPORG001 destinée aux directions de l'ANSM afin de prévenir et gérer les risques de conflits d'intérêts des personnels dans le cadre de leur fonction. Il met également à disposition des services, une grille d'analyse des liens d'intérêts qui permet une identification plus aisée des liens susceptibles d'entraîner une situation de conflit d'intérêts.

[196] Pour veiller à l'effectivité des règles de déontologie au sein de l'agence, une mission nouvelle de contrôle et d'audit internes a été confiée à ce service, dès sa création et sans poste supplémentaire :

- contrôles du contenu des déclarations d'intérêts, tant du personnel de l'agence que des experts externes, notamment en termes de conformité au regard des dispositions législatives et réglementaires et de cohérence au regard des informations publiques disponibles en particulier dans la base de données publique Transparence santé ;
- programme d'audit des procédures mises en place au sein de l'agence pour vérifier le respect sur dossiers, des règles déontologiques en matière d'expertise interne et externe, dont le bilan est présenté annuellement au comité de déontologie.

1.1.2 La désignation du déontologue de l'ANSM

[197] Conformément au décret n°2016-779 du 10 juin 2016, le directeur général de l'ANSM, par décision du 1er juillet 2016, a désigné le déontologue de l'agence. En vertu de ce texte :

- le déontologue a pour mission de veiller au respect des obligations de déclaration des liens d'intérêts et de prévention des conflits d'intérêts et notamment de s'assurer au moins annuellement, que les déclarations ont été effectuées et sont à jour ;
- il s'assure que les mesures appropriées sont prises pour garantir le recueil des déclarations d'intérêts des personnes qui y sont soumises et pour procéder à l'analyse des liens qui y sont mentionnés ; à cet effet, il propose les mesures d'organisation nécessaires au respect des obligations de déclaration des liens d'intérêts et de prévention des conflits d'intérêts ;
- il vérifie que l'autorité ou l'organisme met en place les mesures appropriées pour prévenir ou faire cesser toute situation de conflit d'intérêts.

[198] Le choix du directeur général a été de désigner, en tant que déontologue, l'actuel chef du service de déontologie de l'expertise. Il est compatible avec une réglementation qui permet de choisir un déontologue soit parmi les agents de l'organisme, soit parmi les personnalités qualifiées membres

du comité chargé de la déontologie, soit parmi des personnalités extérieures, après avis du comité chargé de la déontologie.

[199] Le déontologue préfère parler d'autonomie plutôt que d'indépendance vis-à-vis du directeur général. Ce dernier ne lui donne pas d'instruction, ne valide pas formellement le programme annuel de travail mais émet ses souhaits d'activités pour le service déontologie qui reste placé sous son autorité hiérarchique. Dans une telle configuration, entre le directeur général et le déontologue, les relations doivent se caractériser par la confiance, fondée sur une bonne entente et une circulation fluide de l'information : l'appui constant du directeur général est indispensable pour surmonter les pesanteurs qui peuvent entraver la mise en œuvre de la démarche déontologique dans les directions.

1.1.3 Les responsabilités des autres directions en matière de déontologie

[200] Constitués de trois personnes, le service de déontologie et le déontologue ne sont pas en mesure d'assurer une gestion centralisée de tous les sujets déontologiques. L'ANSM considérant que la déontologie doit être l'affaire de tous, toutes ses directions ont une responsabilité dans la mise en œuvre effective des règles déontologiques dans leur gestion quotidienne.

[201] Cette « décentralisation » s'appuie notamment sur l'action :

- de la direction des ressources humaines pour les déclarations d'intérêts du personnel ANSM ; ses responsabilités sont entières pour les déclarations non soumises à publication, soit quelque 40 % du personnel (production, actualisation, liens d'intérêts) ; pour les déclarations publiques d'intérêts, la DRH peut et parfois doit s'appuyer sur le service de déontologie pour l'analyse des liens d'intérêts et la prévention des conflits d'intérêts (*cf. infra*) ;
- de la DSSE, des directions métiers et des directions produits pour les déclarations d'intérêts des membres des instances délibératives et consultatives ; ces directions sont chargées, chacune pour les sujets qui les concernent, du secrétariat de ces instances, ce qui passe par la vérification de l'existence de DPI actualisées puis leur analyse au regard des dossiers à examiner en séance, pour prévenir d'éventuels conflits d'intérêts ;
- des directions produits pour l'appel à des experts ponctuels ; le service déontologie est rarement sollicité par les directions pour examiner les déclarations d'intérêts de ces experts préalablement à leur nomination (*cf. infra*) ; ensuite, c'est à l'évaluateur demandeur d'une expertise ponctuelle externe d'apprécier si les liens d'intérêts figurant sur la DPI peuvent ou non générer un conflit d'intérêts sur le dossier à expertiser.

[202] Cette décentralisation suppose non seulement la pleine responsabilisation des directions quant à leurs obligations de mise en œuvre des règles déontologiques mais également un niveau de contrôle permettant à la direction générale de s'assurer de l'effectivité de ces mêmes règles.

1.2 Un niveau très dense de contrôle des DPI mais des audits de procédures peu développés

[203] Pour renforcer l'effectivité des règles déontologiques, l'ANSM a mis en place depuis 2012 un programme de contrôle interne réalisé par le service de déontologie et destiné à vérifier la conformité des déclarations d'intérêts. Fin 2013, le service de déontologie a ainsi engagé un premier contrôle de la conformité du contenu des déclarations d'intérêts portant sur 180 DPI des membres des quatre commissions, des comités techniques de pharmacovigilance et de matériovigilance et de six groupes de travail.

[204] Depuis lors, les contrôles périodiques se sont enchaînés s'ajoutant à l'activité d'analyses des DPI effectuées à l'occasion des avis rendus par le service déontologie sur des situations individuelles d'experts et d'agents de l'ANSM.

1.2.1 Le niveau élevé de contrôle des DPI

1.2.1.1 Le niveau global de contrôle

[205] Les opérations de contrôle portent sur l'existence de DPI à jour, datant de moins d'un an et publiées. Elles concernent le personnel de l'agence soumis à ces obligations, les membres des instances de gouvernance (conseil d'administration, conseil scientifique), les membres des instances consultatives (commissions, groupes de travail, comités techniques, comités scientifiques spécialisés temporaires) ainsi que les experts externes auxquels il est fait ponctuellement appel. Elles portent également sur la cohérence du contenu de ces déclarations au regard des informations rendues publiques en particulier au regard de la base de données Transparence santé.

[206] Ces opérations de contrôle s'effectuent à partir de la base Fides qui recense tous les agents recrutés ou experts nommés soumis à une déclaration publique d'intérêts :

- à partir des organigrammes, annuaires et listes des membres des instances, sont ajoutées aux analyses les DPI non enregistrées dans la base Fides et donc non publiées ;
- les DPI publiées depuis plus d'un an sont expurgées des personnels et membres d'instances ayant quitté leur fonction ; les analyses permettent de préciser les DPI à jour mais non publiées, de préciser l'identité, les fonctions exercées et l'ampleur des retards d'actualisation⁴⁴, avec le rappel des éventuels signalements d'anomalie déjà faits précédemment ;
- les DPI peuvent également être contrôlées quant à leur cohérence et leur complétude au regard des informations disponibles dans la base Transparence santé.

[207] A ces opérations de contrôle s'ajoutent les analyses des DPI effectuées à l'occasion des avis rendus par le service de déontologie. Celles-ci portent sur l'expertise externe collégiale ou ponctuelle (nomination) et sur l'expertise interne (recrutement, cumul d'activité, départ vers le privé).

[208] Au regard des quelque 600 DPI des agents et experts internes et 500 DPI des experts externes et membres des instances⁴⁵, les données communiquées par le service déontologie témoignent de l'importance des contrôles et analyses auxquels sont soumis les DPI de l'ANSM. Il convient toutefois de préciser pour la bonne interprétation de ces données qu'un agent ou membre d'une instance peut voir sa DPI comptabilisée plusieurs fois dans une même année au titre des différents contrôles (contrôle de publication/actualisation, contrôle de cohérence, suites données à ces contrôles, contrôle de la nouvelle DPI, contrôle de la DPI corrigée).

⁴⁴ Les analyses distinguent les retards inférieurs à un mois : en effet, les relances automatiques pour actualisation des DPI ne sont pas faites à la date anniversaire pour chaque personne mais au début du mois suivant : ainsi toutes les DPI arrivant à échéance en novembre reçoivent une relance début décembre, ce qui génère mécaniquement des dépassements du délai d'un an pour l'actualisation des DPI.

⁴⁵ En 2016, 712 mandats d'experts internes (324 membres d'instances et 388 experts ponctuels), sachant qu'un même expert externe soumis à DPI peut détenir plusieurs mandats : membre d'une ou plusieurs instances et expert ponctuel.

Tableau 15 : Evolution des DPI contrôlées ou analysées par le service déontologie

	2015	2016	2017
Opérations de contrôle		<u>11</u>	<u>17</u>
DPI contrôlées		3 411	3 462
<i>dont expertise externe</i>		1 831	1 207
<i>dont personnel</i>		1 580	2 254
Avis rendus		<u>744</u>	<u>622</u>
DPI analysées		422	315
<i>dont expertise externe</i>		342	226
<i>dont personnel</i>		80	89
Total DPI contrôlées/analysées	1 938	3 833	3 791
<i>dont expertise externe</i>		2 173	1 448
<i>dont personnel</i>		1 660	2 343

Source : ANSM, Service déontologie

1.2.1.2 L'analyse des DPI des experts externes

[209] Toute nomination au sein d'une instance collégiale de l'ANSM (commission, groupe de travail, comité scientifique spécialisé temporaire) fait l'objet d'une analyse préalable par le service de déontologie des liens d'intérêts présentés par chaque expert à partir de la déclaration publique d'intérêts remplie par celui-ci, du CV et des informations contenues dans la base de données Transparence santé pour identification des éventuelles activités incompatibles avec un tel mandat ou des risques de situations de conflits d'intérêts qu'il conviendra de prévenir⁴⁶.

[210] S'agissant des experts externes désignés par les directeurs et identifiés en qualité d'experts ponctuels, la consultation du service déontologie en préalable à la nomination est facultative et rarement mise en œuvre. Toutefois, le contrôle réalisé en juillet 2016 des 342 DPI en cours d'experts ponctuels ayant mis en évidence d'importants écarts⁴⁷, le service déontologie a procédé à cette analyse préalable lors de la procédure de renouvellement des désignations d'expert ponctuels dont le mandat s'achevait en fin d'année 2016 : le service a ainsi réalisé, au 31 décembre 2016, l'analyse préalable au regard du risque déontologique de 399 candidatures d'experts. Cette démarche n'a toutefois pas vocation à devenir systématique : le service est revenu à des contrôles des DPI, avec un contrôle exhaustif des 325 DPI en cours au 5 mars 2018 et des contrôles ultérieurs qui ne devraient plus être que des contrôles par échantillonnage.

[211] Après cette analyse préalable lors de la nomination ou désignation de ces experts, c'est toutefois aux directions métiers et produits de s'assurer du respect des règles déontologiques :

- Les secrétariats scientifiques des instances consultatives doivent s'assurer avant chaque séance que les DPI des membres ont été régulièrement actualisées ; il en est de même pour les évaluateurs des directions qui souhaitent faire appel à une expertise ponctuelle ;

⁴⁶ La base Transparence ne concerne toutefois que les experts exerçant en France ; par conséquent, elle ne permet pas au service déontologie de vérifier la complétude et la cohérence des DPI des experts étrangers.

⁴⁷ Notamment : 11 experts ont fait l'objet d'une désignation sans DPI ou avec une DPI > 1 an ; 86 DPI datent de plus d'un an ; 13 experts présentent des liens d'intérêts incompatibles avec un mandat d'expert ponctuel (intérêts financiers supérieurs à 5000€, consultant libéral) ; 98 experts présentent une DPI incomplète au regard de la base Transparence (activités de conseil ou de recherche pour l'essentiel).

- Ces DPI sont indispensables pour que les secrétariats comme les évaluateurs puissent, au regard des dossiers à examiner, identifier les liens susceptibles d'entraîner une situation de conflits d'intérêts, avec leurs conséquences en termes de restriction de participation aux travaux de l'agence.

1.2.1.3 L'analyse des DPI de l'encadrement et des experts de l'ANSM

[212] Pour les agents ANSM, un rôle important revient à la direction des ressources humaines dans la production, la publication (pour un certain nombre de fonctions) et l'actualisation des déclarations d'intérêts. Elle peut s'appuyer au besoin sur le service de déontologie pour analyser les liens d'intérêts et prévenir des conflits d'intérêts.

[213] Pour les recrutements au sein de l'agence, la production d'une déclaration d'intérêts par le candidat est incontournable : il n'y a pas de recrutement possible par la DRH sans déclaration. La déclaration produite, la DRH peut demander au service de déontologie de procéder à l'analyse des éventuels liens d'intérêts des candidats avec, le cas échéant, la définition des mesures de prévention à mettre en place⁴⁸. Le contenu de ces réserves est alors notifié par la DRH à l'intéressé via la promesse d'embauche. En 2016, 58 dossiers de candidats ont ainsi donné lieu à une analyse du risque déontologique : 32 dossiers de candidats ont entraîné des restrictions dans l'activité projetée à l'ANSM.

[214] En cas de cumul d'activités en cours de fonction, et selon l'objet de l'activité envisagée, une analyse du risque déontologique est effectuée par le service de déontologie et accompagne le cas échéant le dossier transmis à la Commission de déontologie de la fonction publique.

[215] Enfin, en cas de départ d'agents vers le secteur privé, une analyse du risque déontologique présentée par l'activité envisagée au regard des fonctions précédemment exercées est effectuée par le service de déontologie. Cette analyse peut s'accompagner de réserves quant aux conditions d'exercice de l'emploi envisagé : en 2016, 27 dossiers de départ d'agents ont été déclarés compatibles avec les fonctions précédemment exercées à l'ANSM mais, pour 19 d'entre eux, des réserves ont été émises par le service de déontologie.

[216] Mais là encore, les directions métiers et produits ont d'importantes responsabilités en matière de respect des règles déontologiques :

- ces directions sont responsables de l'actualisation des déclarations d'intérêts de tous leurs agents ; la DRH procède à une relance automatique un mois avant l'échéance des déclarations, suivie éventuellement d'une seconde relance voire ensuite d'un contact téléphonique mais c'est aux managers des directions d'obtenir de leurs subordonnés l'actualisation de leurs déclarations ;
- le respect des éventuelles réserves émises lors d'une embauche relève également de la responsabilité des managers qui doivent contrôler l'activité de leurs subordonnés au regard des restrictions fixées.

⁴⁸ Pour 95 % des recrutements internes de scientifiques de catégories 1 et 2, tous les éléments (fiche de poste, CV, éléments de l'entretien RH) sont transmis au service de déontologie ; les exceptions concernent les postulants provenant d'organismes publics (ANSES par exemple). Cette transmission quasi-systématique au service de déontologie n'est pas mise en œuvre pour les catégories plus administratives, hormis certains postes de catégorie 3 (gestionnaires de BDD)

1.2.2 Des audits de procédures aux ambitions encore modestes

1.2.2.1 La vérification concrète du respect des règles déontologiques au niveau des procédures métiers

[217] Selon le déontologue, la déontologie reste encore vécue comme une démarche largement bureaucratique et chronophage. Le principe d'une DPI à jour est accepté mais la situation reste contrastée selon les directions dès lors qu'il s'agit de procéder à l'analyse concrète des liens d'intérêts, avant l'appel à un expert ponctuel ou avant les réunions d'instances sur un ordre du jour donné. Au-delà, l'intérêt d'un examen et d'une prise en compte de la cohérence des DPI reste difficile à faire partager.

[218] De fait, certaines directions délèguent et confient le sujet déontologie à des assistantes de catégorie 3, ce qui, pour le déontologue, est problématique lorsque ces agents n'ont pas l'expérience requise ou n'ont pas suivi les formations nécessaires.

[219] Depuis 2012, les audits de processus menés par le service déontologie font partie intégrante du dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts mis en place par l'ANSM.

[220] Ces audits ciblent un processus décisionnel et conduisent à l'analyse d'un voire deux dossiers pour vérifier le respect des règles déontologiques aux étapes clés du processus d'instruction et de décision : existence d'une déclaration publique d'intérêts actualisée et datant de moins d'un an, mesures prises pour prévenir et gérer les situations de conflits d'intérêts et leur traçabilité dans le dossier, transparence de ces mesures dans le compte-rendu des instances consultatives éventuellement sollicitées.

[221] Cela ne constitue pas véritablement de l'audit construit sur des procédures normées et leur mise en œuvre avec une méthodologie d'audit, mais se rapproche plutôt de l'évaluation structurée de dossiers relevant de différents processus, sélectionnés sans analyse de risques ou critères de contrôle formalisés.

1.2.2.2 Une activité encore peu développée

➤ Les audits de processus

[222] Depuis 2013, une dizaine d'audits ont été conduits pour apprécier la prise en compte du risque déontologique dans les processus de l'agence :

- en 2013, décisions de l'ANSM relatives au dossier Diane 35, prise dans un contexte de forte pression médiatique,
- en 2014, processus décisionnels d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (dossiers DACLATASVIR et IDELALISIB), et de demande d'AMM pour générique (dossiers ROSUVASTATINE et TRAVOPROST) ;
- en 2015, processus décisionnels relatifs aux implants orthopédiques (dossier CEREVER), recommandations sur la méthode chirurgicale de morcellement par coelioscopie ainsi que processus de nomination des experts auprès de l'AEM ;
- en 2016, processus décisionnels d'autorisation d'essai clinique d'un dispositif médical (dossier CARMAT) et d'inscription d'un produit sur la liste des produits sanguins labiles (dossier CERUS) ;
- en 2017, processus décisionnel relatif à la lévothyroxine mis en œuvre depuis 2012.

[223] Ces audits n'ont pas relevé d'écarts majeurs aux règles déontologiques susceptibles d'entacher d'illégalité les décisions prises par l'agence. Ils ont toutefois relevé à différentes reprises plusieurs insuffisances : existence de quelques DPI non actualisées, absence d'analyse préalable des liens d'intérêts notamment en situation d'urgence, recours informel à des experts externes dans des domaines d'expertise très pointus, méconnaissance ponctuelle de règles ou de procédures (enregistrement, archivage, motivation, prévention des conflits d'intérêts), lacunes dans certains comptes rendus, (détail des votes, motivation de l'audition d'experts en conflit d'intérêts), délai trop longs entre la tenue de la séance et la publication du compte rendu, archivage des pièces des dossiers non complètement centralisé.

[224] Toutefois, même s'ils témoignent aussi d'une amélioration progressive en la matière, ces différents audits montrent que l'impératif de transparence qui préside à la prévention et à la gestion des éventuelles situations des conflits d'intérêts n'est pas encore pleinement compris et appliqué, s'agissant en particulier de l'analyse des liens d'intérêts de l'ensemble des membres effectuée par les secrétariats des instances.

➤ Les audits de fonctionnement d'instances

[225] Cette démarche n'a concerné à ce jour que le fonctionnement des nombreux groupes de travail que constitue l'ANSM, généralement pour une durée de trois ans. Après une première étude réalisée en 2014, le service de déontologie a audité le fonctionnement en 2016 de 23 groupes de travail, dont 15 actifs au travers de 50 réunions.

[226] Cet audit a fait ressortir :

- la persistance des problèmes d'actualisation des DPI avec 39 DPI non actualisées pour les 211 membres concernés (18 %) mais avec des conséquences limitées (seulement 5 membres avec une DPI non actualisée ont participé effectivement à des séances) ; ces problèmes d'actualisation s'étendaient en outre pour plusieurs GT, aux agents de l'ANSM présents en séance ;
- une analyse préalable des liens d'intérêts encore insuffisamment formalisée ou non exhaustive pour 20 % des séances des groupes de travail et une traçabilité insuffisante des liens d'intérêts et de leur gestion dans les comptes rendus de séances ;
- une transparence insuffisante de l'expertise menée au sein des groupes de travail avec seulement 40 % des comptes rendus de séance publiés dans le délai maximum de 4 mois prévu par le règlement intérieur.

[227] Cet audit a été suivi d'une note aux directeurs concernés faisant apparaître les principales anomalies dans le fonctionnement concret de leurs groupes de travail, au regard des constats précédemment établis en 2014.

[228] Cet audit a permis d'apprécier le niveau encore insuffisant d'attention attachée par la plupart des directions au respect des règles et à la traçabilité des procédures assurant la prévention et la gestion des conflits d'intérêts. Le service de déontologie envisage d'étendre ce type de travaux en prévoyant de réaliser un audit du fonctionnement des comités scientifiques spécialisés temporaires (CSST) en 2018.

2 UNE EVOLUTION PROGRESSIVE VERS UN PLUS GRAND CIBLAGE DES CONTROLES PEUT FOURNIR LES MOYENS D'UN RENFORCEMENT DE LA PORTEE DES DPI

2.1 Des résultats de contrôle satisfaisants mais la persistance d'anomalies

2.1.1 L'évolution quantitative et qualitative des anomalies

2.1.1.1 Les données globales

➤ Les indicateurs du COP

[229] Au titre de son objectif de renforcement de la transparence, le COP 2015-2018 comprend l'indicateur n°18, correspondant au pourcentage de DPI des membres des instances, des experts externes et des personnels de l'agence à jour et publiés sur le site internet de l'ANSM. Au regard d'une cible fixée à 100 % des DPI publiées et à jour, cet indicateur a évolué ainsi :

Tableau 16 : Pourcentage des DPI publiées et à jour

	2015	juillet 2016	octobre 2017
Experts externes ponctuels ou membres d'instance	93 %	94 %	96 %
Agents soumis à la publication de leur DPI	95 %	96 %	97 %

Source : ANSM, Service de déontologie à partir du croisement des données Fides – FidRh – Fidnet et Fidweb

[230] Cet indicateur ne retrace toutefois que les anomalies de publication ou d'actualisation des DPI, à l'exclusion des contrôles de cohérence et de complétude sur le contenu de ces DPI.

2.1.1.2 Le résultat des dernières opérations de contrôle

➤ Les membres des instances et les experts externes

[231] Fin 2013, le premier contrôle de 180 DPI précédemment évoqué a fait ressortir un taux d'anomalies global de 12 % (8 % en défaut d'actualisation ou de publication, 4 % en défaut de cohérence)⁴⁹.

[232] Le service de déontologie a depuis procédé régulièrement à des contrôles sur les DPI des membres des instances de l'ANSM. Ce contrôle est systématique et complet pour les DPI du conseil d'administration, du conseil scientifique et des trois commissions consultatives (évaluation initiale du bénéfice/risque, suivi du bénéfice/risque et stupéfiants-psychotropes). Il peut être plus espacé pour les autres instances⁵⁰ et se limiter au contrôle de la publication et actualisation sans toujours s'étendre au contrôle de cohérence des DPI.

⁴⁹ Soit 12 DPI non actualisées, 2 DPI non enregistrées dans la base Fides de l'ANSM et 8 DPI à compléter (avec 3 DPI présentant des liens potentiellement incompatibles avec une activité d'expert en instance consultative)

⁵⁰ Soit en 2016, 24 groupes de travail (durée de 3 ans), 14 comités scientifiques spécialisés temporaires (durée de 2 mois à 2 ans), 4 comités techniques d'interface avec les réseaux de vigilance (durée de 6 ans) et un comité technique sur la qualité des dispositifs médicaux.

Tableau 17 : Taux d'anomalies constatées lors des trois derniers contrôles des DPI des instances

	mi-2016		fin 2016		mi-2017	
DPI contrôlées sur :						
Actualisation/publication	394		514		357	
Cohérence/complétude		66		514		146
Taux d'anomalies	4 %	5 %	13 %	4 %	13 %	8 %

Source : Mission IGAS à partir des données ANSM, service de déontologie

[233] S'agissant des experts externes ponctuels, le contrôle réalisé en juillet 2016 des 342 DPI en cours ayant mis en évidence d'importants écarts a été suivi d'une nouvelle opération portant sur les 325 DPI en cours au 31 décembre 2017. Ce contrôle fait ressortir un résultat toujours assez médiocre avec un taux de DPI datant de moins d'un an et publiée de 78% et un taux de DPI dont le contenu est cohérent avec la base de données Transparence santé de 75%.

[234] Ces résultats illustrent la persistance et la récurrence de difficultés significatives d'actualisation et de complétude des déclarations d'intérêts des membres des instances et experts externes.

► Les agents et experts de l'ANSM

Les opérations de contrôle sur les DPI des agents se concentrent sur les obligations légales de publication et d'actualisation annuelle des déclarations d'intérêts.

Tableau 18 : Taux d'anomalies constatées lors de trois contrôles des DPI des agents

	mars 2016		novembre 2016		mai 2017	
DPI contrôlées :	616	3mois après	616	1mois après	610	1mois après
DPI > 1 an publiées	120	24	30	28	69	39
DPI > 1 an non publiées			4	0	2	2
DPI < 1 an non publiées	4	1	3	5	5	5
Taux d'anomalies	20 %	4 %	6 %	5 %	12 %	8 %

Source : Mission IGAS à partir des données ANSM, Service de déontologie

[235] Les résultats de ces contrôles indiquent les limites des relances systématiques faites par la DRH pour l'actualisation des DPI. Lorsque les régularisations qui interviennent dans le mois qui sépare les opérations de contrôle de la transmission du rapport de contrôle sont insuffisantes, le service déontologie est amené à engager des vérifications de suivi dans les 3 mois après le contrôle.

[236] Ces contrôles font également ressortir que nombre de managers ont une conscience assez faible de leurs responsabilités quant à bonne actualisation des DPI de leurs agents : en mars 2016, 23 % de ces managers ne disposaient pas d'une DPI à jour (taux moyen de 20 % pour l'ensemble des agents)⁵¹.

⁵¹ Compte rendu du Codir du 15 mars 2016.

2.1.2 La régularisation des anomalies constatées

2.1.2.1 Au niveau des instances

► Les instances concernées

Les instances qui ne se réunissent pas

[237] L'examen des résultats des opérations de contrôle réalisées fin 2016 par le service de déontologie fait ressortir une concentration des anomalies de publication/actualisation comme de complétude/cohérence sur les membres des groupes de travail, des comités scientifiques spécialisés temporaires (CSST) et des comités techniques.

[238] Les difficultés peuvent en partie s'expliquer par l'activité très inégale de ces instances. Ainsi, sur les 24 groupes de travail créés début 2016, seuls 16 se sont réunis (dont 3 à partir de 2017) ; de même, sur les 14 CSST constitués en 2016, 8 se sont effectivement réunis sur l'année (dont 3 une seule fois). Il peut être alors malaisé de convaincre de la nécessité d'une DPI actualisée et complète, des membres d'instances qui ne se réunissent pas ou peu.

[239] Ces difficultés pourraient être surmontées à la suite des réflexions en cours à l'agence sur l'amélioration du fonctionnement, actuellement peu satisfaisant, des trois grandes commissions consultatives (composition insuffisamment technique, missions parfois mal comprises, temporalité inadaptée)⁵². Cette amélioration devrait permettre de remédier au défaut de passage des dossiers en commission en réduisant la propension des directions de l'agence à privilégier l'examen de leurs dossiers par des groupes de travail ou des CSST : la prolifération, en partie inutile, de ces dernières instances pourrait alors être davantage maîtrisée, dans le prolongement des efforts engagés début 2016⁵³.

Les autres difficultés

[240] La mission a procédé à l'analyse des suites données aux constats d'anomalie faits par le service de déontologie à l'issue de ses opérations de contrôle réalisées fin 2016 (*cf. infra* partie 3 pour détail des résultats).

[241] En matière de publication et actualisation, des difficultés récurrentes de transmission des DPI affectent les différentes instances, avec des taux d'anomalies compris entre 10 et 20 %. Ces anomalies sont, lorsque l'instance concernée se réunit, rapidement corrigées à quelques exceptions près. Quelques situations aberrantes peuvent exister, comme ces deux DPI du comité de pharmacovigilance non actualisées depuis respectivement 2012 et 2013, correspondant vraisemblablement à des praticiens n'assistant plus à la commission pour l'un (remplacé par sa suppléante), ne paraissant plus en activité pour l'autre (*cf. infra* partie 3).

[242] Ponctuellement, le conseil d'administration peut rencontrer des difficultés à obtenir la production des DPI de ses administrateurs. Cela vaut notamment pour les représentants de l'Etat : lors du contrôle de la fin 2016, un représentant de l'Etat n'avait pas fait parvenir sa DPI ; ils étaient trois dans ce cas lors du contrôle ultérieur de la mi-2017.

⁵² Amélioration du fonctionnement des instances consultatives, Codir du 2 mai 2017 ; à noter qu'une quatrième commission consultative de prévention des risques liés à l'utilisation de catégories de produits a été supprimée fin 2015.

⁵³ En 2016, le nombre de groupes de travail a été réduit de 32 à 24 (source Bilan social 2016).

[243] En matière de complétude et de cohérence des déclarations, le taux d'anomalie dépasse rarement les 5 % mais ce taux recouvre des situations problématiques car « *le sujet des incompatibilités possible est le plus ennuyeux* » (directeur général⁵⁴). Parmi les 22 anomalies relevées fin 2016, le service déontologique visait en particulier plusieurs groupes de travail, avec des liens non déclarés ou omis, effectivement ou potentiellement incompatibles avec le mandat exercé : 5 de ces anomalies n'avaient pas depuis été corrigées à la faveur d'une actualisation des déclarations.

[244] En termes de cohérence, il convient également de relever le cas d'un membre du conseil d'administration dont la DPI ne comprenait pas deux conventions triennales de recherche figurant dans la base Transparence. Déjà signalée antérieurement au contrôle de 2016, cette discordance a été rappelée par la présidente du conseil d'administration à cet administrateur qui a invoqué une erreur dans la base Transparence. Cette discordance a persisté, ce qui est d'autant plus insatisfaisant que cet administrateur est membre du comité de déontologie.

➤ Les sanctions

[245] Au-delà des dispositions générales du code pénal relatives à la prise illégales d'intérêt⁵⁵, la loi du 29 décembre 2011 a introduit le délit de déclaration d'intérêts mensongère : selon l'article L1454-2 du code de la santé publique, est puni de 30 000 € d'amende le fait d'omettre sciemment d'établir ou de modifier une déclaration d'intérêts afin d'actualiser les données qui y figurent ou de fournir une information mensongère qui porte atteinte à la sincérité de la déclaration.

[246] Une première procédure au titre de ces dispositions a été engagée par l'ANSM en septembre 2017 avec le signalement au procureur de la République de la situation d'un expert nommé auprès de l'ANSM. Après une première déclaration en 2013 mentionnant ses liens d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique, cet expert a produit en 2016 une nouvelle DPI ne comportant plus aucun lien d'intérêts. Cette nouvelle DPI apparaît contradictoire avec les déclarations faites par ailleurs soit par les laboratoires concernés, soit par l'expert lui-même à la demande des revues scientifiques dans lesquelles sont publiées les études auxquels il a participé.

[247] En l'absence de réponse à ses demandes réitérées d'explications, l'ANSM a pris plusieurs mesures : décision mettant fin au mandat de cet expert fin août 2017, examen par les services des travaux confiés à cet expert ou auquel il aurait pu participer afin d'identifier d'éventuelles situations de conflit d'intérêts relevant de la prise illégale d'intérêts, signalement au procureur de la République de la situation de cet expert au regard du délit de déclaration d'intérêts mensongère.

2.1.2.2 Au niveau des agents

➤ Les régularisations effectuées

[248] La plupart des anomalies constatées relèvent de la non-actualisation des DPI et nombre d'entre elles correspondent à des retards dans la transmission et la prise en compte des déclarations actualisées⁵⁶. Ainsi, lors du contrôle de fin avril 2017, 27 des 69 DPI de plus d'un an dataient d'avril

⁵⁴ Annotations portées sur le rapport de contrôle transmis à la direction générale par le déontologue le 12 décembre 2016

⁵⁵ Le fait, par une personne dépositaire de l'autorité publique ou chargée d'une mission de service public [...], de prendre, recevoir ou conserver, directement ou indirectement, un intérêt quelconque dans une entreprise ou dans une opération dont elle a, au moment de l'acte, en tout ou partie, la charge d'assurer la surveillance, l'administration, la liquidation ou le paiement, est puni de cinq ans d'emprisonnement et d'une amende de 500 000 €, dont le montant peut être porté au double du produit tiré de l'infraction (article 432-12 du code pénal).

⁵⁶ Cf. *supra*, note de bas de page n°2.

2016 (39 %), soit un dépassement de délai inférieur à un mois. Ces anomalies se corrigent avant même la transmission du rapport de contrôle.

[249] Les anomalies persistantes identifiées dans le rapport de contrôle du service de déontologie font l'objet d'une note de transmission aux directions concernées, signée par le directeur général. Cette note :

- demande la régularisation dans les meilleurs délais des anomalies constatées pour chacun de leurs agents, nominativement désignés,
- décide l'exclusion, dans cette attente de régularisation, de toute participation des agents concernés à des instances collégiales ou à des processus d'évaluation,
- annonce une nouvelle vérification sous un mois pouvant en cas de persistance de l'anomalie, entraîner une sanction disciplinaire pour faute professionnelle.

➤ L'absence de sanctions disciplinaires

[250] Selon la déontologue comme la DRH, il n'y a jamais eu de sanctions disciplinaires pour des DPI non mises à jour :

- les régularisations des anomalies interviennent pour la plupart très rapidement,
- la consigne du directeur général en 2013 qui était de ne pas être trop tatillon pour ne pas « désespérer » des équipes en tension, semble en pratique être toujours suivie.

[251] Toutefois l'analyse des opérations de contrôle des 14 octobre 2016 et 27 avril 2017 font ressortir quelques anomalies persistantes avec des dépassements importants du délai d'actualisation.

Tableau 19 : **Dépassement des délais d'actualisation lors de deux contrôles des DPI des agents**

Identité	Fonction	Date des contrôles	Dernière DPI lors du contrôle	Signalement suite à précédents contrôles	Date de la DPI en novembre 2017
A	Scientifique logistique / administration Ctrol	14/10/2016	22/04/2013	19/11/2015, 29/02/2016, 05/07/2016,	05/09/2017
B	Evaluateur NEURHO	14/10/2016	28/11/2014	29/02/2016, 05/07/2016,	19/01/2017
C	Evaluateur ONCOH	14/10/2016 27/04/2017	26/04/2013	19/11/2015, 29/02/2016, 05/07/2016, 23/11/2016	26/04/2013 (télétravail à temps complet)
D	Responsable logistique scientifique	27/04/2017	21/11/2014	29/02/2016, 05/07/2016, 23/11/2016	21/11/2014 (absence longue durée)
E	Scientifique de labo Ctrol	14/10/2016 27/04/2017	16/12/2014	29/02/2016, 05/07/2016	01/06/2017
F	Evaluateur ONCOH	27/04/2017	03/11/2015		15/06/2017
G	Inspecteur DI	27/04/2017	04/11/2015		04/08/2017
H	Scientifique labo Ctrol	27/04/2017	07/12/2015		07/12/2015 (absence longue durée)

Source : ANSM, rapports de contrôle du service de déontologie en date des 23 novembre 2016 et 31 mai 2017

[252] Plusieurs de ces dépassements s'expliquent par des situations liées à des congés de longue durée pendant lesquels l'agent n'exerce plus d'activité pour l'ANSM. Une situation également particulière mais non satisfaisante, correspond à un évaluateur en télétravail « à temps complet » du fait d'un lourd handicap mais qui effectue son travail d'évaluation pour l'agence.

[253] D'autres dépassements très importants ont persisté en dépit de plusieurs signalements et contrôles restés sans suite, avant de faire l'objet d'une régularisation en 2017. L'exercice de fonctions sans DPI à jour a pu ainsi durer jusqu'à 40 mois.

[254] Même si elles sont marginales au regard des quelques 600 DPI des agents ANSM, ces situations anormales ne sont pas acceptables. Compte tenu de la portée relative des actions de formation des agents en matière de déontologie⁵⁷, les préconisations du déontologue dans son rapport annuel 2016, méritent une attention particulière :

- mentionner explicitement dans le contrat de travail de l'agent, son obligation de mise à jour de la DPI en cas de nouveau lien et une fois par an même sans modification ;
- prévoir dans l'entretien d'évaluation de chaque agent, une question visant à s'assurer qu'il a procédé à la mise à jour de sa DPI.

[255] Ces préconisations pourraient utilement être suivies par la direction générale de l'ANSM⁵⁸.

Au-delà, les quelques situations anormales qui subsisteraient encore devraient faire l'objet de procédures disciplinaires : constituant une infraction aux obligations légales d'actualisation des DPI, correspondant à un refus d'appliquer les décisions du directeur général, ces situations relèvent de la faute professionnelle et sont de nature à porter atteinte à la crédibilité des efforts faits par l'agence en matière de déontologie.

Ces quelques situations anormales devraient également être prises en compte dans l'évaluation des managers, supérieurs hiérarchiques pas toujours conscients de leurs responsabilités dans la non-actualisation persistante des DPI de leurs agents.

2.2 Un contrôle périodique plus ciblé et un développement des audits

2.2.1 La coexistence d'un contrôle exhaustif des DPI avec des contrôles plus ponctuels et ciblés

2.2.1.1 Un contrôle exhaustif annuel qui reste nécessaire

➤ Le maintien d'un niveau non négligeable d'anomalies

[256] L'indicateur 18 du COP sur les DPI à jour progresse à un niveau élevé mais n'atteint pas la cible fixée à 100 % en 2016 puis en 2017. Selon le service de déontologie, cette cible apparaît peu réaliste au regard des difficultés précédemment invoquées : inertie de certains membres des

⁵⁷ En 2017, une seule formation « Règles de déontologie et recours à l'expertise » a eu lieu, suivie par 10 stagiaires, ce qui est peu au regard du *turn over* des quelque 1000 agents de l'ANSM ; un peu plus suivies, des réunions d'information sur les conditions déontologiques concernant le départ des agents dans le privé ont été organisées avec chacune des directions en 2017.

⁵⁸ L'évocation de la situation de l'agent au regard de sa déclaration d'intérêts devrait être insérée dans la trame d'entretien d'évaluation formalisée à compter de 2018.

Dans son article 8, le contrat de travail comporte actuellement l'engagement de l'agent de prendre connaissance du règlement intérieur et de la charte de déontologie, documents qui prévoient l'obligation d'actualisation des déclarations d'intérêts. Selon la DRH, une mention explicite de cette obligation sous forme incidente (notamment...) est envisageable.

instances délibératives, instances consultatives ne se réunissant pas ou peu, absence de sanctions En tout état de cause, même s'ils peuvent apparaître bons, les résultats affichés en matière d'actualisation des DPI restent fragiles : comme évoqué supra, ce sont les contrôles qui mettent en lumière des écarts significatifs aux règles déontologiques et permettent d'agir pour rétablir une situation plus conforme aux obligations légales.

[257] S'agissant de la cohérence et complétude des DPI, les résultats des vérifications périodiques du service déontologique indiquent que la situation reste précaire, faute de pleine compréhension et appropriation des enjeux de la démarche déontologique. L'effort de contrôle ne doit donc pas être relâché mais complété et affiné.

➤ Les difficultés du passage à DPI Santé

[258] Prévu de longue date, le site unique de déclarations d'intérêts qui a commencé à fonctionner en juillet 2017 a connu une mise en œuvre particulièrement laborieuse à l'ANSM, du fait de plusieurs dysfonctionnements et lacunes : reports successifs de sa date d'ouverture pour l'agence (finalement effective en février 2018) imposant à l'ANSM le retour transitoire à des DPI papiers, disponibilité médiocre avec délais de connexion et ergonomie perfectibles, absence de dé-doublonnage des experts intervenants dans plusieurs agences sanitaires, etc.

[259] Les difficultés principales proviennent de l'abandon par l'ANSM de son système FIDES jugé obsolète, l'agence comptant sur le site unique pour développer les fonctionnalités de gestion et d'enquête que FIDES assurait auparavant. Dans ce contexte, l'agence ne s'est pas engagée, comme l'ANSES ou l'HAS, dans des développements internes lui permettant de profiter du web-service du site unique, mis à disposition afin que les agences puissent récupérer toutes les données de la base et alimenter leurs propres systèmes informatiques de gestion. Elle s'est reposée sur le développement attendu d'applications métier de gestion, au-delà des fonctionnalités de base déclaration/consultation qui étaient prévues initialement par le site unique.

[260] Au moment de l'audit, les développements réalisés par le site unique ne semblaient pas encore à la hauteur des attentes de l'ANSM⁵⁹, en dépit de la mise en place d'un outil de requête permettant de télécharger, au format Excel, l'ensemble des liens déclarés pour une instance. En particulier, le format pdf des DPI et les limites du requêteur entravent toujours l'analyse et le traitement des données du site unique. Surtout, la non reprise des historiques complique le suivi et impose aux intéressés la réécriture totale de leurs liens d'intérêts dans leur DPI à télé-déclarer.

[261] De nouvelles évolutions du site unique pourraient permettre de remédier à ces dysfonctionnements et lacunes. Néanmoins, ceux-ci génèrent, au moins sur 2018, un risque élevé de non-déclaration sur le site unique par les personnels comme par les experts tant externes qu'internes⁶⁰. Là encore, le suivi des directions et de leurs secrétariats d'instances ainsi que le maintien d'un niveau important de contrôle du service déontologie apparaissent nécessaires.

⁵⁹ Notamment l'édition/exportation/consultation des DPI aux formats *word* et HTML, de fiche récapitulative comportant les DPI des 5 dernières années d'un expert ou membre d'une instance, de fiche récapitulative comportant la date de la dernière DPI pour les membres d'une instance et d'un requêteur sur le site unique sous la forme d'un moteur de recherche sur le contenu des DPI

⁶⁰ Au 5 avril 2018, DPI Santé affichait 345 DPI pour le personnel ainsi que 275 DPI pour les experts et membres d'instances (128 en GT, 56 en Commission, 35 en Conseil, 21 en Conseil scientifique et 35 en plate-forme de pharmaco-épidémiologie)

2.2.1.2 Le développement de contrôles ponctuels ciblés sur les zones de risques

[262] L'effort de contrôle passe par le maintien d'une opération annuelle de vérification exhaustive de l'existence, de l'actualisation et de la cohérence des DPI des personnels et des experts externes. Il peut également s'accompagner du développement de contrôles plus ponctuels, ciblés sur les zones de risques identifiées par le service déontologie.

[263] A titre indicatif, les échanges de la mission avec l'ANSM permettent d'évoquer les pistes suivantes.

➤ les risques instances

[264] Le service déontologie module déjà l'intensité de ses contrôles selon les instances. Sur 2016-2017, il apparaît ainsi que :

- Le conseil d'administration et le conseil scientifique sont contrôlés deux fois par an, à chaque fois sur la publication/actualisation et sur la cohérence des déclarations ;
- Les commissions, les comités scientifiques temporaires et les groupes de travail sont contrôlés deux fois par an sur la publication/actualisation mais une seule fois sur la cohérence ;
- Les comités sont contrôlés une seule fois par an, à la fois sur la publication/actualisation et sur la cohérence.

[265] Cette modulation qui prend en compte les ressources du service et ne s'effectue pas selon une analyse des risques formalisée, pourrait être accentuée afin de concentrer les contrôles sur les catégories d'instances ou les instances ayant généré le plus de signalements d'anomalies dans les contrôles précédents

➤ les risques directions

[266] L'audit du fonctionnement des groupes de travail a permis d'apprécier l'état inégal du contrôle interne selon les directions. Telle direction vérifie de façon approfondie l'éligibilité d'un expert et trace tout dans le dossier. Mais ce niveau d'attention apparaît plutôt rare.

[267] A l'inverse, les secrétariats dans certaines directions ou certains secrétariats dans des directions peuvent rencontrer des difficultés pour mettre en œuvre des règles déontologiques mal connues, ou bien perçues comme trop lourdes et complexes : des opérations ciblées de contrôle devraient permettre de redresser des situations compromises par manque de moyens ou formation, d'intérêt ou de compréhension des enjeux.

2.2.2 Davantage d'audits pour encadrer la « décentralisation » de la prévention des conflits d'intérêts

2.2.2.1 L'analyse des liens d'intérêts dans les directions

[268] Le développement préconisé des audits de fonctionnement d'instances, complétés au besoin par des contrôles ponctuels de secrétariats d'instances, doit permettre de renforcer le respect des règles et la traçabilité des procédures assurant la prévention et la gestion des conflits d'intérêts au niveau des instances consultatives.

[269] Nécessaire, cette action vise toutefois à réduire une zone de risque qui est de facto limitée par l'existence d'un regard croisé quant à la régularité du recours à l'expertise externe. En séance, les

participants connaissent peu ou prou les activités et engagements de chacun et s'engagent collectivement par l'approbation d'un compte rendu de réunion qui, même laconiquement, mentionne la réalisation d'une analyse préalable des liens d'intérêts et l'absence de conflits d'intérêts : ce regard croisé est de nature à prévenir les plus gros dérapages.

[270] L'action doit donc être complétée au niveau des expertises ponctuelles menées dans les directions produit, qui constituent une zone de risque importante. En effet, les directeurs produit peuvent désigner leurs experts externes ponctuels, sans solliciter le service déontologie et disposent ensuite d'une marge d'interprétation assez large de la compatibilité des liens d'intérêts pour décider, sans regard extérieur, du recours aux experts qu'ils ont désignés. Parfois, l'analyse des liens d'intérêts et des conflits potentiels d'intérêts repose de facto sur le seul évaluateur en charge du dossier, notamment lorsque ce dernier est soumis à de fortes contraintes de délai (par exemple, sur les essais cliniques, la contrainte à 60 jours est pressante).

[271] Des audits du service déontologie permettraient de vérifier si le contrôle interne est suffisant dans les directions, en précisant qui s'assure et selon quelles modalités et traçabilité que les règles déontologiques ont été respectées non seulement par les secrétariats d'instances mais également par les évaluateurs recourant à des experts externes.

2.2.2.2 L'examen de zones de risques encore peu couverts

Plusieurs types d'audit ponctuel peuvent être envisagés à ce titre et notamment :

- analyse des liens d'intérêts portés sur la DPI des quelques candidats à un recrutement d'expert interne dont le dossier n'a pas été soumis à l'avis du service déontologie, afin d'apprécier la pertinence du filtrage des dossiers par la DRH ;
- examen de l'activité des experts nommés à titre dérogatoire, tant sur la forme (modalités de participation aux évaluations) qu'au fond (objectivité et neutralité de la contribution apportée) ; bien que présentant des liens d'intérêts incompatibles avec leur participation à des évaluations de dossiers, ces experts peuvent être consultés au cours de séances des instances collégiales ;
- modalités de supervision de la traçabilité et du suivi des réserves formulées par le service de déontologie quant au recrutement de certains experts internes ;
- effectivité des procédures assurant la production, l'actualisation et la complétude des déclarations d'intérêts des agents non soumis à l'obligation de publication afin d'avoir une vision sur l'application des règles déontologiques concernant quelque 40 % des agents de l'ANSM.

[272] *Préconisation Il apparaît ainsi souhaitable de redéployer progressivement une partie de l'effort actuel de contrôle des DPI sur des audits qui permettront d'apprécier l'effectivité de l'analyse des liens d'intérêts que doivent mener dans les directions de l'ANSM dans leur recours à l'expertise.*

3 EXAMEN DES SUITES DES CONTROLES DE DPI REALISES FIN 2016

➤ Contrôles réalisés par le service déontologie fin 2016

Tableau 20 : Nombre de DPI ayant fait l'objet d'une analyse approfondie fin 2016

	Conseil d'administration	Conseil scientifique	3 Commissions	4 Comités techniques et CQDM ⁶¹	9 CSST ⁶²	23 GT
	Contrôle du 05/12/2016 (Rapport du 13/12/16)	Contrôle du 09/11/2016 (Rapport du 22/11/16)	Contrôle du 16/11/2016 (Rapport 07/12/2016)	Contrôle du 16/11/2016 (rapport 07/12/2016)	Contrôle du 16/11/2016 (rapport 07/12/2016)	Contrôle du 16/11/2016 (Rapport 07/12/2016)
DPI contrôlées	53	16	44	136	59	206
DPI < 1 an et publiée	46 (87%) ≡ <i>Anomalies : 7 (13%)</i>	13 (81%) ≡ <i>Anomalies : 3 (19 %)</i>	35 (79,5%) ≡ <i>Anomalies : 9 (20,5%)</i>	120 (88%) ≡ <i>Anomalies : 14 DPI >1an et 2 DPI non publiées (12%)</i>	52 (88%) ≡ <i>Anomalies : 7 DPI>1an (12%)</i>	179 (87%) ≡ <i>Anomalies : 27 DPI>1an (13%)</i>
Cohérence DPI avec Base Transparence santé	50 (94%) ≡ <i>Anomalies : 3 (6%)</i>	14 (87,5%) ≡ <i>Anomalies : 2 (2,5%)</i>	44 (100%) ≡ <i>Anomalies : 0</i>	132 (97%) ≡ <i>Anomalies : 4 (3%)</i>	55 (93%) ≡ <i>Anomalies : 4 (7%)</i>	197 (96%) ≡ <i>Anomalies : 9 (4%)</i>

Source : ANSM, Service déontologie

➤ Vérification par la mission des suites données aux anomalies constatées

[273] Contrôle des suites données aux anomalies d'actualisation/publication sur un échantillon de 18 des 69 DPI en anomalie figurant au tableau 6 ci-dessus : 9 commissions, 4 CT en fin d'alphabet et 5 GT en début d'alphabet.

[274] Egalement, contrôle exhaustif des suites données aux 22 DPI en anomalie de cohérence figurant au tableau 6 ci-dessus

⁶¹ 4 comités techniques avec 126 membres et le comité de contrôle de qualité des dispositifs médicaux avec 10 membres.

⁶² 5 CSST n'ont pas fait l'objet de ce contrôle dans la mesure le mandat des membres était échu avant la date du 16/11/2016.

➤ Résultats sur actualisation/publication

Tableau 21 : Echantillon de 18 anomalies d'actualisation ou publication

Dossiers DPI en anomalie fin 2016	Instance concernée	Modalités de régularisation	Eventuelle régularisation en 2016-2017
9 dossiers	3 commissions	Rapport du 07/12/16 envoyé par mail du 12/12/16 à la DG et du 13/12/16 aux directeurs concernés. Relance des membres par les directions.	9 DPI actualisées (et publiées) entre novembre et décembre 2016 Bonne traçabilité des suites données (notamment pour la commission des stupéfiants qui concentrait 5 DPI non actualisées). Contrôle visuel par DEONTO que les corrections ont été bien faites, mais pas de trace écrite attestant de ce contrôle.
4 dossiers (fin alphabet)	comités techniques (hémovigilance, pharmacovigilance, matériovigilance et addictovigilance) et comité de contrôle de qualité des DM	Rapport du 07/12/16 envoyé par mail du 12/12/16 à la DG et du 13/12/16 aux directeurs concernés.	2 DPI actualisées (et publiées) en novembre 2016 et en mai 2017. 2 DPI non actualisées ; pas de réponse de la direction de la surveillance en dépit de relance ; constat de la persistance de 2 DPI non actualisées à l'occasion du contrôle du service déontologie en 2017
5 dossiers (début alphabet)	groupes de travail	Rapport du 07/12/16 envoyé par mail du 12/12/16 à la DG et du 13/12/16 aux directeurs concernés. Relance des membres par les directions.	4 DPI actualisées (et publiées) en novembre et décembre 2016 + 1 en mai 2017.

Source : ANSM, service déontologie et mission Igas

[275] Les difficultés concernent le comité technique de pharmacovigilance où il est constaté la persistance de deux anomalies :

- A dont la dernière déclaration qui remonte au 11 juin 2012 n'a pas fait l'objet d'actualisation, en dépit de 5 signalements par le service déontologie depuis la fin 2013 ; cette DPI n'intègre pas de nombreuses conventions de conseil/consultant ou d'orateur avec plusieurs laboratoires pharmaceutiques, déclarées dans la base Transparence ;
- B dont la dernière déclaration qui remonte au 21 mai 2013, ne comporte pas la mention de lien d'intérêts et n'a pas fait l'objet d'actualisation.

[276] En l'absence de réponse de la direction de la surveillance, le service déontologie comme la mission en est réduit à des conjectures : dans le premier cas, le titulaire n'assisterait plus aux séances, remplacé par sa suppléante ; dans le second cas, la personne ne serait plus en activité.

[277] Il convient de relever que les représentants des CRPV membres de droit du CTPV posent des problèmes particuliers. Il est difficile pour ces membres de droit de savoir qui vient réellement siéger un jour donné : un des membres du CRPV vient mais ce n'est pas toujours le même et tous les membres des CRPV n'ont pas forcément déposé une DPI.

➤ Résultats sur cohérence

Tableau 22 : Détail des 22 anomalies de cohérence

Dossiers DPI en anomalie fin 2016	Instance concernée	Modalités de régularisation	Eventuelle régularisation en 2016-2017
3 dossiers	Conseil administratif	Rapport du 13/12/16 envoyé par mail du 14/12/16 à la DG et aux directeurs concernés (DRH, DSSE)	<p>Concerne pour 2 DPI des dons et subventions perçus (125 000€ et 20 000 €) par les associations représentées par les membres : les précisions demandées ont été apportées en 2017.</p> <p>1 DPI concerne des conventions de recherches : selon l'intéressé, il s'agit d'une erreur de la BDD transparence santé ; erreur toujours non corrigée dans la BDD malgré la demande qui en a été faite à l'intéressé.</p> <p>Ce sont les directions (en l'occurrence ASCI de la DSSE) qui doivent intervenir auprès des membres des instances pour que le sujet « correction de la base Transparence santé » soit traitée par le laboratoire</p>
2 dossiers	Conseil scientifique	Rapport du 22/11/16 envoyé par mail du 22/11/16 à la DG et aux directeurs concernés (DRH, DSSE)	<p>Il s'agit de 2 interventions, dont l'une a donné lieu à une mise à jour de sa DPI par un membre en janvier 2017.</p> <p>Pour la seconde, le membre concerné a répondu par mail du 28/11/16 que ses frais avaient été pris en charge et qu'il actualiserait sa DPI : actualisation faite dans nouvelle DPI de janvier 2017</p>
4 dossiers	Comités techniques	Rapport du 07/12/16 envoyé par mail du 12/12/16 à la DG et du 13/12/16 aux directeurs concernés.	4 membres ont une DPI incomplète au regard des conventions déclarées dans la BDD Transparence santé (conventions de conseil et/ou d'orateur). Aucun n'a complété sa DPI en ce sens
9 dossiers	Groupes de travail	Rapport du 07/12/16 envoyé par mail du 12/12/16 à la DG et du 13/12/16 aux directeurs concernés. Relance des membres par les directions.	<p>1 DPI complétée sur 9. Pour l'un des membres concernés, le mandat est échu depuis le 02/12/2016.</p> <p>Les GT concernés par les 7 DPI restantes se sont réunis à plusieurs reprises en 2017</p>
4 dossiers	Comités scientifiques spécialisés temporaires	Rapport du 07/12/16 envoyé par mail du 12/12/16 à la DG et du 13/12/16 aux directeurs concernés. Relance des membres par les directions.	1 DPI complétée en août 2017 + 3 non complétées mais pour 2 d'entre elles, le mandat est échu depuis mars 2017.

Source : ANSM, service déontologie et mission Igas

La régularisation partielle des anomalies

[278] La mission d’audit a porté à la connaissance de la DAJR et de la direction générale, les différentes situations d’anomalies persistantes qu’elle a relevées dans son audit avec le concours du service déontologie.

- Pour le conseil d’administration, 3 anomalies constatées :
 - Les DPI de A et de B ne comportaient pas certains des dons et subventions perçus par les associations dont ils sont les représentants (pour respectivement 125 000€ et 20 000€) ; les compléments ont été apportés dans les nouvelles DPI (13/6/2017 et 3/1/2017) et la situation était donc régularisée avant le présent audit ;
 - La DPI de C ne comprend pas deux conventions triennales de recherche ; cette omission déjà signalée antérieurement au contrôle de 2016 a été rappelée à cet administrateur ; l’erreur de la base Transparence invoquée par l’intéressée n’a pas été rectifiée ; **lors de la clôture du présent audit, la DSSE indique avoir de nouveau relancé cet administrateur pour effectuer les démarches de suppression des informations contenues dans la BDD Transparence santé ; la situation n’était donc pas régularisée à la fin du présent audit ;**
- Pour le conseil scientifique :
 - La DPI de D n’a pas été actualisée pour prendre en compte une intervention auprès des laboratoires Servier ; l’intéressé précise que seuls les frais de déplacement ont été pris en charge et sa nouvelle DPI du 15/1/2017 fait état de cette intervention ; la situation était donc régularisée lors du présent audit ;
 - La DPI de E (13/1/2016) n’a pas été actualisée pour déclarer un contrat de conseil scientifique Bayer ; mais l’intervention figure dans la nouvelle DPI (29/1/2017) ; la situation était donc régularisée lors du présent audit ;
- Pour les comités, 4 anomalies persistantes concernant des PU-PH, membres de droit des instances mais bénéficiant pour 2 d’entre eux du statut d’expert ponctuel ANSM :
 - F au CEIP avec omission d’une convention de rédaction de support un peu antérieure à sa DPI (20/5/2016) ; **la direction concernée n’a pas répondu et la situation doit donc être considérée comme non régularisée à la fin du présent audit ;**
 - G au CEIP avec omission d’une convention de conseil antérieure de 6 mois à sa DPI (21/1/2016) ; **la direction concernée n’a pas répondu et la situation doit donc être considérée comme non régularisée à la fin du présent audit ;**
 - H au CTPV avec omission d’une convention d’orateur antérieure de 6 mois à sa DPI (17/6/2016) ; **la direction concernée n’a pas répondu et la situation doit donc être considérée comme non régularisée à la fin du présent audit ;**
 - I au CTPV avec omission de nombreuses conventions de conseil/consultant ou d’orateur avec plusieurs laboratoires pharmaceutiques postérieure à une DPI non actualisée (cf. supra 11/6/2012) ; **la direction concernée n’a pas répondu et la situation doit donc être considérée comme non régularisée à la fin du présent audit.**

- Pour les groupes de travail, il y avait 7 anomalies, dont 5 potentiellement incompatibles avec le mandat :
 - J au GT onco/hémato, non déclaration d'une convention BMS de consultant postérieure d'un mois à sa DPI (25/03/2016) et non reprise dans sa nouvelle DPI (28/03/2017) ; lors de la clôture du présent audit, la direction ONCOH indique avoir contacté l'intéressé afin d'apporter les précisions nécessaires concernant les liens relevés comme potentiellement incompatibles avec le mandat de membre du GTOH ; cette direction s'engage à prendre les mesures nécessaires selon les éléments fournis par ces experts et à tenir le service déontologie informé des suites données ; **la situation est donc en voie de régularisation ;**
 - K au GT pédiatrie, non déclaration d'une subvention Vygon postérieure d'un mois à sa DPI (3/12/2015) et non reprise dans sa nouvelle DPI (4/01/2017); la DPAI indique que K a réactualisé sa DPI qui est maintenant conforme selon la demande ; la situation est donc régularisée ;
 - L au GT maladies infectieuses et receveurs PSL, omission d'une convention annuelle de conseil antérieure d'un mois à sa DPI (25/11/2015) et non reprise dans la nouvelle DPI (8/1/2017) ; lors de la clôture de l'audit, l'intéressé fait état d'une convention non pas annuelle mais ponctuelle pour une présentation rémunérée 1424 € et indique avoir modifié sa déclaration en ce sens ; sous réserve de contrôle, la situation est *a priori* régularisée ;
 - M au GT Grossesse, omission d'une convention de conseil/expertise postérieure à sa DPI (16/3/2016 où intervention simple en congrès) mais non reprise dans sa nouvelle DPI (10/4/2017) ; **la direction concernée n'a pas répondu et la situation doit donc être considérée comme non régularisée à la fin du présent audit ;**
 - O au GT Méthodo clinique, non déclaration d'une convention mensuelle de conseil postérieure d'un mois à sa DPI (27/11/2015) ; la DPAI indique que l'experte a été contactée et essaie de procéder à la mise à jour de sa DPI sur le site unique. ; **la situation est donc en voie de régularisation ;**
 - P au GT Gaz, non déclaration d'une convention d'orateur postérieure d'un mois à sa DPI (5/11/2015) ; dans son courriel de réponse, le directeur NEURO indique que « *le GT gaz ne s'est jamais réuni depuis sa création en février 2016. Nous n'avons donc pas été amenés à demander à P d'actualiser sa DPI, ne l'ayant pas sollicité par ailleurs non plus* ».
 - Q au GT onco/hémato, dont la DPI (14/2/2016) comporte une activité rémunérée 2000€ incompatible avec le mandat et ne déclare pas des conventions postérieures de recherche et d'orateur potentiellement incompatibles et non reprises dans nouvelle DPI (16/2/2017). A la fin du présent audit, la direction ONCOH indique avoir contacté l'intéressé afin d'apporter les précisions nécessaires concernant les liens relevés comme potentiellement incompatibles avec le mandat de membre du GTOH ; cette direction s'engage à prendre les mesures nécessaires selon les éléments fournis par ces experts et à tenir le service déontologie informé des suites données ; **la situation est donc en voie de régularisation ;**

[279] Les 4 GT au sein desquels siègent les membres dont les liens sont potentiellement incompatibles avec leur mandat sont actifs (de 4 à 7 réunions en 2017).

- Pour les CSST, une anomalie persistante :
 - R au CSST bonne pratique de préparation avec omission d'une convention triennale de recherche antérieure de 2 mois à sa DPI (18/5/2016) et non reprise dans sa nouvelle DPI (31/1/2017) ; lors de la fin des travaux de l'audit, la direction concernée a indiqué avoir transmis une copie des informations relatives aux 2 conventions de recherche déclarées dans la BDD Transparence santé à l'intéressé qui a informé en retour la direction sur le fait qu'il ne connaît absolument pas ces sociétés et n'a aucun contrat de recherche de ce type. La direction envoie la marche à suivre pour qu'il puisse demander la suppression de ces informations ; **la situation est donc en voie de régularisation.**

[280] La mission d'audit partage avec la déontologue le constat que le contrôle de la cohérence est un long chemin par rapport à la validation des DPI. Elle considère avec le directeur général que « *le sujet des incompatibilités possible est le plus ennuyeux ; à traiter en particulier avec les directions concernées* »⁶³. Elle s'étonne donc que 18 mois après que des anomalies leur aient été signalées, certaines directions considèrent ne pas avoir à répondre du respect de leurs obligations légales par les membres des instances dont elles assurent le secrétariat.

⁶³ Cf. *supra* note n°12

ANNEXE 4 : LA TRANSPARENCE DES TRAVAUX DE L'ANSM

ANNEXE 4 : LA TRANSPARENCE DES TRAVAUX DE L'ANSM.....	91
1 L'OBJECTIF DE TRANSPARENCE N'EST PAS PRIS EN CHARGE DE FAÇON SUFFISAMMENT FORMALISEE ET OUTILLEE.....	93
1.1 Les processus garants de la transparence sont en partie formalisés.....	93
1.1.1 Un périmètre excluant le conseil scientifique des exigences de transparence.....	93
1.2 La gestion des travaux des instances et de leur mise en ligne n'est pas suffisamment outillée	94
2 L'ABSENCE DE PILOTAGE CENTRALISE AFFECTE LA QUALITE DE LA TRANSPARENCE DES TRAVAUX ET ENTRAINE LES REFLEXIONS ET EVOLUTIONS NECESSAIRES	94
2.1 Il n'y a pas de pilote identifié chargé de garantir le respect des obligations de transparence.....	94
2.1.1 Le dispositif de transparence sur la quasi-totalité des directions de l'agence.....	94
2.1.2 Pilote du processus « garantir la transparence », la DAJR a un rôle limité qui ne s'étend pas au contrôle du respect des obligations de transparence par les directions	95
2.1.3 Le besoin d'un pilotage centralisé se fait ressentir	95
2.2 Une transparence imparfaite, mais avec des pistes d'amélioration	96
2.2.1 Un manque d'effectivité du processus de transparence.....	96
2.2.2 Un dispositif très lourd qui ne semble guère répondre à une demande du public	97
2.2.3 Des propositions d'évolution peuvent être évoquées	98
3 RESULTATS DU TEST SUR DOCUMENTS DE TRANSPARENCE :	99
PIECE JOINTE 1 : TEXTES REGLEMENTAIRES (CSP)	100
PIECE JOINTE 2 : LISTE DES GROUPES DE TRAVAIL ET DES CSST (SOURCE ANSM).....	101

1 L'OBJECTIF DE TRANSPARENCE N'EST PAS PRIS EN CHARGE DE FAÇON SUFFISAMMENT FORMALISEE ET OUTILLEE

1.1 Les processus garants de la transparence sont en partie formalisés

1.1.1 Un périmètre excluant le conseil scientifique des exigences de transparence

[281] L'article L.1451-1-1 du CSP impose la publicité des séances des commissions, conseils et instances collégiales d'expertise de l'ANSM consultées dans le cadre de procédures de décision administrative. L'article R.1451-6 précise que les débats des commissions, conseils et instances collégiales de l'ANSM conduisant à l'adoption d'un avis sur une question de santé publique ou de sécurité sanitaire doivent faire l'objet de l'enregistrement intégral et de la diffusion de procès-verbaux (cf. pièce jointe 1).

[282] L'ANSM a ainsi mis en place un système d'enregistrement des débats et de diffusion des ordres du jour (ODJ) et compte rendus (CR) pour ses différentes instances : les 3 commissions, les 5 comités d'interface, les 5 comités de la pharmacopée, ainsi que les groupes de travail et comités scientifiques spécialisés temporaires (CSST)⁶⁴.

[283] Le conseil scientifique (CS), que l'agence ne considère pas comme une instance d'expertise, est exclu du processus de transparence tel que défini par l'ANSM : son règlement intérieur, en son article 18, précise que « *les débats du conseil scientifique sont confidentiels* ». Ce même article restreint la diffusion des travaux du conseil sur le site de l'agence, aux seuls ODJ et résumés de CR des séances. Cependant, sur les 8 dernières réunions du CS, un seul point d'une seule séance a fait l'objet d'un compte rendu diffusé sur le site⁶⁵.

1.1.2 Des instructions précises mais pas de procédure formalisée de transcription, de validation et de mise en ligne des travaux

[284] Chaque instance possède un secrétariat responsable, entre autres, de l'atteinte des objectifs de transparence⁶⁶. Si un règlement intérieur propre à chaque instance est établi lors de sa création⁶⁷, il n'existe pas de procédure générale détaillant les différentes étapes du processus de transparence des travaux (enregistrement des débats, établissement et mise en ligne du CR...) ainsi que leur mise en œuvre d'un point de vue pratique et logistique.

[285] Seuls les trois processus qui ont trait à la diffusion des informations liées à la transparence sont dotés de procédures formalisées : gestion des demandes de documents administratifs (CADA), réponse aux questions parlementaires (QECP) et gestion des dossiers pour la CNIL. Ces procédures sont sous la responsabilité de la DAJR.

⁶⁴ 24 groupes de travail et 10 CSST au 12 février 2018 (cf. pièce jointe 2)

⁶⁵ Selon site internet de l'agence, au 25 avril 2018

⁶⁶ Objectifs de transparence : établissement et envoi des convocations, établissement et mise en ligne de l'ODJ et du CR.

⁶⁷ Le règlement intérieur d'une instance précise le rôle du secrétariat, le contenu de la convocation, de l'ODJ, des enregistrements audio et/ou vidéo (uniquement pour les commissions), et du CR ainsi que les délais maximum de mise en ligne des ODJ et CR.

1.2 La gestion des travaux des instances et de leur mise en ligne n'est pas suffisamment outillée

[286] Le personnel impliqué dans le dispositif de transparence étant réparti dans les différentes directions, et n'étant pas uniquement dédié à cette fonction, ses effectifs sont difficiles à évaluer.

[287] Il n'y a pas de formation ou de compétence spécifique pré-requise pour pouvoir assurer le secrétariat d'une instance, mais la DAJR procède tous les trois ans à des rappels d'actions de sensibilisation aux règles de transparence auprès de toutes les directions concernées et des secrétariats des instances.

[288] Un kit comprenant un modèle-type de convocation, d'ODJ et de CR a été mis à disposition des différents secrétariats en 2012. En revanche, il n'existe pas d'outil partagé pour la gestion et le suivi de l'établissement et de la mise en ligne des CR. Chaque direction en est responsable pour les instances dont elle assure le secrétariat et utilise ses propres outils, si elle en a mis en place.

[289] Seuls l'enregistrement des débats et la mise en ligne des différents documents sont centralisés. Les enregistrements sont automatiquement transmis à la DSI, qui les fait ensuite parvenir aux secrétariats. La mise en ligne est effectuée par la direction de communication après réception des différents documents par les secrétariats, à l'exception des secrétariats assurés par la DAJR, qui assure elle-même la mise en ligne de ses documents.

[290] Une note conjointe DAJR/Déontologie relative aux règles de fonctionnement des instances consultatives,, signée par le directeur général le 29 mars 2017 comportait deux avancées majeures.

[291] Dans le silence de la loi, elle fixait un délai d'au plus 3 mois pour la mise en ligne des CR : ces délais figurent depuis dans les règlements intérieurs de chaque instance mais la pratique est plutôt celle d'un délai de 4 mois (pour les GT et CSST notamment).

[292] Elle prévoyait également la mise en place d'un dossier informatique sur le réseau commun. Ce dossier devait comporter les dates prévisionnelles des réunions des différentes instances et mettre à disposition les documents définitifs liés à ces réunions (convocations, ODJ, CR,...) : utilisé pendant un temps pour les CSST, ce début de fonctionnement rationalisé n'a pas perduré après le départ de l'agence de l'agent en charge de cette centralisation pour les CSST.

2 L'ABSENCE DE PILOTAGE CENTRALISE AFFECTE LA QUALITE DE LA TRANSPARENCE DES TRAVAUX ET ENTRAINE LES REFLEXIONS ET EVOLUTIONS NECESSAIRES

2.1 Il n'y a pas de pilote identifié chargé de garantir le respect des obligations de transparence

2.1.1 Le dispositif de transparence sur la quasi-totalité des directions de l'agence

[293] Le processus de transparence des instances est confié à leurs secrétariats, qui appartiennent eux-mêmes à une des directions de l'agence. Au total, les 7 directions produits, 3 directions métiers (DAJR, DSURV et DPAI), la DSSE et la direction de la communication sont responsables d'un ou plusieurs secrétariats d'instances, avec des responsabilités parfois intriquées

lorsque des sous-groupes d'instance sont pilotés par des directions différentes de celle de l'instance dont ils dépendent.

2.1.2 Pilote du processus « garantir la transparence », la DAJR a un rôle limité qui ne s'étend pas au contrôle du respect des obligations de transparence par les directions

[294] Le rôle de pilote du processus « garantir la transparence » confié à la DAJR se limite aux trois procédures qu'elle gère, c'est-à-dire aux réponses de demandes extérieures de documents, ainsi qu'à la tenue du secrétariat des quelques instances dont elle est responsable.

[295] Ponctuellement, la DAJR peut faire des points de test pour voir combien de CR sont en ligne mais il n'y a rien d'organisé régulièrement. En 2016, lors du renouvellement des groupes de travail, son pointage est arrivé aux conclusions suivantes (comparables à celles faites par la mission sur son échantillon *cf. infra*):

- des directions sont plus en retard que d'autres, ce qui ne recoupe qu'en partie la plus ou moins grande densité des réunions ou complexité des sujets à gérer
- au sein d'une même direction, deux secrétariats peuvent avoir des délais très divergents : au sein de DP1 par exemple, deux instances qui se réunissent beaucoup (sur radionucléaire et grossesse) ont des délais rapides pour l'un, lents pour l'autre

[296] Au-delà, la DAJR n'a ni visibilité globale, ni pouvoir sur la gestion, le suivi et l'homogénéité des pratiques de transparence des autres secrétariats. Le dispositif de transparence repose ainsi largement sur de l'autorégulation, de l'autodiscipline.

2.1.3 Le besoin d'un pilotage centralisé se fait ressentir

[297] Dispersé dans les différentes directions de l'agence, le personnel en charge du dispositif de transparence ne possède pas de structure ou de pilote responsable, hormis parfois un « référent transparence » de la direction (non systématique). Il n'y a pas non plus de référent global par type d'instance (commission, groupe de travail, CSST, comités d'interface et comités de la pharmacopée).

[298] Ceci se traduit par une hétérogénéité des pratiques et des interprétations entre les différentes directions, notamment concernant les modèles de convocation (la plupart n'incluent pas de rappel d'obligation de DPI à jour pour assister à la réunion), l'analyse des conflits d'intérêts (sur la base de la grille proposée par le service déontologie), le caractère synthétique ou au contraire détaillé (verbatim) des comptes rendus et les modalités de contrôle du respect des règles de transparence.

2.2 Une transparence imparfaite, mais avec des pistes d'amélioration

2.2.1 Un manque d'effectivité du processus de transparence

2.2.1.1 Près de 10 % des CR ne sont pas mis en ligne

[299] Sur la période de juillet 2016 à juin 2017, les instances concernées par les règles de transparence se sont réunies 132 fois⁶⁸. Au 8 février 2018, sur ces 132 réunions, la mission a pu dénombrer 12 CR manquants. Les raisons de ce retard invoquées par les secrétariats des instances concernées tenaient à de simples retards ou oublis (7/12) ou à un retard assumé dans la diffusion du contenu et de la conclusion des débats (5/12). Ces retards volontaires ont été justifiés par :

- attente de la prise de position d'autorités nationales (rapport de la DGS) ou européenne (primeur de l'EMA dans la communication sur des sujets qu'elle traite) ; cette subordination du respect des obligations de transparence de l'ANSM à des considérants externes n'est pas prévue par la loi ;
- attente d'avis d'autres groupes de travail (ANSES) pour communiquer de manière conjointe et globale sur un même sujet ;
- attente d'une communication plus large, coordonnée et lisible par consolidation des CR portant sur le même sujet (épileptiques et grossesse, prothèses mammaires, etc.) ; cette préoccupation d'une communication d'ensemble plus cohérente pour le public est légitime mais ne peut être laissée à l'entière discrétion des DP.

[300] D'après les retours effectués auprès de la mission, ces décisions ont été prises unilatéralement par l'agence et ne faisaient pas suite à des sollicitations d'autres structures. Ces décisions de retard volontaire dans la diffusion des CR ne sont pas en accord avec les exigences de transparence auxquelles les instances de l'agence sont soumises. En l'absence de fixation d'un délai maximal contraignant, elles peuvent conduire à vider de son contenu l'obligation légale de transparence.

2.2.1.2 Des délais supérieurs aux préconisations de l'agence

[301] Outre ces CR manquants, les délais moyens entre la réunion et la mise en ligne des comptes rendus varient d'un type d'instance à l'autre, mais sont toujours (à l'exception des comités français de la pharmacopée, mais qui ne comptaient que 3 réunions) au-dessus des délais maximaux jugés acceptables par l'agence :

⁶⁸ D'après le site internet de l'ANSM

Tableau 23 : Délais de mise en ligne des comptes rendus des réunions, et délais maximum acceptable par l'agence.

Type d'instance	Délais moyens effectifs (jours)	Délais maximum acceptable par l'agence (jours)
Groupes de travail	165	120
CSST	132	120
Comités d'interface	155	90
Commissions	101	90
Comités techniques	119	90

Source : Mission IGAS, d'après les documents accessibles sur le site internet de l'ANSM

[302] Par ailleurs, ces retards ne sont pas dépendants de la direction en charge du secrétariat, car des différences notables de délais sont observées entre des instances gérées pourtant par une même direction.

2.2.1.3 Certains CSST ayant fait l'objet de décisions de création n'ont aucun document de transparence mis en ligne

[303] Depuis 2012, 41 CSST ont fait l'objet de décisions de création prises par le directeur général. Or, dans cette même période, seulement 31 CSST différents ont diffusé au moins un ODJ ou CR.

[304] Outre des oublis, deux raisons pouvant expliquer cette différence ont été remontées à la mission : la non diffusion volontaire de CR pour information confidentielle, ou l'absence de création effective des CSST. Dans les deux cas, une information devrait être mise en ligne pour justifier cette absence de CR.

2.2.2 Un dispositif très lourd qui ne semble guère répondre à une demande du public

[305] Le processus de transparence impose la retranscription complète des débats sous format verbatim au moment même de la réunion. Le secrétariat de l'instance est chargé d'effectuer une première relecture avant de transmettre aux différents intervenants qui valident ou amendent leur intervention, puis d'occulter les éléments relevant du secret commercial ou industriel. Le président et les membres de l'instance valident ensuite cette version, avant validation par la DAJR puis par la direction concernée. Enfin, la direction de la communication est chargée de mettre en ligne le CR.

[306] Outre le caractère très chronophage et les 11,3 ETP que ce fonctionnement exige, il impose la présence de rédacteurs lors des réunions ainsi que l'archivage des enregistrements vidéo, rédacteurs et archivage que l'ANSM sous-traite à des prestataires privés.

[307] Ainsi, pour les seuls enregistrements vidéos, les marchés correspondant à la location du matériel, à l'enregistrement et à l'archivage des vidéos s'élève à 73 772 € par an. Or, avec 898

visionnages de ces vidéos sur une année⁶⁹, le coût du visionnage d'une vidéo s'élève donc à 82 €. En ce qui concerne le marché des rédacteurs nécessaires à la prise des comptes rendus, le marché annuel s'élève à 40 458 € HT⁷⁰.

[308] Ce fonctionnement représente donc une dépense en temps et personnel (pouvant être responsable d'une partie de l'allongement des délais) et un coût financier non négligeables pour l'ANSM, au regard de l'intérêt relatif que semblent porter les usagers du système de santé aux documents mis en ligne. Il a d'ailleurs été rapporté à la mission que certains CSST prévus n'avaient pas vu le jour à cause des contraintes imposées par ce fonctionnement, les directions concernées ayant préféré avoir recours à une expertise interne.

2.2.3 Des propositions d'évolution peuvent être évoquées

[309] Différentes pistes de réflexion ont été proposées par la DAJR, telles que favoriser les auditions publiques sur les sujets médiatiques, simplifier les CR tout en permettant l'accès à l'intégralité des débats par demande CADA ou mettre en place un système de mise en ligne automatique et en temps réel des enregistrements de certaines instances dont les débats ne sont pas susceptibles d'évoquer des secrets commerciaux ou industriels.

[310] Un outil partagé permettant un suivi des mises en ligne avec un système d'alertes lors de retard ou d'oubli semble également nécessaire. La responsabilité de la gestion de cet outil pourrait être confiée à un pilote central unique à l'agence ou à défaut, à un pilote par type d'instance. Ce(s) pilote(s) pourrai(en)t également avoir en charge d'homogénéiser les pratiques entre les différents secrétariats.

[311] Enfin, il est nécessaire de clarifier les conditions suspensives de la mise en ligne de CR. Si la loi ne prévoit pas de délais maximum en la matière, le retardement pendant plus d'un an de la diffusion d'un CR dans l'attente d'une prise de décision par une autre structure, quelle qu'en soit la raison, doit questionner l'intérêt même de la réunion et du principe de transparence.

[312] Ces évolutions doivent être intégrées à une réflexion plus globale sur la place et les moyens du processus de transparence dans l'agence, à laquelle doivent prendre part les agents de l'ANSM, les usagers de santé et les représentants de l'industrie. Cette réflexion devra prendre en compte l'intérêt du système actuel pour les usagers et les contraintes liées aux secrets commerciaux et industriels auxquelles le processus de transparence est confronté.

[313] *Préconisation Le processus de transparence gagnerait à être harmonisé :*

- par la mise en place d'un outil informatique partagé permettant le suivi de la mise en ligne des ODJ et CR avec alerte lors de dépassement des délais ;

- par l'homogénéisant les pratiques entre les différentes directions (rappel DPI en commission, niveau de détail des CR, encadrement motifs de report de mises en ligne).

La désignation d'un pilote central par instance ou par type d'instance (Commissions, GT, CSST...) permettrait de coordonner la mise en place de tels outils, d'homogénéiser les pratiques et de vérifier l'effectivité du processus de transparence.

⁶⁹ Du 01/06/2016 au 30/07/2017, source ANSM

⁷⁰ Données financières sur les marchés provenant de la DAJR

3 RESULTATS DU TEST SUR DOCUMENTS DE TRANSPARENCE :

[314] Sur un échantillon aléatoire de 9 réunions d'instances soumises aux obligations de transparence (3 CSST, 3 GT et 3 commissions) et s'étant déroulées entre le 01/07/2016 et le 30/06/2017, plusieurs éléments ont été examinés :

- Présence de convocation avec ou non rappel de nécessité d'avoir un DPI à jour

[315] Sur les 9 réunions, les convocations ont été fournies pour 8 d'entre elles. Cependant, une seule rappelait la nécessité de déclaration et de mise à jour des DPI.

- Présence d'ODJ

[316] Les ODJ de chacune des réunions ont été produits.

- Présence de CR

[317] Pour 7 des 9 réunions, un CR spécifique a été rédigé. Pour l'une des deux autres, le CR prenait la forme d'une conclusion globale sous forme de note de synthèse, et pour la dernière, concernant un CSST, le CR regroupait l'ensemble des 3 réunions ayant eu lieu et n'était donc pas détaillé spécifiquement.

- Présence d'enregistrements audio

[318] Les enregistrements audio des 9 réunions ont été obtenus sur demande et étaient de bonne qualité.

- Contenu du CR

[319] Pour le CSST ayant un CR commun à 3 réunions, il était difficile de faire la part des décisions et débats entre cette réunion et les 2 autres.

[320] Pour la réunion dont le CR prenait la forme d'une note de synthèse, le CR ne retranscrit pas le contenu des débats et ne mentionnait pas d'examen des DPI.

[321] Pour les autres, la forme des CR était extrêmement variable d'une réunion à l'autre. Cela allait du verbatim très détaillé, avec le nom de chaque intervenant, à des discussions très synthétisées, avec parfois absence de retranscription des débats préliminaires au vote.

PIECE JOINTE 1 : TEXTES REGLEMENTAIRES (CSP)

Article L1451-1-1

Créé par [LOI n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 1](#)

La publicité des séances des commissions, conseils et instances collégiales d'expertise mentionnés au I de l'article [L. 1451-1](#) et qui sont consultés dans le cadre de procédures de décision administrative est organisée, selon le cas, par le ministère de la santé ou par l'autorité, l'établissement ou l'organisme dont ils relèvent ou auprès duquel ils sont placés.

A cette fin sont prévus :

1° L'enregistrement des débats et la conservation de ces enregistrements ;

2° Sans préjudice, le cas échéant, de la diffusion en ligne de l'enregistrement audiovisuel des débats, l'établissement de procès-verbaux comportant l'ordre du jour, le compte rendu des débats, le détail et les explications des votes, y compris les opinions minoritaires, et la diffusion gratuite en ligne de ces procès-verbaux sur les sites internet du ministère de la santé ou des autorités, établissements ou organismes mentionnés au premier alinéa.

Article R1451-6

Créé par [Décret n°2012-745 du 9 mai 2012 - art. 1](#)

Font l'objet de l'enregistrement intégral et de la diffusion de procès-verbaux prévus à l'article [L. 1451-1-1](#) les débats des commissions, conseils et instances collégiales mentionnés au I de l'article [R. 1451-1](#) conduisant à l'adoption d'un avis sur une question de santé publique ou de sécurité sanitaire recueilli, à titre obligatoire ou facultatif, par l'autorité compétente préalablement à une décision administrative.

Les participants sont informés de l'enregistrement au plus tard au début des débats concernés.

PIECE JOINTE 2 : LISTE DES GROUPES DE TRAVAIL ET DES CSST (SOURCE ANSM)

Liste des GT renouvelés en 2016 (pour une durée de 3 ans)

	Intitulé	Date décision de création
1	2016-29 GT produits sanguins labiles et donneurs de sang	22/02/2016
2	2016-30 GT receveurs de produits sanguins labiles (abrogé le 31/01/2018)	22/02/2016
3	2016-32 GT vaccins	22/02/2016
4	2016-33 GT médicaments de diabétologie, endocrinologie, urologie et gynécologie	22/02/2016
5	2016-34 GT thérapie et risque cardiovasculaire	22/02/2016
6	2016-35 GT Etudes épidémiologiques des produits de santé	22/02/2016
7	2016-36 GT méthodologie clinique	22/02/2016
8	2016-37 GT pédiatrie	22/02/2016
9	2016-38 GT Sécurité non clinique	22/02/2016
10	2016-39 GT sécurité virale et sécurité microbiologique des produits de santé	22/02/2016
11	2016-40 GT qualité pharmaceutique des médicaments chimiques	22/02/2016
12	2016-41 GT interactions médicamenteuses	22/02/2016
13	2016-42 GT médicaments de prescription médicale facultative	22/02/2016
14	2016-43 GT médicaments à base de plantes et médicaments homéopathiques	22/02/2016
15	2017-184 GT médicaments de dermatologie et produits cosmétiques	15/03/2017
16	2016-45 GT médicaments des maladies infectieuses (non virales)	22/02/2016
17	2016-4206 GT médicaments des maladies infectieuses virales	22/02/2016
18	2016-47 GT médicaments d'hépatogastroentérologie et des maladies métaboliques rares	22/02/2016
19	2016-48 GT gaz à usage médical	22/02/2016
20	2016-49 GT médicaments de diagnostic et médecine nucléaire	22/02/2016
21	2016-50 GT médicaments utilisés en oncologie et hématologie	22/02/2016
22	2016-51 GT reproduction, Allaitement et Grossesse	22/02/2016
23	2016-52 GT interface avec le réseau de toxicovigilance des médicaments	22/02/2016
24	2016-53 GT sur les Erreurs Médicamenteuses	22/02/2016

Liste des CSST en cours au 12/02/2018

Intitulé	durée	début	fin	Pilote / Secrétariat
CSST Cyber sécurité des logiciels dispositifs médicaux	1 an	26/06/2017	25/06/2018	DMDPT
CSST Dispositifs médicaux de contention physique	1 an	05/02/2018	04/02/2019	DMDPT
CSST Endoprothèse coronaire, bithérapie antiagrégante plaquettaire et risque ischémique et hémorragique : études en vie réelle	1 an	06/07/2017	05/07/2018	DSSE
CSST Greffes dérogatoires d'organes issus de donneurs VIH +	1 an	27/06/2017	26/06/2018	ONCOH
CSST Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes en situation de forte tension d'approvisionnement	1 an	Pas encore nommé		ONCOH
CSST Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules et port d'implant mammaire, bilan des actions et actualisation des recommandations	1 an	24/01/2018	23/01/2019	DMTCOS
CSST Révision des bonnes pratiques de préparation	2 ans	14/06/2016	13/06/2018	GENER
CSST RTU Misoprostol	1 an	31/01/2018	30/01/2019	CARDIO
CSST Utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques	6 mois	23/11/2017	22/05/2018	DMTCOS
CSST Evaluation du rapport bénéfice/risque du Baclofène dans le traitement des patients alcoolo-dépendants	6 mois	28/11/2017	27/05/2018	DSSE

Liste des CSST créés en 2016 et 2017

Phagothérapie	08/03/2016	07/03/2017	INFEPH
Accélérateurs d'électrons pour la radiothérapie	10/02/2016	09/02/2017	DMDPT
Evaluation toxicologique des métaux dans les vaccins	02/02/2016	01/02/2017	BIOVAC
Stratégie d'évaluation de la biocompatibilité des prothèses mammaires implantables	29/11/2016	18/01/2017	DMTCOS
Inhibiteurs de la FAAH	10/02/2016	09/05/2016	DSSE
Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro impliqués dans le calcul de risque de la trisomie 21 fœtale	22/01/2016	22/03/2017	DMDPT
Révision des bonnes pratiques de préparation	14/06/2016	13/06/2018	GENER
Toxicité des particules métalliques libérées par les dispositifs médicaux implantables	18/03/2016	04/03/2017	DMTCOS
Dispositifs médicaux d'assistante circulatoire mécanique	01/04/2016	31/03/2017	DMTCOS
Endoprothèses coronaires, bithérapie antiagrégante plaquettaire et risques ischémique et hémorragique	06/07/2016	05/07/2017	DSSE
Examens des données cliniques et d'imagerie cérébrale des volontaires sains inclus dans l'essai mené avec le BIA 10-2474 et conduit à Rennes	11/07/2016	10/10/2016	DSSE
Risque d'hyper-tension artérielle pulmonaire / valvulopathies d'origine médicamenteuse	30/01/2017	29/01/2018	SURV
Dispositif de stérilisation définitive - Essure	11/04/2017	10/07/2017	DSSE
Cyber sécurité des logiciels dispositifs médicaux	26/06/2017	25/06/2018	DMDPT
Dispositifs médicaux d'aphérèse	21/06/2017	20/12/2017	DMTCOS
Greffes dérogatoires d'organes issus de donneurs VIH +	27/06/2017	26/06/2018	ONCOH
Utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques	23/11/2017	22/05/2018	DMTCOS
Evaluation du rapport bénéfice/risque du Baclofène dans le traitement des patients alcoolo-dépendants	28/11/2017	27/05/2018	DSSE

ANNEXE 5 : LA DETECTION ET LA CONSOLIDATION DES SIGNAUX ISSUS DU MESUSAGE

ANNEXE 5 : LA DETECTION ET LA CONSOLIDATION DES SIGNAUX ISSUS DU MESUSAGE	105
1 L'ANSM ASSURE LE TRAITEMENT DES SIGNALEMENTS DE MESUSAGE DE MEDICAMENTS.....	108
1.1 Un traitement du mésusage intégré dans la gestion globale du signal.....	108
1.2 Une prescription « hors AMM » en principe encadrée réglementairement	108
1.3 Un usage limité des recommandations temporaires d'utilisation (RTU).....	110
1.4 Des moyens d'interventions alternatifs réduits à l'égard des prescripteurs	113
1.5 L'outillage des exploitants pour leurs obligations de signalement.....	116
2 NEANMOINS, LE TRAITEMENT DES SIGNALEMENTS NE PEUT TENIR LIEU DE DETECTION PROACTIVE DES PRESCRIPTIONS « HORS AMM ».....	117
2.1 Une gestion encore majoritairement réactive du mésusage	117
2.2 Les initiatives engagées ne s'inscrivent pas dans une stratégie d'anticipation lisible.....	117
2.3 Une stratégie toutefois impossible sans la mobilisation et le pilotage concertés des parties impliquées dans la chaîne de prescription	118
3 VERS UNE APPROCHE CONCERTEE DE LA PREVENTION DU MESUSAGE.....	119
PIECE JOINTE : BILAN DES RTU.....	121

INTRODUCTION

[323] Un médicament peut faire l'objet d'une prescription et/ou d'une utilisation en dehors des indications pour lesquelles il a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Une surveillance doit donc être effectuée en vue de détecter les signaux d'une utilisation « hors AMM » et de pouvoir traiter les conséquences sanitaires néfastes d'une telle utilisation.

[324] On parle communément, pour décrire le phénomène, de mésusage. Mais ce terme est polysémique et renvoie à des réalités diverses appelant elles même des réponses différenciées.

- 4 types de situations peuvent être en effet distingués :
 - Une utilisation à but médical, appropriée et intentionnelle. Cette situation ne correspond pas à proprement parler à un mésusage⁷¹ dans la mesure où elle est *a priori* encadrée. Il s'agit du cas où le médicament a vocation à être prescrit dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU), procédure précisément mise en place pour éviter une utilisation non contrôlée d'une spécialité en dehors de ses indications ;
 - Une utilisation médicale non appropriée, intentionnelle. Il s'agit de la prescription du médicament en dehors de ses indications, non couverte par une RTU ou les recommandations de bonnes pratiques des sociétés savantes, effectuée en raison des propriétés supposées de la spécialité pour une nouvelle indication. Ce cas peut également recouvrir le phénomène de sur-prescription ou de prescription à des populations déconseillées (femmes enceintes, personnes âgées) ;
 - Une utilisation non médicale, non appropriée, non intentionnelle. Ce cas recouvre notamment les erreurs médicamenteuses ;
 - Une utilisation non médicale, non appropriée, intentionnelle. Ce cas recouvre les tentatives de suicide, de dopage ou d'usage récréatif des médicaments (pharmacodépendance).

[325] Les appareillages de détection et les dispositifs à déployer pour faire face aux dérives et risques sanitaires pouvant résulter de ces différentes formes de mésusage ne sont pas les mêmes selon le cas. Ils sont en outre entre les mains d'acteurs différents, poursuivant leur logique propre (CNAM, HAS). Au contraire d'activités comme la délivrance de l'AMM, pour laquelle l'ANSM est l'acteur central de la régulation, l'agence n'est ici qu'un protagoniste parmi d'autres de la surveillance et de la régulation du mésusage des médicaments, qui relève avant tout de la responsabilité du prescripteur.

[326] A ce titre, la prévention du mésusage est une problématique « pluri acteurs » complexe à appréhender et à piloter.

⁷¹ Le Département Hospitalo-Universitaire Risques et Grossesse de Bordeaux donne la définition suivante du mésusage : « Usages inappropriés par rapport aux données de référence pertinentes, survenant au cours de la chaîne des soins, exposant un patient donné à un risque avéré ou potentiel, sans bénéfice corrélatif. Sont notamment considérés comme des données de références pertinentes : le résumé des caractéristiques du produit, les recommandations de Bonnes Pratiques, les conférences de consensus, les fiches de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR), les fiches de transparence, les Références Médicales Opposables, l'avis d'experts, la littérature.

1 L'ANSM ASSURE LE TRAITEMENT DES SIGNALEMENTS DE MESUSAGE DE MEDICAMENTS

1.1 Un traitement du mésusage intégré dans la gestion globale du signal

[327] Dans son rapport d'activité 2016, l'ANSM rappelle que la surveillance de l'usage des médicaments qu'elle opère a pour objet de connaître leur utilisation en vie réelle et de détecter, quantifier et évaluer les conséquences potentielles de tout usage non conforme aux termes de l'autorisation ou d'une RTU, dans le but notamment de prévenir toute pratique qui pourrait exposer l'utilisateur à un excès de risque non compensé par des bénéfices démontrés. Cette surveillance se caractérise en premier lieu par le traitement des signalements, d'où qu'ils viennent.

[328] Il n'existe pas à la direction de la surveillance de procédure dédiée à la détection et au traitement des situations de prescription « hors AMM ». Le mésusage est traité dans le cadre global de la pharmacovigilance, au sein d'une procédure « Gestion du signal potentiel médicament⁷² », au même titre que la réception d'un cas marquant, d'une erreur marquante, d'une source issue de la veille bibliographique ou provenant d'autres sources de signalement telles que la direction de l'inspection, de la direction de la stratégie européenne ou d'une direction produit. Ceci ne permet pas de mesurer avec précision le volume de l'activité consacrée spécifiquement au mésusage. Il est néanmoins réduit au vu du petit nombre de rapports produits par les évaluateurs (de l'ordre de 3 à 4 rapports annuellement) par rapport aux signalements opérés.

[329] Concrètement, le signalement d'un cas de mésusage est traité, parmi les autres sources issues de la pharmacovigilance, par le « pôle gestion du signal » de la direction de la surveillance. Ce pôle effectue l'analyse de risque du signal potentiel selon les critères et la grille d'analyse habituelle de cette direction, le cas échéant consolidée par les échanges avec les évaluateurs « grossesse » et « erreurs médicamenteuses » et informe le pôle évaluation ou les directions produits concernées. Si le signal est identifié comme relevant d'une situation à risque élevé (SRE), une fiche est transmise au Centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des Risques (CASAR). A défaut, il est catégorisé selon 5 niveaux d'évaluation qui prennent en compte le niveau de risque et le statut du signal potentiel (en cours de traitement, pour information, à évaluer...).

[330] Le suivi par les directions produits des alertes adressées à ces dernières sur les cas d'usages non conformes est assuré par la direction de la surveillance dans un tableau Excel mais il n'existe pas d'harmonisation du traitement de ce suivi, variable selon l'évaluateur ou la direction produits. Néanmoins, il existe bien une couverture des situations de mésusage signalées, issues principalement des remontées des industriels (une centaine par an, plusieurs signalements pouvant concerner une même spécialité) ou des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

1.2 Une prescription « hors AMM » en principe encadrée réglementairement

[331] En 2011, le rapport de la Commission des affaires sociales⁷³ estimait que la prescription hors AMM « représenterait entre 15 et 20 % de la totalité des prescriptions, bien d'avantage dans certains domaines comme la pédiatrie, la gériatrie ou la cancérologie ». Le rapport soulignait que « le principal apport du projet de loi est de bien distinguer l'usage légitime du « hors AMM », faisant

⁷² Procédure SURV_VIG_SOP06V01 applicable depuis le 29 mars 2018

⁷³ A ROBINET, Rapport fait au nom de la Commission des affaires sociales sur le projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé le 20 septembre 2011 (paragraphe IV. ALLIER ACCÈS AUX PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES ET SÉCURITÉ DES PATIENTS) Assemblée Nationale, 398 pages

l'objet d'une recommandation de la nouvelle agence et d'un suivi des malades, et son usage illégitime, dont l'affaire du Médiateur a montré la dangerosité – faut-il rappeler en effet que ce médicament était prescrit à 78 % « hors AMM » en 2008. Cet usage doit être limité et sanctionné si besoin ».

[332] On remarquera que l'affaire du Médiateur souvent mise en avant pour justifier l'ensemble des mesures d'encadrement qui s'en sont suivies, est moins un sujet de prescription « pharmacologiquement infondée » car ce produit était justement prescrit pour des situations de surcharge pondérale pour ses propriétés anorexigènes, qu'un sujet d'autorisation infondée de mise sur le marché pour une indication secondaire de « traitement adjuvant du diabète de type 2 » qui lui a maintenu un accès remboursé au marché.

[333] Deux principaux leviers permettent aujourd'hui à l'ANSM d'encadrer la prescription « hors AMM » :

- Les recommandations temporaires d'utilisation (RTU), pour les médicaments qui pourraient faire l'objet, dans des conditions sécurisées, d'une utilisation au-delà des indications de l'AMM dont ils disposent déjà ;
- Les autorisations temporaires d'utilisation nominative (ATUn, délivrées pour un patient nommément désigné) et de cohorte (ATUc, délivrées pour un groupe de patients), permettant l'accès à des médicaments innovants, ne bénéficiant pas encore d'AMM, et pour des indications pour lesquelles aucune alternative thérapeutique n'est disponible⁷⁴.

[334] Par ailleurs, la loi⁷⁵ organise le contrôle des prescriptions « hors AMM », à travers une série de dispositions qui mobilisent l'ensemble des acteurs du système de santé :

- Limitation de l'usage des préparations magistrales et hospitalières à l'absence de spécialités pharmaceutique ou d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) permettant de soigner une pathologie particulière ;
- Limitation, en l'absence de RTU, de la prescription d'un médicament en dehors de l'indication thérapeutique au seul cas où le prescripteur juge le recours à cette spécialité indispensable, au regard des données acquises de la science, pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.
- Surveillance par les entreprises des prescriptions « hors AMM » du médicament qu'elles commercialisent. Elles doivent s'engager dans certains cas à déposer une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché en conformité avec la pratique de prescription ;
- Exercice par le Comité économique des produits de santé (CEPS) d'un rôle de police de l'utilisation « hors AMM », les conventions qu'il signe avec les entreprises pouvant comporter l'obligation de limiter l'usage constaté de certains médicaments « hors AMM ». Il peut, le cas échéant, sanctionner l'entreprise qui ne ferait aucun effort particulier d'information en direction des professionnels de santé en cas de prescription « hors AMM » injustifiée ;

⁷⁴ Les ATU nominatives et de cohorte ont une durée limitée afin d'éviter un contournement de la procédure d'AMM. Les ATU nominatives doivent s'accompagner d'une demande d'ATU de cohorte, d'une demande d'AMM ou d'études cliniques. Elles doivent faire systématiquement l'objet d'un protocole thérapeutique et du recueil des informations relatives à l'efficacité et aux effets secondaires du médicament.

⁷⁵ Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ; loi n° 2012-1404 du 17 décembre 2012 de renforcement de la sécurité sociale pour 2013.

- Non prise en charge des médicaments prescrits « hors AMM », sauf, pour les médicaments soignant des maladies rares et des affections de longue durée, dont le remboursement est décidé après avis de la HAS et de l'ANSM⁷⁶.

1.3 Un usage limité des recommandations temporaires d'utilisation (RTU)

[335] Une RTU est établie en vue d'encadrer et de sécuriser une pratique de prescription hors AMM susceptible d'exposer les patients à des risques, en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU dans l'indication considérée.

[336] Le régime juridique des recommandations temporaires d'utilisation est précisé par le décret n°2012-742 du 9 mai 2012⁷⁷ et une décision ANSM du 26 octobre 2012 fixant leur modèle type de convention. L'agence a par ailleurs édité en octobre 2012 un guide sur les modalités d'instruction des projets de recommandation : « RTU, Principes et éléments d'information sur les modalités d'élaboration et de mise en œuvre par l'ANSM ». Les premières RTU ont été notifiées en mars 2014. Il s'agit donc d'un dispositif encore relativement récent.

[337] Les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, la Haute Autorité de santé (HAS), l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), l'Institut national du cancer (INCA), les centres de référence et les centres de compétence en charge des maladies rares ainsi que les associations de patients agréées peuvent signaler à l'ANSM toute prescription d'une spécialité non conforme à son AMM dont ils estiment qu'elle pourrait donner lieu à l'élaboration d'une recommandation temporaire d'utilisation.

[338] Plus de 600 signalements ont été reçus par l'agence, majoritairement des centres de références maladies rares mais aussi de la HAS, des sociétés savantes, de l'INCA, des associations de patients et de la direction générale de la santé, plusieurs signalements pouvant correspondre à une même situation clinique. A ces signalements doivent être ajoutés les situations déjà connues faisant l'objet d'un protocole temporaire de traitement (PTT) ou relevant de l'article 56 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2007⁷⁸. Après classement sur la base de critères de priorisation élaborés en 2016, 170 situations cliniques environ ont été jugées recevables et ont donné lieu à une instruction puis à un programme de travail.

Encadré 1 : Critères de priorisation pour l'élaboration d'une RTU

Feront l'objet d'une instruction en vue d'une RTU les situations suivantes :

- hors AMM établi,
- profil de sécurité du médicament nécessitant un encadrement de la prescription (ex : mode d'administration différent de l'AMM, posologie supérieure à l'AMM, prescripteurs différents de ceux visés par l'AMM ...),
- hors AMM avec impact populationnel fort,
- encadrement nécessaire d'une population à risque (exemple : cas de la pédiatrie).

⁷⁶ Art. L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale

⁷⁷ Art R. 5121-76-1 à 76-9 du code de la santé publique

⁷⁸ Avant le décret RTU de mai 2012, l'agence a été amenée à évaluer des situations « hors AMM », dans un objectif de remboursement, dans deux situations : pour des médicaments inscrits sur la liste T2A, avec la mise en place de protocoles temporaires de traitement (PTT) (57 PTT ont ainsi été élaborés), et pour le traitement de maladies rares ou d'affections de longue durée dans le cadre de l'article 56 de la LFSS 2007 modifiant l'article L. 5121-8 du code de la santé publique (36 situations).

Exemples de situations qui ne feront pas l'objet d'une instruction de RTU :

- relai d'essai clinique dans l'attente de l'AMM,
- essai clinique en cours,
- extension d'indication en cours,
- données fournies insuffisantes pour apprécier le bien-fondé,
- pas de nécessité d'encadrer la prescription (profil de sécurité proche de celui de l'AMM, article 56 à des fins de remboursement),
- la situation clinique relève de l'AMM du produit considéré,
- alternatives dans la situation clinique.

Source : ANSM/DPAI

[339] Lorsque l'agence examine l'opportunité d'élaborer une RTU, en pratique initiée et conduite par la direction des politiques d'autorisation et d'innovation (DPAI⁷⁹), elle doit procéder à la collecte des informations nécessaires à l'instruction puis à l'expertise scientifique des informations recueillies. Elle adresse donc au titulaire de l'AMM, ou à l'exploitant, des demandes d'informations qui doivent lui être communiquées dans les trois mois. Parallèlement, l'agence sollicite l'INCA, si la recommandation concerne le traitement d'un cancer, ou le centre de référence compétent pour les maladies rares. Après évaluation des données disponibles, si le rapport bénéfice/risque est favorable, l'agence élabore un projet de recommandation. Après signature par le directeur général de l'agence, la recommandation est mise en ligne.

[340] Pour chaque spécialité, la RTU mentionne l'indication thérapeutique, la posologie et le mode d'administration, les effets indésirables, les conditions de prescription de la spécialité, sa durée de validité (3 ans maximum⁸⁰), l'argumentaire permettant de présumer du rapport bénéfice/risque favorable de la spécialité dans l'indication ou les conditions d'utilisation prévues par la recommandation. Celle-ci prévoit obligatoirement un protocole de suivi des patients avec recueil de données d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication ou les conditions d'utilisation hors AMM. Le laboratoire doit donc mettre en place et financer le suivi du médicament et fournir à l'ANSM des rapports périodiques de synthèse avec analyse du rapport bénéfice/risque.

[341] Si le dispositif vise à inciter le laboratoire à engager une demande d'extension, il n'entraîne pas d'obligation de le faire. Par ailleurs, les prescripteurs conservent, comme pour les prescriptions hors AMM, la possibilité de prescrire « hors RTU ».

[342] L'ANSM, au 1^{er} janvier 2018, a octroyé 15 RTU, concernant un nombre somme toute limité de patients, à l'exception du Baclofène (7363 patients inclus lors de la clôture du portail en mars 2017) et du Truvada (3287 patients inclus). 6 projets de RTU sont actuellement en cours d'instruction. Rapportés au nombre de signalements et de situation reconnues recevables, ces nombres apparaissent limités, *a fortiori* si l'on considère que le volume potentiel supposé et régulièrement invoqué de la prescription hors AMM en France est mal connu et sous-estimé. A l'inverse, ils apparaissent plausibles si l'on retient que la prescription hors AMM doit rester l'exception et que l'instruction d'une recommandation, qui doit obéir à une procédure rigoureuse au regard des enjeux sanitaires, n'a pas vocation à contourner et se substituer à la procédure d'AMM. Le dossier du Baclofène constitue une bonne illustration des difficultés inhérentes à cette procédure.

⁷⁹ Anciennement « direction de l'évaluation »

⁸⁰ Au-delà de 3 ans, la RTU est renouvelable, sans précision de durée.

Encadré 2 : Un exemple d'utilisation médicale intentionnelle mais non appropriée à l'AMM : de la RTU à la demande d'extension d'AMM du Baclofène

Le Baclofène possède une AMM depuis 1975 en tant que myorelaxant utilisé pour traiter les contractures musculaires de toute origine⁸¹. Il a par ailleurs été utilisé massivement hors AMM dans le traitement de l'alcool-dépendance : en 2013, la CNAM estimait que 50 000 personnes étaient traitées à un moment donné par 10 000 médecins généralistes dans cette indication d'alcool-dépendance (pour 2 à 3 millions de personnes alcool-dépendantes). Cette utilisation massive a conduit à l'observation d'effets indésirables graves notamment d'ordre psychiatriques.

Afin d'encadrer cette utilisation hors AMM, l'ANSM a publié en mars 2014 une RTU pour une durée de 3 ans dans l'attente de deux études cliniques, Bacloville⁸² et Alpadir⁸³ complémentaires. Par ailleurs, deux CRPV (Lille et Amiens) ont été chargés de suivre l'utilisation du Baclofène dans le cadre de la RTU, résultats soumis régulièrement au comité national de pharmacovigilance (CNPV), et une étude de pharmaco-épidémiologie CNAM-ANSM-INSERM⁸⁴ a été conduite en France pour évaluer la prescription en vie réelle et la sécurité d'usage. Dans l'attente de leurs résultats définitifs la RTU a été prolongée d'un an à compter du 17 mars 2017.

Le plan de surveillance a montré la faible adhésion des prescripteurs au dispositif d'enregistrement RTU sur le portail qui lui était dédié (estimé à 5000 patients en 2015 et 7000 en 2017) et en corollaire la poursuite des prescriptions sur le modèle antérieur non cadré.

En juillet 2017, l'étude pharmaco-épidémiologique a précisé que « sur l'ensemble des personnes ayant débuté un traitement par baclofène, plus des 2/3, soit 213 000 patients, l'ont utilisé dans une autre indication que celle de l'AMM, principalement dans le traitement de la dépendance à l'alcool /.../ En ce qui concerne les patients sous baclofène en dehors de l'indication neurologique, ceux recevant des doses quotidiennes élevées (>75 mg) sont minoritaires, mais leur part s'est vue augmenter entre 2009 et 2015 passant de 3% en 2013 à 9% en 2015. Un peu plus de 1% des patients ont reçu des doses de baclofène supérieures à 180 mg par jour /.../ Au-delà de 180 mg/jour, malgré une analyse portant sur des effectifs limités, la hausse du risque d'hospitalisation et surtout de décès des patients traités par baclofène par rapport aux traitements de la dépendance à l'alcool apparaît particulièrement nette : la fréquence des hospitalisations est augmentée de 46% et le risque de décès est multiplié par 2,27. »

Alors qu'elle avait limité le dosage quotidien de ce médicament à 300 mg/jour dans sa recommandation initiale en 2014, l'agence a prolongé cette dernière pour une durée de un an en juillet 2017 mais sous condition de posologies inférieures à 80 mg/jour. Cette décision a fait l'objet d'un recours d'une patiente devant le Conseil d'Etat, estimant que l'excès de prudence de l'ANSM avait eu pour effet d'interrompre le recours au médicament. La patiente a été déboutée au fond début mai 2018.

En avril 2017, le laboratoire Etypharm a déposé une demande d'AMM pour le baclofène dans l'indication alcool-dépendance. L'ANSM a constitué un Comité scientifique spécialisé temporaire

⁸¹ Le baclofène a été autorisé en 1975 dans le traitement des contractures musculaires involontaires (spasticité) d'origine cérébrale ou survenant au cours d'affections neurologiques, telles que la sclérose en plaques ou certaines maladies de la moelle épinière

⁸² En avril 2012, l'Afssaps a autorisé le démarrage d'une étude clinique en milieu ambulatoire (BACLOVILLE). Il s'agit d'une étude randomisée, en double insu, dont l'objectif est de montrer, comparativement à un placebo, l'efficacité du baclofène sur la consommation d'alcool après un an de traitement. Le traitement débute par 15 mg/J de baclofène, la dose est ensuite augmentée progressivement jusqu'à l'obtention d'une efficacité et d'une tolérance acceptables

⁸³ Alpadir, étude comparative en double insu versus placebo d'une durée de 6 mois avec pour objectif l'abstinence et réalisée en centres d'addictologie de ville ou hospitaliers.

⁸⁴ Etude en vie réelle sur la période 2009-2015 qui visait à documenter les usages du baclofène, évaluer le maintien du traitement dans la durée et évaluer sa sécurité, notamment lorsqu'il est donné à fortes doses. Le baclofène a été comparé avec les traitements de la dépendance à l'alcool ayant une autorisation de mise sur le marché (acamprosate, naltrexone, nalméfène, disulfiram).

(CSST) chargé d'examiner l'intégralité des données disponibles sur un plan méthodologique (documents, études et essais cliniques), et disposer d'un avis externe sur le rapport bénéfice/risque. En avril 2018, le CSST, reprenant l'ensemble des données des études disponibles a considéré que « l'efficacité du baclofène dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes présentant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé, telle que présentée dans le dossier de demande d'AMM, a été jugée cliniquement insuffisante. Ceci, ajouté à un risque potentiellement accru de développer des événements indésirables graves (y compris des décès) en particulier à des doses élevées, conduit à considérer que le rapport bénéfice/risque est négatif ». Cet avis a soulevé une forte contestation dans la communauté médicale « pro-Baclofène ».

Au total, quatre ans après son édicition, la RTU, qui a été renouvelée en mars 2018 pour un an, a permis une progression significative des connaissances scientifiques mais qui n'ont pas éteint les controverses scientifiques ni juridiques.

Source : ANSM/INSERM

[343] Il s'ensuit qu'en fonction des données disponibles mais aussi du caractère d'urgence de la situation, le temps d'instruction d'une RTU, reconnue longue et complexe⁸⁵, peut être très variable : de quelques semaines (Uvesterol, Misoprostol) à deux ans voire plus comme dans l'exemple *supra*.

[344] L'analyse des RTU présentée par l'agence lors de la réunion de la Commission évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé du 24 septembre 2015 montrait « un mélange entre enjeu de santé publique et remboursement⁸⁶ ».

[345] Le dispositif est encore récent. En réalité, aucune indication précise ne permet d'affirmer si le nombre de RTU produites par l'ANSM couvre à ce jour un nombre satisfaisant, suffisant ou au contraire largement sous-estimé au regard des situations avérées ou supposées de prescriptions « hors AMM ». Plus généralement, se pose la question de l'appréciation du volume, de l'encadrement et de la surveillance des prescriptions hors AMM qui, de fait, ne sont pas couvertes par une RTU et n'ont pas vocation à l'être.

1.4 Des moyens d'interventions alternatifs réduits à l'égard des prescripteurs

[346] Il n'existe pas de disposition juridique contraignante vis-à-vis des titulaires/exploitants de l'AMM d'un médicament faisant l'objet d'un usage détourné. La loi reconnaissant le bénéfice de la liberté de prescription aux médecins⁸⁷, la prescription hors AMM n'est pas interdite ni soumise à des sanctions particulières à l'encontre du prescripteur.

Encadré 3 : Responsabilité des prescripteurs

La prescription « Hors AMM » n'est pas interdite mais engage la responsabilité du médecin prescripteur qui devra, en cas de problème, justifier avoir respecté les "données acquises de la

⁸⁵ Compte rendu de la Commission évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé n° 19, 24 septembre 2015.

⁸⁶ A cette date, 8 RTU avaient été accordées, 4 étaient à l'instruction et 120 signalements étaient répertoriés.

⁸⁷ Art R. 4127-8 du code de la santé publique et L. 162-2 du code de la sécurité sociale

science" et avoir eu recours à un traitement « reconnu » dans cette indication hors AMM. Le médecin prescripteur doit être transparent à l'égard du patient et s'assurer de son consentement.

Un médecin peut être amené à prescrire hors AMM dans le cas de populations pour lesquelles les études cliniques font défaut (pédiatrie, maladies orphelines, personnes affectées de poly-pathologies...).

Le médecin a l'obligation de porter sur l'ordonnance la mention « *prescription hors AMM* ». Cette mention permet aux pharmaciens d'exercer à leur tour leur responsabilité. De plus, le médecin doit motiver sa prescription dans le dossier médical du patient.

[347] L'agence ne dispose pas de moyens coercitifs ou de pression alternatifs à la RTU. Elle peut en revanche communiquer et faire œuvre de pédagogie en émettant des messages à l'attention des professionnels⁸⁸.

[348] Ainsi a-t-elle mis en garde en 2016 :

- Sur l'utilisation du Topiramate (Épitomax® et ses génériques) hors AMM dans les troubles de l'humeur ;
- Contre l'association, hors AMM, d'hormone de croissance avec des analogues de la GnRH ou des inhibiteurs de l'aromatase chez l'enfant ;
- Sur l'utilisation hors AMM de l'aripiprazole (Abilify® et génériques) et sur le risque de suicide (février et avril 2016).

[349] Début 2017, faisant suite à la publication d'une étude menée par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Clermont-Ferrand, mettant en évidence une utilisation non appropriée et importante des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) au cours de la grossesse, l'ANSM a mis en place des actions de communication vers le public et les professionnels tendant à limiter l'utilisation chez les femmes enceintes avant le 6^{ème} mois de grossesse et à la proscrire à partir du 6^{ème} mois⁸⁹.

[350] Se pose alors la question des effets de telles opérations de communication. Aussi, un travail d'évaluation par l'agence de l'impact de ses mesures et communications a été réalisé en 2017. Il met en évidence l'existence d'un effet variable sur les ventes selon les cas. L'étude a porté sur les recommandations et mesures prises au cours des années 2013 à 2015. Elle concernait les 400 lettres adressées aux professionnels de santé ainsi que les points d'information publiés par l'agence dont l'objet était de modifier les conditions de prescription ou de restreindre l'utilisation des médicaments visés (remise à disposition d'un médicament, nouvelles indications, risques de confusion ou d'erreur entre plusieurs médicaments, sécurité d'emploi, etc.)

[351] L'impact a été mesuré à partir de l'évolution des ventes des spécialités ou substances concernées en France (exprimée en nombre de boîtes) sur la période 2010/ 2016 de manière à pouvoir évaluer si la mesure ou recommandation a entraîné un retournement de tendance ou une inflexion significative du taux de croissance.

⁸⁸ En 2017, la liste des informations de sécurité publiées par l'agence, disponibles sur son site, s'établit comme suit : 44 lettres aux professionnels de santé, 113 informations ruptures de stocks, 870 informations de retraits de lots et de produits, 89 points d'information, 25 communiqués de presse, soit un total de 1141 messages d'alerte.

⁸⁹ Questions/Réponses à l'attention du grand public, janvier 2017 : Jamais d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse.

[352] Parmi les 48 médicaments ou substances actives traitées, un impact a été relevé pour 26 d'entre eux, gradué de « faible » à « très important »⁹⁰. Parmi eux, 14 avaient fait l'objet d'une lettre aux professionnels de santé et 8 d'un « point d'information ». Les 4 médicaments ayant fait l'objet à la fois d'une lettre et d'un point d'information ont révélé un impact positif. Mais pour les 22 autres spécialités, il n'y a pas eu d'impact (les ventes ont continué à progresser ou sont restées stables) ou bien cet impact s'est avéré très difficile à établir. Pour approfondir, une étude ciblée est actuellement conduite par l'agence afin d'établir s'il existe un lien entre l'impact mesuré et le nombre des retombées « presse » de la recommandation ou de la mesure de l'ANSM.

[353] Le tableau ci-dessous restitue les résultats ventilés selon le type de mesure prise. Les mesures de « restrictions d'indications ou nouvelle contre-indication », les plus nombreuses dans l'échantillon (22 sur 48), ont produit un impact dans 7 cas sur 10.

Tableau 24 : **Ventilation de l'impact selon la nature de la mesure**

Objet de la communication	Nombre de communications sur la période 2013-2014-2015			
	avec impact sur les ventes	sans impact sur les ventes	avec impact non mesurable sur les ventes	Total
restriction d'indications/nouvelle CI	16	5	1	22
précautions d'emploi et suivi	7	8	0	15
Rappel indications et BU	1	3	2	6
Autres cas	1	1	0	2
Restriction CPD	1	1	0	2
Données de sécurité rassurantes	0	1	0	1
Total général	26	19	3	48

Source : ANSM

[354] Le tableau suivant (mesures dont l'impact a été important ou très important) concerne 12 médicaments. Rapportées à l'échantillon total (n=48), les mesures qui ont eu un impact important ou très important en représentent donc 25%.

Tableau 1 : **Nombre de mesures ayant eu un impact important ou très important**

⁹⁰ « faible » lorsque la baisse observée a été inférieure à 5% par an, « modéré » lorsque cette baisse était comprise entre 5% et 10% par an, « significatif » entre 10% et 20% par an « important » entre 20% et 30% par an, et « très important » au-dessus de 30% par an.

Type d'impact	Nombre
Impact très important	10
<i>Lettre</i>	6
précautions d'emploi et suivi	2
Restriction CPD	1
restriction d'indications/nouvelle CI	3
<i>point d'information+Lettre</i>	3
Autres cas	1
précautions d'emploi et suivi	2
<i>Point d'information</i>	1
restriction d'indications/nouvelle CI	1
Impact important	2
Lettre	2
restriction d'indications/nouvelle CI	2
Total général	12

Source : ANSM

1.5 L'outillage des exploitants pour leurs obligations de signalement

[355] Les exploitants doivent contribuer au bon usage des médicaments qu'ils commercialisent en veillant à ce qu'ils soient prescrits conformément à leur autorisation⁹¹ ou à la RTU, en prenant toutes les mesures d'information vis-à-vis des prescripteurs et en informant l'ANSM lorsqu'ils constatent des prescriptions non conformes⁹² au bon usage de leurs spécialités.

[356] A cet effet, l'ANSM a produit un guide⁹³ destiné aux industriels afin que les signalements « *d'usages médicamenteux non conformes intentionnels et dans un but médical, constatés sur le territoire national* », soient documentés. L'industriel doit notamment produire :

- Une description de l'usage non conforme (contexte clinique, caractéristiques des patients concernés, profil des prescripteurs, modalités d'utilisation de la spécialité, fondements de l'usage non conforme) ;
- Une analyse de risque lié à cet usage (estimation du nombre de patients concernés, synthèse des données de littérature, de congrès et de pharmacovigilance disponibles, conséquences possibles, bénéfice/risque estimé) ;

⁹¹ Article L5121-14-3 L'entreprise qui exploite une spécialité pharmaceutique contribue au bon usage de cette dernière en veillant notamment à ce que la spécialité soit prescrite dans le respect de son autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5121-8 et, le cas échéant, des recommandations temporaires d'utilisation mentionnées à l'article L. 5121-12-1, de son autorisation temporaire d'utilisation mentionnée à l'article L. 5121-12, de son enregistrement mentionné aux articles L. 5121-13 ou L. 5121-14-1, de son autorisation mentionnée à l'article L. 5121-9-1 ou de son autorisation d'importation parallèle mentionnée à l'article L. 5121-17

⁹² Au sens de la loi du 29 décembre 2011, prescription non conforme = non conforme aux indications thérapeutiques ou aux conditions d'utilisation du produit telles que mentionnées dans l'AMM

⁹³ « Signalement par les entreprises d'une prescription ou utilisation non conforme de médicament ; Guide à l'attention des entreprises qui exploitent des spécialités pharmaceutiques », Décembre 2017

- Les mesures prises, en cours ou envisagées pour limiter l'usage non conforme (plan de communication à destination des cibles validé par l'ANSM, modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP), de la notice et de l'étiquetage, création ou mise à jour du plan de gestion des risques) ou rendre l'usage conforme via une modification de l'autorisation ou une nouvelle autorisation. Une boîte mël dédiée a été ouverte pour le recueil des signalements électroniques.

[357] Selon l'agence, sur une centaine de signalements annuels des exploitants, environ 40% sont en réalité sollicités par l'ANSM après repérage d'un évènement indésirable en provenance d'autres sources (cas marquants, CRPV, erreurs médicamenteuses, évaluation des PSUR dans les directions produits, etc.).

2 NEANMOINS, LE TRAITEMENT DES SIGNALEMENTS NE PEUT TENIR LIEU DE DETECTION PROACTIVE DES PRESCRIPTIONS « HORS AMM »

2.1 Une gestion encore majoritairement réactive du mésusage

[358] Le dispositif de traitement des signalements de mésusage repose avant tout sur la déclaration spontanée et préalable d'effets indésirables par les professionnels de santé et les patients. Il s'ensuit que seul ce qui est explicitement signalé peut être détecté, ce qui place invariablement l'agence en position de réagir mais pas d'anticiper. D'autre part, la subordination de la détection à leur déclaration occulte la sous déclaration connue de longue date et toujours d'actualité des effets indésirables, qui peut en corolaire augmenter les délais nécessaires à la détection des signaux. En l'absence de méthode mais aussi de politique de détection proactive permettant de voir émerger précocement les prescriptions « hors AMM » (ou les voies d'administration ou posologies inadaptées), l'agence apparaît plus en réaction qu'en prévention.

[359] Par ailleurs, il n'existe pas à ce jour de ressource affectée spécifiquement à la détection du mésusage au sein de la direction de la surveillance. Il n'existe pas non plus de formation spécifique sur le sujet⁹⁴. Il s'agit d'une tâche parmi les autres, intégrée à l'activité de chaque évaluateur, qui est potentiellement confronté à des cas de prescriptions inappropriées à travers *la gestion du signal* c'est à dire la réception et traitement des signalements susceptibles de devenir un signal.

2.2 Les initiatives engagées ne s'inscrivent pas dans une stratégie d'anticipation lisible

[360] Les causes du mésusage étant plurielles et leurs sources de signalement multiples, leur traitement intégré dans un dispositif global de gestion du signal, aux côtés des autres signalements de pharmacovigilance, s'explique aisément. Les mésusages sont par exemple régulièrement révélés fortuitement, à l'occasion d'une rupture de stock ne présentant initialement pas de caractère de priorité aux yeux de l'agence au vu des indications de l'AMM mais s'avérant problématique en raison d'une utilisation autre. Ils peuvent l'être aussi par le recueil systématique des pratiques en vie réelle via les associations de patients ou d'usagers, les organisations représentatives de professionnels de santé (sociétés savantes, ordres, etc.), les échanges avec l'Assurance maladie ou la détection de consommations atypiques quantitativement ou qualitativement (suivi de l'évolution de la consommation au cours du temps, mesure d'un écart entre la population cible et la population

⁹⁴ La création d'un poste de « référent hors AMM » a été envisagée mais ce projet ne s'est *in fine* pas concrétisé.

réelle, comparaison internationale de consommation dans les classes pharmaco-thérapeutiques identifiées à risque d'usage non conforme).

[361] Plus récemment, une réflexion est en cours au sein de l'agence sur la détection du mésusage à partir de l'observation des réseaux sociaux⁹⁵. Partant du constat que la santé est l'un des premiers motifs de consultation d'internet et que les internautes parlent sur la toile de leur prise en charge médicale, le projet PHARES (Pharmacovigilance dans les réseaux sociaux) a pour objectif d'expérimenter une suite logicielle permettant de détecter des signaux de pharmacovigilance et d'étudier le mésusage à partir de messages échangés par des citoyens sur les réseaux sociaux.

[362] On peut ainsi raisonnablement faire l'hypothèse que le nombre des cas repérés serait sensiblement plus important si, au lieu d'être colligés et traités au fil de l'eau, ils étaient recherchés de manière active et systématique, dans le cadre d'une politique visible et de ressources dédiées. L'exemple du Baclofène est illustratif à cet égard.

[363] Compte tenu toutefois des difficultés inhérentes au volume et au spectre très large des produits susceptibles d'être concernés, une recherche tous azimuts semble, en l'état des outils disponibles, peu réaliste. Si un modèle de détection en routine peut constituer une cible à terme, la recherche sélective du mésusage de classes de médicaments ciblés, voire circonscrite à des populations vulnérables⁹⁶, apparaît dans un premier temps comme une voie possible. Elle permettrait l'exploitation plus systématique des bases de données massives disponibles, à l'appui de campagnes de sensibilisation nationales susceptibles d'inverser durablement les pratiques de prescription et de consommation, à l'instar de ce qui a pu déjà se faire pour les antibiotiques.

2.3 Une stratégie toutefois impossible sans la mobilisation et le pilotage concertés des parties impliquées dans la chaîne de prescription

[364] Dans le cadre de la pharmacovigilance, les signaux d'usages médicamenteux non conformes aux termes de l'autorisation ou d'une RTU dont dispose l'agence émanent notamment de ses échanges avec ses partenaires institutionnels. L'Assurance maladie, compte tenu de ses bases de données, apparaît comme un acteur essentiel.

[365] La CNAM présente le mésusage comme un axe majeur d'observation, via l'analyse d'atypies dans les prescriptions et la compréhension des phénomènes constatés grâce à l'utilisation d'algorithmes *ad hoc* (exemple: prescription d'hypocholestérolémiants dont la prise en charge est subordonnée à l'accord préalable de l'assurance maladie⁹⁷). Elle a pu dans ce cadre adresser à l'ANSM des signalements d'usages problématiques (ex : TOPIRAMAT, antiépileptique utilisé dans les troubles de l'humeur). Un groupe de travail « hors AMM » s'est constitué en novembre 2017

⁹⁵ L'ANSM a lancé un appel à projet en 2017. Le consortium réunit les compétences complémentaires de 2 unités de recherche INSERM-UPMC et CNRS spécialisées en informatique médicale, en traitement automatique du langage naturel et web sémantique (LIMICS-INSERM-UPMC, LIMSI-CNRS) et le centre régional de pharmacovigilance de l'hôpital Européen Georges Pompidou (CRPV-HEGP). Un volet du cahier des charges prévoit notamment de rapprocher les mots clef « médicaments » et « pathologies ». La priorité est toutefois portée dans l'immédiat sur la surveillance de la thématique vaccination (effets indésirables, approvisionnement, acceptation de l'obligation des 11 valences).

⁹⁶ Lors des 4èmes rencontres usagers/ANSM, organisées avec UFC-Que-Choisir, une enquête réalisée en 2015 sur 350 ordonnances et 3000 médicaments analysés suite à un appel à témoignage auprès de bénévoles de plus de 75 ans pour quantifier la surprescription pour les personnes âgées, il est apparu un nombre moyen de 8,5 médicaments par ordonnance et jusqu'à 21 pour un même patient. 40% des ordonnances contenaient au moins un médicament déconseillé aux personnes âgées. Consommation moyenne par personne 22% supérieure à la moyenne européenne.

⁹⁷ Dans le cadre d'actions visant à promouvoir le bon usage du médicament, la prise en charge de la rosuvastatine (CRESTOR®) et de l'ézétimibe seul (EZETROL®) ou en association fixe avec la simvastatine (INEGY®) a été soumise en 2014 à l'accord préalable du service médical de l'Assurance Maladie qui vérifie le respect des AMM et des recommandations en vigueur.

comprenant des agents de la CNAM et de l'ANSM. Un comité de pilotage CNAM-ANSM, avec les DG, se réunit en outre 4 fois par an. Un projet de convention ANSM-CNAMTS, de nature à formaliser l'ensemble de ces relations a été annoncé lors de l'audit mais n'est pas conclu à ce jour. Les relations semblent donc en passe de se structurer mais n'ont pas donné lieu à ce jour à un programme de travail formalisé assorti d'objectifs opérationnels à la date de l'audit.

[366] La prescription hors AMM d'une spécialité peut également être signalée à l'ANSM par la HAS. Une convention de collaboration 2017-2020 existe, dont l'article 3-1-2 est explicitement consacré à l'élaboration des RTU et aux signalements de mésusage. L'ANSM s'engage ainsi à informer la HAS lorsqu'elle démarre une instruction pour l'élaboration d'une RTU (ou de son renouvellement, ou de sa modification ou de sa fin) et lorsqu'elle prend une décision, ainsi qu'à adresser le projet de protocole de RTU à la HAS le plus en amont possible. A l'inverse, en cas de signalement par la HAS d'une prescription non conforme à l'AMM, dont elle estime qu'elle pourrait donner lieu à l'élaboration d'une RTU, celle-ci s'engage à transmettre à l'ANSM les informations à sa disposition à l'appui de ce signalement.

[367] A ce stade, les relations de l'ANSM avec l'ensemble des acteurs intéressés au mésusage peuvent être qualifiées de bilatérales et ponctuelles. Elles ne reflètent pas une politique concertée visible et pilotée de ces derniers, la responsabilité d'une telle initiative ne relevant toutefois pas de la seule agence.

3 VERS UNE APPROCHE CONCERTÉE DE LA PRÉVENTION DU MÉSUSAGE

[368] Alors que la prévention des prescriptions inappropriées de médicaments était un des axes majeurs des dispositions règlementaires et organisationnelles ayant fait suite au Médiateur, le sujet apparaît encore aujourd'hui pris en charge de manière dispersée par l'ensemble des acteurs intéressés à un titre ou à un autre aux effets de l'utilisation « hors AMM ». Le fait qu'aucune donnée récente ne permette d'apprécier l'ampleur de la prescription « hors AMM » est en soi une indication⁹⁸. Le dispositif de pharmacovigilance mis en place dans le pays a certes atteint un niveau de maturité élevé au regard des pratiques européennes mais ne permet pas encore de garantir la détection précoce de dérives prévisibles et d'éviter l'émergence erratique de crises, rendues toujours possibles par le fort ancrage des pratiques de prescription et comportements de consommation nationaux.

[369] Les initiatives prises par les différents acteurs en responsabilité (ANSM, HAS, CNAM, etc.), y compris lorsqu'elles prévoient des collaborations, ne permettent pas d'affirmer l'existence d'une politique structurante de lutte contre le mésusage. Une telle politique passerait certainement par des actions multiples mais concertées et pilotées, permettant d'agir à tous les stades de la chaîne du médicament et d'être comprises des fabricants au stade de l'AMM comme des prescripteurs au stade de l'utilisation en vie réelle.

⁹⁸ « Par une carence surprenante au vu de l'enjeu, aucune étude ou programme n'a depuis plus de 20 ans permis d'estimer la proportion ou le nombre des prescriptions non conformes et l'ampleur de leurs conséquences néfastes, tant au plan clinique, sanitaire et économique ». Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France ; Bernard Bégau, Dominique Costagliola

- Au stade de l'AMM, l'indépendance de l'agence, la transparence de ses décisions et la lutte contre les conflits d'intérêts des experts participent de la prévention du mésusage. Mais elles ne suffisent pas à anticiper, voire contrecarrer les stratégies industrielles, l'agence étant tenue de se prononcer sur le seul périmètre des indications pour lesquelles l'industriel demande l'AMM, quand bien même des indications autres peuvent être prévisibles⁹⁹.
- Au stade de la prescription, le relai passe par l'indépendance des prescripteurs vis-à-vis des producteurs de médicaments, l'information non biaisée des professionnels par les acteurs institutionnels et le suivi de la qualité de la prescription.

[370] L'ANSM est un des maillons de ce dispositif. Sa participation et son engagement explicites dans une politique pluri acteurs volontariste pourraient être inscrits, pour ce qui la concerne, dans les orientations stratégiques de son futur contrat d'objectifs et de performance, en prolongement des axes de la Stratégie Nationale de Santé 2018-2022 (Améliorer la pertinence des prescriptions (...)) et Promouvoir le bon usage des médicaments (...).

[371] *Préconisation : Engager l'agence à contribuer, à la faveur de son prochain contrat d'objectifs et de performance et en lien avec la nouvelle Stratégie nationale de santé, à une stratégie volontariste, lisible, partenariale et ciblée de prévention du mésusage, et y affecter des ressources dédiées.*

⁹⁹ Une étude menée sur 20 laboratoires pharmaceutiques a démontré que l'extension d'indication représente environ 80 % des activités liées à la gestion du cycle de vie d'un médicament (*Big Pharma's Key Lifecycle Management Strategies - Maximizing the Market Potential. GBI Research. February 2010*).

PIECE JOINTE : BILAN DES RTU

Tableau 25 : Bilan des RTU octroyées au 03 janvier 2018

Spécialité(s)	Indici	labo(s)	Situations(s) en RTU	notification de la RTU	début de la RTU	avis HAS pour la prise en charge	arrêté de prise en charge	renouvellement	fin d'ATU	nombre de patients inclus
Lioresal Baclofene Zentiva	baclofène	Novartis Sanofi	. Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles . Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles	17/03/14	17/03/14	02/04/14	06/06/14	15/03/17	E	7363 (à la clôture du portail en 03/17)
Roactemra	tocilizumab	Roche	Maladie de Castleman inflammatoire non associée au virus HHV8 ;	02/04/14	07/04/14	23/04/14	21/08/14	/	19/12/16	0
Remicade	infliximab	MSD	Maladie de Takayasu réfractaire aux traitements conventionnels	04/07/14	27/10/14	16/07/14	20/01/15	27/10/17		20
Velcade	bortezomib	Janssen	Amylose AL non IgM et syndrome de Randall	02/03/15	02/04/15	25/03/15	17/07/15			9
Thalidomide Celgene	thalidomide	Celgene	. Aftoses sévères en échec aux traitements de première intention, . Formes cutanées du lupus érythémateux y compris maladie de Jessner Kanof), . Formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux et de la maladie de Crohn active, sévère de l'enfant réfractaire	05/05/15	08/06/2015	17/06/15	15/10/15			39
Avastin	bevacizumab	Roche	DMLA néovasculaire	24/06/15	01/09/15	08/07/15	19/08/15			598
Circadin	mélatonine	Biocodex	Traitement du trouble du rythme veille-sommeil, chez l'enfant de plus de 6 ans, associé à un syndrome de Rett ou à l'une des maladies neurogénétiques suivantes : syndrome de Smith Magenis, syndrome d'Angelman, sclérose tubéreuse de Bourneville ou à un trouble neuro-développemental invasif (trouble du spectre autistique)	08/07/15	01/10/15	02/09/15	13/06/16			363
Isoptine + génériques	vérapamil	Abbott + génériques	Traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face	03/08/15	05/10/15	16/09/2015	13/06/2016			724
Stelara	ustekinumab	Janssen	Maladie de Crohn modérée à sévère chez les patients intolérants ou ayant une contre-indication à l'infliximab, à l'adalimumab et au védoluzimab,	20/11/15	25/11/15	09/12/15	13/06/16	/	03/10/17	262

RAPPORT IGAS N°2017-158R

Truvada	emtricitabine +tenofovir	Gilead	Prophylaxie préexposition au VIH chez les personnes âgées de 18 ans et plus à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle en tant qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée	25/11/15	04/01/16	09/12/15	28/12/15		28/02/17	3287
Xalkori	crizotinib	Pfizer	Cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec réarrangement de ROS1 chez des patients en situation d'impasse thérapeutique	09/02/16	27/07/16	23/03/16	21/07/16		17/03/17	9
Hémangiolsolution buvable	propranolol chlorhydrate	Pierre Fabre	Patients pédiatriques atteints d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque et de cardiomyopathie, de troubles du rythme, de tétralogie de Fallot, de syndrome du QT long congénital et du syndrome de Marfan justifiant d'un traitement par bêta-bloquant,	17/02/16	Non débuté	23/03/16	Non paru			/
Méthotrexate, inj	méthotrexate	Sanofi, Biodim, Teva, Mylan, Medac	Traitement médical de la grossesse extra-utérine	21/03/16	31/03/17	04/05/16	28/03/17			103
UVESTERO VITAMINE ADEC	Vitamines A D E C	Crine X	Déficit en vitamines ADEC chez les patients (ambulateurs à partir de l'âge d'un mois et, patients hospitalisés de plus de 2 ans.) présentant un syndrome de malabsorption en lien notamment avec une cholestase, une insuffisance intestinale ou une insuffisance pancréatique incluant la mucoviscidose	01/02/17	03/02/17	/	/			1003
NOVOSEVE	Eptacog alfa	Novo Nordisk A/S	Traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B avec inhibiteurs, hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a aucune alternative thérapeutique	03/07/17	Non débuté	20/09/17	Non paru			/

Source : ANSM

ANNEXE 6 : LA PHARMACOVIGILANCE

ANNEXE 6: LA PHARMACOVIGILANCE.....	123
CONTEXTE DE LA PHARMACOVIGILANCE ET QUESTIONS D'AUDIT.....	125
1.1 Un dispositif au cœur de la refonte de l'agence se reformant à la suite du Mediator et de l'évolution de la législation européenne.....	125
1.2 Rappel des questions d'audit.....	127
2 DES TRANSFORMATIONS SUCCESSIVES DE L'ORGANISATION CONDUISANT A UNE MAITRISE DES RISQUES ENCORE IMPARFAITE DE LA PHARMACOVIGILANCE.....	128
2.1 Des réorganisations majeures de l'organisation et des ressources importantes engagées....	128
2.1.1 Une réorganisation majeure du dispositif entre 2012 et 2014	128
2.1.2 Des financements significatifs en jeu : premier poste des dépenses et second poste de recettes des activités de l'agence.....	131
2.2 Un système de management de la qualité en construction	131
2.2.1 Un système documentaire en cours d'élaboration et d'alignement avec la démarche générale de maîtrise des risques de l'agence	131
2.2.2 Un contrôle interne en construction.....	133
2.3 La succession d'audits témoigne d'une progression lente de la pharmacovigilance et de fragilités persistantes	134
2.3.1 Le dispositif de pharmacovigilance de l'ANSM, particulièrement suivi n'a pas encore trouvé sa pleine maturité	134
2.3.2 Un fonctionnement en réseau des CRPV s'améliorant dans un environnement qualité restant faible et dont l'organisation et les missions vont devoir évoluer.....	139
3 QUESTIONS D'AUDIT SPECIFIQUES.....	141
3.1 La faiblesse des systèmes d'information de la pharmacovigilance reste un élément important de fragilité	141
3.1.1 La refonte de la BNDPV, non réalisée dans les délais, devrait se relancer rapidement	141
3.1.2 La détection automatisée du signal est opérationnelle tant à partir de la BNPV que de la base Eudravigilance.....	144
3.1.3 Le portail unique national de déclaration des évènements graves a privilégié une mise en œuvre rapide au détriment des capacités d'interconnexion avec les agences sanitaires et leurs réseaux.....	146
3.2 La présentation du programme européen « Médicaments sous surveillance renforcée » ne correspond plus à la réalité de sa gestion par l'agence	147
PIECES JOINTES.....	150

CONTEXTE DE LA PHARMACOVIGILANCE ET QUESTIONS D'AUDIT

1.1 Un dispositif au cœur de la refonte de l'agence se reformant à la suite du Mediator et de l'évolution de la législation européenne

[372] On rappelle que « *la pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré. Il est basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels avec l'appui du réseau des centres régionaux de pharmacovigilance* »¹⁰⁰.

[373] La législation actuelle est essentiellement dérivée du droit européen depuis 1975. Sa révision en 2010-2012, résulte d'une refonte importante entamée à partir des années 2005 et ayant conduit à l'adoption d'une nouvelle législation de pharmacovigilance dont les différents processus sont rassemblés dans un guide de bonne pratique et régulièrement actualisés¹⁰¹.

[374] La commission européenne, qui avait publié une refonte importante de la pharmacovigilance en 2010¹⁰², a jugé nécessaire dès 2012 de renforcer ses leviers de régulation, notamment dans les suites de l'affaire Mediator¹⁰³.

¹⁰⁰ Source : ANSM

¹⁰¹ Principales novations : **Définition extensive de l'effet indésirable** : outre une réaction nocive et non voulue suite à un usage normal cela concerne maintenant également une réaction suite à un mésusage, une erreur médicamenteuse, un abus et une exposition professionnelle à un médicament ; **Elargissement de la notification aux patients** : ces derniers, individuellement ou regroupés en associations, sont encouragés à signaler les effets indésirables aux systèmes de pharmacovigilance ; **Harmonisation européenne du concept des médicaments « sous surveillance supplémentaire »** à savoir les médicaments contenant un nouveau principe actif, les nouveaux médicaments biologiques et certains autres médicaments pour lesquels une surveillance spécifique est nécessaire. La liste de ces médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire est publique ; **Centralisation de tous les effets indésirables notifiés dans une seule base de données européenne**, Eudravigilance.

¹⁰² Directive 2010/84/UE du Parlement Européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

¹⁰³ Regulation (EU) no 1027/2012 of the european parliament and of the council of 25 October 2012 amending Regulation (EC) No 726/2004 as regards pharmacovigilance / * Directive 2012/26/EU of the european parliament and of the council of 25 October 2012 amending Directive 2001/83/EC as regards pharmacovigilance

Encadré 4 : Principaux impacts de la législation européenne 2010-2012 en pharmacovigilance

La définition de l'effet indésirable a été élargie et inclut depuis le 1er juillet 2012 : les effets indésirables faisant suite à une erreur médicamenteuse, un surdosage, un abus et un mésusage de médicaments ainsi que ceux liés à une exposition professionnelle.

Les déclarants d'effets indésirables ont été élargis des professionnels de santé aux patients et associations agréées de patients et un système de protection des lanceurs d'alerte a été instauré.

Le concept de médicaments « sous surveillance supplémentaire » est harmonisé, à savoir les médicaments contenant un nouveau principe actif, les nouveaux médicaments biologiques et certains autres médicaments pour lesquels une surveillance spécifique est nécessaire. La liste de ces médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire est publique.

Se substituant au groupe européen de pharmacovigilance¹⁰⁴ en juillet 2012, le comité d'évaluation du risque en matière de pharmacovigilance (PRAC en anglais¹⁰⁵) a été constitué en comité à part entière de l'agence européenne du médicament. Il est en charge de la gestion du risque de l'utilisation des produits médicamenteux à usage humain, ce qui inclut la détection, l'évaluation, la réduction et la communication relative aux risques d'effets indésirables. Il doit également porter une appréciation sur la conception et l'évaluation d'études post AMM (cf. annexe pharmacoépidémiologie) et enfin les audits de pharmacovigilance des autorités compétentes.

S'agissant de ce dernier point, le règlement (UE) no 1235/2010 et la directive 2010/84/UE introduisent le concept de dossier permanent du système de pharmacovigilance et les exigences minimales des systèmes de qualité applicables à l'exécution des activités de pharmacovigilance imposés aux industriels. Ils définissent ses modalités de contrôle par les autorités compétentes nationales. Ils fixent également, pour les activités propres des autorités nationales cette fois, les exigences minimales des systèmes de qualité applicables à leur exécution des activités de pharmacovigilance. Dans ce cadre, les autorités nationales doivent adresser tous les deux ans, à compter de septembre 2013, un rapport d'audit du système de pharmacovigilance construit sur une analyse des risques de leur système¹⁰⁶. Un règlement d'exécution publié en 2012 décrit les « exigences réglementaires minimales des systèmes qualité applicables à l'exécution des activités de pharmacovigilance par les autorités nationales compétentes »¹⁰⁷.

Tous les effets indésirables notifiés sont centralisés dans une seule base de données européenne, appelée Eudravigilance. Certaines données sur des effets indésirables de médicaments reprises de cette base sont rendues publiques. Chaque autorité nationale doit se doter d'un système de détection automatisée du signal fonctionnel à partir de sa base nationale de pharmacovigilance.

Source : Mission IGAS

¹⁰⁴ Le *Pharmacovigilance Working Party* (PhWP) était un groupe de travail dépendant du CHMP (*Committee for medicinal products for human use*), responsable au sein de l'EMA, de l'évaluation pré-AMM et post-AMM des médicaments sous procédure centralisée (cf. Annexe 1 AMM)

¹⁰⁵ *Pharmacovigilance risk assessment committee*

¹⁰⁶ Article 104, directive 2001/83/CE modifiée

¹⁰⁷ Règlement d'exécution UE n°520/2012 de la Commission du 19 juin 2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil et par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil

[375] En France, le dossier du Médiateur® en 2011 et la mise en cause de l'indépendance de l'agence et du dispositif français d'évaluation et de pharmacovigilance¹⁰⁸ ont conduit à la création de l'ANSM par la loi du 29 décembre 2011 pour mettre fin aux défaillances et aux anomalies majeures de fonctionnement constatées à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

Encadré 5 : Les principales recommandations du rapport sur la pharmacovigilance en 2011

- S'inscrire dans une conception large de la pharmacovigilance dans et hors AMM incluant surdosage, mésusage, abus, erreurs de médication
- Simplifier les déclarations, élargir le champ des notificateurs aux non-professionnels et centraliser le dispositif de notification (portail unique)
- Mettre sous surveillance renforcée les médicaments jugés « à risque »
- Redresser les sous-notifications et surtout supprimer l'usage de l'imputabilité
- Développer les capacités d'analyse documentaire interne (distincte de celles fournies par les laboratoires)
- Consolider la base nationale de PMV (ressources) et mettre en place des méthodes automatisées de détection des signaux
- Développer la pharmaco-épidémiologie (approche populationnelle vs approche par produits)
- Redonner la priorité au principe de précaution (privilégier le patient)

Source : IGAS, 2011¹⁰⁹

[376] On rappelle que, mise en place à compter d'octobre 2012, la nouvelle organisation de l'ANSM a redéfini le périmètre et l'articulation de ses directions : à côté des directions supports, les fonctions métiers de l'agence reposent sur une organisation matricielle qui croise sept directions Produits avec cinq directions Métiers (autorisations, surveillance, inspection, contrôle, affaires juridiques), toutes ces directions étant réunies au sein d'une direction générale adjointe chargée des opérations (DGAO). L'objectif principal de la réorganisation était de rassembler l'évaluation des données de bénéfices / risques afin que le produit puisse être suivi tout au long de son cycle de vie par une même équipe « produit ».

1.2 Rappel des questions d'audit

[377] Ces efforts ont-ils permis d'atteindre les objectifs ? La mission s'est interrogée sur ce qui donne à l'ANSM l'assurance que de nouveaux effets indésirables post-AMM, sont repérés, remontés ou pris en compte de manière adéquate en termes de réactivité et de nature de réponse apportée.

[378] Compte tenu de l'existence de nombreux audits, tant externes qu'internes, le dernier remontant au second semestre 2017 (*cf. infra*) et de plusieurs chantiers de réorganisation des organisations et processus en cours également, le présent audit se propose de décrire l'état d'avancement de la réorganisation de la pharmacovigilance de l'agence en rappelant les différentes réorganisations successives et en rapportant les principaux enseignements de ces audits (partie I) et d'auditer deux sujets, impactés par l'évolution de la réglementation européenne : l'avancement de la refonte des systèmes d'informations (portail unique et BNPV) et l'effectivité du dispositif de

¹⁰⁸ AC BENSADON, E MARIE, A MORELLE, « Enquête sur le MEDIATOR® », IGAS, IGAS RM2011-001P janvier 2011

¹⁰⁹ AC BENSADON, E MARIE, A MORELLE « Rapport sur la pharmacovigilance et la gouvernance de la chaîne du médicament », IGAS RM2011-103P, juin 2011.

requête ; l'effectivité d'un dispositif de surveillance renforcée au sein du processus Q23AV02 « Assurer la vigilance des médicaments » (partie 2).

[379] S'agissant de la refonte du dispositif de pharmacovigilance, il apparaît que des ressources importantes ont été allouées et qu'un travail conséquent de réorganisation et de refonte des processus a été conduit sans toutefois que ces efforts puissent conforter de manière pleinement satisfaisante la nécessaire maîtrise du risque attendue depuis le Médiateur. En effet, plusieurs contrôles de l'IGAS sur des dysfonctionnements ou accidents récents¹¹⁰ témoignent de la persistance de fragilités du système de pharmacovigilance de l'agence et de son réseau régional et font écho aux principaux enseignements qui peuvent être tirés du suivi et des audits conduits sur la refonte de la pharmacovigilance.

2 DES TRANSFORMATIONS SUCCESSIVES DE L'ORGANISATION CONDUISANT A UNE MAÎTRISE DES RISQUES ENCORE IMPARFAITE DE LA PHARMACOVIGILANCE

2.1 Des réorganisations majeures de l'organisation et des ressources importantes engagées

2.1.1 Une réorganisation majeure du dispositif entre 2012 et 2014

[380] Avant la « bascule » de 2012¹¹¹, les équipes de pharmacovigilance étaient regroupées dans un département de 26 agents, au sein d'une direction consacrée au médicament de 345 personnes¹¹². Il convient d'ajouter à cette équipe, 4 agents qui étaient dédiés aux plans de gestion des risques et 3 aux erreurs médicamenteuses¹¹³.

[381] On rappelle que revient :

- Aux directions produits (DP), la responsabilité du bénéfice/risque (B/R) par gammes de médicaments. Ces directions rassemblent donc des évaluateurs pré et post AMM sous la responsabilité d'un même « chef de produits »¹¹⁴ afin d'améliorer la maîtrise des risques en phase de surveillance par une meilleure prise en compte des risques identifiés tout au long du cycle de vie du médicament (réactivité, suivi) ;

¹¹⁰ Décès à Rennes dans essai clinique Biotrial (2016), décès du CHU de Nantes (2017), Dossier Truvada (2018)

¹¹¹ Ce terme de « bascule » s'est imposé à l'agence pour évoquer la période avant-après 2012 et le passage de l'organisation AFSSAPS à celle de l'ANSM

¹¹² La direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB)

¹¹³ « Le département de pharmacovigilance regroupait : l'évaluation scientifique, l'évaluation réglementaire, l'animation des réseaux et l'administration des bases de données. Trois unités de 23 évaluateurs au profil scientifique (17) ou technico-réglementaire (6) au total étaient dirigées par deux chefs d'unité et un chef de département. En sus de ces trois unités, les plans de gestion des risques étaient pris en charge par une cellule dédiée avec 4 personnes. Les erreurs médicamenteuses étaient confiées à une cellule spécifique de 3 personnes ».

¹¹⁴ La dénomination « chef de pôle » tend à se substituer dans les faits à l'ensemble des postes n-1 des directions métiers et produits

- Aux directions métiers et en particulier à la direction de la surveillance, la responsabilité d'assurer la mise en œuvre du dispositif de pharmacovigilance (définition des orientations, animation des acteurs, recueil, enregistrement et exploitation des données). De manière opérationnelle, la direction de la surveillance définit les méthodes et outils, apporte l'expertise aux équipes réparties dans les DP sur les cas les plus techniques, gère et / ou administre les bases de pharmacovigilance.

[382] Les postes d'évaluateurs pharmacovigilance de 2012 ont été répartis principalement entre cette direction métier (Surveillance) et quatre des cinq directions produits concernées par les médicaments¹¹⁵. Par ailleurs, le pôle épidémiologie d'une dizaine d'agents, créé ex nihilo en 2012 au sein de la direction de la surveillance, a été rattaché dès 2013 à la direction des situations d'urgence, des affaires scientifiques et de la stratégie européenne (DSSE). Mais d'autres pôles et directions sont également impliqués.

Encadré 6 : Organisation de la pharmacovigilance fin 2017

La pharmacovigilance s'exerce dorénavant au sein de 7 directions différentes :

Quatre directions produits médicament pour l'évaluation scientifique et la proposition de mesures de réduction de risque au Directeur général de l'ANSM (la DP GENER ne dispose pas d'évaluateurs pharmacovigilants¹¹⁶) : 27 évaluateurs scientifiques¹¹⁷ (17 auparavant).

La direction de la surveillance ou direction métier qui comprend un pôle pilotage, un pôle sécurisation et un pôle évaluation depuis sa réorganisation en juillet 2017. Auparavant cette direction était structurée par vigilance avec un pôle pharmacovigilance, un pôle matériovigilance et une plate-forme d'enregistrement des signalements.

La mission PRAC, soit 2 personnes, est partagée entre la direction des situations d'urgence, des affaires scientifiques et de la stratégie européenne (DSSE) et la direction de la surveillance au sein du pôle sécurisation. Cette mission était rattachée jusqu'en 2016 à la direction de la surveillance.

La DSSE avec le pôle épidémiologie composé de 13 personnes dont 11 évaluateurs scientifiques. Ce pôle initialement positionné au sein de la direction de la surveillance est maintenant rattaché à la DSSE¹¹⁸. Le référent PRAC titulaire est positionné dans le centre de la stratégie européenne médicament. Le centre d'appui aux situations d'urgence (CASAR) comprend 4 personnes.

La direction de l'inspection pour les activités d'inspection du système PV (positionnement inchangé avant et après bascule).

Source : ANSM/DSURV

[383] S'agissant des principaux effectifs, au sein des directions produits, les postes des évaluateurs pharmacovigilance sont répartis de manière homogène dans quatre des cinq directions produits « médicaments », à l'exception de la DP 5 « médicaments génériques, homéopathiques, à

¹¹⁵ DP1 ONCOH Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles ; DP2 CARDIO Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie ; DP3 NEURHO Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions ; DP 4 INFHEP Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares

¹¹⁶ La DP5 ne traite pas de dossiers de pharmacovigilance puisque son périmètre d'activités est sur les génériques, les effets indésirables sont évalués dans les DP avec les princeps.

¹¹⁷ Note mission : Ce chiffre ne comprend pas les 7 chefs de pôles, comptabilisés dans le tableau suivant

¹¹⁸ Depuis 2013, cf. Annexe pharmaco épidémiologie.

base de plantes et des préparations » qui ne dispose pas d'évaluateur de pharmacovigilance en propre, les effets indésirables étant évalués avec les princeps dans les autres DP.

Tableau 26 : Répartition des effectifs d'évaluateurs pharmacovigilance (ETP) dans les directions métiers et produits concernées en février 2018

	Unités	ETP
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (SURV)		28,25
	Pôle pilotage	6,05
	Cellule de gestion des enregistrements du pôle pilotage	1,5
	Pôle sécurisation	6,1
	Pôle évaluation	8,8
	Pôle gestion du signal	5,8
DIRECTIONS PRODUITS (DP)		35
DP1 ONCOH	ONCOH	2
	HÉMATO NÉPHRO	5
DP2 CARDIO	CARDIO RHUMATO	5
	ENDO ORL PNEUMO	4
DP3 NEURHO	ANTAL OPHT	3
	NEURHO SYNAPS	5
DP4 INFHEP	DERMATO	4
	VACCINS ANTIBIO	4
	VIRO THÉRAPIE GÉNÉRIQUE	3
DSSE ¹¹⁹		1
DMFR		
Total		64,25

Source : ANSM, DRH/ Tableau des effectifs de pharmacovigilance 22/02/2018 ; Retraitement IGAS

[384] L'augmentation apparente des ressources consacrées à la pharmacovigilance ne s'est pas réalisée à iso-périmètre entre 2012 et 2018. Outre la création du pôle épidémiologie des produits de santé, les missions et activités de la DGAO ont évolué : d'une part les évaluateurs peuvent également être mobilisés sur d'autres missions (comme le suivi du programme B/R des AMM), d'autre part leurs missions se sont renforcées avec la pharmacovigilance des essais cliniques, l'évaluation des plans de gestion du risque (partie sécurité des demandes d'AMM) et enfin du fait d'un recours moindre à l'expertise externe.

➤ Un réseau de centres régionaux aux effectifs conséquents

[385] Une part significative de l'activité de pharmacovigilance repose historiquement sur les réseaux de pharmacovigilance régionaux. Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) assurent notamment le recueil et la transmission des effets indésirables à l'ANSM. Ils sont chargés de remplir une mission d'expertise au sein du système national de pharmacovigilance en conduisant les enquêtes de pharmacovigilance et/ou en assurant une évaluation de dossiers (demande d'AMM, demande de modification de l'information...). Il existe 31 CRPV répartis sur toute la France qui mobilisaient un peu moins de 200 ETP en 2016.

¹¹⁹ Il s'agit du second poste d'évaluateur PRAC basé à la DSSE, les effectifs du pôle de Pharmaco épidémiologie DSSE ne sont pas décomptés ici

Tableau 27 : Effectifs des 31 CRPV par catégorie d'emploi en 2016

Catégorie d'emploi	Médical (Hors internes et étudiants)	Paramédicaux, personnels techniques	Administratifs-Secrétaires	Total ETP
Effectifs ETP	121,48	9,43	32,15	194,06

Source : ANSM. Données Piramig : campagne 2017 - données 2016

2.1.2 Des financements significatifs en jeu : premier poste des dépenses et second poste de recettes des activités de l'agence

[386] Dans le cadre du programme de transformation de l'agence, la mission de pilotage et de contrôle interne (MPCI) a conduit une évaluation des coûts des directions et estimé le coût des directions et des principaux processus.

[387] Le coût complet de la pharmacovigilance est estimé à 18,89 M€. Il s'agirait de la première activité de l'agence en 2017. Le coût de l'activité de pharmaco épidémiologie, activité qui participe de la pharmacovigilance est 4,34 M€. La pharmacovigilance et la pharmaco épidémiologie représentent respectivement 14,3 et 3,3% du budget total (132 M€) dans cette estimation.

[388] L'activité de pharmacovigilance génère également des recettes liées à son activité pour l'agence européenne du médicament (EMA), qui se sont montées à 1,57 M€ en 2016 : Il s'agit du second poste des recettes affectées de l'agence (18,7%).

2.2 Un système de management de la qualité en construction

2.2.1 Un système documentaire en cours d'élaboration et d'alignement avec la démarche générale de maîtrise des risques de l'agence

[389] Il n'existe pas de manuel qualité décrivant de façon générale l'organisation mise en place, la politique et les objectifs qualité. La direction de la surveillance a structuré des classeurs de procédures, accessibles aux évaluateurs des directions produits sur le répertoire G SURV/COMMUN où se trouvent tous les documents en vigueur.

[390] La direction de la surveillance dispose d'un tableau de suivi de sa documentation qualité (procédures, instructions et documents) dont on peut extraire une soixantaine de documents relatifs aux processus Q23AV02 « Assurer la vigilance des médicaments », SURV_VIG_SOP07V01 « sécurisation des dossiers de PV » et SURV_VIG_SOP « piloter les dossiers de PV » en relation avec le risque audité « Gérer la pharmacovigilance ». Une trentaine de ces documents sont considérés comme actifs. Les deux tableaux suivants synthétisent par nature de document et selon le statut (en cours, validé, autres...) les documents qualité relatifs à ces 3 processus.

Tableau 28 : Répartition des documents qualité par nature et état à la direction de la surveillance

Statut	Type de document			Total général
	Document	Instruction	Procédure	
A revoir		1		1
bloqué			1	1
en cours	6	2	7	15
en signature	1		1	2
pas commencé	1			1
Revu	1	2		3
validé	16	13	5	34
(vide)			1	1
?		1		1
supprimée		1		1
Total général	25	20	15	60

Source : Tableau de suivi des documents qualité en décembre 2017 ; Traitement IGAS.

[391] Sont considérés comme actifs et en application en matière de pharmacovigilance 30 procédures et instructions découlant du processus Q23AV02 « Assurer la vigilance des médicaments ».

Tableau 29 : Répartition par nature des processus, procédures et instruction en application en septembre 2017 en matière de pharmacovigilance¹²⁰

Nature	Total
Instruction	23
Procédure	7
Total général	30

Source : Liste des documents qualité de la direction de la surveillance en application 14/09/2017

[392] La documentation des processus apparaît aujourd'hui incomplète.

- Le dernier audit conduit en 2017 par la MPC I sur la pharmacovigilance relève que « *concernant les autres activités de pharmacovigilance, il apparaît un manque global de procédures documentées permettant une harmonisation des pratiques et pouvant engager un risque de difficulté de traitement voire de désharmonie. Ce constat est valable pour les enquêtes de pharmacovigilance, la détection automatisée, la veille bibliographique, les cas d'usage hors AMM, les eRMR et les vigilances des essais cliniques* ». Ce constat fait l'objet de la recommandation n°15 de l'audit, à réaliser avant la fin du second semestre 2018.
- Dans sa note sur l'historique de la reconstruction de la pharmacovigilance à l'agence depuis 2012, la direction de la surveillance signale que « *les processus « utilisation non conforme » ainsi que « vigilance des essais cliniques » sont en cours. L'optimisation du processus de traitement des erreurs médicamenteuses a commencé avant la réorganisation de la direction mais suit les mêmes principes. Les trois nouveaux processus seront finalisés d'ici la fin juin 2018* »¹²¹

¹²⁰ Direction de la surveillance. Liste des documents qualité de la direction de la surveillance en application 14/09/2017

¹²¹ ANSM/Direction de la surveillance. Note sur l'historique de la démarche. Mars 2018 *Ibid.cit*

[393] A partir de 2013, la direction de la surveillance a réalisé une cartographie des risques des activités de pharmacovigilance pour identifier les risques prioritaires à traiter avant le premier audit européen. Cette démarche a été étendue à l'ensemble des risques à compter de 2015 : la cartographie, a porté sur toutes les dimensions des risques (sanitaire, juridique, médiatique, organisationnel...). La restructuration de l'organisation de la direction de la surveillance fin 2017 sur les activités critiques (détection de signal, sécurisation, pilotage...) est directement issue de ce travail de cartographie des risques sur les activités. Selon un cheminement classique, des moyens de maîtrise ont été mis en place et la cartographie a été mise à jour en 2015 et 2017 pour tenir compte des progrès observés. Il reste, d'après la direction de la surveillance, 6 risques à criticité élevée non complètement maîtrisés en 2018.

[394] Cette démarche de cartographie ancienne portant sur les activités de pharmacovigilance et les plans de maîtrise des risques afférents rencontre les préoccupations plus récentes portée par la direction de l'agence et la MPC I pour que soit conduite une analyse des risques sur les microprocessus métiers de l'agence (cf. Partie 1 du rapport). Il s'agit en effet de la même méthode qui s'applique non pas sur les activités mais sur le processus des vigilances (processus MPC I « VIG »). La granularité de l'analyse est supérieure et la cartographie des risques existant sur les activités la facilite. La direction a donc joint aujourd'hui les deux démarches pour relier activités et processus.

[395] La pharmacovigilance est un des sous processus du processus « Surveiller les produits de santé » inclus lui-même dans le macroprocessus « Gérer le risque ». Il figure donc dans la liste des processus qui seront soumis à certification ISO 9001 fin 2018. Le plan de maîtrise des risques de ce processus n'était pas encore finalisé début mai 2018.

2.2.2 Un contrôle interne en construction

[396] Toutes les fiches de postes de la direction de la surveillance ont été refondues et réécrites en précisant les missions attendues et la définition des activités. Les évaluateurs des directions produits disposent également de fiches de postes mais elles n'ont pas été réalisées en lien avec la direction de la surveillance. La direction de la surveillance relève que seuls ses évaluateurs travaillant sur la vigilance des événements impliquant une grossesse, ont un métier superposable à celui des évaluateurs des directions produits. Pour le reste les fiches de poste sont très spécifiques car elles reposent sur la détection, la sécurisation ou le pilotage.

[397] Pour les directions produits, la DRH a formalisé un référentiel métier définissant les compétences attendues d'un évaluateur, ce projet a toutefois nécessité près de 3 ans pour aboutir ; il ne concerne à ce jour que les 6 ou 7 nouveaux agents en pharmacovigilance en parcours d'intégration de 2016 à 2018. Il n'existe pas de processus d'habilitation comme cela est fait dans les directions de l'inspection ou des contrôles. Parmi les offres de formation scientifique et technique, les stages en lien avec les activités de vigilance figurent dans la liste des plus demandés.

[398] Dans les directions produits, les évaluateurs doivent passer par des jalons tout au long des procédures, validés au fur et à mesure de chaque action. Ceci est tracé pour les deux procédures « PSUSA » et « Cas marquants » via deux bases ACCES *ad hoc* (cf. *question audit BNPV*). Ces bases sont accessibles à tous les niveaux de supervision (n+1 à N+X) ainsi qu'au pôle pilotage de la direction de la surveillance, qui relance le cas échéant les évaluateurs des directions produits. Les autres procédures ne sont pas outillées de manière équivalente.

2.3 La succession d'audits témoigne d'une progression lente de la pharmacovigilance et de fragilités persistantes

2.3.1 Le dispositif de pharmacovigilance de l'ANSM, particulièrement suivi n'a pas encore trouvé sa pleine maturité

[399] La réorganisation matricielle de 2012 a fait l'objet d'un audit organisationnel de l'IGAS en 2014¹²². Il y était rappelé que le dispositif de pharmacovigilance de l'agence a été considérablement impacté par la crise du Médiateur et ses suites : sur la période 2011-2013, l'agence a notamment dû faire face à 67 démissions et 23 fins de contrat, dont certaines concernaient des agents dotés d'une forte expérience notamment en pharmacovigilance¹²³. La mission rapportait les premiers constats d'une évaluation externe confiée au cabinet MAZARS en 2013, pour préparer le premier audit demandé par la Commission européenne, témoignant d'une organisation matricielle instable, des processus peu ou pas définis, d'une forte hétérogénéité des pratiques entre évaluateurs y compris au sein d'une même direction produit, d'un processus d'archivage absent et enfin, des réseaux CRPV et CEIP peu pilotés¹²⁴. La plus-value des deux directions métiers évaluation et surveillance était fortement interrogée et au final, l'audit de 2014 concluait au fait que « *la pharmacovigilance reste très fragile, alors que son renforcement constituait un des axes forts de la réorganisation de l'agence* ».

[400] En 2015, un nouvel audit réalisé par MAZARS établi sur la base du référentiel européen témoignait d'évolutions positives¹²⁵ mais qui ont été jugées par l'ANSM insuffisamment significatives par rapport à 2013 pour changer l'appréciation globale sur la fragilité du processus.

[401] La pharmacovigilance a pour ces raisons, constitué un des sujets prioritaires du contrat d'objectif et de performance 2015-2018. La direction de la surveillance s'est réorganisée en 2017, à partir non plus des processus de vigilance gérés isolément (pharmacovigilance, matériovigilance,...) mais au contraire, toutes vigilances confondues, de leurs principales problématiques communes : détection multi-sources (*cf.* PJ) et traitement du signal, sécurisation des décisions (prioriser les différents types de dossiers de vigilance non plus par type de procédure règlementaire mais par niveau de risque/criticité), piloter (Formaliser les processus manquants, construire les plan de maîtrise des risques sur les activités et processus...). Une évolution notable est enfin la concentration des évaluations de dossiers relevant d'une expertise rare (grossesse, erreurs médicamenteuses...) qui fait entrer cette direction métier dans la production d'évaluations. Une PJ décrit l'historique de la refonte des organigrammes de la direction en 2017.

[402] Parallèlement, l'optimisation de la pharmacovigilance a été érigée en priorité majeure dans le cadre du programme de transformation de l'agence, organisée en mode projet et confiée à la direction de la surveillance.

[403] Lancé depuis avril 2015 sous le pilotage de la direction de la surveillance, le projet optimisation a conduit à redéfinir le pilotage de l'activité de pharmacovigilance dans le cadre du microprocessus "Gérer le risque" et a fortiori du processus "Surveillance". Un audit de la direction de

¹²² Rapport IGAS 2014-017R- Audit d'organisation de l'ANSM

¹²³ Ainsi, comme le confirme une note interne du 17 octobre 2013 relative à l'organisation et au fonctionnement du système de pharmacovigilance depuis la bascule organisationnelle, tous les anciens managers pharmacovigilance ont quitté leur poste et l'agence. La DRH reconnaît, en effet, que dans le champ de la pharmacovigilance, il a été difficile de pourvoir les nouveaux postes, le « *vivier interne des candidats issus de la pharmacovigilance [étant] de fait fort limité* ».

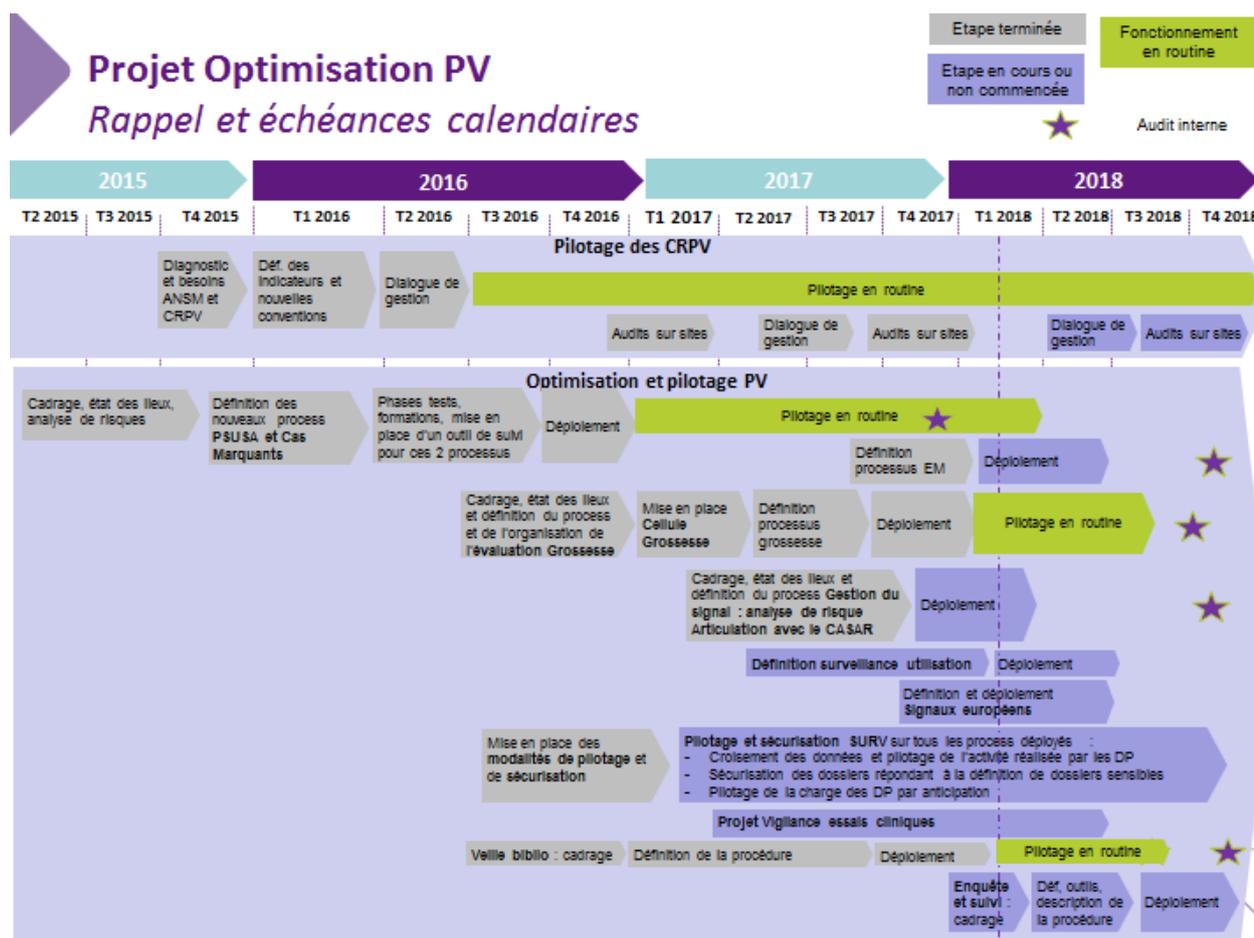
¹²⁴ MAZARS Audit du système de pharmacovigilance de l'ANSM Rapport de diagnostic - Phase 1. Mai 2013, Présentation Powerpoint. 101 diapos.

¹²⁵ MAZARS. Audit du système de pharmacovigilance interne à l'ANSM. Rapport 2015, 90 pages

la surveillance sur l'activité pharmacovigilance et un audit du réseau interne de pharmacovigilance (dans les DP) ont été réalisés au second semestre 2016 et constituent les bases de la réorganisation de la surveillance (toutes directions confondues), actuellement en cours au sein de l'établissement.

[404] L'agenda et le déploiement des processus retenus comme prioritaires se sont construits à compter de 2016 – 2017 mais ne sont passés en phase de pilotage en routine que pour un nombre limité d'entre eux. Le dispositif de pharmacovigilance est ainsi en bonne voie de consolidation mais est cependant loin d'avoir trouvé son rythme de croisière.

Schéma 1 : Agenda de déploiement du projet Optimisation de la pharmacovigilance 2015 – 2018



Source : ANSM/MPCI-Direction de la Surveillance

[405] La mission permanente d'audit interne de l'IGAS (MPAI) a suivi pendant deux ans en 2016-2017 le plan d'action élaboré par l'agence à l'occasion de l'audit de 2014 : les résultats de la dernière réunion de suivi ont été jugés encourageants mais encore limités¹²⁶. S'agissant de la seule pharmacovigilance sur lesquelles l'audit de 2014 avait formulé trois recommandations plus

¹²⁶ « Après 24 mois de suivi les progrès réalisés par l'ANSM dans la mise en œuvre des recommandations sont manifestes. L'agence passe en 12 mois de 26 % à 70 % de recommandations réalisées. De même les actions (au nombre de 45) composant ces recommandations sont réalisées à hauteur de 69 % (contre 26 % lors du suivi à 12 mois). Les 7 recommandations restant en cours à la clôture de l'audit sont toutes largement entamées et les éléments transmis par l'ANSM montrent que la dynamique installée est positive. Parmi celles-ci, 3 font écho aux travaux actuellement menés à la demande de la ministre dans le cadre d'une mission d'appui sur la mise en place d'une cellule essais précoces. Les orientations initiales pourraient donc être révisées à la lumière des travaux actuels. » Source : MPAI IGAS

spécifiques¹²⁷, les actions de réorganisation étaient considérées comme toujours « en cours de déploiement » lors du rendez-vous final de suivi de cet audit, en mars 2017.

[406] Au second semestre 2017, un nouvel audit du processus pharmacovigilance a été conduit cette fois par la mission d’audit interne de l’agence afin, entre autres, de satisfaire aux obligations européennes en la matière¹²⁸.

[407] L’avancement du plan d’action rendu à la commission européenne tous les 2 ans depuis 2013 constitue un indicateur du COP 2015-2018. Sur ce périmètre externe, destiné aux autorités européennes, l’évolution est jugée positive avec une amélioration du score de maturité global de 0,5 point sur la période 2015 – 2017 (moyenne de 2,9/5 sur une échelle de 1 à 5). Deux mises en œuvre majeures (le pilotage du projet « Optimiser le processus de pharmacovigilance » et la stratégie de l’audit interne) et une extension de périmètre (l’inspection) ont été réalisées. Deux axes restent à améliorer : la stratégie de communication (interne et externe) ainsi que des points de processus.

Tableau 2 : Evolution de l’appréciation de la pharmacovigilance dans le périmètre des audits européens 2013, 2015 et 2017

Article 14 - Gestion des ressources humaines				
Section (grille d'audit)	Thème	Note 2013	Note 2015	Note 2017
A	Personnel compétent, qualifié et formé	AC	AC	AC
B	Répartition des tâches et des responsabilités définies	AC	AC	AC
C	Procédures à suivre en cas d'urgence	I	I	AC
Article 15 - Gestion de l'adéquation des résultats				
Section (grille d'audit)	Thème	Note 2013	Note 2015	Note 2017
D	Evaluation de la qualité des données reçues	S	S	S
E	Traitement des données dans les délais prévus réglementairement (par la directive 2001/83/CE et par le règlement (CE) n° 726/2004)	AC	AC	AC
F	Traçabilité de toutes les étapes d'un dossier (Cas et PSURs)	I	I	AC
G	Indépendance de l'exécution des activités de PV	S	S	S
H	Communication efficace entre l'ANSM et les autres autorités compétentes nationales, l'EMA, les patients, les professionnels de santé, les titulaires d'AMM et le grand public	S	Non audité	AC
I	Réalisation d'inspections	NA	NA	S
Article 16 - Gestion des documents et conservation des données				
Section (grille d'audit)	Thème	Note 2013	Note 2015	Note 2017
J	Conservation des informations relatives à la PV de manière à pouvoir être correctement rapportées, interprétées et vérifiées durant la durée réglementaire	AC	AC	I
K	Mise en place d'un système de gestion des documents permettant de retracer quand et comment les problèmes de sécurité ont été étudiés et comment les décisions ont été prises	S	S	S
Article 17 - Audit				
Section (grille d'audit)	Thème	Note 2013	Note 2015	Note 2017
L	Analyse des risques et Audit	S / I	S / I	AC

ANSM[®]

Source : ANSM/MPCI décembre 2017. Lecture : I insuffisant, AC Acceptable, S satisfaisant, NA Non audité

[408] Sur le périmètre interne de l’audit, les principaux constats et recommandations font apparaître les améliorations sensibles (délais, développement, maîtrise et application des processus existants par les DP...) et des points de fragilité persistants notamment sur la reconnaissance des apports métier de la direction de la surveillance à l’origine de sa réorganisation récente (fin 2017).

¹²⁷ les recommandations 6, 8 et 21

¹²⁸ S SALLMAN, ANSM/MPCI Audit du processus pharmacovigilance. Projet de Rapport final. AA/A2/2017. 55 pages

D'une manière générale, et ce point est également conforté par le présent audit IGAS sur les autres processus audités, la nécessité d'identifier et formaliser le cadre des interventions entre directions transverses est soulignée.

Encadré 7 : Synthèse générale de la partie interne de l'audit de pharmacovigilance

Stratégie

- a) Nationale à clarifier et à coordonner avec la stratégie européenne
- b) Manque d'association de la représentante PRAC au sein du processus
- c) **R** : Tenir compte de la stratégie européenne du PRAC dans la détermination des priorités nationales

Pilotage

- d) Amélioration depuis le dernier audit sur les DP, des délais, de la charge de travail, programmation sur certaines activités....
- e) Sujet du positionnement de la direction métier à stabiliser:
 - difficulté encore à comprendre le pilotage métier et son imbrication avec le pilotage de la direction (chef de pôle),
 - au niveau individuel réticence résiduelle**R** : clarifier le rôle de la ligne hiérarchique dans le processus

Ressource humaines (hors périmètre : le dimensionnement)

- f) Existence d'un dispositif d'accompagnement, de tutorat, et de formation des évaluateurs PV arrivants
- g) Dispositif de formation continue inadapté
R : Adapter l'offre de formation aux nouveaux besoins et méthodes de formation

Culture qualité - Analyse de risque

- h) A déployer en vue de la certification GDR de 2018
- i) Politique d'analyse de risque
R : acculturer l'Agence à la démarche qualité

Archivage

- j) Besoin de mise en place d'une politique d'archivage au sein de l'Agence
R : définir une politique d'archivage pour l'agence et son processus associé et les mettre en œuvre

Processus

- k) Bonne application du processus PV par les DP

Coordination

- l) Insuffisance des Interactions des directions transverses (DAJR/ DIRCOM) : absence de clarification des rôles et des responsabilités
- m) Point d'attention : coordination avec le CASAR : au moment de l'audit en cours de définition
R : Identifier et formaliser le cadre des interventions entre directions transverses au sein du processus PV

Transparence

- n) Retard de publication des CR des CTPV
- o) Manque de clarification de processus de communication sur les dossiers PRAC
- p) **R** : sécuriser le processus de transparence au regard du risque médiatique

Déontologie

- q) Processus maîtrisé sur la PV
- r) Clarifier les rôles de la DRH au sein des activités déontologiques
R : identifier les besoins de coordinations des actions de déontologie

Source : ANSM/MCPI Décembre 2017

2.3.2 Un fonctionnement en réseau des CRPV s'améliorant dans un environnement qualité restant faible et dont l'organisation et les missions vont devoir évoluer

[409] Soumis à des tensions budgétaires importantes alors que le réseau est appelé à traiter un nombre croissant de signalements, les membres du réseau que la mission a rencontrés en région sont en interrogation sur leur avenir.

[410] Ces interrogations rencontrent celles des différents audits conduits sur ce réseau et sur son évolution. L'ANSM a confié au cabinet MAZARS une mission d'audit régulière des CRPV depuis 2014.

Tableau 3 : CRPV audités en 2016 par le cabinet MAZAR

N° Audit	Titre de l'audit	Dates des audits
2016-1CRPV	Audit CRPV de Saint-Etienne	24 et 25 novembre 2016
2016-2CRPV	Audit CRPV de Saint-Antoine Paris	5 décembre 2016
2016-3CRPV	Audit CRPV de Marseille	12 et 13 décembre 2016
2016-4CRPV	Audit CRPV de Marseille	14 et 15 décembre 2016
2016-5CRPV	Audit CRPV de Limoges	28 novembre 2016
2016-6CRPV	Audit CRPV de Poitiers	30 novembre 2016
2017-ANSM	Audit de pharmacovigilance de l'ANSM	23 juin au 20 juillet 2017

Source : ANSM. Rapport à la Commission Européenne sur la réalisation des audits de pharmacovigilance sur la période 2015-2017

[411] Le dernier audit de synthèse rendu en 2017 témoigne de la forte hétérogénéité : du dispositif, des charges de travail et de la contribution à l'expertise collective en pharmacovigilance¹²⁹.

¹²⁹ MAZAR Audit du réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et des centres d'évaluation et d'information (CEIP) piloté par l'ANSM. Restitution des travaux d'audit au Directeur Général. Septembre 2017. Présentation Powerpoint. 15 diapositives.

Tableau 4 : Données indicatives chiffrées sur l'activité et les charges des CRPV

	MIN	MOY	MAX
ETP (dont nombre d'ETP médecins, pharmaciens, secrétaires, agents administratifs)	2,6	4,2	7,4
Volume de notifications (déclarations excluant les DDR/DIVA)	188	869	1952
Volume de DDR	180	984	3055
Volume de DivAS			
Volume de fiches patients recueillies dans le cadre de l'enquête OPPIDUM			
Volume de routine (nombre de notifications, DDR, Divas, fiches patients OPPIDUM) par ETP	142	441	2503
Volume de dossiers d'expertise retournés à l'ANSM	0	5	18

Source : ANSM/MAZARS Audit CRPV-CEIP 2017, Données 2015

[412] Les audits successifs 2014 et 2017 témoignaient d'une amélioration sensible dans la gestion de leur métier par les CRPV, qui restent globalement faibles s'agissant du management de la qualité.

Tableau 5 : Progression des CRPV entre 2014 et 2017

	Constats de l'audit de 2014	Constats de l'audit de 2016
Activités métier	<ul style="list-style-type: none"> Une approche artisanale des activités métiers (notifications, remontée des cas marquants et des cas graves, expertise): <ul style="list-style-type: none"> Un pilotage aléatoire des délais (pour la remontée des cas graves) Un manque de maturité du processus de remontée des cas marquants (pas de définition commune, ni de processus formalisé) Une grande variabilité « qualité » des dossiers d'expertise remontés par les CRPV, et un manque de cadrage de ces dossiers par l'ANSM 	<ul style="list-style-type: none"> Un renforcement notable de la sécurisation des activités métiers, un sujet priorisé par l'ANSM : <ul style="list-style-type: none"> Formalisation du processus des cas marquants (mise en place d'une définition commune, définition d'un processus de sélection) permettant d'identifier les « vrais sujets » Améliorations apportées aux outils Agence (moins d'indisponibilités de la base, procédures de requêtage, formations au codage) Mise en place d'un cadrage et pilotage des dossiers d'expertise (sauf DMI) mais des améliorations à apporter en DP
Pilotage du réseau	<ul style="list-style-type: none"> Une très faible tutelle de l'ANSM sur les centres : <ul style="list-style-type: none"> Faible interconnexion entre l'Agence et les centres pour les activités métiers (gestion des cas/notifications) ainsi que les activités d'expertise Relative indépendance des centres par rapport à l'ANSM, du fait de l'absence de formalisation des rôles et responsabilités de celle-ci Des interlocuteurs ANSM qui ne sont pas clairement identifiés par les centres 	<ul style="list-style-type: none"> Un fonctionnement en réseau désormais effectif: <ul style="list-style-type: none"> Un renforcement de la communication pour les activités PV interfacées et des contacts qui sont désormais clairement identifiés pour les dossiers d'expertise, et l'organisation des CTPV La mise en place des indicateurs de performance et des dialogues de gestion a amené une réflexion de fond, et constitue un véritable pilotage de l'activité et de la performance, en permettant des évolutions/convergences culturelles entre les CRPV et l'ANSM
RH, qualité, et risques	<ul style="list-style-type: none"> Un environnement qualité limité et déconnecté de celui de l'ANSM : <ul style="list-style-type: none"> Une stratégie RH inexistante qui s'explique par la petite taille des CRPV Un management de la qualité peu développé et encore très inspiré des pratiques des CHU Absence de management par les risques dans les centres 	<ul style="list-style-type: none"> Peu d'évolutions constatées en 2016 (offre de service ANSM à concevoir et proposer) <ul style="list-style-type: none"> En attente de la mise en place d'un socle minimal RH (liste de compétences minimales PV attendues, parcours de formation), qualité (missions d'un référent qualité, procédures minimales nécessaires pour encadrer les activités métier), risques (cartographie minimale des risques CRPV)

4

Source : ANSM/ MAZARS Audit CRPV-CEIP 2017

[413] Le dernier audit 2017 qui portait sur les deux réseaux CRPV et CEIP, formule des scénarios d'évolution du réseau (régionalisation des CRPV/ évolution des CEIP)/ fusion des réseaux CRPV/CEIP). La direction de la surveillance qui assure le pilotage et le financement du réseau doit arbitrer en 2018 avec la DGS le schéma de réorganisation des réseaux de CRPV-CEIP et de matériovigilance.

3 QUESTIONS D'AUDIT SPECIFIQUES

3.1 La faiblesse des systèmes d'information de la pharmacovigilance reste un élément important de fragilité

[414] A l'instar des autres activités de l'agence, la pharmacovigilance est étroitement dépendante du bon fonctionnement des systèmes d'information dédiés à son activité. La refonte de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ainsi que son articulation avec le portail de déclaration de la DGS et la base européenne Eudravigilance fait l'objet d'une des questions d'audit.

3.1.1 La refonte de la BNDPV, non réalisée dans les délais, devrait se relancer rapidement

[415] Les systèmes d'information européens de pharmacovigilance s'appuient sur des bases nationales qui alimentent et sont alimentés par une base européenne, la base EUDRAVIGILANCE.

- La BNPV contient l'ensemble des notifications spontanées d'évènements indésirables graves et non graves saisies par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et susceptibles d'être liés à la prise d'un médicament sur le territoire français. Elle compte plus de 800 000 observations en 2017, avec une croissance des observations saisies ces dernières années (47 089 en 2015, 55 761 en 2016 et 82077 en 2017). Les cas enregistrés sont notifiés par les professionnels de santé et depuis 2011 par les patients eux-mêmes ou les associations agréées de patients. Cette base de données ne contient pas les cas provenant des laboratoires pharmaceutiques ;
- La base EUDRAVIGILANCE regroupe depuis 2001, l'ensemble de notifications spontanées des d'évènements indésirables graves de tous les médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'espace économique européen (EEE) ou hors EEE. L'EMA est en charge du développement, de la maintenance et de la coordination du système. Cette base comportait en 2016 environ 10.8 millions de notifications d'évènements indésirables survenus en pré et post-AMM (3,7 millions pour EEE). Elle détient des informations sur 670 000 médicaments sur le marché et 469 laboratoires¹³⁰. Les notifications sont transmises par les autorités nationales compétentes, les laboratoires pharmaceutiques ou les promoteurs d'essais cliniques.

[416] Les flux d'échanges pour l'ANSM étaient estimés en 2015 à : 60 000 effets indésirables graves inattendus /an (*SUSARs*¹³¹) via la base EUDRA ; 60 000 signalements individuels/an venant des CRPV et 60 000 /an venant des exploitants. Cette volumétrie augmente chaque année (+ 15% an pour les cas issus des CRPV).

¹³⁰ EMA/ 2016 Annual Report on Eudravigilance for the European Parliament, the Council and the Commission EMA/9942/2017, 37 pages

¹³¹ En anglais : *SUSARs* pour *Suspected unexpected serious adverse reaction*

[417] L'entrée en vigueur en juillet 2012 de la directive européenne 2010/84/UE a imposé à tous les acteurs de pharmacovigilance nationaux de faire évoluer leurs bases de données nationales avec une échéance initiale fixée à juillet 2016 pour les bases nationales et mars 2017 pour le module relatif aux flux SUSARs. La version actuelle de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) française a été mise en production en 2007 à partir d'un progiciel ARISg5 utilisé dans d'autres agences sanitaires européennes. L'agence a étudié en 2014-2015 les scénarios d'évolution possible : par mise à niveau d'ARISg5 ou par développement partiel ou complet d'une nouvelle application. L'étude des opportunités de marché s'est concentrée sur les deux solutions principales du marché, à savoir ARISg de la société ARIS GLOBAL et Argus de la société ORACLE.

Tableau 30 : Trois scénarios d'évolution de la BNPV

Domaine	Critères de choix	Scénario 1 ARIS GLOBAL	Scénario 2 Marché, périmètre réduit ORACLE	Scénario 3 Marché, périmètre complet
		Contrat	Pérennité de la solution	
Technique	Intégration dans le SI ANSM (référentiels, outils Pascal)			
Technique	Gestion authentification forte	Dév spécifique possible	Outil supplémentaire possible	
Technique	Sécurité : Connexion et transmission sécurisée			
Technique	Possibilité Saas	Hébergement à l'étranger	Hébergement à l'étranger	
Technique	Hébergement	Serveurs Windows possible	Serveurs Windows possible	
Technique	Compatibilité avec préconisations techniques ANSM (serveurs, navigateurs, full web etc)	Windows	Windows	
Fonctionnel	Ecrans de saisie			
Fonctionnel	Couverture exigences réglementaires (format E2B R3, audit trail)	Format R3 disponible en V7.2	Roadmap inconnue	
Fonctionnel	Couverture fonctionnelle des besoins exprimés			
Fonctionnel	Evolutivité réglementaire			
Fonctionnel	Evolutivité applicative			
Contrat	Niveau de qualité du support, support en français			
Contrat	Assistance à distance sur les environnements	Oui si hébergement	Oui si hébergement	Oui si hébergement
Délai	Délai (Vs PDSi et mise aux normes standards techniques)			
Délai	Délai (Vs contrainte réglementaire, si juin 2016 avéré)	mise en production juin 2016	mise en production mars 2017	
Coût	Budget Lot 1 sur 4 ans	1,8 M€	4,7 M€	1 M€
Coût	Charge interne ANSM - Lot 1 (hors récurrent)	320 jh	640 jh	1550 jh

Source : ANSM/ Note de cadrage Projet : Evolution de l'Application Nationale de Pharmacovigilance (ANPV), 16/01/2015, V4, 31 pages

[418] Le scénario retenu a été de poursuivre avec l'éditeur ARIS car étant « le seul qui présente un planning de mise en place compatible avec les délais réglementaires. Il présente par ailleurs des risques limités (pas de reprise de données, intervenants Aris Global et architecture du logiciel connus). Le sondage réalisé auprès des agences européennes indique que la mise à jour de l'existant est le scénario choisi par la majorité d'entre elles ». ¹³²

[419] Le respect des échéances initiales de mise en production mi-juillet 2016 n'a pas été tenu :

- la mise en œuvre des interfaces d'Eudravigilance a été repoussée par les autorités européennes de mi 2016 à mi 2017 pour entrer véritablement en production en novembre 2017 ;

¹³² ANSM/ Note de cadrage Projet : Evolution de l'Application Nationale de Pharmacovigilance (ANPV), 16/01/2015, V4, 31 pages

- la mise à niveau de la base française a pris du retard également. Destiné à entrer en production en juillet 2016 dans le projet initial, un schéma d'évolution de la base en trois étapes a été conçu, dont la première a débuté en octobre 2016, avec une date de livraison attendue pour septembre 2017 calée sur le report européen. Mais la nouvelle version d'ARIS n'a pas été qualifiée et pu entrer en production à cette date.

Encadré 8 : Le cahier des charges de refonte de la BNPV et les limitations liées à l'arrêt du projet

La base européenne communique depuis novembre 2017 via une norme d'échange dite ICH-E2B (R2) soit ICH-E2B (R3) selon le choix de l'émetteur avec les bases nationales. Depuis novembre 2017 l'ANSM transmet les cas graves et non graves [nouveau] mais est restée en communication sous la norme R2.

Ce faisant, il ne lui est pas possible de bénéficier automatiquement des flux entrants : un cas d'effet indésirable survenu en France transmis par un laboratoire vers la base EUDRAVIGILANCE doit être toujours recherché et téléchargé par l'ANSM (pull) alors que depuis novembre 2017 la base Eudravigilance permettrait que le cas soit directement dirigé vers la BNPV (push). Ceci n'est donc pas aujourd'hui possible car l'application de la BNPV ne gère pas la norme R3 qui le permet. Le premier volet de refonte de la BNPV pharmacovigilance devait permettre cette évolution dès sa V1.

Le second volet de la V1 du projet BNPV devait aussi s'enrichir avec l'entrée de l'addictovigilance et des SUSAR des effets indésirables graves inattendus (EIGI) des essais cliniques. Le nouveau règlement européen sur les essais cliniques à échéance fin 2019, prévoit un portail européen dédié aux essais cliniques (autorisations et rapports périodiques sur essais cliniques et les effets indésirables). La BNPV devra enregistrer les SUSARS d'un essai clinique se déroulant en totalité ou en partie en France.

Une seconde version V2 du projet BNPV devait intégrer un module de requêtage simplifié et permettre une ouverture au traitement des signaux relatifs au mésusage.

Une troisième version V3 du projet BNPV prévoyait une mise en service de l'IDMP¹³³. La solution retenue pour la nouvelle BNPV doit à terme servir des besoins d'échange entre tous les acteurs européens de pharmacovigilance sur la base d'un même référentiel IDMP.

Source : ANSM/ Direction de la Surveillance. Entretien mars 2018

[420] D'autres applicatifs ont été développés dans la période pour outiller le pilotage des activités de pharmacovigilance :

- Une application informatique destinée au « suivi transverse des dossiers » STD, a été mise en production en 2017 afin de suivre traitement des variations d'AMM et des essais cliniques. Il s'agit d'un outil de workflow qui accompagne l'ensemble des deux processus ;

¹³³ IDMP *identification of medicinal products* (ISO). L'EMA impose, dans son règlement de 2012 sur la PMV, l'utilisation dans les signalements de pharmacovigilance, des **cinq normes ISO** développées par l'organisation de standardisation pour l'identification des produits médicaux (IDMP en anglais)

- Par ailleurs, deux bases dites « utilisateur » car développées en attente d'un SI dédié, outillent partiellement l'activité de pharmacovigilance. Ces deux bases ont été créées en 2016 (pour le suivi des cas marquants, à partir d'une base existante) et début 2017 (pour le suivi des PSUSA¹³⁴) afin de pallier l'absence d'un développement dans la version actuelle de STD. Un projet d'intégration du suivi des PSUSA dans STD devrait aboutir en 2018¹³⁵. Il n'y pas de programmation équivalente pour le suivi des cas marquants.

[421] A ce jour, l'agence fonctionne en mode dégradé dans l'attente d'une solution à l'échec de la transition vers une version améliorée d'ARIS. Un audit externe a été demandé par la direction de l'agence pour avril 2018 à un cabinet de consultants extérieur pour proposer des scénarios afin que ce projet soit ré-arbitré par la direction générale, en lien avec la DGS, avant la fin du premier semestre 2018.

[422] Au total, les outils informatiques servant l'activité de pharmacovigilance, au rang duquel l'outil national, ne répondent qu'imparfaitement aux besoins des évaluateurs. Le risque encouru porte toutefois moins sur la sécurité des décisions prises que sur leur traçabilité et sur les facilités de fonctionnement des outils pour les utilisateurs.

[423] Ces constats de faiblesse des SI de pharmacovigilance sont bien identifiés par l'agence et rejoignent la question plus générale de la faiblesse de la direction des systèmes d'information soulignée dans l'auto-évaluation du SMQ général de l'agence d'avril 2018 (cf. annexe et rapport principal).

[424] *Préconisation. Arbitrer et mettre en œuvre la refonte de la BNPV afin de la rendre compatible avec les exigences réglementaires européennes en vigueur depuis 2017 et à venir (Susars essais cliniques 2019)*

3.1.2 La détection automatisée du signal est opérationnelle tant à partir de la BNPV que de la base Eudravigilance

[425] Des travaux de recherche conduit par l'AFFSAPS à la fin des années 2000 ont conclu à la faisabilité de la détection automatisée de signalements (DAS) enregistrés dans la BNPV¹³⁶. Il s'agit, à partir de seuils statistiques fixés empiriquement, d'évaluer si le nombre d'effets indésirables déclarés est disproportionné par rapport aux cas enregistrés dans une base de pharmacovigilance. Cette méthode reposant sur la détection automatisée du signal ou datamining¹³⁷, est opérationnelle depuis 2008 au Royaume Uni et au centre collaborateur de l'OMS basé à Uppsala en Suède qui alimente la base de données mondiales Vigibase sur les réactions indésirables aux médicaments.

[426] Le rapport IGAS de 2011 sur la pharmacovigilance a recommandé que la DAS soit effectivement développée et utilisée en routine. Ce développement s'est également imposé à tous les opérateurs nationaux avec la réglementation européenne de juillet 2012¹³⁸ qui leur demande de produire de la DAS tant à partir de la base européenne Eudravigilance que de leur base nationale.

¹³⁴ *Periodic Safety Update Report (PSUR) single assessment (PSUSA)*. Rapports de sécurité européens

¹³⁵ Entretien avec DMFR du 07/03/2018

¹³⁶ V Pizzoglio et al. "Implementation of an automated signal detection method in the French pharmacovigilance database: a feasibility study", Eur J Clin Pharmacol, 2012 May;68(5):793-9.

¹³⁷ Datamining ou Fouille statistique de données

¹³⁸ Règlement d'exécution (UE) n°520/2012 du 19 juin 2012 de la Commission - Section 3 – Chap III – Art 18 à 24 : « L'EMA et les autorités nationales compétentes coopèrent pour surveiller les données contenues dans la base de données Eudravigilance » ; *Good Vigilance Practices* Module IX - Signal management « L'autorité compétence de chaque Etat membre est responsable du suivi des données issues de son territoire ».

[427] La réorganisation de l'agence a conduit à structurer un pôle « gestion du signal » à la direction de la surveillance. Il repose sur dix agents¹³⁹ dont 2 suivent particulièrement la BNPV. Après des expérimentations ponctuelles à partir de 2014-2015 et un déploiement effectif en août 2016 pour les enquêtes et septembre 2017 pour l'analyse de risque, la DAS est devenue opérationnelle en routine à l'agence tant sur la BNPV que sur la base Eudravigilance.

[428] La méthode est basée sur un calcul probabiliste¹⁴⁰, développé par une équipe de recherche avec laquelle l'ANSM a signé en 2017 une convention de recherche. La méthode repose pour les deux bases sur une recherche de disproportionnalité (lorsque sa fréquence apparaît comme anormale au regard de celles relevées dans le reste de la base) pour un couple médicament-Evènement Indésirable. « *Toutefois les méthodes statistiques utilisées sont différentes : respectivement une variante de la méthode Bayésienne dite GPSPHO (Gamma Poisson Shrinker)¹⁴¹ et la méthode dite ROR (Reporting Odds Ratio). D'autre part, la DAS est effectuée sur toutes les données de la BNPV alors que sur Eudravigilance, celle-ci n'était réalisée que sur les effets indésirables graves (jusqu'en novembre 2017) et les médicaments saisis comme « suspect » ou en « interaction » selon une méthode d'imputabilité OMS* ». Dans une étude récente de sensibilité, le pouvoir de détection des deux méthodes a été comparé, se révélant deux fois plus sensible sur la base Eudravigilance que sur la BNPV (57,0% versus 28,0%), cette faiblesse identifiée sera effacée par un nouveau paramétrage de DAS sur la BNPV¹⁴².

[429] Les résultats sont transmis en routine aux évaluateurs des CRPV et des directions de la surveillance et produits. Ils alimentent les enquêtes de suivi confiées aux CRPV et les évaluations et réévaluations B/R. Enfin, dans les analyses de risques conduites sur les signaux entrants du pôle, une DAS positive est un des critères retenus.

[430] A ce jour, la détection concerne la recherche ciblée de signaux faibles de couples médicament-Evènement Indésirable à l'instar de l'étude sur la méthode de contraception MIRENA publiée en 2017¹⁴³. Le pôle souhaite déployer d'ici fin 2018 une détection automatisée non ciblée centrée sur les cas graves. Un second axe de développement en 2018 sera de rechercher des disproportionnalités de fréquence dans le temps. Un dernier axe de développement, à horizon non fixé, serait de développer une recherche rapprochant cette fois fréquence du couple et la nature physico-chimique de la molécule.

[431] Au total, la détection automatisée du signal est opérationnelle et commence à alimenter les analyses en routine des évaluateurs. Ses méthodes sont appelées à se raffiner avec le développement d'analyses non ciblées et longitudinales. Ces premiers résultats sont positifs. Ils pourraient encore progresser d'après le dernier audit de pharmacovigilance 2017, qui relève que l'utilisation des données de DAS n'est pas procédurée et entraîne un risque « *difficulté de traitement voire de désharmonie* ».

¹³⁹ 2 évaluateurs, 2 gestionnaires de données (saisie, CQ) ; 5 administrateurs des bases de données : 1 matériovigilance, 1 Hémovigilance, 2 pharmacovigilance et 1 BDD annexes (cas marquants en workflow, erreurs médicamenteuses EXCEL, autres outils gestion des PSUSA) ; et 1 data scientist recruté fin 2017 pour explorations multi-sources

¹⁴⁰ M MARBAC et al, « *Bayesian model selection in logistic regression for the detection of adverse drug reactions* » Biom J. 2016 Nov;58(6):1376-1389

¹⁴¹ La méthode GPS (*Gamma Poisson Shrinker*) a été proposée en 1999 par Dumouchel and co (DuMouchel W. *Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting system. Am Stat* 1999 ; 53 : 177-190.)

¹⁴² S ISSA, Comparaison de la performance des méthodes de la détection automatisée des signaux appliquées en routine sur deux bases de données de pharmacovigilance : Base Nationale de Pharmacovigilance et EudraVigilance, Mémoire de Master mention Pharmacologie, Parcours Pharmaco-épidémiologie, INSERM-Bordeaux Année universitaire 2016 – 2017

¹⁴³ Cette étude a fait apparaître des signaux méconnus : fatigue, non signalée dans le Résumé des caractéristiques Principales (RCP) du produit, et plausible pharmacologiquement, ainsi que des arthralgies

3.1.3 Le portail unique national de déclaration des évènements graves a privilégié une mise en œuvre rapide au détriment des capacités d'interconnexion avec les agences sanitaires et leurs réseaux

[432] La simplification des déclarations et l'élargissement des notificateurs aux non-professionnels d'une part et la centralisation de la notification vers un portail unique d'autre part, constituaient deux recommandations fortes du rapport IGAS sur la pharmacovigilance de 2011¹⁴⁴.

[433] La mise en place du portail commun a tardé mais est effective depuis mars 2017, où « *le nouveau site commun aux usagers et professionnels pour signaler facilement, à tout moment, tout événement sanitaire indésirable quelle qu'en soit l'origine présumée (produits de santé, produits de la vie courante, acte de soin : www.signalement-sante.gouv.fr* » est opérationnel.

[434] Toutefois, dans cette première version, la priorité d'interconnexion a été donnée aux SI national SISAC et régional VSS. Il n'y est pas prévu par contre de déversement automatique vers la BNPV ni vers les autres bases de l'ANSM. Dans la seconde version, dont la mise en production est prévue à l'automne 2018 une interconnexion est prévue avec la base ANSM MRVEILLE pour la matériovigilance. La troisième version, à échéance 2019 d'après la DGS, devrait permettre une interconnexion avec la BNPV. Jusqu'à cette date, les CRPV vont devoir continuer à saisir tous les signalements reçus du portail unique dans la BNPV.

[435] Par ailleurs, l'ANSM ne prend connaissance du signalement qu'une fois saisi dans la BNPV. La prochaine version du portail permettra de connaître les médicaments impliqués dans chaque déclaration dès que les signalements y seront faits.

[436] Il n'a pas été jugé nécessaire par la DGS de formaliser de procédure relative aux flux d'échanges et à l'interconnexion du portail et des bases de l'agence.

[437] Cependant, l'ouverture du signalement direct au public met sous pression les CRPV qui doivent saisir l'ensemble des flux qui leur sont routés. En absence de protocole adapté à la gestion de flux massifs liés entre autres à un « emballement des réseaux sociaux et associatifs », le risque de saturation est majeur. Ainsi, le dossier Levothyrox a contribué à l'été 2018 à engorger très fortement les CRPV destinataires de signalements issus principalement des patients eux-mêmes. Les CRPV rencontrés par la mission témoignent d'un effet « *boîte de Pandore qui va nous embouteiller en nous astreignant à compter des buchettes, au risque de masquer les signaux que nous voudrions faire nous-mêmes* ». Ils suggèrent qu'une procédure soit mise en place afin de mettre sous contrôle ce risque : la procédure pourrait allier un tri et une saisie différenciée par des agents administratifs de ces signalements massifs dès que les premiers signaux analysés auront été traités et considérés comme « sans apport d'information qualitative supplémentaire ».

[438] Le second retour d'expérience sur le fonctionnement du portail, organisé par la DGS début 2018 relève que compte tenu du nombre de cas, de leur origine (essentiellement des cas patients) et de leur nature (essentiellement des cas non graves, peu informatif), le mode de traitement des déclarations issues du portail, et singulièrement en cas de crise, devrait être revu. Il s'agirait en cas de crise, d'une part de pouvoir créer des formulaires ad hoc qui faciliterait le travail des CRPV et d'autre part de créer des filtres de tri sur la gravité. Un nouveau groupe de travail devra faire des propositions sur ces points en 2018¹⁴⁵. Au total, malgré une mise en œuvre repoussée à mars 2017, le déploiement de la première version du portail unique apparaît plutôt contre-productif à ce stade :

¹⁴⁴ Rapport IGAS RM2011-103P sur la pharmacovigilance et la gouvernance de la chaîne du médicament

¹⁴⁵ ASIP Santé/ DGS Atelier de Retour d'Expérience : Information et usage du portail, 18 janvier 2018

il a été malgré lui victime « de son succès médiatique » qui a embolisé l'activité de saisie des CRPV et fragilisé l'exercice de leurs missions antérieures et, en régime de croisière hors crise, son bénéfice semble limité à ce jour en termes de détection d'effet indésirable non suspecté.

3.2 La présentation du programme européen « Médicaments sous surveillance renforcée » ne correspond plus à la réalité de sa gestion par l'agence

[439] A l'occasion de la refonte de la direction de la surveillance courant 2017, un programme de surveillance proactif dit « de surveillance renforcée » se met progressivement en place. Le programme doit mobiliser l'ensemble des sources d'analyse possibles (revue de littérature, détection automatisée, études épidémiologiques, données d'utilisation ou de vigilance, surveillance des registres de morbidité)... pour confirmer un signal, mieux identifier les produits à risques et les études d'impact nécessaires sur les mesures prises par l'ANSM.

[440] L'apport de cette démarche de management par les risques est défini comme suit par la direction de la surveillance.

Encadré 9 : Le programme national de surveillance renforcée en pharmacovigilance ou cartographie des risques produits

[Le programme est construit] :

En élargissant les sources permettant de détecter et de traiter les signaux de risque

En construisant une cartographie des risques « produit » de laquelle découle un programme pro actif de surveillance renforcée complémentaire de l'entrée « signal ». L'objectif est de confirmer un risque ou un profil de risque ou sa maîtrise. Il s'agit d'une surveillance complémentaire, programmée, pro active et ciblée en fonction de critères de sélection basés sur le risque : Processus à risque : ATU, RTU, AMM franco nationales / Classes et produits *a priori* à risque : vaccins, *minority statement* ChMP, nouveauté pharmacologique / Signaux potentiels à confirmer / Populations à risques ou effets indésirables à surveiller : grossesse, HTAP.../ Mesures d'impact : mesures de réduction de risque à surveiller.

Différents outils sont utilisés pour construire ce programme notamment :

- les enquêtes de PV notamment sur les RTU/ATU ou pour certains nouveaux médicaments afin de surveiller en préventif le profil de sécurité du produit. Le rapport bénéfice/risque peut ainsi être ré évalué au cours de la vie du médicament.
- les suivis des ventes et remboursement
- les études financées sur la procédure « hors appels à projet »¹⁴⁶
- des programmes spécifiques notamment sur la population des femmes enceintes et allaitantes (programme spécifique en cours de validation)

Les livrables issus de ce programme sont vus en Commission de suivi et sont publiés sur le site internet de l'agence.

Source : ANSM/Direction de la surveillance. Note sur l'historique de la démarche. Mars 2018 Ibid. cit.

[441] S'agissant d'identifier des produits à risque, une des sources repose sur une procédure européenne spécifique qui prévoit que « depuis le 25 avril 2013, une liste européenne de médicaments sous surveillance renforcée est publiée tous les mois par l'Agence européenne du médicament

¹⁴⁶ Voir annexe 9 pharmacoépidémiologie.

(EMA). Elle s'inscrit dans le cadre des nouvelles dispositions communautaires relatives à la sécurité des médicaments (législation en matière de pharmacovigilance), entrées en vigueur en 2012. Tous les médicaments sont surveillés dès leur mise sur le marché. Leur inscription sur cette liste signifie qu'ils sont surveillés de manière plus étroite que les autres. Cette inscription s'explique notamment par un moindre recul d'expérience, du fait de leur mise sur le marché récente ou d'un manque de données sur leur utilisation à long terme. »¹⁴⁷

[442] Malgré une dénomination approchant celle du programme de l'agence décrit *supra*, ces deux programmes ne se recouvrent pas, le premier, celui de l'ANSM, ayant vocation à englober le second, considéré comme « un élément d'information comme un autre » pour identifier les produits à risque à surveiller. Il n'existe pas encore de liste générale de l'ensemble des médicaments qui vont être sous surveillance. Cette liste est en cours d'élaboration, leur hiérarchisation et les plans d'action qui doivent en résulter ne sont prévus qu'à la fin du 1^{er} semestre 2018.

[443] Dans ce contexte, la liste des médicaments sous surveillance renforcée qui figure sur le site de l'agence renvoie à la présentation en français du programme européen « *under additional monitoring* » (EMA)¹⁴⁸. Cette mesure, mise en place à compter de 2013, s'inscrit dans le cadre de la nouvelle réglementation en matière de pharmacovigilance de 2010-2012 et du module X des bonnes pratiques de vigilance de 2013¹⁴⁹.

Tableau 31 : Nombre de médicaments sous surveillance renforcée sur site ANSM 02/2018

Commercialisation en France	Total
Non	141
Oui	197
Total général	338

Source : Extraction sur site ANSM. Février 2018. Dernière MAJ 19/05/2016 Traitement Mission IGAS

[444] Cette liste qui était gérée par les référents PRAC de la DSSE et de la Dir SURV (suppléant) n'est plus mise à jour depuis mai 2016. On note que la mise à jour de la liste relative aux médicaments sous plan de gestion du risque remonte quant à elle au 25/11/2014.

[445] L'inscription sur la liste des produits *under additional monitoring* implique en principe un suivi « plus étroit » de ces médicaments. L'agence suit en pratique les médicaments commercialisés en France et pour lesquels elle est PRAC rapporteur. Elle est concrètement chargée spécifiquement de l'évaluation des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) qui remontent sur ces produits. Tous les rapports sont ensuite publiés dans le répertoire commun européen *PSUR repository*. Chaque pays membre peut ensuite réagir en faisant des commentaires sur les PSURS qu'il n'a pas évalué (*PSUR* destinataire). Le principe est le même pour les résultats de la détection automatisée du signal (eRMR¹⁵⁰) sur la base Eudravigilance, chaque pays reçoit les eRMR sur les substances dont il est rapporteur. Les eRMR sont également utilisés dans la gestion du signal, la Dir SURV croise alors cette information avec ses bases (cas marquants, ...) ou ses fichiers Excel (mésusage, veille bibliographique)... et, si un signal récurrent doit être identifié, le produit est mis sous surveillance renforcée.

¹⁴⁷ Source : EMA

¹⁴⁸ « Publiée pour la première fois en avril 2013, cette liste est révisée tous les mois par le PRAC. Elle peut être consultée en permanence sur le site Internet de l'EMA (www.ema.europa.eu) et est également publiée par les autorités de santé nationales dans chacun des Etats Membres (l'ANSM pour la France). » Source : site ANSM

[http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/(offset)/0)

¹⁴⁹ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module X – Additional monitoring. A effet au 25/04/2013

¹⁵⁰ *electronic reaction monitoring reports (eRMR)*

[446] Il existe comme on l'a vu une procédure pour la gestion des *PSURs* européens où la France est rapporteur. Mais il n'existe par contre pas de procédure pour le suivi des produits *under additional monitoring*. Ce programme n'est clairement pas une priorité dans l'analyse de risques de l'agence qui demande que cette donnée soit croisée avec un ou plusieurs autres signaux pour éventuellement déclencher une surveillance renforcée au sens où elle l'a défini.

[447] Au total, Il n'existe pas de vision consolidée par l'agence des produits sous surveillance renforcée commercialisés en France et des principaux enseignements qui peuvent être tirés de cette surveillance, quel que soit l'Etat membre chargé de son évaluation. Il apparaît donc impossible pour un tiers de comprendre l'économie de ce programme et son intérêt pour la surveillance.

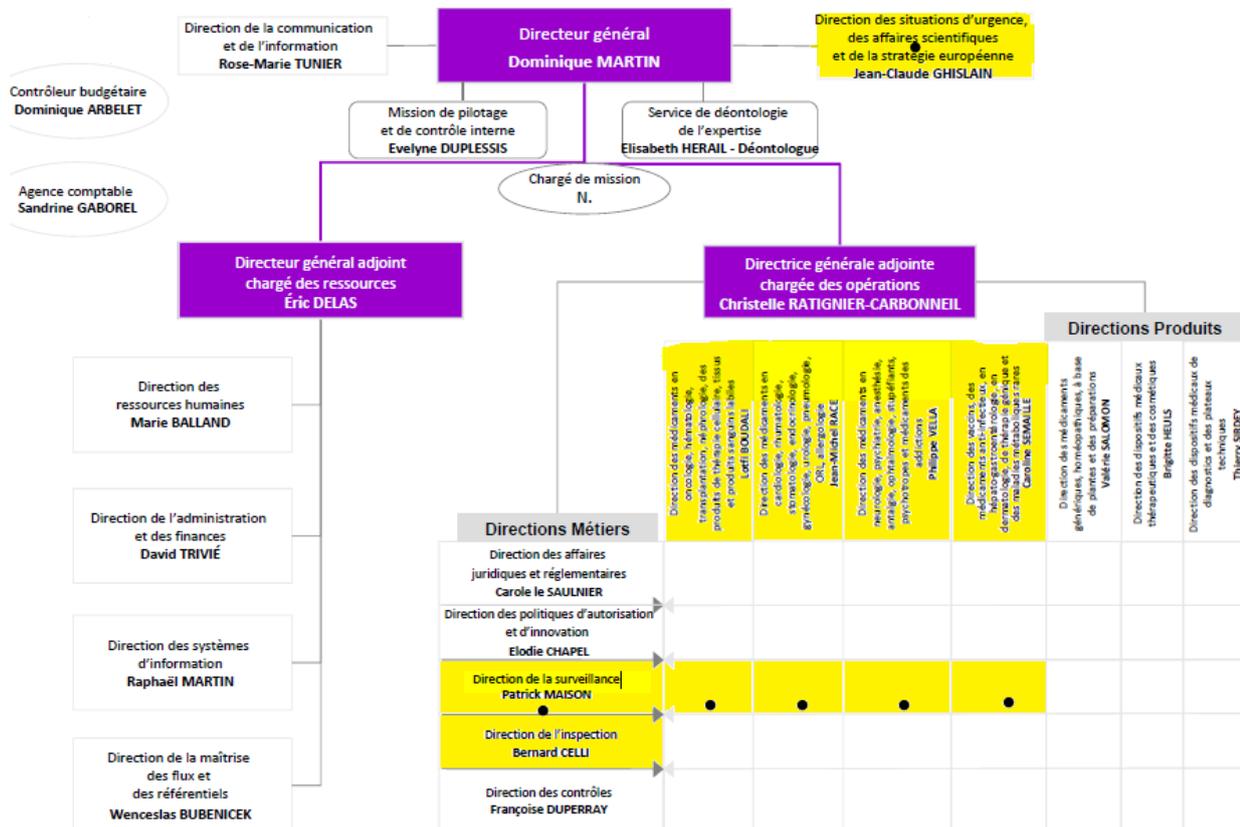
[448] Deux logiques se rencontrent, la première issue de la législation européenne de 2012 définit une liste de produits devant faire l'objet d'une surveillance renforcée, dont le suivi est confié, quel que soit le lieu de commercialisation à un Etat membre assurant les fonctions de rapporteur devant le PRAC. Ce programme, bien que figurant toujours sur le site de l'agence, ne correspond pas à la pratique que l'on peut déduire de sa description. L'ANSM ne considère pas l'inscription sur cette liste comme un facteur de risque suffisant à lui seul pour déterminer d'un suivi renforcé. On peut accepter volontiers cette évolution récente de l'agence dans sa doctrine de mobilisation des ressources concentrée sur le croisement de plusieurs signaux mais la gestion actuelle du programme européen nécessite alors d'être replacée dans ce nouveau contexte.

[449] *Préconisation. Il conviendrait d'une part de mettre à jour, les informations figurant sur le site de l'agence et, lorsque le programme propre de surveillance renforcée de l'agence sera opérationnel, de préciser en quoi cette nouvelle approche croisant les différents signaux est alimentée par le programme de suivi renforcé issu de la législation européenne et quels en sont les résultats.*

PIECES JOINTES

Organigramme DGAO et effectifs dédiés à la pharmacovigilance 2017

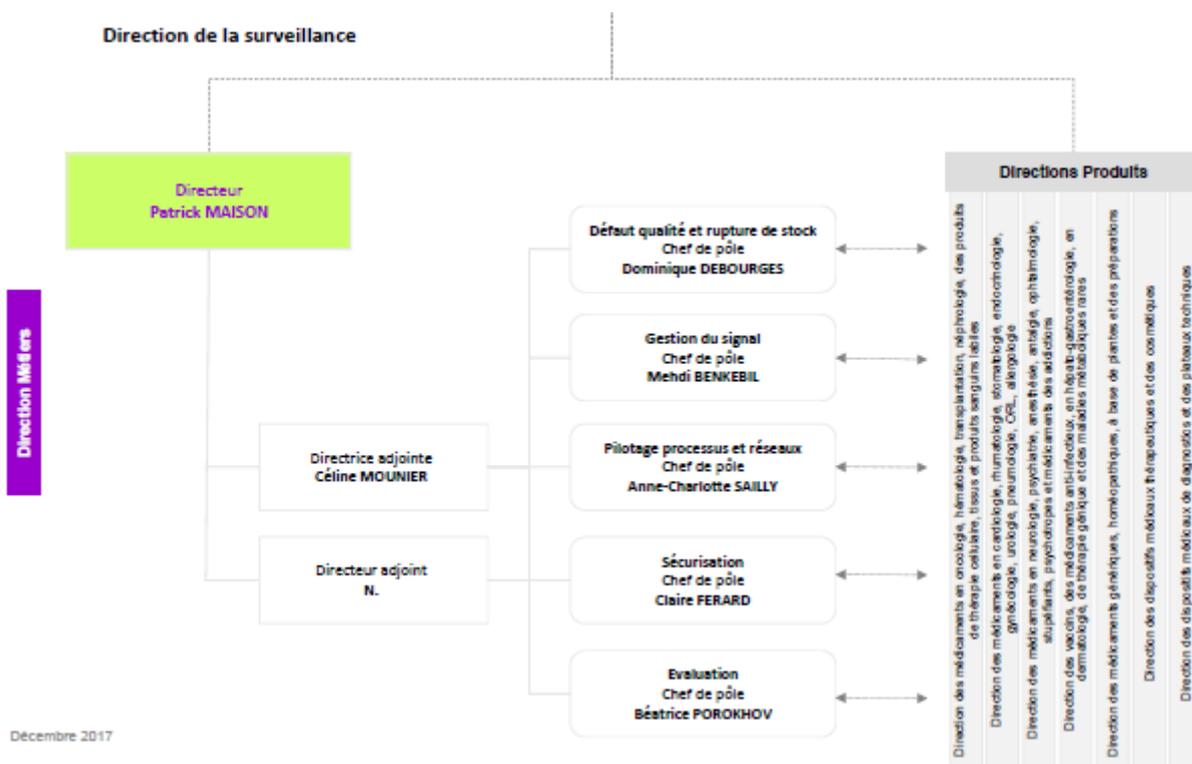
Organigramme ANSM Décembre 2017 et directions impliquées dans le processus de pharmacovigilance



Source : ANSM/ traitement IGAS

Organigramme 2017 de la direction de la surveillance

(1) Organigramme 2017 Direction de la surveillance

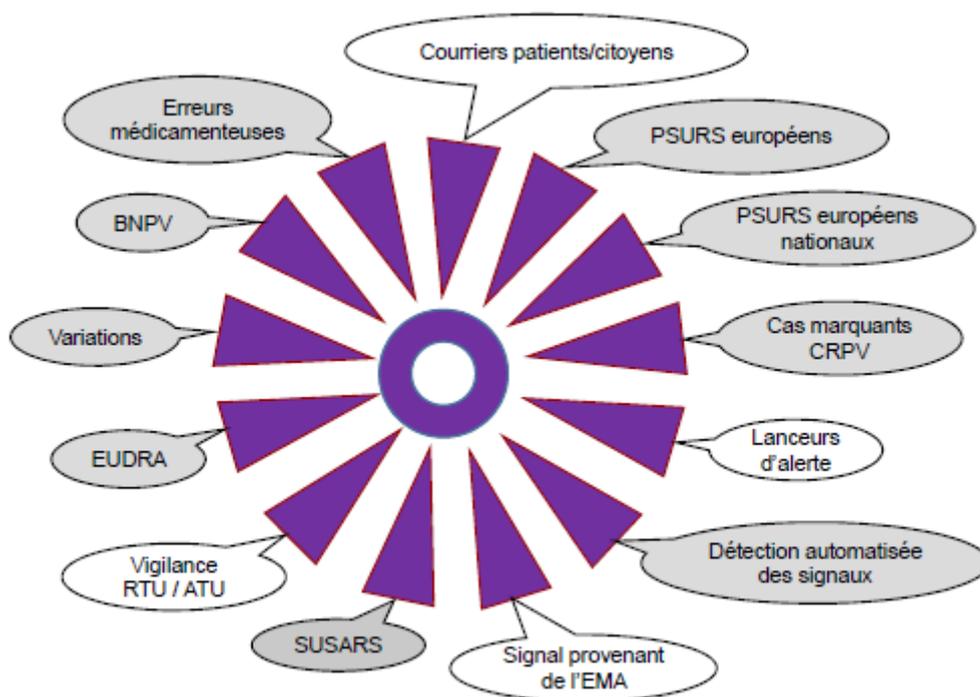


Source : ANSM

Signaux entrants pharmacovigilance

La direction de la surveillance s'est réorganisée en 2017, à partir non plus des processus de vigilance gérés isolément (pharmacovigilance, matériovigilance,...) mais au contraire, toutes vigilances confondues, de leurs principales problématiques communes. Le graphique suivant détaille les différentes sources des signaux qu'il lui revient de collecter et traiter s'agissant de pharmacovigilance.

Les différentes sources des signaux entrants de pharmacovigilance



Source : ANSM/ DSURV Diagnostic dans le cadre du processus de pharmacovigilance, 2015

Référentiel juridique¹⁵¹

Règlements CE

- Règlement (CE) n°726-2004 du 31 mars 2004 établissant les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à utilisation vétérinaire, et instituant une Agence Européenne des médicaments
- Règlement (CE) n°1876-2004 modifiant l'annexe I du règlement (CE) n°953-2003 visant à éviter le détournement vers certains pays de l'Union Européenne de certains médicaments essentiels
- Règlement (UE) N o 1235/2010 du Parlement Européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n o 726/2004 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 le règlement (CE) n o 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante
- Règlement d'exécution UE n°520/2012 du 19 juin 2012 de la Commission européenne et les bonnes pratiques européennes de pharmacovigilance, module V, (Good Vigilance Practices (GVP)) (cf. infra)

Directives européennes

- Directive Européenne n° 2000-38 du 5 juin 2000 modifiant le chapitre V bis (Pharmacovigilance) de la directive 75/319/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques
- DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
- Directive Européenne n° 2004-27 du 31 mars 2004 modifiant la directive n° 2001-83 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
- Directive Européenne n°2005-61 du 30 septembre 2005 portant application de la directive n°2002-98 du Parlement Européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences en matière de traçabilité et la notification des réactions et incidents indésirables graves
- Directive 2010/84/UE du Parlement Européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
Et, post Médiateur (cf. infra)
- REGULATION (EU) No 1027/2012 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 25 October 2012 amending Regulation (EC) No 726/2004 as regards pharmacovigilance
- DIRECTIVE 2012/26/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 25 October 2012 amending Directive 2001/83/EC as regards pharmacovigilance
- Règlement d'exécution UE n°520/2012 de la Commission du 19 juin 2012 du 19 juin 2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil et par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil

¹⁵¹ Sources ANSM et EMA

Good vigilance practices EMA¹⁵²

Introduction

Document(s)	Language	Status	First published	Last updated	Effective Date
Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP): Introductory cover note, last updated on 12 October 2017	(English only)		12/10/2017		

Final GVP modules

Document(s)	Language	Status	First published	Last updated	Effective Date
Guideline on good pharmacovigilance practices: Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems	(English only)	adopted	25/06/2012		02/07/2012
Guideline on good pharmacovigilance practices: Module II – Pharmacovigilance system master file (Rev. 2)	(English only)	adopted	25/06/2012	30/03/2017	31/03/2017
Guideline on good pharmacovigilance practices: Module III – Pharmacovigilance inspections	(English only)	adopted	13/12/2012	15/09/2014	16/09/2014
Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module IV – Pharmacovigilance audits (Rev. 1)	(English only)	adopted	11/08/2015		
Guideline on good pharmacovigilance practices: Module V – Risk management systems (Rev. 2)	(English only)	adopted	25/06/2012	30/03/2017	31/03/2017
Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev. 2)	(English only)	adopted	25/06/2012	02/08/2017	22/11/2017
Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI Addendum I – Duplicate management of suspected adverse reaction reports	(English only)	adopted	25/06/2012	02/08/2017	22/11/2017
Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module VII – Periodic safety update report	(English only)	adopted	25/06/2012	12/12/2013	13/12/2013

¹⁵² http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp

Document(s)	Language	Status	First published	Last updated	Effective Date
Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev. 3)	(English only)	adopted	25/06/2012	12/10/2017	13/10/2017
Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VIII Addendum I – Requirements and recommendations for the submission of information on non-interventional post-authorisation safety studies (Rev. 2)	(English only)	adopted	25/06/2012	08/08/2016	09/08/2016
Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module IX – Signal management (Rev. 1)	(English only)	adopted	25/06/2012	12/10/2017	22/11/2017
Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module IX Addendum I – Methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions	(English only)	adopted	12/10/2017		22/11/2017
Guideline on good pharmacovigilance practices: Module X – Additional monitoring	(English only)	adopted	25/04/2013		25/04/2013
Guideline on good pharmacovigilance practices: Module XV – Safety communication (Rev. 1)	(English only)	adopted	24/01/2013	12/10/2017	13/10/2017
Guideline on good pharmacovigilance practices: Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev. 2)	(English only)	adopted	28/02/2014	30/03/2017	31/03/2017
Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module XVI Addendum I – Educational materials	(English only)	adopted	15/12/2015		16/12/2015

Textes nationaux

Lois

- Loi n° 98-535 du 1 juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme
- Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament
- Loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

Décrets

- Décret n°95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance modifié

- Décret n°95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain et modifiant le code de la santé publique
- Décret n°2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique
- Décret n°2007-1860 du 26 décembre 2007 relatif à la pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires)
- Décret n°2008-435 du 6 mai 2008 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain
- Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique
- Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance

Arrêtés

- Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance .
- Arrêté du 10 juin 2011 pris pour l'application des articles R. 5121-154, R. 5121-167 et R. 5121-179 du code de la santé publique et relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients

Bonnes pratiques de pharmacovigilance

Pour compléter le travail entrepris dans le cadre du renforcement du système de pharmacovigilance et adapter l'exercice de la pharmacovigilance européenne aux spécificités nationales, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a actualisé les bonnes pratiques de pharmacovigilance qui avaient été publiées en 2005 et complétées en 2011.

L'agence a publié le 5 février 2018 une actualisation du guide des bonnes pratiques de pharmacovigilance de 2005. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Actualisation-des-Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance-Point-d-Information>

Liste des procédures et instructions en application à la direction de la surveillance en Septembre 2017

Nature	NUMÉRO	TITRE	Observations
Processus	Q23AV02	Assurer la vigilance des médicaments	
Procédure	Q23AORG003V02	PRAC	
Procédure	Q23AORG005V03	Comité technique de pharmacovigilance (CTPV)	
Procédure	Q23AORG008V01	Modalités de réception et de transmission par la boîte alerte des informations sensibles à caractère sanitaire et des signaux d'alertes	
Procédure	Q23AORG010V01	Déclenchement d'arbitrages européens impliquant une saisine du PRAC	
Procédure	Q23AORG012V03	Cas marquants	
Procédure	SURV_VIG_SOP01V01	Traitement des PSURs européens centralisés – FR rapporteurs	(Anciennement Q23AORG004V01)
Procédure	SURV_VIG_SOP03V01	Traitement des PSURs européens centralisés – FR destinataires	
Instruction	Q23AOPÉ006V01	Recevabilité technico-réglementaire du résumé décrivant le système de pharmacovigilance	
Instruction	Q23AOPÉ017V03	Préparation d'une réunion du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV)	
Instruction	Q23AOPÉ018V03	Règles d'anonymisation pour mise en ligne du compte-rendu du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV)	
Instruction	Q23AOPÉ019V03	Étapes de rédaction d'un compte-rendu de Comité technique de pharmacovigilance (CTPV)	
Instruction	Q23AOPÉ020V03	Information du titulaire et/ou de l'exploitant de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en vue de la publication des comptes rendus des Comités techniques de pharmacovigilance (CTPV)	
Instruction	Q23AOPÉ021V01	Système de pharmacovigilance – Cartographie des risques – Cotation des risques (note méthodologique)	
Instruction	Q23AOPÉ022V03	Réception des SUSARs et comptabilisation des messages reçus	
Instruction	Q23AOPÉ023V02	Importation et 1 ^{ère} priorisation des SUSARs	
Instruction	Q23AOPÉ025V02	Seconde priorisation des SUSARs	
Instruction	Q23AOPÉ026V02	Contrôle qualité des SUSARs	
Instruction	Q23AOPÉ027V02	Export des tableaux SUSARs destinés aux directions produits	
Instruction	Q23AOPÉ028V01	Réattribution des SUSARs	
Instruction	Q23AOPÉ029V01	Gestion de la réorientation des signalements ne relevant pas de la matériovigilance/réactovigilance	
Instruction	Q23AOPÉ030V01	Réception, enregistrement et archivage des échantillons d'erreur médicamenteuse	

RAPPORT IGAS N°2017-158R

Instruction	Q23AOPÉ031V01	Évaluation d'une alerte erreur médicamenteuse	
Instruction	Q23AOPÉ032V01	Mise à disposition des tableaux SUSARs	
Instruction	SURV_VIG_INSNPV001V01	Visualisation par les évaluateurs de pharmacovigilance des directions produits (DP) des cas CRPV / CEIP graves issus de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)	(Remplace le document Q23ADOC022V01)
Instruction	SURV_VIG_INSNPV002V01	Traitement des signalements d'effets indésirables liés à un médicament reçus par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) via les applications permettant d'effectuer en ligne les déclarations d'effets indésirables médicamenteux	
Instruction	SURV_VIG_INSNPV003V01	Réalisation du contrôle qualité des cas graves issus de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)	(Anciennement Q23AOPÉ008V03)
Instruction	SURV_VIG_INSNPV004V01	Réalisation des étapes de validation/retour en saisie des cas graves issus de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) après contrôle qualité	(Anciennement Q23AOPÉ011V02)
Instruction	SURV_VIG_INSNPV005V01	Gestion des accès à la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)	(Remplace la procédure Q23AORG006V03)
Instruction	SURV_VIG_INSNPV006V01	Gestion par le pôle de la plate-forme de réception et d'orientation des signalements des cas graves CRPV et CEIP issus de la base nationale de pharmacovigilance	(Remplace la procédure Q23AORG007V05)
Instruction	SURV_VIG_INSEUDRA001V01	Gestion des cas de pharmacovigilance/exploitants issus de la base européenne Eudravigilance à la plate-forme de la direction de la surveillance	(Remplace la procédure Q23AORG002V03)

Source : ANSM/ Direction de la surveillance, février 2018

ANNEXE 7 : LA MATERIOVIGILANCE

ANNEXE 7 : LA MATERIOVIGILANCE	159
1 LES DISPOSITIFS MEDICAUX SONT SOUMIS A UN REGIME SUBSTANTIELLEMENT DIFFERENT DES MEDICAMENTS.....	161
1.1 Un contexte de marché particulier	161
1.1.1 La diversité d’offre et des fabricants est très grande.....	161
1.1.2 La catégorisation des DM en fonction des risques pour le patient peut poser des problèmes de frontières	162
1.1.3 La mise sur le marché n’est pas soumise au contrôle préalable de l’ANSM.....	163
1.1.4 Néanmoins, l’ANSM possède une certaine latitude décisionnelle en matière de police sanitaire envers les produits mis sur le marché.....	164
1.1.5 Les évolutions fortes de la réglementation sont bien anticipées par l’agence.....	164
1.2 Le champ de la matériovigilance.....	165
1.2.1 Réglementation applicable	165
1.2.2 L’organisation de la matériovigilance à l’ANSM.....	166
1.3 La surveillance du marché des DM.....	170
1.4 Certains DM sont placés sous surveillance renforcée	170
Suivi des travaux en cours sur le Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules.....	170
2 LA MATERIOVIGILANCE, EN L’ABSENCE DE PROCEDURE D’AMM, CONFERE UN ROLE MAJEUR A L’EVALUATEUR	171
2.1 L’évaluateur, en première ligne, peut être seul à piloter	171
2.2 L’absence de double contrôle systématique et de recours procéduré à un avis de la hiérarchie renforce l’isolement potentiel de l’évaluateur	172
2.3 La nature et le délai de traitement des signalements sont très hétérogènes	173
2.4 Le nombre des signalements à traiter n’est pas compatible avec une veille proactive.....	177
2.4.1 Plus de 17 000 signalements annuels pour 19 évaluateurs.....	177
2.4.2 Les chiffres de signalements sous-évaluent probablement le nombre d’incidents réels	178
2.4.3 En sus de la MRV, les évaluateurs doivent assurer la surveillance du marché.....	178
2.5 Les outils informatiques sont perfectibles.....	178
3 L’AGENCE N’A PAS UNE BONNE VISIBILITE DE LA MISE EN ŒUVRE EFFECTIVE DES MESURES CORRECTIVES DECIDEES.....	179
3.1 Les déclarants réclament un retour d’information.....	179
3.2 L’efficacité de la diffusion des recommandations et des mesures prises est incertaine.....	180
3.3 L’effectivité des mesures imposées au fabricant n’est pas garantie.....	180

4	L'AGENCE POURRAIT MIEUX MOBILISER SES RELAIS LOCAUX ET EUROPEENS	181
4.1	Les directions produit en charge des DM sont isolées dans l'organisation matricielle.....	181
4.2	L'ANSM dispose de relais à travers les correspondants locaux et régionaux de matérovigilance	182
4.2.1	Le correspondant local est un acteur sous-estimé de la matérovigilance	182
4.2.2	Les correspondants régionaux ont un potentiel insuffisamment exploité	182
4.3	La France peut conforter sa place au niveau européen	184
4.3.1	L'Europe, peu présente jusqu'à présent, devient un acteur majeur de la matérovigilance	184
4.3.2	L'influence française est reconnue et mérite d'être valorisée	185

INTRODUCTION

[450] La matériovigilance (MRV) a pour objectif d'éviter que ne se (re)produisent des incidents et risques d'incidents graves¹⁵³ mettant en cause des dispositifs médicaux, en prenant les mesures préventives et /ou correctives appropriées¹⁵⁴.

[451] Juridiquement, un dispositif médical (DM) est « *un instrument, appareil, équipement, matière, produit, (à l'exception des produits d'origine humaine), y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens* ». ¹⁵⁵

[452] En France, l'ANSM est l'autorité compétente en matière de DM et doit ainsi garantir la sécurité des DM sur le marché français. A l'ANSM, la matériovigilance est répartie entre la direction de la surveillance et les deux directions produits en charge des DM, la Direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques (DMDPT) et la Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS).

[453] A la différence des médicaments, les DM ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour être commercialisés, mais d'un marquage CE. Toutefois, en tant que garante de la sécurité des DM disponibles sur le marché, l'ANSM peut décider de retirer du marché ou de suspendre la commercialisation d'un DM s'il représente un danger pour la santé humaine¹⁵⁶.

[454] L'action de l'agence ne se limite donc pas à la gestion, au traitement et à l'investigation des signalements des effets indésirables des DM reçus en MRV mais comprend également l'activité de surveillance proprement dite du marché des DM.

1 LES DISPOSITIFS MEDICAUX SONT SOUMIS A UN REGIME SUBSTANTIELLEMENT DIFFERENT DES MEDICAMENTS

1.1 Un contexte de marché particulier

1.1.1 La diversité d'offre et des fabricants est très grande

[455] Le marché des DM est très vaste et le secteur très innovant. Il recouvre une gamme de produits extrêmement variés en termes de nature (pansements, matériels d'oxygénothérapie, *stents*, nutrition, prothèses, véhicules pour handicapés, etc.), d'usage (association ou non à un médicament, utilisation directe par le patient ou par un professionnel de santé) ou de complexité technologique. Selon un précédent rapport de l'IGAS¹⁵⁷, on comptait en 2010 en France entre 800 000 et deux millions de références de dispositifs médicaux différents.

¹⁵³ Art. L.5212-2 du Code de la santé publique (CSP)

¹⁵⁴ Définition ANSM – source : site internet

¹⁵⁵ Art. L5211-1 du CSP

¹⁵⁶ Art. L5312-1 du CSP

¹⁵⁷ Annick Morel, Abdelkrim Kiour, Alain Garcia, *Évolution et maîtrise de la dépense des dispositifs médicaux*, IGAS, RAPPORT N°RM2010-154P novembre 2010, 171 pages

[456] Le secteur des DM se caractérise également par une très forte dominante de PME (92%), traduisant la spécialisation des entreprises autour de marchés de niche (prédominance de petites populations cibles de patients) pour chaque type de produit. Sur le seul territoire français, 1343 entreprises différentes ont été recensées en 2017¹⁵⁸ et 27 000 en Europe¹⁵⁹.

1.1.2 La catégorisation des DM en fonction des risques pour le patient peut poser des problèmes de frontières

[457] La réglementation européenne classe les dispositifs médicaux selon leur niveau de risque pour l'utilisateur (patient ou professionnel de santé). Cette classification (I, IIa, IIb, III) sous-tend la procédure de mise sur le marché. Il en résulte des évaluations préalables plus ou moins lourdes qui permettent de s'assurer de la qualité et de la sécurité des dispositifs médicaux.

Tableau 32 : Niveau de risque et type de certification par classe de DM

Classe	Niveau de risque	Exemples de DM	Type de certification
I	Faible degré de risque	Fauteuils roulant, seringues (sans aiguille), scalpels, électrodes pour ECG, gants d'examen...	Auto-certification
IIa	Degré moyen de risque	Lentilles de contact, aiguilles pour seringue, appareils d'aide auditive, tensiomètres, thermomètres...	Certification par un organisme notifié
IIb	Potentiel élevé de risque	Machines de dialyse, couveuses pour nouveau-nés, systèmes de radiothérapie, respirateurs, préservatifs masculins, pompes à perfusion, implants dentaires...	
III	Potentiel très sérieux de risque	Stents coronaires actifs, pompes cardiaques, prothèses articulaires de hanche...	

Source : ANSM

[458] Les dispositifs des classes II et III sont évalués et certifiés par un organisme notifié (ON), tandis que les dispositifs de classe I sont directement certifiés par le fabricant (auto-certification). Les fabricants de DM de classe I sont tenus de se faire connaître spontanément à l'ANSM. On peut donc à ce stade repérer 2 risques potentiels :

- Un fabricant estimant à tort que son produit n'est pas un dispositif médical. Dans ce cas, il ne se soumettra pas aux obligations de déclarations d'incidents liés à son produit à l'ANSM. Il ne procédera pas au marquage CE, et se soustraira aux exigences réglementaires de documentation technique (notice, étiquetage, système de gestion des risques, etc.) et de processus de surveillance de ses produits (cf. cas du drap de contention, encadré n°11 p 173).

¹⁵⁸ Panorama de la filière industrielle des dispositifs médicaux en 2017 – Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales (SNITEM)

¹⁵⁹ Source : Commission Européenne

- Les produits dits « frontières », dont la définition entre DM et autre produit de santé est difficile à définir (par exemple les *stents* actifs enrobés d'une substance médicamenteuse ou les produits de comblement des rides cosmétiques). Un produit de santé doit suivre la réglementation du produit exerçant l'activité principale. La définition du statut d'un produit de santé détermine donc son régime juridique et les contraintes réglementaires associées. Les nouveaux règlements européens sont susceptibles de complexifier encore ces frontières, via l'annexe 16 du règlement UE 2017-745 qui introduit et soumet au même régime que les DM des produits à visée cosmétique qui se rapprochent des DM (par exemple les cabines de bronzage).

Encadré 10 : Le cas des logiciels et applications de santé

Logiciels et applications de santé

Les logiciels et les applications mobiles dans le domaine de la santé connaissent actuellement un essor important. Leurs utilisations se multiplient et ces produits peuvent être très variés.

Sont considérés comme DM, « *les logiciels destinés à une utilisation à des fins médicales au sens de la définition du DM ou du DM de diagnostic in vitro (permet par exemple un diagnostic, une aide au diagnostic, un traitement ou une aide au traitement, et répond à certains critères tels que fournir une information médicale nouvelle contribuant par exemple au diagnostic ou au traitement du patient, donner un résultat propre à un patient sur la base de données individuelles, analyser des données de signaux physiologiques propres à un patient associé à une fonctions d'alerte à finalité médicale,...)* »¹⁶⁰.

La définition permettant une catégorisation d'une application ou d'un logiciel en tant que DM est donc soumise à interprétation. Certains fabricants peuvent profiter de cette ambiguïté réglementaire pour s'auto-certifier à tort en tant que DM, pour des raisons de marketing, ou, au contraire, se soustraire au marquage CE et aux contraintes qui y sont liées, alors que leur logiciel/produit devrait être considéré comme un DM.

Jusqu'à présent, d'après la DMDPT¹⁶¹ en charge de la surveillance des logiciels et applications, il n'y a pas eu d'incident majeur relevé avec des applications ou logiciels en santé en termes de MRV, mais principalement des questions et erreurs, volontaires ou non, liées au marquage CE.

Afin de répondre à l'importance prise par les logiciels dans les applications médicales, l'ANSM a commandé à un prestataire une étude sur leur sécurité. Réalisée entre août 2014 et novembre 2015, elle avait pour principaux objectifs de mesurer la pertinence et la suffisance de l'environnement normatif pour le développement logiciel et d'apporter des recommandations sur l'application des normes aux fabricants de logiciels.

Au vu des conclusions de cette étude et de l'expansion très forte du marché l'agence a tout intérêt à adopter une stratégie de surveillance à l'égard de ces produits et identifier les ressources qui lui sont allouées, et ce d'autant plus que la nouvelle réglementation européenne impose une procédure de certification plus exigeante aux applications et logiciels en santé.

Source : Mission IGAS

1.1.3 La mise sur le marché n'est pas soumise au contrôle préalable de l'ANSM

[459] A la différence des médicaments, les DM ne sont pas soumis à une procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) préalable à leur commercialisation, mais à un marquage CE, attribué

¹⁶⁰ Source : ANSM

¹⁶¹ direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques

par un organisme notifié (ON) européen (pour les DM en dehors de la classe I), lui-même désigné par l'autorité compétente du pays où cet organisme est installé (l'ANSM pour la France). Le fabricant effectue sa demande de certification auprès d'un ON du pays de son choix.

[460] L'ON attribue le marquage CE à un produit en évaluant sa conception, sa fabrication et sa conformité vis-à-vis des exigences européennes. Un nouveau DM n'est donc pas exempt d'évaluation du rapport bénéfice/risque et ne peut être mis sur le marché sans que le fabricant soit en mesure de démontrer qu'il satisfait aux exigences essentielles de conception dont il relève. Mais il n'est pas soumis à une autorisation préalable et peut-être mis sur le marché dès lors que le fabricant a accompli ces diligences.

[461] Les dispositifs médicaux et leurs accessoires bénéficient ainsi du principe de libre circulation des marchandises en raison de l'harmonisation des dispositions relatives à la mise sur le marché et à la mise en service sur le marché de l'UE.

1.1.4 Néanmoins, l'ANSM possède une certaine latitude décisionnelle en matière de police sanitaire envers les produits mis sur le marché

[462] Le fait que les DM ne soient pas encadrés par une procédure semblable à l'AMM des médicaments ne prive pas l'agence d'une certaine latitude dans les décisions qu'elle peut prendre sans l'aval préalable des autres autorités européennes. L'ANSM peut ainsi, sur sa propre initiative et sans nécessité d'un avis et d'une action commune des Etats Membres de l'UE, demander au fabricant un certain nombre de mesures : modification de la notice, mise en place de formation des utilisateurs du produit, modification de conception, etc... Si les mesures correctives mises en place par le fabricant sont insuffisantes et qu'elle estime que le produit présente un danger pour la santé humaine, l'agence peut suspendre sa fabrication, sa commercialisation et son exportation par une décision de police sanitaire (DPS) prise au titre de l'article L5312-1¹⁶² du code de la santé publique.

1.1.5 Les évolutions fortes de la réglementation sont bien anticipées par l'agence

[463] De nouveaux règlements européens parus en 2017¹⁶³ modifient substantiellement le cadre de mise sur le marché et de surveillance des DM. Ils s'appliqueront pleinement en 2020. Un chapitre entier du règlement est consacré à la « surveillance après commercialisation, vigilance et surveillance du marché » des DM et introduit quelques obligations nouvelles. Est imposée notamment la tenue par le fabricant d'un rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) pour les DM de classe IIa, IIb et III, faisant la synthèse des résultats et des conclusions de l'analyse des données de surveillance après commercialisation (suivi clinique après commercialisation, éléments permettant la détermination du bénéfice/risque, données de vente et d'utilisation), exposant la justification de toute mesure préventive ou corrective prise et les décrivant.¹⁶⁴

¹⁶² « L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut soumettre à des conditions particulières, restreindre ou suspendre les essais, la fabrication, la préparation, l'importation, l'exploitation, l'exportation, la distribution en gros, le conditionnement, la conservation, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la publicité, la mise en service, l'utilisation, la prescription, la délivrance ou l'administration d'un produit ou groupe de produits mentionné à l'article L. 5311-1, non soumis à une autorisation ou un enregistrement préalable à sa mise sur le marché, sa mise en service ou son utilisation, lorsque ce produit ou groupe de produits, soit présente ou est soupçonné de présenter, dans les conditions normales d'emploi ou dans des conditions raisonnablement prévisibles, un danger pour la santé humaine [...] » - Art. 5312-1 du CSP

¹⁶³ Règlements UE 2017-745 et 746

¹⁶⁴ Art. 86 du règlement UE 2017-745

[464] De même, un « rapport de tendance »¹⁶⁵oblige désormais les fabricants à notifier toute augmentation statistiquement significative de la fréquence ou de la sévérité des incidents qui ne sont pas des incidents graves ou qui constituent des effets secondaires indésirables attendus qui pourraient avoir une incidence significative sur le rapport bénéfice/risque. Cette augmentation significative est établie par comparaison avec la fréquence ou la sévérité de ces incidents prévue dans la documentation technique et les informations relatives au produit. Les autorités peuvent également proposer leur propre évaluation.

[465] Ces mesures ont été devancées par les directions en charge de la MRV à l'agence, qui avaient déjà intégré un système de détection automatique des signaux dans un projet global de refonte du système de réception et de traitement des signalements de MRV, qui sera mis en place à partir du mois de septembre 2018 (*cf. infra* – 2.4.1).

1.2 Le champ de la matériovigilance

1.2.1 Réglementation applicable

[466] D'après le code de la santé publique, la matériovigilance comporte¹⁶⁶ :

- Le signalement et l'enregistrement des incidents ou des risques d'incidents :
 - Obligatoirement lors d'incident ou de risque d'incident mettant en cause un dispositif ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers¹⁶⁷ ;
 - Facultativement lors des incidents suivants¹⁶⁸ :
 - Réaction nocive et non voulue se produisant lors de l'utilisation d'un DM conformément à sa destination ;
 - Réaction nocive et non voulue résultant d'une utilisation d'un DM ne respectant pas les instructions du fabricant ;
 - Tout dysfonctionnement ou toute altération des caractéristiques ou des performances d'un DM ;
 - Toute indication erronée, omission et insuffisance dans la notice d'instruction, le mode d'emploi ou le manuel de maintenance.
- L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ;
- La réalisation de toutes études ou travaux concernant la sécurité d'utilisation des DM ;
- La réalisation et le suivi des actions correctives décidées.

[467] La matériovigilance s'applique à tous les dispositifs médicaux tels que, notamment¹⁶⁹ :

- Les consommables à usage unique ou réutilisables ;
- Les implants passifs ou actifs ;
- Les équipements ;

¹⁶⁵ Art. 88 du règlement UE 2017-745

¹⁶⁶ Art. R. 5212-2 du CSP

¹⁶⁷ Art. L. 5212-2 du CSP

¹⁶⁸ Art. R. 5212-15 du CSP

¹⁶⁹ Art. L. 5211-1 du CSP

- Le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

[468] Lorsqu'il est informé d'un incident grave lié à un DM, le directeur de l'ANSM procède à une évaluation si possible conjointement avec le fabricant du dispositif en cause et prend au besoin des mesures de suspension ou de retrait de commercialisation¹⁷⁰.

1.2.2 L'organisation de la matériovigilance à l'ANSM

- Le rôle central de l'agence

[469] L'ANSM assure la mise en place et le fonctionnement du système national de MRV et anime et coordonne les différents intervenants. Elle centralise les signalements, peut demander toute enquête, et informe les intervenants concernés en France ainsi que la Commission Européenne des mesures prises ou envisagées¹⁷¹.

[470] L'ANSM doit informer les fabricants concernés pour tout signalement provenant d'un utilisateur ou d'un tiers¹⁷².

[471] L'ANSM est également chargée de coordonner le comité technique de matériovigilance et de réactovigilance (CTMRV). Ce comité est constitué des correspondants locaux de matériovigilance et de réactovigilance des centres hospitaliers universitaires (CHU) soit 24 membres. Les principales missions du CTMRV sont de veiller à la qualité du système de surveillance, de participer aux échanges d'informations entre les différents intervenants, de proposer les stratégies et priorités pour la surveillance des DM / DMDIV, de proposer des mesures de prévention. Il a été créé pour une durée de 6 ans par le directeur général de l'ANSM et ses membres sont nommés pour une durée de 3 ans renouvelable une fois. Il se réunit 4 fois par an.

[472] Au sein de l'agence, le processus de matériovigilance peut être décomposé en cinq étapes, réparties entre la direction de la surveillance (SURV) et les 2 directions produits (DP)¹⁷³.

- La réception du signalement

[473] Il existe aujourd'hui 2 voies de signalement d'événements indésirables liés aux DM.

- Le signalement direct à l'ANSM :

[474] Il se fait par l'envoi à l'ANSM d'un formulaire CERFA, par mail, fax ou voie postale, et concerne les professionnels utilisateurs, les correspondants locaux de MRV ou les fabricants. Une section est dédiée à ce type de déclaration sur le site internet de l'ANSM.

[475] En 2017, 45 % des signalements sont remontés par les établissements de santé, 46 % par les fabricants et 8 % par les citoyens (cf. tableau 2).

Tableau 33 : Provenance des signalements de MRV en 2017

¹⁷⁰ Art. R. 5212-20 et L5312-1 du CSP

¹⁷¹ Art. R. 5212-5 et 6 du CSP

¹⁷² Art. 5212-19 du CSP

¹⁷³ Les 2 DP ont un projet de fusion pour former une direction unique à tous les DM qui devrait être effective dans le courant de l'année 2018, et devrait permettre une revue et une homogénéisation nécessaires des processus, procédures et pratiques.

	Courrier postal	Fax	Mail	Portail de Signalement	Total
Autorité compétente	0	0	144	0	144
Citoyen	253	40	172	933	1398
Etablissements et professionnels de santé	687	3449	3012	577	7725
Opérateur de marché	73	79	7717	6	7875
Total	1013	3568	11045	1516	17142

Source : ANSM – DSURV

[476] La part de signalements reçus de la part des autorités compétentes en matière de DM des autres Etats Membres est très faible, mais ces signalements ont plus de poids car ils sont consécutifs à la mise en place de mesures concernant un DM dans un autre pays de l'UE.

- Le portail de déclaration des vigilances :

[477] Depuis le 13 mars 2017, les professionnels de santé ou les usagers peuvent signaler aux autorités sanitaires tout événement indésirable sur le site www.signalement-sante.gouv.fr, dont les effets indésirables, incidents ou risques d'incidents liés aux produits de santé.

[478] Si 9% des signalements proviennent du portail de signalement de MRV, ce nouveau dispositif n'a pas augmenté de manière significative le nombre de signalements reçus par l'ANSM par rapport aux années précédentes en ce qui concerne les DM.

[479] Entrent dans le champ des signalements¹⁷⁴ :

- Les incidents signalés par un utilisateur, un professionnel de santé, un fabricant ou tout autre citoyen ;
- Les incidents provenant d'une institution ;
- Les informations provenant d'une autorité compétente (formulaire NCAR) ;
- Les actions correctives d'un fabricant (retrait de produit, recommandation, modification de la conception,...)

➤ Le premier tri réalisé par la DSURV¹⁷⁵

[480] Les signalements parviennent à la DSURV, dont les évaluateurs (1,8 ETP affectés à cette tâche) réalisent une première évaluation pour vérifier que le signalement concerne bien un DM, que toutes les informations nécessaires à l'analyse de l'incident sont disponibles et si l'incident a ou aurait pu provoquer un décès.

[481] Si le signalement ne concerne pas un DM, il est transmis à un gestionnaire de la DSURV. Celui-ci l'adresse à l'équipe de vigilance appropriée si le signal concerne un autre produit de santé ou l'archive si le signalement n'est pas un signal lié à la vigilance¹⁷⁶. En cas d'information lacunaire ou de défaut de lisibilité, le signalement est transmis au correspondant régional de matériovigilance

¹⁷⁴ Procédure Q23BOPE001V03 « orientation et première priorisation des incidents de matériovigilance et de réactovigilance ».

¹⁷⁵ Id.

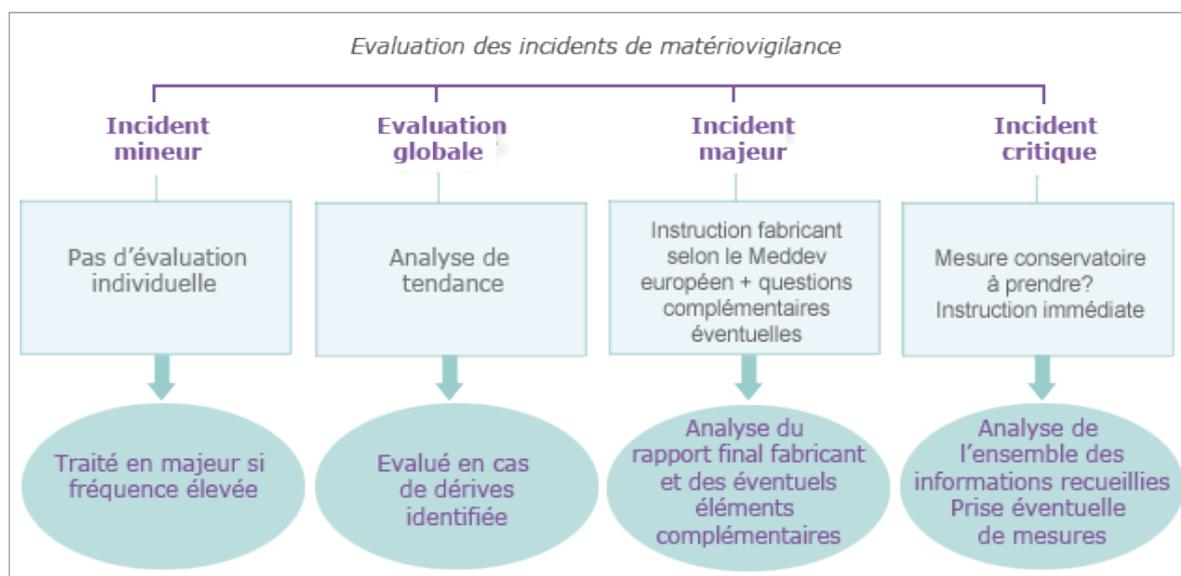
¹⁷⁶ Un signalement est une déclaration faite à l'agence, et devient un signal lorsque qu'il concerne un événement indésirable lié au produit, connu ou non.

CMRV compétent, s'il en existe un, ou à un gestionnaire de la DSURV. Mais dans la majorité des cas, l'évaluateur de la DSURV transmet le signalement à l'évaluateur de la direction produits en charge du suivi du type de DM concerné, en y attachant un caractère prioritaire en cas de présence de critères spécifiques de gravité¹⁷⁷.

➤ La cotation de l'incident

[482] L'évaluateur de la direction produit procède à une évaluation plus précise de la criticité de l'incident en prenant en compte la gravité avérée de l'incident ou du risque d'incident, sa probabilité de re-survenue, sa détectabilité, etc... Le score ainsi établi permet de coter l'incident en mineur, majeur ou critique et de traiter le signalement en conséquence. (cf. schéma 2).

Schéma 2 : Evaluation des incidents de matériovigilance



Source : ANSM

- Les incidents mineurs : Ces incidents, peu graves, ne nécessitent aucune information complémentaire de la part du fabricant. Ils sont clos à réception. Le fabricant et le déclarant doivent être informés, par télécopie, de ce mode de traitement ;
- Les incidents majeurs : Ces incidents nécessitent, de la part du fabricant, une investigation, avec ou sans expertise du dispositif, par lui-même ou par un tiers indépendant, sur la demande de l'évaluateur. Les résultats de cette investigation sont transmis à l'ANSM par le fabricant sous 60 jours, sous la forme d'un rapport final ;
- Les incidents critiques : Ces incidents soulèvent à réception la question de la prise d'une mesure conservatoire immédiate et requièrent une évaluation immédiate. Ils nécessitent de collecter, auprès du fabricant et du déclarant, des informations complémentaires pour motiver la prise ou non d'une mesure sanitaire. Comme pour les incidents majeurs, un rapport final est transmis à l'ANSM par le fabricant sous 60 jours. Un courrier de clôture est envoyé au déclarant à la fin de l'évaluation si l'incident n'a pas été déclaré directement par le fabricant.

¹⁷⁷ Selon la procédure Q23BOPE001V03 Critères : décès ou menace de pronostic vital, malformations congénitales, lésions graves irréversibles ; incident à fort potentiel médiatique ; cancer, lymphome ; radiothérapie ; DM sous surveillance ; incident jugé avec une conséquence grave par l'évaluateur

- L'évaluation globale : Les incidents traités dans le cadre d'une évaluation globale sont des incidents connus, de fréquence élevée, parfois graves, mettant en cause un type de dispositifs particulier. Ils sont collectés, analysés statistiquement. Ils peuvent être comparés avec un ensemble de données complémentaires, telles que les volumes de ventes ou le parc installé. Rentrent par exemple dans ce champ les signalements sur des DM mis sous surveillance renforcée.

➤ L'évaluation par le fabricant

[483] Hormis pour les incidents mineurs, une évaluation de l'incident est systématiquement demandée au fabricant. Il doit fournir à l'ANSM toute information nécessaire à l'instruction du dossier : réponses aux questions complémentaires dans le délai demandé, et rapport final (Manufacturer Incident Report) sous 60 jours.

[484] Le rapport doit contenir l'analyse de la cause, les mesures correctives éventuelles ainsi que leur planning de mise en œuvre, permettant de justifier que les mesures prises sont adaptées ou de justifier l'absence de mesure (analyse des causes, fréquence...).

➤ L'avis et la décision de l'ANSM

[485] Au vu du rapport final, l'ANSM évalue si les mesures correctives proposées par le fabricant sont adaptées et suffisantes ou si l'absence de mesure prise est justifiée.

[486] Cette évaluation repose sur deux modes d'expertise complémentaires : interne (par l'évaluateur) et externes (experts désignés), à la demande de l'évaluateur.

[487] L'agence peut accepter les décisions du fabricant ou lui demander de les revoir. Si le fabricant refuse, l'ANSM peut diffuser une alerte ou des recommandations auprès des utilisateurs, voire prendre une décision de police sanitaire si elle estime que le rapport bénéfice risque du produit n'est plus suffisamment favorable pour le maintenir sur le marché.

➤ Le retour d'information

- Par des informations et alertes (descendantes)

[488] Les informations/recommandations rédigées par l'ANSM sont diffusées aux établissements de santé ou pharmaciens d'officine par le système d'alerte de l'agence (via la DIRCOM). Elle avertit également les autres autorités compétentes européennes (formulaire NCAR).

[489] Les actions correctives ou rappels émis par le fabricant et validés par l'Agence sont diffusés aux établissements de santé ou aux utilisateurs directement par le fabricant, et autres autorités compétentes (*FSCA* pour *Field Safety Corrective Action*).

[490] Les décisions de police sanitaire (interdiction, suspension de mise sur le marché ...) sont publiées au Journal Officiel et transmises aux fabricants pour qu'ils en informent leurs clients directement s'ils en ont une traçabilité. Les autres autorités compétentes sont averties.

- Par le site Internet

[491] Toutes les informations et alertes descendantes, y compris les actions prises par un fabricant suite à un incident grave dont l'ANSM est informée *a posteriori*, ainsi que l'état d'avancement des signalements de matériovigilance à l'attention des déclarants sont diffusées sur le site Internet de l'ANSM. L'agence édite également un bulletin de coordination des vigilances tous les 3 mois.

1.3 La surveillance du marché des DM

[492] La surveillance du marché des DM n'est pas définie en tant que telle dans le code de la santé publique. Cependant, l'ANSM la définit comme le contrôle des conditions de mise sur le marché des DM pour s'assurer de la conformité à la réglementation des dispositifs déclarés par le fabricant.¹⁷⁸ Elle consiste en des évaluations portant sur un seul dispositif ou sur l'ensemble d'une catégorie de DM, ainsi qu'en des contrôles de lot ponctuels des DMDIV. Ces opérations peuvent aboutir à des demandes de mise en conformité, à des recommandations ou des restrictions d'utilisation, ou à des arrêts de mise sur le marché.

[493] L'ANSM exerce également une surveillance des dispositifs à risque particulier et des dispositifs innovants, qui repose sur une veille de l'innovation.

[494] La MRV, en débouchant potentiellement sur une évaluation d'un DM, fait donc partie de la surveillance et en est la partie « chaude » et « passive », par opposition à une surveillance « proactive » ou « à froid » du marché qui évalue un dispositif ou un ensemble de dispositifs sans événement indésirable préalable potentiellement lié au produit, sur décision de l'agence ou du ministère de la santé.

[495] Comme pour la MRV, la surveillance du marché repose à l'agence sur les deux directions produit, direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques (DMDPT) et direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS).

1.4 Certains DM sont placés sous surveillance renforcée

[496] Certains DM ou classes de DM font l'objet d'une action spécifique de contrôle et de surveillance du marché avec demande de documents et données aux fabricants et/ou d'une surveillance renforcée exercée sur les données de vigilance.

[497] Il s'agit donc d'un processus de suivi de tendance, transversal, en accord avec le fabricant, faisant intervenir plusieurs acteurs de l'agence (direction des contrôles, direction de la surveillance, direction de l'inspection) et avec une évaluation proactive renforcée.

Tableau 33 : Liste des dispositifs médicaux à risque placés sous surveillance renforcée

Classes sous surveillance	Objet de la surveillance
Prothèses mammaires implantables	Analyse des données de sécurité et performance Suivi des travaux en cours sur le Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules et les données de biocompatibilité.
Stents biorésorbables	Contrôle du marché
Dispositif de contraception définitive	Analyse des données de sécurité (matéiovigilance)
Boîtiers de défibrillation et stimulation cardiaque	Compatibilité imagerie par résonance magnétique
Meshs pour prolapsus et incontinence	Contrôle du marché portant sur les données cliniques
Dispositifs d'aphérèse	Analyse des données de sécurité (matéiovigilance)

¹⁷⁸ Source : site ANSM

Dispositifs de couchage de sécurité	Contrôle du marché des dispositifs portant sur la démonstration de la sécurité en utilisation et du positionnement du produit dans la stratégie de la contention de la personne désorientée.
-------------------------------------	--

Source : programme de travail 2018 ANSM

2 LA MATERIOVIGILANCE, EN L'ABSENCE DE PROCEDURE D'AMM, CONFERE UN ROLE MAJEUR A L'EVALUATEUR

2.1 L'évaluateur, en première ligne, peut être seul à piloter

➤ Coter l'incident

[498] Il incombe à l'évaluateur en DP d'étudier le dossier en premier et d'en évaluer la criticité. Bien qu'il existe un outil d'aide à la cotation de la criticité des incidents¹⁷⁹, orientant l'évaluateur par des traductions de score et une démarche par étape, la cotation globale reste à son appréciation.

[499] Si les évaluateurs acquièrent une expérience solide leur permettant une évaluation assez précise de la criticité des incidents, la part laissée à la subjectivité génère un risque de sous-estimation ou de surestimation de l'incident reçu. Cette part d'appréciation individuelle est sensiblement renforcée par le fait que les profils de recrutement des évaluateurs de DM sont moins homogènes que ceux des agents des directions produits en charge des médicaments (pharmaciens, cliniciens, etc.). La variété et le nombre des DM conduisent en effet à des recrutements plus ciblés sur des personnes ayant ou se forgeant une connaissance fine de la technique et du marché spécifique à une gamme de DM. Ces personnes peuvent dès lors être l'unique spécialiste dans la direction. Enfin, la tâche de l'évaluateur est encore compliquée par le fait que la mise sur le marché d'un DM n'a pas été précédée d'une analyse de risques équivalente à l'AMM et qu'à la différence des médicaments, il est très difficile d'apprécier *a priori* la part de l'incident attribuable au DM même (le *stent*) et celle relevant du risque inhérent au geste technique qui accompagne presque toujours l'utilisation d'un DM (la pose du *stent*).

➤ Analyser le rapport transmis par le fabricant

[500] L'évaluateur étudie le rapport final fourni par le fabricant suite à un incident majeur ou critique, et a donc la responsabilité :

- D'évaluer si les éventuelles mesures correctives proposées par le fabricant sont pertinentes, adaptées et suffisantes ;
- De demander recours à une expertise interne ou externe pour évaluer le rapport du fabricant si le sujet est trop spécifique ;
- De demander le cas échéant une action corrective plus importante ;
- D'évaluer la nécessité de recourir au chef d'équipe dans les cas majeurs.

[501] Un jugement erroné de la part de l'évaluateur sur un de ces quatre points peut entraver ou ralentir la détection et la correction d'un défaut sur un DM et peut donc avoir des conséquences sanitaires majeures.

➤ Concerter la réponse avec le fabricant

¹⁷⁹ Document DS-VIGIL2-DOC 02

[502] Une large part du travail de l'évaluateur, suite à des incidents majeurs ou critiques, consiste à élaborer une réponse concertée avec les fabricants :

- Sur l'origine et les causes de l'incident (conception, utilisation, indication, etc...);
- Sur la nécessité de mise en place de mesures correctives ;
- Sur la nature et les délais de mise en place des mesures correctives.

[503] Ces échanges, plus ou moins formels, se font par mails, téléphone ou réunion physique. Ils nécessitent une solide expérience et une certaine assurance de la part de l'évaluateur.

[504] Si l'évaluateur peut avoir recours à un chef d'équipe à cette étape, il peut aussi bien juger que ce n'est pas nécessaire et se retrouver seul avec le fabricant au risque d'être influencé par ses opinions, d'avoir une appréciation biaisée de la situation et de proposer des réponses insuffisantes ou inadaptées.

2.2 L'absence de double contrôle systématique et de recours procéduré à un avis de la hiérarchie renforce l'isolement potentiel de l'évaluateur

[505] Les chefs d'équipe ont en principe une visibilité totale sur les incidents critiques, qui leurs sont rapportés de manière systématique par les évaluateurs pour qu'ils en supervisent la gestion. En revanche, les incidents majeurs ne sont vus qu'en cas de difficulté ou de situation anormale, sur sollicitation de l'évaluateur, qui juge lui-même du caractère problématique du dossier.

[506] De même, si un évaluateur « junior » bénéficie d'un double contrôle de tous ses dossiers par un évaluateur « senior » pendant les 12 à 18 premiers mois, il n'y a pas de double contrôle des conclusions des autres évaluateurs.

[507] Une procédure précise le niveau de validation nécessaire à fournir avec un arbre décisionnel uniquement pour les actions correctives de sécurité (en anglais Field safety corrective action : FSCA)¹⁸⁰. Pour les autres signalements de MRV, la procédure ne précise pas le niveau de validation requis et il n'est pas clairement mentionné quand l'évaluateur doit avoir recours à un supérieur¹⁸¹. Dans cette procédure, il est chaque fois écrit que « l'évaluateur décide », et il n'est fait mention qu'à un seul niveau d'une validation par le directeur de la DP¹⁸².

[508] Des réunions (staffs) sont organisées, à des fréquences variables en fonction des pôles, pour passer en revue des dossiers en cours. De même, les directeurs des DP organisent de manière mensuelle des revues des tableaux de bords des différents pôles. Si ces staffs sont des occasions pour les évaluateurs d'énoncer des problèmes relevés et de recueillir un avis des chefs de pôle, tous les dossiers reçus n'y sont pas étudiés, notamment si un évaluateur a sous-évalué un incident.

[509] L'effectivité du dispositif de matériovigilance de l'agence repose donc en très grande partie sur ses évaluateurs et leurs compétences. Ces compétences dépassent la seule connaissance du champ des DM qui leur sont attribués. Elles nécessitent une capacité d'analyse critique des conséquences sanitaires mais aussi socioéconomiques des mesures prises et à prendre, ainsi que des talents de communication et de « négociation » avec les fabricants.

¹⁸⁰ Procédure Q23BDOC005V01

¹⁸¹ Procédure Q23BORG002V01

¹⁸² Lorsqu'un risque grave est identifié par le fabricant, qui a proposé une mesure jugée inadaptée et insuffisante par l'évaluateur, ou lorsqu'un risque considéré comme non grave par un fabricant pour lequel l'évaluateur n'est pas d'accord.

[510] L'absence de double contrôle et de regard systématique de la hiérarchie, couplé à la forte responsabilité laissée au jugement et à l'interprétation de l'évaluateur, crée un risque de non détection et de non prise en charge à hauteur du risque sanitaire engendré par un dispositif médical.

2.3 La nature et le délai de traitement des signalements sont très hétérogènes

[511] Les tests de l'audit réalisés sur 12 dossiers de MRV¹⁸³ répartis entre les deux DP font apparaître une hétérogénéité importante dans les traitements des dossiers de MRV en termes de délais de traitement.

➤ La réglementation définit peu les délais impartis

[512] Dans le cadre réglementaire de la MRV, seules 2 notions de délais apparaissent :

- Le signalement des incidents ou risques d'incidents mettant en cause un dispositif ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers, de la part des fabricants ou utilisateurs doit être transmis « *sans délais* »¹⁸⁴.
- Le signalement des autres incidents considérés comme facultatifs¹⁸⁵ doit être transmis selon une « *périodicité trimestrielle* »¹⁸⁶.

➤ Les délais entre l'incident et le signalement ne sont pas maîtrisés

[513] Les tests réalisés sur les dossiers de MRV ont mis en évidence des délais extrêmement variables et parfois très longs entre la survenue des incidents majeurs et leur déclaration : en moyenne 108 jours mais pouvant aller jusqu'à près d'un an¹⁸⁷. Les incidents majeurs n'entraînant pas de signalement obligatoire, ils devraient être transmis selon une périodicité trimestrielle et ne devraient pas être déclarés plus de trois mois après l'incident. Ces dépassements peuvent en partie s'expliquer par une sensibilisation insuffisante des professionnels utilisateurs et des fabricants aux délais réglementaires, et par l'absence de mesures prises lors du non-respect des temps de déclaration par les fabricants.

[514] Pour les 2 incidents graves étudiés¹⁸⁸, les délais ont été de 38 et 98 jours alors qu'ils auraient dû être transmis « sans délais ». Cependant, il a été remonté des difficultés d'interprétation par les CLMV des notions de « sans délais » et de « mettant en cause un dispositif ». En effet, certains établissements de santé considèrent que cette notion de temps s'applique à partir du moment où la responsabilité du DM est avérée dans l'incident, donc après enquête de l'établissement lui-même. Or, si le DM est effectivement en cause, ce délai d'investigation peut être préjudiciable et retarder une éventuelle décision de l'agence. Il y aurait lieu de faire savoir largement ou de rappeler régulièrement que pour les incidents graves, et si l'imputabilité est difficile à attribuer, la déclaration doit être effectuée avant la fin des investigations locales.

➤ Le temps d'évaluation laissé au fabricant est parfois trop long et devrait être adapté selon les cas.

¹⁸³ Le dossier sur les draps de contention a été traité séparément des autres dossiers (cf. encadré). Les 12 dossiers relevaient ainsi au total

4 FSCA, 2 incidents critiques et 14 incidents majeurs

¹⁸⁴ Art. L5212-2 du CSP

¹⁸⁵ Art. R5212-15 du CSP

¹⁸⁶ Art. R5212-22 du CSP

¹⁸⁷ Incident n°R1703178 sur les *stents* intracrâniens de *flow diverters* (*Stents FRED Jr*)

¹⁸⁸ Instructions I1707109 sur les endoprothèse thoracique Zenith Alpha Thoracic et I1609910 sur les moniteurs de surveillance de paramètres intracrâniens (Sensmart moniteur d'oxymétrie tissulaire)

[515] L'ANSM a fixé un délai maximal de 60 jours aux fabricants pour l'établissement d'un rapport relatif aux incidents, contenant les résultats de l'investigation pour en connaître la cause et les propositions de mesures correctives. Dans 3 des 6 instructions lors desquelles l'ANSM a demandé une évaluation au fabricant, ce délai était dépassé, et atteignait une moyenne de 71 jours pour ces 6 instructions.

[516] Si ce délai était dépassé dans les 2 cas d'incidents critiques, des réponses ont été apportées beaucoup plus rapidement à l'agence par l'intermédiaire d'échanges téléphoniques ou électroniques. Le caractère urgent des décisions à prendre dans le cas d'un incident grave ne peut en effet permettre d'attendre 60 jours pour prendre les décisions qui s'imposent.

[517] Le recours au rapport final du fabricant et le délai limite associé, sans considération de la gravité de l'incident, devraient donc être adaptés selon les cas. Une distinction de délais entre le retour des résultats de l'investigation et des propositions de mesures correctives pourrait par exemple être mise en place pour les incidents graves. Les fabricants dépassant les délais pourraient être systématiquement alertés sur les diligences leur incombant.

[518] Par ailleurs, sans système informatique adapté, les évaluateurs n'ont pas de dispositif d'alerte automatique des dossiers pour lesquels le fabricant a dépassé les 60 jours fixés pour rendre leur rapport (*cf. infra*)

➤ Le délai entre réponse du fabricant et mise en œuvre d'une action par l'ANSM est également long

[519] Les réponses du fabricant et les conclusions du rapport final sont généralement discutées par l'évaluateur, dans le cadre d'un processus de « négociation » entre l'agence et le fabricant. Ce processus rend difficile un décompte clair et précis du délai de mise en œuvre d'une action par l'ANSM ou le fabricant. Cependant, on remarque que les délais entre un incident et l'adoption de mesures correctives sont d'une part très variables (de 21¹⁸⁹ à 215¹⁹⁰ jours), d'autre part globalement longs (95 jours en moyenne sur les 8 dossiers ayant abouti à des mesures correctives).

[520] Les échanges qui peuvent se multiplier, les contestations des décisions de l'ANSM par le fabricant et les recours à des experts externes peuvent allonger jusqu'à 7 mois la mise en place de mesures correctives suite à un incident¹⁹¹. Au final, les délais apparaissent d'une très grande hétérogénéité, globalement longs et pas toujours proportionnés à la gravité des enjeux.

[521] Un dossier de risque d'incident majeur, qui s'est finalement avéré être sans risque pour les utilisateurs du DM et les patients, a été traité en 3 semaines, avec une mise en quarantaine puis une levée de quarantaine dans ce laps de temps¹⁹².

[522] A l'inverse, une série d'incidents critiques, ayant entraîné le décès de plusieurs patients, a abouti à une première mesure de recommandation et de modification de notice près d'un an seulement après le premier décès considéré (*cf. encadré*).

[523] *Préconisation : L'agence doit se doter de moyens permettant de maîtriser et diminuer les délais de traitement d'un incident, à tous les niveaux de l'investigation (signalement, réponses du fabricant et réactivité des évaluateurs), et de les proportionner à la gravité de l'incident.*

¹⁸⁹ Instruction I1712557 sur la contamination de matelas thérapeutiques au dichlorobenzène

¹⁹⁰ Instruction I1602849 sur les cathéters de perfusion intracardiaque Helix - Biocardia

¹⁹¹ jd

¹⁹² Dossier de contamination de matelas par du dichlorobenzène

Encadré 11 : Drap de contention : un exemple d'incidents liés aux dispositifs médicaux (DM)

Le dispositif de drap de contention se compose d'une partie inférieure dont le principe est identique au sac de couchage, reliée à un haut assimilable à un pyjama à manches longues. La partie inférieure doit se fixer aux parties mobiles du lit (4 sangles).

Commercialisé depuis 2005 comme un produit d'usage, il est qualifié de dispositif médical de classe I, marqué CE selon la directive 93/42/CEE depuis seulement février 2016. Il relève d'une prescription médicale au titre de matériel de contention.

Il est indiqué, entre autres, pour prévenir les chutes de personnes désorientées pendant le sommeil. Il n'est pas indiqué dans le cas d'un patient capable de s'extraire ou de se détacher du dispositif. L'utilisation d'un tel couchage de sécurité nécessite obligatoirement la mise en place des barrières de lit relevées (pas de ½ barrières).

Le dossier peut être scindé en plusieurs phases.

1° L'agence considère qu'elle n'est pas compétente car le produit n'est pas un DM

De 2010 à 2013 : 4 décès sont identifiés sur un dispositif non marqué CE, mais signalés à l'ANSM :

- 1 décès lié à l'absence de barrière => une précision est apportée par le fabricant dans la notice.
- 1 décès lié à l'utilisation en dehors de l'indication et sans respect de la technique du dispositif => une actualisation de la notice est effectuée et une formation dans l'établissement concerné dispensée.
- 1 décès, sans investigation possible => une information /recommandation est faite à l'établissement déclarant et une modification de la notice et de l'étiquetage est réalisée par le fabricant.
- 1 décès lié à l'état du patient et à l'absence de barrière => une révision de la notice et une inscription de règles de sécurité de base sont portées sur le tissu.

Durant cette période, l'analyse de l'ANSM consiste à considérer que le produit n'est pas un dispositif médical mais un article de couchage. L'agence part du principe que les revendications d'usage données par le fabricant constituent les éléments de qualification du produit et que, même si le mot contention apparaissait, le produit servait à sécuriser le sommeil de personnes âgées désorientées. L'article n'apparaît pas destiné à être utilisé à des fins médicales sur des personnes agitées ou déambulantes. Il est même fortement déconseillé pour cet usage. Le fabricant ne met pas le produit sur le marché en tant que DM. A la même époque, d'autres articles se présentaient explicitement comme un couchage médical et étaient classés à ce titre comme DM. L'ANSM en déduit que le drap de contention n'est pas un DM.

2° L'agence prend acte du changement de destination du produit et de son classement en DM

Entre 2014 et 2015 : 2 décès sont traités par la DGCCRF

L'agence décide le 27/01/2014 que, le produit n'étant pas un DM, les signalements seront adressés dorénavant à la DGCCRF. Des échanges entre cette dernière et l'ANSM montrent une divergence d'appréciation sur la qualification du produit. Dans ses échanges avec le fabricant, la DGCCRF considère le produit comme un DM. Le fabricant écrit à l'ANSM pour indiquer qu'il souhaite qualifier son produit de DM de classe I. L'ANSM répond que l'usage revendiqué n'en fait pas un DM mais qu'il doit, s'il persiste dans son intention, en modifier l'usage indiqué et constituer un dossier en ce sens. Le fabricant annonce que le produit ne passera finalement pas DM car il sécurise le couchage des personnes âgées. L'ANSM considère que, rien ne permet de démontrer que les ventes sont faites à des fins médicales ; les incidents déclarés sont liés à un mésusage du produit.

Deux autres décès se sont ainsi produits jusqu'en février 2015, dont les dossiers ont été investigués par la DGCCRF. Celle-ci maintient sa position et rencontre le fabricant. Ce dernier informe l'ANSM en juillet 2015 de son intention de déclarer le produit en DM classe I. Par courriers du 13 août 2015, adressés respectivement à la DGCCRF et au fabricant, l'agence prend acte du changement de qualification et informe ce dernier de ses obligations, notamment la nécessité de produire une évaluation clinique.

3° L'agence tire les conséquences de la qualification en DM pour le traitement des nouveaux incidents déclarés

Depuis 2016 : 6 décès conduisent à une décision de police sanitaire.

A partir de février 2016, le produit est auto-certifié CE et devient donc un DM de classe I. Six décès surviennent entre février et septembre 2016, pour des utilisations sur des patients ne correspondant pas à l'indication et avec des barrières de lit défectueuses, ou pour des raisons inconnues. Le centre opérationnel de réception et de régulation des urgences sanitaires et sociales (CORRUS) est averti¹⁹³. Le fabricant propose de modifier la notice et de réaliser de nouvelles formations à l'utilisation de ces produits. L'agence, pour qui les réponses du fabricant semblent manquer de profondeur, convoque ce dernier en novembre 2016. S'agissant d'un DM, elle considère que le problème se pose désormais en termes d'analyse de risque et de balance bénéfice/risque (B/R), la récurrence des cas devenant problématique (la norme ISO 14 971 sur les dispositifs médicaux indique que lorsque le mésusage est répété, il doit être intégré dans l'analyse des risques et conduire à des mesures de gestion du risque consistant, par ordre de priorité, à éliminer le risque/protéger/faire de la formation). Le fabricant oppose l'augmentation conséquente du volume de produits vendus, multiplié par 6 entre 2010 et 2015¹⁹⁴. L'agence demande une nouvelle analyse de risques, des actions tendant à limiter le mésusage et une étude post suivi pour mieux apprécier la balance B/R.

En mars 2017 l'ANSM communique sur son site internet. Le fabricant diffuse une notice améliorée et plus aucun accident n'est déclaré entre mars et juillet 2017. En juillet 2017, 2 nouveaux décès sont signalés en 48 heures. L'ANSM notifie le 25 juillet 2017 une décision de police sanitaire ordonnant la suspension de la mise sur le marché, de la distribution et de l'utilisation du produit, ainsi que son retrait auprès des utilisateurs concernés.

Un dossier reflétant les enjeux de la MRV

Ce dossier, examiné à l'occasion des tests de l'audit effectués sur une demi-douzaine de dossiers, est emblématique d'un certain nombre de problématiques observées au sein du processus de traitement des signalements de MRV. Il pourrait à ce titre faire utilement l'objet d'un véritable retour d'expérience au sein de l'agence. Le résumé succinct ci-dessus, qui ne prétend nullement à l'exhaustivité, permet en tout état de cause de tirer quelques enseignements.

D'une part, l'absence de procédure d'AMM cadrante, du même type que celle applicable aux médicaments, montre la complexité, en l'occurrence en grande partie juridique, à laquelle l'évaluateur est susceptible d'être confronté dans le traitement de l'incident lié à un DM. Ce moindre cadrage mérite d'être compensé par une procédure interne sécurisante, permettant de repérer très rapidement les cas justifiant un traitement ad hoc.

D'autre part, les nombreux paramètres à prendre en compte avant d'apprécier l'opportunité de prendre des mesures coercitives justifient un encadrement et un processus collégial renforcés afin de bien apprécier la situation et prendre la mesure de toutes ses implications et de l'ampleur des événements. En l'espèce, par exemple, le nombre de décès rapporté au nombre de draps vendus laisse apparaître un risque important (6 victimes pour environ 13 000 draps vendus) mais le ratio n'est plus du tout le même si on le rapporte au nombre de nuitées, estimées à 5,5 millions par an, rendant le risque faible. De même, les mesures à prendre ne peuvent être regardées sans considération des services effectivement rendus par le produit, comme l'attestent en dernier lieu les conclusions du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire « Dispositifs médicaux de contention

¹⁹³ Le CORRUS est structure opérationnelle de la DGS créée en 2007 et qui assure une veille opérationnelle permanente (24 heures sur 24 dans le cadre des urgences et des crises sanitaires nationales et internationales ainsi que de toute information émanant des territoires ou d'autres ministères

¹⁹⁴ Volumes de vente en nette augmentation: 2140 en 2009, 3186 en 2010, 4100 en 2011, 7300 en 2013, 12843 en 2015

physique», les études révélant une mortalité importante dans les lits médicalisés et les débats éthiques sur la contention physique alternative aux draps de contention.

Cette complexité a un effet direct sur les délais de traitement.

Tous ces points militent en faveur d'une identification et d'une prise en charge *ad hoc* des dossiers épineux dès l'amont du processus.

Source : ANSM/DMDPT, traitement : IGAS

2.4 Le nombre des signalements à traiter n'est pas compatible avec une veille proactive

2.4.1 Plus de 17 000 signalements annuels pour 19 évaluateurs

[524] Pour la seule année 2017, les 19 évaluateurs (ETP) répartis entre les 2 directions produits ont assuré le traitement de 17 142 signalements¹⁹⁵, dont 13 467 ont nécessité une investigation¹⁹⁶ (signalements majeurs et critiques). Les évaluateurs sont obligés de travailler à flux tendu et de traiter certains dossiers majeurs (environ 60%) de manière allégée (sans investigation plus importante, pour les événements déjà connus). L'organisation actuelle de la matériovigilance permet donc le traitement des signalements prioritaires mais pourrait avoir du mal à absorber une augmentation des incidents critiques et majeurs.

[525] Les tests réalisés sur les dossiers de MRV ont montré qu'un nombre conséquent d'instructions étaient en cours à la date du 09/05/2018. Les 5 évaluateurs en charge des dossiers sélectionnés totalisaient à eux seuls 1270 dossiers, soit 254 dossiers simultanés par évaluateur, ce qui impose un fonctionnement en flux tendu. Chaque évaluateur gère son flux d'instructions et certaines restent ouvertes plusieurs années sans mouvement, faute d'opérations périodiques d'apurement, d'actions de relance par lettre type au fabricant ou de clôture.

[526] A défaut de pouvoir augmenter le nombre d'ETP dédiés à ce processus, les DP et la DSURV travaillent à une refonte du système de matériovigilance, incluant une part de détection automatisée des signaux. Si la mise en place de ce système de détection vient d'une volonté interne à l'agence, elle se trouve en accord avec la nouvelle réglementation européenne qui va dorénavant l'exiger. Ce nouveau mode de fonctionnement met en place un tri basé sur un algorithme pré défini pour orienter les signalements, soit en procédure de traitement individuel, soit en détection de signaux sur une base statistique, qui ne nécessiteront donc pas d'investigation. Les évaluateurs ne verront donc que les signaux nécessitant une investigation. Les expérimentations sont toujours en cours, mais la DSURV juge leurs résultats satisfaisants et prévoit une mise en place de ce système pour le mois de septembre 2018.

[527] La mise en place d'une détection semi-automatique permettrait de transmettre automatiquement le signalement, soit en procédure particulière individuelle, soit en détection des signaux. En détournant les signaux majeurs connus ne nécessitant pas d'investigation, cette détection semi-automatique permettrait d'alléger la quantité de signalements traités par les évaluateurs, qui pourraient se concentrer sur les signalements nécessitant une investigation individuelle. Ceci permettrait de conserver une détection précoce des problèmes liés à un DM

¹⁹⁵ Source pôle gestion des signaux.

¹⁹⁶ Extraction merveille pour 2017, déduite des signalements mineurs, fin à réception, hors vigilance, non renseignés, non traitables, info, dégradé (déjà comptés dans les majeurs)

2.4.2 Les chiffres de signalements sous-évaluent probablement le nombre d'incidents réels

[528] En théorie, les utilisateurs de DM et les fabricants étant soumis aux mêmes règles d'obligations de déclarations, les signalements de matériovigilance remontés à l'ANSM devraient tous être doublés. Or, en pratique, les tests ont montré que dans la quasi-totalité des cas, les signalements venaient soit d'un professionnel, soit du fabricant, mais rarement des deux conjointement.

[529] Les textes n'exigeant que le signalement d'incidents ayant entraîné ou susceptibles d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers¹⁹⁷, un nombre conséquent d'incidents ne sont pas remontés. Il semblerait que, de par leurs contacts fréquents avec les fabricants, les professionnels utilisateurs de DM, souvent débordés, ont tendance, voire sont incités, à signaler l'incident en premier lieu au fabricant sans avertir simultanément l'agence, certains fabricants indiquant qu'ils vont s'en charger pour eux. Un effet de filtre dans la remontée des signalements à l'agence par le fabricant peut donc être envisagé.

[530] *Préconisation Il apparaît donc nécessaire que l'agence procède à une sensibilisation des professionnels utilisateurs de DM à la matériovigilance et à l'importance de leurs déclarations (notamment par l'intermédiaire des correspondants régionaux et locaux de matériovigilance).*

2.4.3 En sus de la MRV, les évaluateurs doivent assurer la surveillance du marché

[531] En plus d'assurer le traitement, la gestion et le suivi des signalements prioritaires, les évaluateurs DM des directions produits doivent assurer la surveillance du marché (contrôle du marché et évaluations d'un seul ou d'un ensemble de DM pour s'assurer de la conformité à la réglementation des dispositifs déclarés par le fabricant ; veille de l'innovation...) ¹⁹⁸.

[532] Or, sur la seule liste des DM remboursables, 80 000 produits sont inscrits, que doivent surveiller les 19 ETP d'évaluateurs. Il s'agit d'un champ beaucoup trop large pour mener une réelle surveillance proactive du marché, qui poserait un problème de priorisation des dossiers et entraverait l'efficacité de la matériovigilance.

[533] Les évaluateurs semblent néanmoins parvenir à assurer une activité de surveillance du marché grâce à une répartition des classes de produits entre eux et par le suivi longitudinal des dossiers de vigilance, depuis le signalement jusqu'au suivi de la mise en œuvre des décisions de l'agence et des fabricants. Les évaluateurs sont également incités à se former sur le terrain aux pratiques des utilisateurs de DM (y compris en blocs opératoires) et à participer aux congrès de DM pour suivre le marché des DM.

2.5 Les outils informatiques sont perfectibles

[534] Les évaluateurs disposent d'un logiciel de saisie et de suivi des signalements de matériovigilance : MRVeille. Tout signalement arrivant aux DP se voit attribuer un numéro, qui ouvre un dossier dans la base. L'évaluateur est chargé de remplir et mettre à jour la note de synthèse. Des

¹⁹⁷ Art. R5212-14 et 15 et L5212-2 du CSP

¹⁹⁸ Cf. supra – 1.3

signalements correspondant à un même DM sur une période rapprochée ou parvenus par des canaux différents sont ainsi traités sous une même instruction.

[535] Ce logiciel est adapté aux nécessités de base de l'activité de MRV, mais un certain nombre de fonctionnalités manquantes ou incomplètes sont préjudiciables au processus en termes de délais :

- La base MRVeille ne permet pas la première priorisation, effectuée à la DSURV. La DSURV a donc recours à l'ancienne base de données (logiciel Iris), pour la saisie des signalements, qui, une fois priorisés et enregistrés, sont ressaisis dans MRVeille.
- Il n'y a pas d'interfaçage entre le nouveau portail de signalement des vigilances et les autres outils informatiques, ce qui oblige les évaluateurs de la DSURV à ressaisir manuellement dans Iris les signalements arrivés par le portail.
- Il n'existe pas de dispositif d'alerte sur les dossiers en cours dans le logiciel MRVeille. Une « *to do list* » permet à l'évaluateur de visualiser l'ensemble des dossiers en attente d'une action de sa part, mais aucun outil ne permet d'avoir une vision globale sur les dossiers en attente d'une réponse ou d'une action d'un tiers (par exemple, il n'y a pas de message d'alerte automatique lorsque le délai de 60 jours est dépassé pour la remise du rapport d'évaluation d'un fabricant de DM, ou lorsque les dossiers sont ouverts et inactifs depuis plusieurs mois).

[536] En revanche, les principales actions sont tracées dans l'outil et tous les évaluateurs ou chefs d'équipe peuvent avoir accès au dossier ouvert. Ces dossiers sont bien incrémentés et détaillés au fur et à mesure des actions et permettent une reprise du dossier par une personne autre que l'évaluateur dédié si besoin.

[537] Par ailleurs, la DSURV envisage des méthodes alternatives de réception et de priorisation des signalements, par une décentralisation de cette fonction au niveau des CRMRV. Cependant, confier la pré-évaluation aux CRMRV pourrait entraîner une perte de vision globale des incidents relatifs à une même classe de DM, sans apporter de plus-value à cette pré-évaluation.

[538] *Préconisation Il apparaît nécessaire d'accélérer la mise à jour des systèmes informatiques avec un interfaçage effectif entre les différents logiciels et des fonctionnalités adaptées au volume de signalements annuels. A tout le moins, les équipes pourraient, à titre conservatoire, être outillées d'applications bénéficiant d'aménagements réduits facilitant la gestion de leurs dossiers (alertes, etc.). Ces améliorations pourraient permettre de dégager du temps effectifs ETP, réaffecté à l'évaluation de la matériovigilance, avec une plus-value certaine en termes de sécurité sanitaire.*

3 L'AGENCE N'A PAS UNE BONNE VISIBILITE DE LA MISE EN ŒUVRE EFFECTIVE DES MESURES CORRECTIVES DECIDEES

3.1 Les déclarants réclament un retour d'information

[539] Une plateforme internet, le répertoire des signalements de matériovigilance, permet en théorie aux déclarants de consulter l'état d'avancement de leur signalement. Cependant, le fonctionnement de cette plateforme n'est pas satisfaisant et elle n'est pas utilisée en pratique.

[540] Pourtant, il existe une forte demande de la part des déclarants pour connaître les suites données à leur déclaration. Or, d'après les CRMRV entendus, 50% seulement de retours sont obtenus, après parfois trois relances. Les déclarants et CRMRV sont obligés de passer par les fabricants pour obtenir des informations, dont la sincérité peut être sujette à caution.

[541] Du côté de l'agence, outre les problématiques liées à la charge de travail des évaluateurs, des contraintes juridiques liées à la diffusion de certains contenus se posent si l'analyse causale n'est pas suffisamment étayée et précise et s'avérerait commercialement pénalisante pour le fabricant.

[542] *Préconisation L'agence doit ainsi envisager une automatisation du retour de décision par la transmission systématique au signalant, notamment par l'intermédiaire du CRMRV) d'une synthèse du dossier du signalement, sous conditions d'analyse causale bien définie ou d'autorisation préalable par le fabricant (qui pourrait être spécifiée dans le rapport final).*

3.2 L'efficacité de la diffusion des recommandations et des mesures prises est incertaine

[543] Lors d'une décision prise suite à un signalement, qu'elle concerne un retrait de lot, une mise en quarantaine, une suspension de commercialisation, une recommandation d'utilisation ou une modification de la notice ou de la conception, une information doit être diffusée par l'agence et/ou par le fabricant.

[544] La transmission de l'information par l'agence se fait soit par la mise en ligne d'une note d'information, soit par une diffusion à l'ensemble des établissements de santé via le fax d'alerte de l'établissement et la liste de diffusion électronique d'alerte¹⁹⁹. Or, au vu du nombre de contacts erronés de CLMV, la capacité de diffusion réelle par l'intermédiaire des fax d'alerte est sérieusement remise en question. De la même manière, l'inscription à la *mailing* de diffusion se fait sur la base du volontariat et ne touche donc pas l'ensemble des utilisateurs. Ces éléments ne donnent ainsi aucune certitude quant à la transmission effective de l'information à la totalité des utilisateurs concernés.

[545] Le fabricant peut également être chargé de transmettre ces informations, mais l'agence ne dispose d'aucun contrôle de l'exhaustivité et de l'effectivité de cette transmission d'information. L'ANSM s'en remet à la bonne foi du fabricant, parfois à tort, comme dans un cas de retrait et de remplacement d'un produit, que le fabricant n'avait adressé qu'à ses clients actuels (et pas au anciens), alors que des clients anciens les utilisaient encore.

3.3 L'effectivité des mesures imposées au fabricant n'est pas garantie

[546] Certains dossiers d'incidents graves amènent à remplacer des DM, à en modifier la conception, à mener des actions de formation des utilisateurs ou simplement à les informer. Ces mesures, une fois acceptées par les fabricants, sont à la charge de ceux-ci.

[547] Or, l'agence ne dispose actuellement pas des moyens de s'assurer de l'effectivité et de la bonne réalisation de ces mesures. Sur un certain nombre de dossiers majeurs, les évaluateurs se sont fortuitement rendu compte de la mise en place incomplète des mesures par le fabricant, suite au signalement d'un nouvel incident impliquant un produit normalement retiré du marché et remplacé par le fabricant. Par exemple, dans le cas d'un incident nécessitant le remplacement d'un défibrillateur automatique externe, l'agence a constaté, après un nouvel incident mettant en cause un défibrillateur normalement remplacé et qui aurait pu provoquer le décès d'un patient, que seulement 51% des défibrillateurs avaient été effectivement remplacés par le fabricant.

¹⁹⁹ Liste d'adresses mail de diffusion d'alerte, dont l'inscription est sur la base d'une démarche personnelle.

[548] *Préconisation : évaluer et sécuriser l'effectivité de la mise en place d'une mesure corrective ainsi que la bonne diffusion des recommandations et informations, notamment par le recours aux CRMV.*

4 L'AGENCE POURRAIT MIEUX MOBILISER SES RELAIS LOCAUX ET EUROPEENS

4.1 Les directions produit en charge des DM sont isolées dans l'organisation matricielle

[549] L'organisation matricielle de l'agence est peu effective en ce qui concerne les DM de manière générale et la MRV en particulier. En effet, le statut et le système particulier du marché des DM rendent caduc ce fonctionnement, pensé pour le médicament.

[550] Le fait qu'il n'y ait pas d'évaluation préalable à la mise sur le marché ni d'essais cliniques sur les DM n'impose pas d'échanges entre la DPAI et les directions produits du DM, hormis sur les essais cliniques. La multitude de références différentes sur le marché, avec des caractéristiques extrêmement variables d'une classe à l'autre, rend impossible le contrôle des produits par la CTROL, inadaptée à la réalisation des contrôles physiques requis pour les DM et dont le personnel n'est pas sensibilisé à la spécificité de chacun des DM. Les échanges avec la CTROL se résument à quelques rares contrôles microbiologiques sur les DM. Enfin, la spécialisation effective et nécessaire des évaluateurs DM dans leur champ de compétence et leur latitude à l'égard des fabricants, limite la mise en place de procédures standardisées de surveillance du marché. Ainsi, la DSURV encadre de manière organisationnelle le processus de MRV, mais les 2 DP en ont la charge exécutive et ont la main sur tout le dispositif de surveillance et de contrôle du marché.

[551] Le rôle de la DSURV consiste en effet en :

- La mise en place de procédures communes aux DP pour la MRV ;
- La réception des signalements de vigilance, leur première priorisation et leur redirection vers la DP concernée ;
- La gestion organisationnelle du réseau régional de MRV et des échanges avec les autres autorités compétentes.

[552] Mais une fois le signalement redirigé vers les évaluateurs des DP, la DSURV n'a plus de visibilité sur le traitement du dossier.

[553] Enfin, les procédures du processus de MRV sont peu connues des DP et ne sont pas tenues à jour. Cette absence de procédure peut également expliquer l'hétérogénéité de réponse aux signalements et de traitement des cas de MRV (*cf. supra* – 7.2.3).

[554] Si la mise en place du centre d'appui aux situations d'urgences, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (CASAR)²⁰⁰ contribue au décloisonnement de ce fonctionnement et a fait déjà preuve de son utilité en quelques mois, lors de sujets de ruptures de stock majeures ou d'incidents de MRV, il n'en résulte pas moins un isolement de fait des DP vis-à-vis des autres directions. L'audit a mis en évidence par exemple une moindre connaissance des possibilités de recours au pôle épidémiologie de la DSSE. Les épidémiologistes pourraient être sollicités pour certains dossiers de

²⁰⁰ Cf. annexe sur le risque sanitaire lié à la pharmacovigilance

DM à surveillance renforcée, par exemple, pour juger de l'utilisation possible des données enregistrées pour des DM mis sous surveillance renforcée. De la même manière, certaines études liées à la surveillance du marché pourraient être menées sur des procédures d'appel à projet, ou hors appel à projet.

4.2 L'ANSM dispose de relais à travers les correspondants locaux et régionaux de matériovigilance

4.2.1 Le correspondant local est un acteur sous-estimé de la matériovigilance

[555] Tout établissement utilisant ou délivrant des DM doit désigner un correspondant local de MRV (CLMV), recensé par l'ANSM²⁰¹. Ces correspondants sont chargés d'enregistrer, d'analyser, de valider et de transmettre à l'ANSM tout signalement d'incident ou de risque d'incident, de recommander des mesures conservatoires à la suite d'un incident, de mener les enquêtes et travaux relatifs aux signalements demandés par l'ANSM.

[556] La liste recensant les 3193 CLMV est normalement tenue à jour par l'agence. Or, la mission a pu constater, lors d'un déplacement en région, qu'environ 80% des adresses électroniques de la liste de l'ANSM étaient erronées ou correspondaient à des référents qui n'étaient pas les bons ou qui ignoraient l'être.

[557] Un tel niveau d'imprécision dans les contacts des CLMV traduit une sous-estimation de l'importance de cet échelon local, à la fois par les établissements de santé et par l'agence. Ces référents sont pourtant indispensables à la détection précoce des signaux de MRV et au suivi des mesures mises en œuvre par l'agence et les fabricants. Une lacune à leur niveau peut mettre à défaut l'effectivité du processus entier de MRV.

[558] *Préconisation Il conviendrait donc de réactiver ce réseau de CLMV à travers une mise à jour et une tenue rigoureuse de leur liste, une campagne de sensibilisation de leur rôle et de leur importance puis organiser une forte animation en réseau de ces correspondants. Cette mission pourrait être attribuée aux CRMRV, qui assurent déjà cette fonction dans certaines régions.*

4.2.2 Les correspondants régionaux ont un potentiel insuffisamment exploité

➤ La totalité des régions dotées pour 2019

[559] Depuis 2014, un échelon régional de matériovigilance est expérimenté, tout d'abord dans 2 régions pilotes (Nouvelle Aquitaine et Hauts de France), étendue à 5 en février 2016 (Auvergne Rhône Alpes, Occitanie, PACA) puis 6 en mai 2016 (Ile-de-France). 2 autres régions seront pourvues avant la fin de l'année 2018 et l'objectif est que la totalité des régions disposent d'un CRMRV en 2019. Une convention tripartite est signée entre l'ANSM, l'établissement de santé d'affiliation du CRMRV et l'ARS. Ces postes (1 par région) sont financés par l'ANSM.

[560] Les CRMRV sont destinés à fournir un appui technique à l'ANSM, par 2 biais :

- Une mission « animation du réseau » : en favorisant la remontée et la qualité des déclarations, en facilitant les échanges d'informations entre l'ANSM et le niveau local, et en assurant la tenue à jour, l'animation et la formation du réseau de CLMV.

²⁰¹ Art. R5212-12 du CSP

- Une mission « recevabilité des déclarations d'incidents de matériovigilance et de réactovigilance » : en réalisant la réception et la première priorisation des incidents de MRV, avant de les transmettre aux évaluateurs des directions produit de l'ANSM.

➤ Une mission d'animation du réseau local très appréciée

[561] Les sessions d'animation et de sensibilisation du réseau de CLMV et de centralisation et de transmission des informations au niveau régional ont donné de bons retours. D'après le bilan de l'ANSM à trois ans : « *Tous les CRMRV en poste ont organisé plusieurs journées de sensibilisation et au moins une journée régionale annuelle au sein de leur région. Le taux de satisfaction des CLMV/CLRV relatif à ces réunions est excellent. Le nombre de déclarants ainsi que le nombre de déclarations reçues à l'ANSM ont augmenté dans toutes les régions. En ce qui concerne les enquêtes de matériovigilance et de réactovigilance, le taux de participation est nettement supérieur à la moyenne nationale dans les régions disposant d'un CRMRV (jusqu'à 5 fois plus lors de la dernière enquête).* »

[562] Ce bilan est partagé par les CRMRV entendus qui ont de bons retours de la part des CLMV, lesquels se sentent moins isolés et ont moins besoin, grâce à l'intermédiaire du CRMRV, d'en référer directement à l'ANSM ou au fabricant pour suivre un dossier d'incident, gagnant ainsi du temps.

➤ Une mission de réception des incidents de MRV dont la valeur ajoutée peut être interrogée

[563] Les CRMRV se voient également confier les premières priorisation des incidents, avant leurs remontées aux directions produit de l'ANSM. Cependant, ils ne peuvent pas mener les investigations sur le terrain par manque de connaissance des DM concernés et, surtout, de temps, leur territoire sanitaire étant trop vaste pour se déplacer à chaque signalement reçu.

[564] La question se pose alors de la valeur ajoutée d'une décentralisation au niveau régional de la réception et de la priorisation des incidents, aujourd'hui effectuée par la DSURV par 1,8 ETP évaluateur et 4 ETP prestataires en moyenne. En effet, l'atout des CRMRV tient avant tout à leur proximité des déclarants. Or, seulement 2% des incidents nécessitent une précision de la part du déclarant, qui ne nécessite pas de déplacements et d'échanges physiques²⁰².

[565] Il n'y a donc ni plus-value en termes d'effectivité du dispositif, ni intérêt financier à une décentralisation de la gestion des incidents telle qu'effectuée actuellement.

➤ Un levier potentiel important pour l'effectivité de la MRV

[566] Les CRMRV constituent une évolution positive de l'organisation de la MRV, introduisant un échelon favorisant la proximité et l'articulation de ce dispositif avec les correspondants locaux, mais encore insuffisamment exploité là où il est expérimenté.

[567] Une réelle plus-value résulterait d'une implication plus importante des CRMRV dans les travaux d'investigation et d'expertise des incidents, d'autant plus que les CRMRV en sont demandeurs. Cette extension des responsabilités nécessiterait une augmentation du nombre de CRMRV en région, en alliant si possible des pharmaciens et des ingénieurs biomédicaux, mais permettrait en contrepartie de dégager du temps aux évaluateurs des directions produits de l'agence.

[568] A cout inférieur, l'agence peut soutenir financièrement certaines initiatives de terrain (comme la création d'un site internet commun pour structurer et favoriser l'animation du réseau, porté par les CRMRV qui attendent un soutien de l'agence) et redéfinir clairement leur rôle d'animation du réseau des CLMV. Or, le statut à la fois nouveau et expérimental des CRMRV ainsi que

²⁰² Chiffres CRMRV RAA

leurs missions encore peu clairement définies rendent difficiles leur intégration dans le dispositif de MRV, tant dans leur établissement support que dans le réseau régional de vigilances.

[569] Par ailleurs, en étant référant et intermédiaire entre l'échelon national et l'échelon local, le CRMRV pourrait se voir confier un rôle de suivi de l'application des décisions prises par l'agence, en s'assurant de la bonne diffusion des informations et recommandations de l'ANSM à tous les CLMV, ainsi que de la bonne mise en place des mesures correctives, qui font défaut au processus de MRV.

[570] Une clarification des missions et un soutien national plus prononcé leur permettraient de gagner en attractivité et en efficacité. Leur confier plus de responsabilités (tenir à jour les réseaux de CLMV, sensibiliser les utilisateurs aux signalements d'incidents, s'assurer de la bonne diffusion des recommandations et de la bonne application des mesures correctives, participer aux investigations de terrain...), de moyens et de perspectives d'évolution incitera les CRMRV à rester en poste, favorisant l'enrayement de la sous-déclaration des signalements, en optimisant la diffusion des recommandations de l'ANSM et en donnant l'assurance d'une meilleure application des mesures correctives par les fabricants.

[571] *Préconisation : S'appuyer davantage sur les CLMV et CRMV en clarifiant et redéfinissant leurs missions actuelles et en apportant un soutien national plus prononcé aux initiatives local.*

4.3 La France peut conforter sa place au niveau européen

4.3.1 L'Europe, peu présente jusqu'à présent, devient un acteur majeur de la matériovigilance

- Une absence de structure européenne de régulation du marché des DM

[572] Indispensable pour l'accès et la régulation du marché du médicament, l'Europe, en l'absence d'autorité spécifiquement dédiée à la régulation et à la surveillance du marché des DM telle que l'EMA pour le médicament, a actuellement un rôle plus limité dans la régulation du marché des DM en général, et dans la MRV en particulier²⁰³.

[573] La nouvelle réglementation prévoit en revanche une nouvelle structure, le groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux (GCDM²⁰⁴), destinée à conduire la réflexion et émettre un avis collégial sur différents sujets relatifs aux DM (application de la directive, certification des ON, surveillance du marché, catégorisation des DM, essais cliniques...) dans le but de conseiller et d'accompagner les autorités compétentes et la CE. Le GCDM a débuté ses travaux début 2017.

- Une base de données commune ineffective

[574] Les dispositions européennes encadrant la matériovigilance prévoient la mise en place d'un système de partage d'information au niveau européen, par le portail EUDAMED²⁰⁵, pour aider les autorités européennes dans la surveillance du marché des dispositifs médicaux. En plus de centraliser au niveau européen toutes les informations légales liées à la mise sur le marché de chaque dispositif médical, la base EUDAMED contient un module vigilance qui doit permettre d'informer les

²⁰³ On note cependant la rédaction du guide MEDDEV par la CE, destiné à promouvoir une approche commune du marché des DM aux fabricants et aux organismes notifiés.

²⁰⁴ Medical Device Coordination Group (MDCG) en anglais

²⁰⁵ Pour European Database on Medical Devices

Etats-membres des incidents liés aux DM sur le marché.²⁰⁶ Le portail EUDAMED, mis en place à partir de 2005, est géré par la Commission Européenne et financé par le programme IDABC²⁰⁷.

[575] Cependant, cette base de données, par manque de mises à jour, n'est que partiellement utilisée par l'agence. La DSURV ne s'en sert que comme vecteur de diffusion et de réception de *National Competent Authority Report (NCAR)*, formulaire émis par chaque autorité compétente pour informer celles des autres pays de prise de mesures spécifiques ou d'actions correctives liées à un DM.

➤ Des échanges informels entre autorités compétentes

[576] Outre ce portail, une téléconférence mensuelle a lieu entre les différentes autorités compétentes européennes, organisée par la Commission Européenne, à l'ordre du jour de laquelle chaque pays peut contribuer (coordonné par la DSURV, mais les DP peuvent être présentes si un élément de l'ODJ les concerne). Une réunion physique a également lieu 2 fois par an. Enfin, des échanges informels peuvent être réalisés, par l'intermédiaire de l'envoi d'un formulaire « *Inquiries* » quand un signalement et son investigation le nécessitent.

[577] Il existe donc finalement assez peu d'échanges et de relations organisés entre les différentes autorités compétentes, en dehors de la notification des prises de décisions de chaque pays, de sorte qu'il n'est pas vraiment possible de parler d'un système de MRV européen.

4.3.2 L'influence française est reconnue et mérite d'être valorisée

[578] La France, qui dispose notamment grâce à l'ANSM d'une structure spécifique dédiée à la sécurité des DM que ne possèdent pas tous les autres pays, apparaît reconnue par les autres autorités compétentes pour son expertise en matière de DM. Elle a été sollicitée à plusieurs reprises pour piloter des groupes de travail ponctuels de la Commission Européenne mais rencontre des difficultés pour s'y impliquer par manque d'effectifs.

[579] La nouvelle réglementation, en créant le GCDM, structure centrale de conseil et d'appui aux instances réglementaires européennes et aux autorités compétentes des Etats Membres, tente de palier ce défaut de régulation des DM au niveau européen.

[580] Aussi, si l'ANSM souhaite garder une influence conséquente sur les positions prises au niveau européen en termes de sécurité sanitaire, elle doit se donner les moyens d'être représentée efficacement au sein du GCDM et de ses sous-groupes.

[581] *Préconisation : L'agence doit se donner les moyens d'être représentée plus efficacement au sein des structures européennes afin de pouvoir influencer sur les positions prises et d'imposer son leadership, au niveau européen*

²⁰⁶ Site internet IDABC : <http://ec.europa.eu/idabc/en/document/2256/5637.html>

²⁰⁷ "Interoperable Delivery of European eGovernment Services to public Administrations, Businesses and Citizens"

ANNEXE 8 : LA COSMETOVIGILANCE

ANNEXE 8 : LA COSMETOVIGILANCE.....	187
1 L'ANSM MAINTIENT A UN NIVEAU MINIMAL UNE ACTIVITE PROCEDUREE ET ORGANISEE DE COSMETOVIGILANCE	190
1.1 Des moyens réduits et en net recul depuis 2012.....	190
1.1.1 Au niveau de la direction de la surveillance	190
1.1.2 Au niveau de la direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques.....	192
1.2 Une activité procédurée et organisée.....	195
1.2.1 Les procédures et outils mis en œuvre.....	195
1.2.2 Les éléments de contrôle interne.....	200
2 EN DEPIT DE L'INTERVENTION COMPLEMENTAIRE DE LA DGCCRF, LE NIVEAU DE CETTE ACTIVITE APPARAIT INSUFFISANT POUR REpondre AUX ENJEUX SANITAIRES.....	202
2.1 L'intervention complémentaire de la DGCCRF.....	202
2.1.1 Les modalités d'intervention.	203
2.1.2 L'impact de l'action de la DGCCRF.....	204
2.2 Un niveau d'activité insuffisant au regard des enjeux.....	207
2.2.1 Une activité marginale face à des enjeux importants	207
2.2.2 L'éventualité d'un adossement de la cosmétovigilance sur l'ANSES.....	210

INTRODUCTION

[582] L'industrie cosmétique constitue l'un des quelques secteurs où la France est leader mondial. Cette industrie représente 11,3 Mds€ de chiffre d'affaires en 2017, 55 000 emplois directs et 13,6 Mds€ d'exportations. Avec 9,2 milliards d'excédents en 2016, elle constitue le 3^{ème} poste de la balance commerciale devant l'industrie du médicament (7,6 Mds€ d'excédents, 54 Mds€ de chiffre d'affaires et 99 000 emplois).

[583] La surveillance du marché des produits cosmétiques recouvre plusieurs activités :

- ▶ des activités de cosmétovigilance avec la détection et le traitement des signalements d'évènements indésirables :
 - le recueil et l'identification des effets indésirables pour l'homme, liés directement ou non à l'utilisation de produits cosmétiques ;
 - l'analyse des données recueillies, la veille épidémiologique et l'expertise de nouvelles données toxicologiques afin de mettre en place des mesures correctives ou préventives.
- ▶ des activités d'inspection et de contrôle qui sont les autres composantes de la surveillance :
 - l'inspection des opérateurs de la filière cosmétique et des personnes responsables (fabrication, distributeurs) pour vérifier l'application des dispositions législatives et réglementaires ; la gestion des signalements portant sur les défauts de qualité des produits cosmétiques ;
 - les contrôles en laboratoire réalisés soit en urgence, soit de manière programmée dans le cadre d'enquêtes thématiques annuelles ; il s'agit de vérifier l'application de la réglementation en matière de présentation et d'étiquetage, de contrôler la conformité de la composition et de contrôler la qualité des produits par des analyses en laboratoire.

[584] Depuis le 11 juillet 2013, les produits cosmétiques sont soumis à un cadre réglementaire harmonisé via le règlement communautaire (CE) n° 1223/2009.

[585] Pour ces produits, l'ANSM est désignée autorité compétente en matière d'évaluation et de vigilance avec des pouvoirs de police sanitaire, notamment en cas de risque grave pour la santé humaine. La surveillance du marché des cosmétiques fait l'objet de compétences conjointes entre l'ANSM et la Direction générale de la concurrence, consommation et répression des fraudes (DGCCRF). Un protocole organise la coordination et coopération de ces deux autorités compétentes, notamment en matière d'inspection, enquête et contrôle sur site ainsi qu'en matière d'analyses et d'essais en laboratoire.

1 L'ANSM MAINTIEN A UN NIVEAU MINIMAL UNE ACTIVITE PROCEDUREE ET ORGANISEE DE COSMETOVIGILANCE

[586] Comme pour les produits de santé, les effets indésirables des produits cosmétiques peuvent survenir de manière aléatoire ou bien en lien avec des associations de circonstances ou avec des caractéristiques particulières de chaque individu.

[587] A des fins, notamment épidémiologiques, il est utile de recenser les effets déjà connus pour en déterminer la fréquence et en analyser plus finement les déterminants. Cette fréquence, associée à la gravité, permet d'établir la criticité de l'effet indésirable qui est un des éléments essentiels pour des actions de maîtrise et réduction du risque.

[588] Cependant, il est essentiel de pouvoir identifier les effets indésirables indépendamment des connaissances scientifiques du moment. Pour cela, il est indispensable de ne pas rejeter des effets indésirables notifiés au prétexte que l'on ne peut en déterminer le lien causal.

[589] Comme tout système de vigilance sanitaire, le dispositif de cosmétovigilance doit donc répondre à deux objectifs :

- recueillir et identifier les effets indésirables pour l'homme, liés directement ou non à l'utilisation d'une technique, d'un traitement ou d'un produit cosmétique ;
- analyser les données recueillies afin de mettre en place des mesures préventives ou correctives.

[590] Si l'ANSM s'efforce de répondre au premier objectif de recueil et d'identification des effets indésirables, elle ne dispose pas des moyens nécessaires pour assurer la gestion du risque cosmétique.

1.1 Des moyens réduits et en net recul depuis 2012

1.1.1 Au niveau de la direction de la surveillance

[591] Réunissant 67 agents, la direction de la surveillance n'exerce plus d'activités en cosmétovigilance, autre que celles, résiduelles, liées à l'enregistrement des déclarations d'évènements indésirables.

1.1.1.1 La réorganisation de la direction intervenue en 2017

[592] Jusqu'en 2017, la direction de la surveillance identifiait parmi les quatre pôles de son organigramme, un pôle « matériovigilance, réactovigilance, cosmétovigilance, hémovigilance et biovigilance ». Cette identification de la cosmétovigilance dans l'organigramme n'avait toutefois plus guère de portée comme en témoigne la feuille de route 2017 de la direction, dépourvue de tout objectif ou développement concernant la cosmétovigilance.

[593] En 2017, la réorganisation de la direction s'est traduite par la disparition de ce pôle dont seules les compétences en matério/réactovigilance et hémovigilance ont été reprises par le nouveau pôle dédié au pilotage des processus et réseaux (17 agents).

[594] Ce nouveau pôle de pilotage a toutefois hérité des activités d'enregistrement assurées, jusqu'en 2017, par la plate-forme d'enregistrement et d'orientation des signalements de la direction

de la surveillance. La plupart des attributions de cette plate-forme ont été reprises par le nouveau pôle de gestion du signal, centré sur la détection et la catégorisation des signalements à partir d'une analyse de risque. Ce pôle n'examine cependant pas les signalements de cosmétovigilance et n'assure pas les fonctions d'enregistrement de la plate-forme.

[595] Concernant les signaux de matériovigilance (via une prestation de service), d'erreurs médicamenteuses, d'essais cliniques et de cosmétovigilance, ces activités d'enregistrement sont actuellement assurées par une cellule ad hoc au sein du pôle pilotage.

[596] Cette activité d'enregistrement devrait à terme être déléguée d'une part aux centres régionaux de matériovigilance qui devraient être déployés progressivement dans toutes les régions et d'autre part, à la DMFR pour ce qui concerne erreurs médicamenteuses, vigilance essais et cosmétovigilance.

1.1.1.2 Les fonctions assurées par la direction de la surveillance

➤ une action marginale au sein de la direction

[597] En 2016, un séminaire sur l'analyse des risques à couvrir par la direction de la surveillance a clairement relégué la cosmétovigilance au rang des activités non prioritaire de la direction.

[598] La mission première de la direction en matière de vigilance est de détecter et d'analyser le niveau de risque des signalements afin d'identifier les alertes et signaux de risque élevé qui nécessitent une évaluation approfondie et un pilotage particulier.

[599] Cette mission ne concerne que marginalement les signaux de cosmétovigilance. Au regard de la masse des déclarations concernant les médicaments (85 000) ou les dispositifs médicaux (15 000), les quelque 200 signalements de cosmétovigilance reçus chaque année ne peuvent fonder la détection de signaux d'ensemble présentant un risque significatif. Qualitativement, les déclarations peu nombreuses de cosmétovigilance portent sur des cas isolés qui engagent rarement un risque sanitaire majeur sinon vital : ces déclarations se prêtent donc peu à un pilotage spécifique visant à promouvoir des réponses rapides à une situation de crise.

➤ une intervention limitée

[600] La cellule d'enregistrement du pôle pilotage comprend une gestionnaire affectée pour 0,5 ETP à l'enregistrement des déclarations de cosmétovigilance. Celles-ci proviennent des industriels et distributeurs, des professionnels de santé, des prestataires de service ou des consommateurs.

[601] Cette gestionnaire s'assure de la présence des informations de base dans les fiches de déclaration. Elle affecte ensuite un numéro chronologique pour chaque dossier dans un fichier Excel dédié à la cosmétovigilance pour y enregistrer les informations de caractère administratif figurant sur la déclaration. Ce dossier est parallèlement créé sous un répertoire commun de G SURV/VIGIL2 pour accueillir la fiche ou le document de déclaration et produire automatiquement l'accusé de réception type adressé au déclarant.

[602] La cellule d'enregistrement effectue un travail matériel d'enregistrement, sans marge d'appréciation ou d'interprétation du dossier. Elle ne procède à aucune évaluation de la criticité des incidents et pas davantage à une priorisation des déclarations à transmettre à la direction produits, en l'occurrence la Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS).

1.1.2 Au niveau de la direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques

[603] Comprenant 44 agents, la DMTCOS est constituée de trois pôles : DM cardiovasculaires (DMCARD : 10 agents), DM chirurgicaux et orthopédiques (DMCHIR : 13 agents) et DM grand public et cosmétiques (DMCOSM : 15 agents).

1.1.2.1 L'évolution des effectifs

[604] Les 15 agents du pôle DMCOSM sont ainsi répartis :

Tableau 34 : effectifs en fonction au pôle DMCOSM fin octobre 2017

1 Chef de pôle	
3 évaluateurs précliniques	2 évaluateurs qualification des produits de santé
2 évaluateurs cliniques efficacité/sécurité	2 évaluateurs conformité technico-réglementaire
4 évaluateurs matériovigilance	1 évaluateur vigilance

Source : ANSM, effectifs DGAO au 31/10/2017

[605] Quatre de ces agents participent à la surveillance des produits cosmétiques, pour une quotité de travail évaluée à moins de 2 ETP 1,5 ETP :

- un évaluateur vigilance (0,6 ETP),
- un évaluateur conformité technico-réglementaire et qualification (0,3 ETP),
- deux évaluateurs précliniques (0,3 ETP chacun), pour la veille réglementaire, les avis toxicologiques et les études d'évaluation des risques,
- ponctuellement, un évaluateur clinique efficacité/sécurité intervient pour les une à deux autorisations d'essai clinique sur les cosmétiques reçues chaque année dans le service.

[606] L'évaluateur vigilance est arrivé dans le service en novembre 2017, pour occuper un poste resté vacant depuis juillet 2016. Pharmacien de formation, il a suivi une formation sur la procédure d'évaluation des incidents ainsi que sur les modalités de déclaration des cas graves auprès de la commission européenne.

[607] En cas de besoin, deux autres personnes peuvent réaliser des activités de cosmétovigilance : un évaluateur, actuellement junior en matériovigilance à la DMCOSM (apprentissage) mais qui a été formé en cosmétovigilance et a traité des incidents en 2016 ; une scientifique de laboratoire au pôle surveillance du marché de la direction des contrôles (Montpellier) qui a également été formée et qui a traité une partie des signalements 2017.

[608] Il convient de rappeler qu'au moment de la création de l'ANSM en 2012, l'unité des produits cosmétiques de la direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et des biocides comprenait 10 agents hors encadrement.

1.1.2.2 Les fonctions assurées par la DMTCOS

➤ Les déclarations d'évènements indésirables

[609] La fonction de cosmétovigilance recouvre principalement le traitement des quelques 200 déclarations enregistrées chaque année par la direction de la surveillance sur le fichier Excel de cosmétovigilance.

[610] Le service vérifie les éléments transmis par la DSURV et confirme la proposition de gravité de l'incident. Pour les cas graves, le service détermine l'imputabilité au produit, en informe la commission européenne et clôt le dossier. Dans quelques cas, le dossier peut rester ouvert : c'est le cas lorsque le service parvient à identifier plusieurs cas du même type ce qui peut déclencher une action auprès du fabricant ; c'est également le cas lorsque l'instruction de la déclaration fait apparaître des non-conformités conduisant à un traitement sous l'angle technico-réglementaire.

➤ Le contrôle de conformité technico-réglementaire

[611] La vigilance sur les cosmétiques s'étend au contrôle de conformité technico-réglementaire à partir des différents canaux d'information et de signalement dont dispose la DMTCOS. Le circuit de cosmétovigilance alimente ce contrôle technico-réglementaire lorsque le traitement des incidents graves fait ressortir des non-conformités flagrantes ; mais au-delà, les autres canaux d'informations dont dispose la DMTCOS peuvent générer de tels contrôles²⁰⁸.

[612] Même si l'ANSM est pleinement habilitée sur tous les champs de ce contrôle de conformité (allégations trompeuses, défaut d'étiquetage, etc.), l'action de la DMTCOS se concentre sur la qualification des produits cosmétiques et l'impact sanitaire des non-conformités réglementaires.

[613] Ce contrôle de conformité génère chaque année une quinzaine de demandes d'explications auprès des fabricants. Lorsque les non-conformités sont établies, les demandes de mise en conformité débouchent généralement sur des régularisations spontanées, par modification ou retrait des produits contrôlés. Cinq mises en demeure ont ainsi été effectuées en 2017²⁰⁹.

[614] En cas de difficultés persistantes, la DMTCOS peut être amenée à prendre des décisions de police sanitaire. Ce fut le cas à deux reprises ces dernières années, en 2016 puis en 2017, pour deux produits, dénoncés auprès de l'ANSM par des concurrents. Deux décisions de suspension de la fabrication et de la distribution ont été prises pour des produits qualifiés indûment de cosmétiques alors qu'ils répondaient à la définition du médicament par fonction et comprenaient, pour l'un, des substances médicamenteuses susceptibles de présenter un danger pour la santé humaine. Ces décisions font l'objet d'un contentieux administratif.

➤ Les activités d'expertise

[615] La DMTCOS se doit d'assurer également des expertises sur des substances et de produire des avis en réponse aux sollicitations européennes.

[616] A partir de données collectées dans leur activité de veille ou pour répondre à des demandes gouvernementales, les deux toxicologues du pôle DMCOSM proposent des expertises approfondies sur certaines substances ou technologies ayant un impact en santé publique. Ces propositions sont

²⁰⁸ Notamment alertes européennes, lettre de concurrents (dénonciation), messages de professionnels ou consommateurs parvenant sur la boîte mél DMTCOS

²⁰⁹ Ces mises en demeure concernaient les allégations, l'étiquetage ou la qualification du produit ; par ailleurs en 2017, un CSST a été réuni pour évaluer le maintien des recommandations de l'agence aux fabricants concernant le phénoxyéthanol.

arrêtées en lien avec la DPAI, chargée de piloter l'élaboration de liste des substances que l'ANSM propose à la DGS de mettre à l'étude.

[617] Ces études consistent en une revue des données bibliographiques disponibles pour caractériser le danger associé à chaque substance étudiée, identifier l'exposition et proposer des seuils acceptables en regard du calcul de marge de sécurité. Ces études nécessitent un investissement conséquent pour identifier les données sur lesquelles travailler : pour les données sur les risques, il y a peu de données publiées et l'ANSM n'en produit pas ; pour les données d'exposition, il faut travailler sur les données fournies par les industriels ou se baser sur les guidances européennes relatives à la sécurité du consommateur de produits cosmétiques²¹⁰.

[618] Cet investissement important s'est traduit de 2006 à 2012 par la publication d'une vingtaine d'évaluations et avis sur les risques présentés par des substances ou produits cosmétiques²¹¹. Depuis 2012, aucun travail de ce type n'a été publié sur le site de l'ANSM. Quelques évaluations non publiées de substances ont toutefois été transmises à la DGS, voire à l'Europe : un conservateur (Méthyliisothiazolinone) et quatre agents CMR ou perturbateurs endocriniens (Toluène, D4-Cyclotetrasiloxane, BBP et Triclosan).

[619] Le service répond également à des demandes d'avis formulées par le Comité scientifique européen de sécurité des consommateurs (CSSC ou *SCCS*) suite à consultation publique. De 2012 à 2017, les évaluateurs toxicologue du pôle DMCOSM ont produit une vingtaine d'avis, en partie fondés sur des travaux réalisés ou engagés par l'AFSSAPS (formaldéhyde, phénoxyéthanol, protection solaire).

[620] Il convient enfin de mentionner un seul travail de recherche épidémiologique, financé sur la procédure d'appel à projet de 2012 et publié entre 2014 et 2017²¹². Il s'agit de la première étude d'exposition de la population générale française aux cosmétiques qui, dans une même analyse, établit la proportion d'utilisateurs, la fréquence d'utilisation, la quantité appliquée et enfin les valeurs d'exposition. Ses principaux résultats confirment une exposition importante, quotidienne, à un nombre élevé de cosmétiques et ce dès le plus jeune âge : le nombre de produits cosmétiques utilisés par jour s'élève en moyenne à 16 pour les femmes, 18 pour les femmes enceintes, 8 pour les hommes et 6 pour les bébés. Ce nombre plus élevé que les estimations antérieures est important car il conditionne l'exposition réelle cumulée du consommateur sur le long terme. Par ailleurs, les valeurs de sécurité du CSSC chez l'enfant de moins de 3 ans apparaissent insuffisantes au regard des données d'exposition aux « cosmétiques pour bébés ». Certains résultats ont d'ores et déjà été intégrés dans les guidances européennes.

[621] Première du genre, cette étude épidémiologique est restée isolée et les risques de long terme n'ont depuis pas été davantage explorés.

²¹⁰ The *SCCS* Notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety, 9th revision guidelines, 2016

²¹¹ Notamment, risques de l'acide 2-hydroxyéthyl pycramique, du phénoxyéthanol, du 4-méthylbenzylidène camphor ou de l'octyl méthoxycinnamate en 2012 ; de l'aluminium, des nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc, de la quassine en 2011 ; du benzophénone et du formaldéhyde en 2010 ; également, évaluation de la sécurité des cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans, de la sécurité des produits solaires (2010)

²¹² AC ROUDOT, AS FICHEUX, « Exposition probabiliste de la population française aux produits cosmétiques », une dizaine de publications méthodologiques et de résultats publiés entre 2014-2017. Source : ANSM/DSSE, bilan 2018 de la procédure d'APP

1.2 Une activité procédurée et organisée

1.2.1 Les procédures et outils mis en œuvre

1.2.1.1 Les outils

➤ Les outils communautaires

[622] L'activité de cosmétovigilance est fortement normée par la réglementation européenne. Mis en œuvre en 2013, le règlement n° 1223/2009 est fondé sur le principe général de la responsabilité du fabricant ou de l'importateur, qui exclut toute autorisation préalable de mise sous le marché, et sur l'exigence de sécurité, qui récuse l'approche risques/bénéfices dans l'évaluation des produits cosmétiques.

[623] La réglementation européenne fournit un cadre réglementaire harmonisé détaillant les responsabilités des fabricants et distributeurs (personnes responsables) ainsi que le contenu des interventions des autorités de surveillance du marché (autorités compétentes).

[624] Une série d'obligations pèse sur les personnes responsables en matière d'évaluation de sécurité, de restrictions dans la composition des produits, de respect des bonnes pratiques de fabrication, de traçabilité et d'information sur les produits ainsi que de signalement d'évènements indésirables graves.

[625] Les autorités compétentes sont chargées d'assurer, par des contrôles des produits et opérateurs, le respect des exigences technico-réglementaires s'agissant notamment de la qualification et de la composition des produits, de la protection du consommateur (allégations, étiquetage,...) ou des pratiques de fabrication. Elles doivent également traiter les évènements indésirables graves qui leur sont signalés. Le non-respect de la réglementation européenne peut conduire l'autorité compétente à enjoindre à la personne responsable à des actions correctives ainsi qu'un rappel et retrait de produit. En cas de danger grave pour la santé humaine, l'autorité compétente peut prendre des mesures de sauvegarde à titre provisoire.

[626] L'application de ces dispositions communautaires s'est accompagnée de la production de plusieurs outils :

- pour les interdictions ou restrictions de substances entrant dans la composition des produits, le règlement comporte des annexes précisant la liste des substances exclues de la composition des produits (colorants pour la peau, agents cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques, etc.) ou subordonnées à un avis du comité européen de sécurité des consommateurs (notamment nanomatériaux) ;
- le règlement précise également la notion de gravité en se référant à l'état du patient ou son évolution : un effet indésirable grave entraîne « *une incapacité fonctionnelle temporaire ou permanente, un handicap, une hospitalisation, des anomalies congénitales, un risque vital immédiat ou un décès* » ;
- s'agissant de l'appréciation de l'imputabilité au produit cosmétique d'un évènement indésirable, la commission européenne a publié des lignes directrices²¹³ qui détaillent une méthode standardisée d'imputabilité avec une pondération des critères utilisés ;

²¹³ Lignes directrices pour la notification des EIG (*SUE Reporting Guidelines*), 2012 qui comprend une table de décision croisant la symptomatologie et le délai entre exposition et survenue des symptômes pour définir cinq degrés d'imputabilité : très vraisemblable, vraisemblable, possible, douteux, exclu.

- le formulaire de déclaration des effets indésirables graves (*Serious unexpected event - SUE*) est également normalisé s'agissant des notifications transmises par les industriels et distributeurs (*SUE A*), de l'information de la commission européenne après instruction des EIG déclarés (*SUE B*) ainsi que des formulaires à remplir à partir des déclarations des professionnels de santé ou particuliers (*SUE C*) et à transmettre au portail européen comme au fabricant du produit cosmétique.
- Les autres outils

[627] Au regard de l'importance de cet encadrement européen, le traitement des déclarations d'évènement indésirable ne nécessite plus de guides, fiches ou instructions précisant les procédures de travail déjà formalisées au sein des services.

[628] Un formulaire CERFA existe toujours pour recueillir les déclarations des professionnels de santé, des prestataires de service et des particuliers (les industriels et distributeurs devant utiliser un *SUE A*). Ce formulaire qui a été validé par la société savante de dermatologie en 2012 reste adapté aux besoins.

[629] Le suivi du traitement des déclarations de cosmétovigilance s'effectue à partir d'un fichier EXCEL enregistré sous le répertoire G/SURV de la direction de la surveillance mais accessible pour la DMTCOS. Ce fichier est ainsi partagé entre la cellule enregistrement qui y porte toutes les informations administratives et le pôle DMCOSM qui y fait figurer l'évaluation de l'imputabilité et les grandes étapes de traitement du dossier.

[630] L'archivage des dossiers clôturés est réalisé sous le répertoire G/SURV de la direction de la surveillance qui recueille les documents et échanges avec l'extérieur afférents au traitement des déclarations. Un dossier papier reprenant ces documents mais également des courriels internes à l'agence est par ailleurs archivé.

[631] Le service n'a pas engagé la constitution progressive d'une base de données bibliographique d'évènement indésirable par substance. Les substances qui sont suivies spécifiquement par la DMCOSM en termes de veille sont celles qui sont discutées en Comité européen permanent sur les cosmétiques (COMCOS), dans le cadre des avis du Comité scientifique de sécurité des consommateurs (CSSC ou *SCCS*). Les deux toxicologues enregistrent les évolutions des discussions et y joignent des informations externes (revues scientifiques) dans des fiches par substances sous Word. A ce jour, 26 de ces fiches ont ainsi été constituées.

[632] Dans son travail d'instruction, le pôle DMCOSM utilise comme références les bases européennes *CPNP*²¹⁴ où doivent être notifiés les produits cosmétiques commercialisés et CosIng où l'ensemble des substances utilisées dans les cosmétiques sont enregistrées.

1.2.1.2 Les procédures

- Le recueil des signalements

[633] Etablie en 2014, la procédure Q23EORG001-V01 précise l'intervention de la direction de la surveillance, au niveau de sa plate-forme de réception et d'orientation des signalements dont les compétences ont été transférées en 2017 à la cellule enregistrement du pôle pilotage (*cf. supra*).

²¹⁴ *Cosmetic product notification portal*, intranet non public de la commission européenne où le service peut accéder à un certain nombre d'informations sur les produits dont la formulation cadre, la présence d'agents CMR ou nanomatériaux, l'étiquetage original, la photocopie de l'emballage.

[634] La plate-forme réceptionne les déclarations d'évènement indésirables lui parvenant par courrier, par mél ou via le portail unique de déclaration. Les courriers libres n'utilisant pas la fiche de déclaration CERFA sont pris en charge.

[635] Le service effectue un contrôle restreint de la recevabilité de la déclaration, sur la base de la présence minimale des trois informations suivantes : identité du notifiant, nom du produit et description de l'effet indésirable même succincte (*cf.* dossier 2017-COS-007 Black Henna : « *cela a totalement détruit ma chevelure* »).

[636] Il est très rare de ne pas disposer de ces trois informations de base et dans cette hypothèse, le service prend contact avec le déclarant pour compléments, conformément à la procédure. En cas d'échec, la gestionnaire indique procéder quand même à l'enregistrement des données lacunaires en en avertissant la DMCOSM

[637] Les déclarations recevables sont enregistrées sur le fichier Excel de cosmétovigilance, avec affectation d'un numéro chronologique pour chaque dossier. Toutes les données disponibles dans la déclaration sont portées dans le fichier, qu'il s'agisse de données administratives ou de données plus médicales (confirmation médicale, diagnostic, évolution du patient, réalisation d'investigations complémentaires,..). Pour les déclarations sous CERFA, le caractère de gravité du cas est déduit des informations relatives aux conséquences de l'évènement indésirable : conformément au règlement européen, la mention d'arrêt de travail, d'intervention médicale urgente d'hospitalisation ou de séquelles emporte, sans marge d'interprétation, la mention de la gravité du cas.

[638] Les informations saisies dans le fichier Excel sont enregistrées à titre de propositions, qui doivent ensuite être validées par la DMCOSM, chargée de l'instruction du dossier.

[639] Parallèlement à cette saisie, la plate-forme enregistre la fiche ou le courrier de déclaration (éventuellement scannés si format papier) sous le répertoire G SURV/VIGIL2, ce qui entraîne automatiquement la production d'un accusé de réception type adressé au déclarant.

[640] Cette procédure qui est appliquée par la gestionnaire de la cellule d'enregistrement est en cours d'actualisation. Le projet de nouvelle version n'apporte pas de modification de fond à un travail matériel d'enregistrement, sans marge d'appréciation ou d'interprétation du dossier.

➤ L'évaluation des signalements

[641] Les signalements transmis par la direction de la surveillance sont instruits par l'évaluateur vigilances du pôle DMCOSM, sur la base de la procédure DMTCOS CV SOP01-V01 rédigée en 2014.

- Le classement des cas non validés ou non graves

[642] Les éléments enregistrés à la direction de la surveillance sont en général assez complets et nécessitent rarement un contact avec le déclarant pour compléter des données manquantes. Les données figurant au fichier sont principalement vérifiées sur deux points :

- la recevabilité des cas au titre de la cosmétovigilance fait l'objet d'une validation ; en 2017, la cellule enregistrement a saisi 250 déclarations de cosmétovigilance : 231 d'entre elles, soit 92 %, ont vu leur recevabilité validée par la DMCOSM, le solde correspondant à des déclarations hors cosmétovigilance, à des produits non cosmétiques ou à des doublons ;
- la proposition de cotation de la gravité de l'incident faite par la cellule enregistrement est également validée par la DMCOSM, à partir de la vérification de la présence au dossier des éléments requis par les guidances européennes, notamment arrêt de travail et/ou hospitalisation.

[643] Les incidents pour lesquels ces éléments requis ne sont pas déclarés sont classés comme non graves. Ce classement est automatique quels que soient la confirmation médicale, le contenu du diagnostic ou les souffrances alléguées. Ces évènements non graves, clôturés sans instruction, sont renseignés dans le tableau de suivi Excel à des fins statistiques, dans le cadre du bilan annuel d'activité. En cas de non-conformité flagrante détectée dans un cas non grave, le dossier peut être transmis au contrôle technico-réglementaire du pôle DMCOSM.

[644] Ce traitement simplifié des cas non graves concerne la majorité des signalements reçus avec, en 2017, 134 cas classés comme non graves pour 100 cas graves instruits par le pôle DMCOSM.

- le traitement des déclarations d'évènements indésirables graves

[645] Pour les cas classés comme graves, le service doit déterminer le degré d'imputabilité au produit de l'effet indésirable. Cette imputabilité doit être réalisée en conformité avec les lignes directrices européennes (*SUE Reporting guidelines*, 2012). Celles-ci comportent une table de décision croisant la symptomatologie, évocatrice ou non, et la longueur du délai entre exposition et survenue des symptômes. Cinq degrés d'imputabilité sont prévus : très vraisemblable, vraisemblable, possible, douteux, exclu.

[646] Les déclarations provenant des fabricants et distributeurs sous forme de SUE A comportent une proposition d'imputabilité que le service doit valider ou corriger. Pour les autres déclarations sous CERFA, le service doit déterminer le degré d'imputabilité à partir des éléments du dossier.

[647] Sur la base de l'examen des 52 cas graves reçus en 2017 et instruits en imputabilité au 28 mars 2018, l'activité du service porte très largement sur la confirmation des propositions d'imputabilité émanant des fabricants : ainsi 41 des dossiers émanaient des fabricants (79 %) avec une proposition d'imputabilité validée dans 88 % des cas ; pour les 11 autres dossiers (21 %) émanant pour l'essentiel des professionnels de santé, la DMCOSM a déterminé le degré d'imputabilité.

[648] Ce travail appelle les observations suivantes :

- la recherche d'imputabilité est réalisée en interne à DMCOSM sur la base des éléments réunis au dossier ; dans les quelques cas où elle s'écarte de la proposition d'imputabilité formulée par l'industriel, la DMCOSM se fonde sur une lecture ou interprétation différente des éléments du dossier ; dans des cas très graves mais présentés comme douteux, le service ne procède pas à des vérifications auprès d'intervenants susceptibles de mieux fonder son jugement sur l'imputabilité au produit²¹⁵ ;
- les investigations complémentaires spécifiques (test cutanés, de réexposition,..) dont le résultat positif conditionne une imputabilité très vraisemblable, sont réalisées à l'initiative du notifiant ; elles ne sont pas commandées par la DMCOSM pour trancher d'éventuels doutes quant à l'imputabilité ; présentes dans 3 déclarations en 2017, ces investigations ont généré les seuls dossiers de cas graves à avoir une imputabilité au produit très vraisemblable ;
- la faculté de recourir à un expert externe ou de demander une analyse de la composition du produits à la direction des contrôles est exceptionnellement mise en œuvre, environ une fois par an selon la DMCOSM : ce ne fut pas le cas en 2017 ;

²¹⁵ Pour COS-163, un généraliste a notifié un effet indésirable à la demande d'une de ses patiente en présentant comme douteuse l'imputabilité au produit de coloration ; contacté par le service, ce praticien s'est référé aux problèmes psychiques de sa patiente, tout en précisant qu'il n'avait pas traité le problème aigu lié à l'effet indésirable ; le service n'a pas pris contact auprès de l'équipe hospitalière qui avait fait état d'une « Réaction urticarienne majeure / Intervention médicale urgente / Mise en jeu du pronostic vital / Hospitalisation ».

- formellement, 7 des 52 dossiers sont classés en « inévaluable » ou « pas clairement attribuable », faute d'éléments suffisants au dossier ; il n'y a pas eu de demandes d'éléments complémentaires et les SUE B de ces 7 dossiers ont été transmis à la commission européenne.

[649] Après cette évaluation de l'imputabilité, le dossier peut être transmis sur le portail européen sous forme de SUE B. Le service ne sait pas très bien quelle utilisation la commission européenne fait de ces remontées, ce qui ne milite pas pour un approfondissement de l'instruction. Ainsi, engager des investigations complémentaires peut permettre de faire passer une imputabilité de « vraisemblable » à « très vraisemblable » mais l'impact pratique de cet effort d'approfondissement n'est pas identifié.

- les suites données aux déclarations

[650] Dans la grande majorité des cas, aucune suite n'est identifiée et le dossier est clôturé après transmission du SUE B sur le portail européen.

[651] En fonction de la gravité du cas et des éléments d'interrogations issus de la consultation des bases européennes CPNP et CosIng (emballage, étiquetage, composition, substances réglementées), des courriers auprès des fabricants permettent d'obtenir des précisions complémentaires avant clôture du dossier. Les réponses peuvent le cas échéant, justifier la transmission du dossier à l'évaluateur technico-réglementaire. Le service fait état d'une quinzaine de courriers de ce type par an, même si le fichier 2017 ne porte mention que de cinq de ces échanges.

[652] Dans les rares cas où le faible nombre de déclarations permet de détecter des redondances de dossiers du même type sur les deux dernières années, une demande d'explication peut être adressée au fabricant. En 2017, ce fut le cas pour une cire épilatoire dont les modalités de chauffage par micro-onde ont occasionné 7 déclarations de brûlures graves : les réponses du fabricant aux questions relatives à l'utilisation de la cire et à sa notice d'emploi pourraient conduire à un courrier le mettant en demeure de mieux informer les consommateurs quant aux précautions d'utilisation du produit.

[653] De façon exceptionnelle, la DMCOSM peut être confrontée à de nombreux dossiers du même type : ainsi, le service a pu recenser une quinzaine de cas graves liés à du méthylisothiazolinone. Un rapport a été transmis au COMCOS européen pour faire évoluer la réglementation sur cette substance.

[654] En tout état de cause, le service n'a pas été amené à prendre de décisions de police sanitaire sur les seules suites d'un signal de cosmétovigilance. C'est uniquement si le fabricant refuse de répondre à une demande d'explication ou s'il refuse de se mettre en conformité que la DMCOSM peut agir par une suspension d'activité ou un retrait de produit. Et depuis 2012, dans les quatre cas où des décisions de police sanitaire ont été prises en matière de cosmétiques du fait de l'activité de la DMCOSM, aucune situation de risques graves pour la santé humaine n'était en cause²¹⁶.

²¹⁶ Toutefois en 2016, 6 projets de DPS ont visé des produits utilisant un filtre solaire de dioxyde de titane (TiO₂) sous forme de nanomatériau, non conformes aux annexes du règlement européen listant les nanomatériaux autorisés et susceptibles de présenter un danger grave pour la santé humaine. Ces projets n'ont pas prospéré car le Comité européen de sécurité des consommateurs a finalement autorisé sous conditions le TiO₂ en nanomatériau, conditions que les industriels ont satisfaites.

1.2.2 Les éléments de contrôle interne

1.2.2.1 L'organisation des services

➤ L'encadrement des agents

[655] Les quatre agents de la DMCOSM couvrant l'activité sur les produits cosmétiques disposent d'une fiche de poste précisant leurs activités principales dans le domaine des DM et des cosmétiques. Comme pour le gestionnaire de la cellule enregistrement, il n'y a pas de quotité de travail dédiée aux cosmétiques.

[656] Au regard de la faiblesse des effectifs, il n'y a pas d'autocontrôle ni de contrôles mutuels formalisés.

[657] A la DMCOSM, le contrôle de supervision contemporain s'exerce dans le cadre d'une procédure formalisée en 2015, qui assure la traçabilité des courriers entrant et encadre tout projet de courrier à l'extérieur de la direction. Ce dispositif formalise sur un bordereau standard, le visa et les observations des responsables concernés.

[658] Au travers de la notification des SUE B sur le portail européen, toute la production de cosmétovigilance est ainsi encadrée. Lorsque la production émane d'un senior, le visa du chef de pôle est porté sur le parapheur ; lorsqu'elle émane d'un junior, ce visa est complété d'un visa sur toutes les pages du document, matérialisant le « tutorat » en vigueur pour les juniors.

➤ Le respect des procédures

[659] Dans le cadre d'une réglementation européenne qui précise largement les modalités de traitement à mettre en œuvre, les procédures existantes à l'ANSM apparaissent globalement bien appliquées, au vu des 19 dossiers examinés par la mission d'audit. Compte tenu des faibles moyens disponibles, l'application se fait cependant *a minima*, pour l'essentiel au vu des seules données déclaratives figurant au dossier.

[660] *Préconisation : Les procédures existantes pourraient être actualisées, notamment pour mieux refléter le rôle désormais très restreint de la cellule d'enregistrement de la direction de la surveillance (orientation, recevabilité, archivage). Elles pourraient également être complétées pour encadrer les critères conduisant l'évaluateur à engager les différents types d'investigation du service : consultation des bases de données, courrier demandant des précisions au fabricant, demande d'un contrôle de composition des produits ou d'une inspection de fabrication.*

➤ La tenue des dossiers et la traçabilité

[661] Au niveau de la cellule enregistrement, le dossier se résume à la fiche de déclaration et à l'accusé de réception, enregistrés et archivés dans le répertoire commun G SURV/Vigil2. Ce répertoire est ensuite enrichi par la DMCOSM à raison de son traitement du dossier.

[662] Pour des raisons d'accessibilité, de maniabilité et de lisibilité, la DMCOSM dispose également d'un dossier papier qui comporte les principales pièces des cas classés graves. Ces dossiers sont souvent succincts, sans éléments autres que la fiche de déclaration et le SUE B. Ils peuvent également comporter la consultation des bases CPNP et CosIng, en cas de doute quant à la conformité de la composition du produit au règlement communautaire ainsi que les demandes d'information complémentaire auprès du fabricant. En revanche, ils ne portent pas trace d'échanges internes au service (toxicologues) ou à l'agence (évaluateurs produits), ni de formalisation de la recherche d'imputabilité au produit.

[663] La tenue du fichier de suivi des déclarations apparaît perfectible. Au-delà de quelques erreurs mineures d'enregistrement²¹⁷, ce tableur comprend une multitude de rubriques qui pourtant ne permettent pas d'apprécier correctement les principales étapes de l'instruction du dossier, s'agissant notamment de l'imputabilité au produit, des échanges éventuels avec les industriels, de l'attente d'éléments complémentaires avant clôture.

[664] *Préconisation : Un développement limité de cet outil de suivi, par exemple par passage sous base Access, permettrait de sécuriser la saisie et d'annexer commentaires et pièces jointes afin de mieux documenter l'imputabilité, les relations avec les fabricants et l'état d'avancement du dossier.*

1.2.2.2 Les difficultés constatées

➤ Des délais d'enregistrement et de traitement trop longs

[665] A la cellule enregistrement de la direction de la surveillance, la saisie des déclarations se fait normalement en temps réel. Toutefois, l'analyse du fichier de suivi fait ressortir un délai moyen de 10 jours en 2017 entre réception et enregistrement. Ce délai résulte du non remplacement en cas d'absence, en 2016-2017, de la gestionnaire chargée des enregistrements.

[666] Depuis septembre 2017, un gestionnaire en charge d'activités de matério/pharmacovigilances est positionné pour assurer ces remplacements. Toutefois, la cosmétovigilance constituant une priorité seconde par rapport aux pharmaco/matério-vigilances, l'enregistrement en temps réel ne sera qu'approché.

[667] S'agissant des délais de traitement des déclarations de cas graves, le pôle DMCOSM a dû faire face aux conséquences du départ en juillet 2016 de son évaluateur cosmétovigilance, avec une vacance de poste perdurant jusqu'en novembre 2017. Plusieurs agents de la DMTCOS sont intervenus pour pallier tant bien que mal cette vacance, à travers des dépannages plus ou moins ponctuels.

[668] Il en est résulté sur 2017, des délais de traitement d'une longueur tout à fait anormale au regard notamment des prescriptions européennes. Reprises dans la procédure DMTCOS, celles-ci prévoient un délai de 20 jours entre la réception de l'incident grave et la transmission sur le portail européen d'un SUE B. Sur la base des mentions portées au tableau de suivi au 28/03/2018 :

- un seul cas grave reçu en 2017 avait pu être clos en 2017 ; l'instruction d'une cinquantaine de dossiers 2017 restait à ouvrir ;
- le délai moyen de traitement, après enregistrement, des 75 dossiers clos atteignait 307 jours (et 315 jours pour les seuls cas graves) ;
- le délai moyen séparant la réception de l'envoi à la commission de 48 cas graves, clos ou non, atteignait 263 jours.

[669] L'arrivée d'un nouvel évaluateur en novembre 2017, sa formation en janvier 2018 à la transmission des cas graves sur le portail européen ainsi que le renfort ponctuel d'un agent pour instruire une trentaine de cas graves 2017, devraient permettre de résorber ce retard.

- une faible réactivité

²¹⁷ Lacune ou incohérence de date, erreur sur le type de notifiant, imputabilité renseignée sur cas non grave.

[670] Contrairement au pôle de gestion du signal de la direction de la surveillance, la cellule enregistrement saisit au fil de l'eau les déclarations qui lui parviennent, sans examiner leur criticité pour fonder des priorités de traitement.

[671] Cette hiérarchisation en fonction de la criticité des cas ou des risques potentiels qu'ils révèlent n'est pas davantage mise en œuvre par la DMCOSM. Ainsi, pour résorber le retard de traitement des déclarations 2017, celles-ci ont été réparties en trois blocs purement chronologiques. Les premiers dossiers ont été pris en charge par l'évaluateur nouvellement arrivé (de COS-15 à 107), les derniers ont été traités par un agent venu en renfort ponctuel (de COS-163 à 233) alors que ceux reçus de mai à août 2017 (de COS-107 à 163) devraient être traités au cours du 2ème trimestre 2018 : cette cinquantaine de déclarations non encore traitées comportent, au simple vu des premières données enregistrées sur le fichier par la cellule enregistrement, quelques cas potentiellement plus critiques au vu de l'âge de la victime (bébé de 15 mois admis aux urgences), de la durée de l'hospitalisation (3 jours) ou de la longueur de l'arrêt de travail (7 jours).

[672] Au-delà de ce caractère indiscriminé, le traitement des déclarations peut être suspendu pendant plusieurs mois, dans l'attente des compléments promis par le notifiant ou demandés par le service. Cette mise en attente peut concerner des cas pour lesquels des allégations graves sont avancées par le notifiant²¹⁸.

2 EN DEPIT DE L'INTERVENTION COMPLEMENTAIRE DE LA DGCCRF, LE NIVEAU DE CETTE ACTIVITE APPARAIT INSUFFISANT POUR REpondre AUX ENJEUX SANITAIRES

2.1 L'intervention complémentaire de la DGCCRF

[673] La DGCCRF intervient sur tous les champs de la consommation (produits alimentaires et non-alimentaires, services), à tous les stades de l'activité économique (production, importation, distribution) et quelle que soit la forme de commerce ou de la prestation de service. Autorité de contrôle, elle agit en faveur du respect des règles de la concurrence (20 % de son activité), de la protection économique des consommateurs (30 à 40 %) et de la sécurité et de la conformité des produits et des services (40 à 50 %).

[674] La DGCCRF est ainsi investie d'un rôle de surveillance du marché des produits cosmétiques. Elle est également partie prenante, aux côtés de l'ANSM, du système national de cosmétovigilance selon l'article R 5131-8 du code de la santé publique.

²¹⁸ Ainsi de COS-189 notifié le 07/09/2017 par un consommateur au sujet d'une coloration pour cheveux qui aurait provoqué un « *important œdème du visage qui aurait pu mener jusqu'à un œdème de Quincke* » ; l'imputation au produit est jugée vraisemblable par DMCOSM mais le dossier restait en cours fin mars 2018, « *en attente de compléments par le salon de coiffure* ».

De même pour COS-198 déclaré le 26/09/2017 par une infirmière résidant à Toulouse, alléguant avoir été victime d'un choc anaphylactique à cause d'un rouge à lèvres acheté sur internet, qu'elle a transmis au laboratoire de son hôpital pour contrôle d'une éventuelle présence de métaux lourds ou de cyanure. Début novembre, une demande DMCOSM de communication des résultats d'analyse reste infructueuse : ce n'est que quatre mois plus tard, que de nouvelles tentatives également infructueuses auprès de l'infirmière notifiante devenue injoignable, conduisent le service à envisager des suites possibles envers le site internet de commercialisation du rouge à lèvres.

2.1.1 Les modalités d'intervention.

2.1.1.1 Les compétences reconnues à la DGCCRF

[675] Les attributions conférées par le règlement européen n°1223/2009 à l'autorité compétente de l'Etat membre, sont déclinées entre l'ANSM et la DGCCRF à l'article L5131-3 du code de la santé publique :

Tableau 35 : Désignation de l'autorité compétente visée au règlement n° 1223/2009

ANSM autorité compétente	DGCCRF autorité compétente
Art 6 §5 : information et coopération des distributeurs avec les autorités compétentes et réponse aux demandes d'information	
Art 11 §3 : accès de l'autorité compétente au dossier d'information de la personne responsable	
Art 13 §5 : accès des autorités compétentes aux informations déposées par la personne responsable à la commission européenne	
Art 23 : communication à l'autorité compétente des EIG par la personne responsable et le distributeur	seulement §5 : utilisation des informations communiquées pour surveillance, analyse, évaluation, et information des consommateurs
Art 24 : demande d'information de l'autorité compétente sur des substances entrant dans la composition des produits cosmétiques de la personne responsable	
Art 25 et 26 : exigences des autorités compétentes de la correction des non-conformités des produits par la personne responsable et le distributeur	
Art 27 : mesures provisoire de sauvegarde de l'autorité compétente en cas de risque grave pour la santé humaine	
Art 28 à 30 : coopération administrative entre autorités compétentes nationales et européennes	

Source : Mission d'audit

[676] Au regard de ce règlement européen, ANSM et DGCCRF ont les mêmes compétences à deux exceptions notables près où l'ANSM est seule compétente : la réception des EIG et l'édition de mesures de sauvegarde en cas de risque grave pour la santé humaine.

2.1.1.2 Le protocole ANSM/DGCCRF

[677] Conformément au règlement européen qui promeut la coopération administrative entre les autorités compétentes des Etats membres, l'ANSM et la DGCCRF ont formalisé début 2015, un protocole de coopération d'une durée de trois ans, renouvelable par tacite reconduction. Ce protocole ne vise pas seulement les produits cosmétiques mais également les dispositifs médicaux, les produits de tatouage ainsi que les huiles essentielles et les plantes médicinales. Il prend la suite des conventions liant l'AFSSAPS et la DGCCRF

[678] Aux côtés des dispositions sur la coordination et coopération, sur les activités d'inspection, enquête et contrôle sur site ainsi que sur les analyses et essais en laboratoire, ce protocole s'efforce de préciser les modalités d'intervention des deux autorités compétentes en matière de cosmétovigilance :

- La consultation de l'ANSM pour les questions de qualification des produits cosmétiques ;
- La réalisation par l'ANSM d'une veille et d'expertises approfondies sur les nouvelles données toxicologiques relatives à des substances susceptibles d'être utilisées en cosmétologie ;
- La communication à l'ANSM des EIG reçus par la DGCCRF mais avec la possibilité de prise en charge par la DGCCRF des interventions au titre de ces EIG ;

- Le traitement des déclarations d'évènements indésirables, graves ou non, par l'autorité informée des faits avec possibilité de solliciter l'autre autorité compétente pour intervenir dans les plus brefs délais auprès des professionnels concernés ;
- Dans le cadre de la procédure européenne d'alerte RAPEX, la centralisation par la DGCCRF des notifications à la commission européenne des mesures exigées des personnes responsables en cas de risques graves pour la santé humaine.

2.1.2 L'impact de l'action de la DGCCRF

2.1.2.1 Des capacités de surveillance significatives

- sur la surveillance du marché

[679] La plus grande partie de la surveillance du marché fonctionne sur la base d'un programme national d'enquêtes (PNE) qui comprend depuis 2014, un plan annuel de contrôle des cosmétiques, avec deux ou trois volets spécifiques chaque année (allégations trompeuses, présence de nanomatériaux ou de certaines substances interdites ou récemment réglementées....).

[680] Même si avec quelque 28 ETP, la surveillance des produits cosmétiques ne représente guère plus de 1 % des effectifs et des contrôles de la DGCCRF²¹⁹, cette activité n'en est pas moins significative et de surcroît en progression avec 5082 opérations de contrôle en 2016 (+ 33 % par rapport à 2014)²²⁰.

[681] Ces contrôles se concentrent sur le respect des obligations déclaratives et des règles d'étiquetage, sur la conformité des allégations et de la composition du produit ainsi que sur le suivi des bonnes pratiques de fabrication et des restrictions à l'expérimentation animale.

[682] Les 5082 opérations de contrôles réalisés en 2016 ont fait ressortir des anomalies dans 22 % des cas. Dans la plupart des cas (70 %), ces anomalies concernaient les obligations déclaratives ou les règles d'étiquetage et dans 12 % des cas, il s'agissait d'allégations trompeuses ; mais dans 6 % des cas, la conformité de la composition était en cause (règles de composition, microbiologie, substances interdites).

[683] Plus particulièrement, les 683 prélèvements de produits pour une analyse par le service commun des laboratoires (SCL)²²¹ ont fait ressortir une centaine de produits non conformes et dangereux : présence d'allergènes odoriférants au-dessus des seuils déclaratifs dans la majorité des cas mais également traces de métaux lourds tels que le baryum, le zirconium, le plomb ou le nickel (produits à base d'argile), dépassement des seuils réglementaires pour les filtres solaires chimiques autorisés, présence de conservateurs parabènes interdits et d'isothiazolinone.

[684] Au-delà des suites dites pédagogiques (avertissements ou injonctions), 79 procès-verbaux ont été dressés et 51 dossiers contentieux pénaux ont été engagés. Par ailleurs, 7 arrêtés préfectoraux de rappel, retrait ou suspension ainsi que 16 saisies ont visé des produits non conformes ou

²¹⁹ Soit 28 ETP sur 2700 agents ; également, 5082 opérations de contrôle sur un total de 551 000 vérifications ; 1527 établissements visités (dont ¼ de fabricants) sur un total de 115 000 visites ; 683 prélèvements pour laboratoires sur un total de 315 000 analyses du SCL.

²²⁰ Egalement, 1527 établissements visités (+25 %), 7986 produits contrôlés (+60 %) et 683 analyses en laboratoire (+7%)

²²¹ Créé en 2017, le SCL se compose d'un réseau de 11 laboratoires, communs à la DGCCRF et à la Direction générale des douanes et droits indirects (DGDDI), spécialisés dans la recherche et la détection de contaminants, l'analyse de la composition des produits, etc. En 2017, il a rendu 315 000 résultats d'analyses pour la DGCCRF.

comportant des substances interdites (formaldéhyde, hydroquinone, mercure, conservateurs interdits).

➤ en matière de cosmétovigilance

[685] A l'ANSM, la cosmétovigilance recouvre le recueil et le traitement des signalements d'effets indésirables qui sont portés à sa connaissance par les personnes responsables, les professionnels de santé ainsi que les utilisateurs finals. L'intervention de la DGCCRF est habituellement déclenchée plus en amont au stade de l'alerte, c'est-à-dire dès la détection d'un risque, que celui-ci ait déclenché un effet indésirable ou non. Ces alertes peuvent être d'origine interne ou externe à la DGCCRF.

[686] Au plan européen, la DGCCRF est l'autorité compétente chargée de recevoir et transmettre les notifications à la commission européenne dans le cadre des procédures d'alerte RASSF (produits alimentaires) et RAPEX (produits non alimentaires). A cette fin, elle dispose d'une unité d'alerte dédiée qui assure l'interface avec ces deux réseaux d'alertes européens.

[687] En 2017, le réseau RAPEX a enregistré 2201 alertes dont 91 au titre des produits cosmétiques conformément au règlement européen²²². La moitié de ces 91 notifications émanait d'Allemagne (21), de Finlande (12) et de France (11), les 11 notifications françaises ayant toutes pour origine la DGCCRF.

[688] Dans son activité nationale, la DGCCRF a traité 27 alertes portant sur des produits cosmétiques et provenant :

- de 13 fiches d'indice de danger rédigées à la suite de rapports d'analyses ou d'essais suite à une enquête ou suite à un constat visuel d'un enquêteur (ex. présence d'une substance interdite dans un produit) ;
- de 9 notifications RAPEX émanant d'un autre Etat membre ;
- de 4 fiches de signalement rédigées à partir d'un signalement d'un opérateur français ou étranger ;
- et d'une fiche de veille, ce type de fiche retraçant les plaintes des consommateurs, les données émises par d'autres administrations, d'autres autorités de surveillance du marché étrangère, ainsi que les données publiées par les médias.

[689] Ces alertes ont donné lieu à 45 visites, 6 avertissements, 3 injonctions et 11 arrêtés de police administrative.

2.1.2.2 Une coopération d'ampleur limitée avec l'ANSM

➤ une coordination et des échanges en matière d'inspection

[690] Le protocole signé entre l'ANSM et la DGCCRF ouvrait des possibilités d'échanges et de coopération qui ne se sont jusqu'à présent concrétisées qu'en matière d'inspection.

[691] La direction de l'inspection de l'ANSM maintient depuis 2013 une activité significative de contrôle des bonnes pratiques de fabrication en matière de cosmétiques, sur la base d'une programmation annuelle comportant un volet thématique (cosmétiques personnalisables « à façon »

²²² « En cas de risque graves pour la santé humaine, lorsque l'autorité compétente considère que la non-conformité n'est pas limitée au territoire de l'Etat-membre où le produit cosmétique est mis à disposition sur le marché, elle informe la Commission et les autorités des autres Etats membres des mesures qu'elle a exigées de la part des personnes responsables » (art 25-4 règlement CE n°1223/2009)

en 2017, produits professionnels en 2018). Trois de ses 70 inspecteurs sont affectés à cette activité et ont réalisé 27 inspections en 2017 (4 % des inspections), qui se sont soldées par 9 injonctions.

[692] Cette activité de l'ANSM fournit matière à une coopération avec la DGCCRF. Celle-ci consiste principalement en une coordination des programmes annuels d'inspection et des échanges d'informations sur les résultats d'enquêtes. S'il n'y a pas eu à ce jour d'enquête commune, les équipes d'inspecteurs de l'ANSM intègre une à deux fois par an un enquêteur DGCCRF pour qu'il se forme au contrôle des bonnes pratiques de fabrication²²³.

[693] En revanche, il n'y a plus de coopération en matière d'analyses de laboratoire²²⁴. La direction des contrôles de l'ANSM n'a plus de programme de surveillance du marché des cosmétiques et n'a quasiment plus d'activité autre que les quelques travaux que lui demande la direction de l'inspection dans le cadre de ses contrôles de sites de fabrication de produits cosmétiques²²⁵. Le SCL, confronté à de trop longs délais de retour, s'est équipé, a développé ses compétences et ne sollicite plus l'ANSM.

➤ Des échanges limités concernant les alertes et signalements

[694] S'agissant du système européen d'alerte RAPEX, les 11 notifications produites sur les cosmétiques par la France en 2017 provenaient toutes de la DGCCRF : aucune n'avait pour origine l'ANSM. L'ANSM peut consulter directement les alertes RAPEX, notifiées par la France et par les Etats membres : cette faculté a peu d'impact même si l'une des cinq mises en demeure technico-réglementaires engagées en 2017 par la DMCOSM avait pour origine RAPEX (allégations thérapeutiques indues).

[695] S'agissant des 27 alertes reçues en 2017 par la DGCCRF, toutes ont été traitées par cette direction, aucun cas n'ayant été adressé à l'ANSM pour prise en charge ou expertise. Un signalement a été transmis pour information à l'ANSM (deux signalements en 2016). Par ailleurs, en 2016, l'ANSM avait transmis trois signalements à la DGCCRF pour attribution²²⁶.

[696] Compte tenu de la faiblesse des moyens de la DMCOSM et de sa difficulté à intégrer des sollicitations externes dans son plan de charge, les relations avec la DGCCRF peuvent être qualifiées de ponctuelles :

- elles se limitent à 2 ou 3 sollicitations par an sur les problèmes de qualification des produits ;
- les transmissions d'évènement indésirable sont encore plus rares car la DGCCRF traite directement ces évènements, sauf en cas de forte dimension toxicologique ;
- le recours à l'expertise de l'ANSM s'est raréfié, faute de production de réponses exploitables dans des délais raisonnables²²⁷ ;

²²³ Mené par l'inspection de l'ANSM depuis 2013 et l'application des BPF au secteur cosmétiques, ce contrôle est proche des contrôles annuels de première mise sur le marché (CPMM) menés par la DGCCRF (en 2017, 646 CPMM en secteur non alimentaire dont 113 en secteur cosmétique).

²²⁴ La DGCCRF a toutefois sollicité l'ANSM pour un projet de vérification en 2018 de la pertinence des méthodes utilisées par un grand laboratoire indépendant pour déterminer les facteurs de protection solaire.

²²⁵ En 2017, seules 6 des 4486 analyses réalisées par la direction des contrôles portaient sur des produits cosmétiques ; les moyens affectés à l'activité cosmétiques ne sont pas identifiables ; à titre indicatif, une recherche par mots-clés sur les 1017 documents qualité de la Ctrol, fait ressortir 7 documents spécifiques aux cosmétiques (dont 2 datant de plus de 5 ans).

²²⁶ Crème pour bébés avec suspicion de fragments de métaux, produits d'éclaircissement dentaires avec 6% de peroxyde d'hydrogène, lingettes bébés comportant des moisissures.

²²⁷ Compte rendu de la réunion de suivi du protocole ANSM/DGCCRF du 9 novembre 2016 : « La DGCCRF rappelle qu'il peut lui arriver dans le cadre de ses enquêtes, de faire appel aux compétences d'évaluation de l'ANSM pour expertiser notamment la dangerosité ou la toxicité de certains produits. La DGCCRF ne possède pas en effet ces compétences. Or, certaines demandes

- le travail modeste de veille et d'études à la DMCOSM est largement ignoré de la DGCCRF qui se tourne vers l'ANSES pour une expertise sur les substances, les nanomatériaux ou les perturbateurs endocriniens.

[697] Si le protocole de coopération a permis des contacts plus directs, il n'a guère permis de progresser en matière de gestion des effets indésirables. Administration de gestion du risque et non pas d'évaluation du risque, la DGCCRF n'a pas de compétences en évaluation scientifique. Pour tout ce qui le nécessite, elle doit s'appuyer sur l'ANSES d'abord, puis sur l'ANSM dont les effectifs sont trop réduits.

2.2 Un niveau d'activité insuffisant au regard des enjeux

2.2.1 Une activité marginale face à des enjeux importants

[698] Du fait de la faiblesse de son dispositif de cosmétovigilance, l'ANSM ne répond qu'imparfaitement aux enjeux de surveillance du marché français des cosmétiques.

2.2.1.1 Une approche réactive et non pas proactive des signalements

[699] L'ANSM partage l'approche réactive issue de la lettre des guidances européennes, en considérant que « *la cosmétovigilance consiste en la collecte, l'évaluation et la gestion de notifications spontanées d'événements indésirables* » (Lignes directrices pour la notification des EIG).

[700] En précisant dans ses bilans annuels que « *le faible nombre de déclarations par rapport au nombre de produits cosmétiques utilisés en France indique vraisemblablement une sous-déclaration des incidents* » la DMTCOS traite depuis 2012, environ 200 déclarations par an, dont la moitié de cas graves.

[701] La création du portail unique de déclaration n'a pas fait évoluer sensiblement la situation, même si sa mise en place coïncide avec une légère augmentation du nombre de déclarations. Parmi celles-ci, la part des consommateurs progresse de 15 à 25 %, l'essentiel des déclarations et la quasi-totalité des cas graves provenant toujours des personnes responsables et des professionnels de santé :

Tableau 36 : Evolution des déclarations d'évènement indésirable

	2015	2016	2017
Déclarations enregistrées	215	212	250
Déclarations validées	179	177	234
Evènements indésirables graves	87	103	100

Source : ANSM, bilan cosmétovigilance 2015 et 2016 ; fichier de suivi Excel pour 2017

[702] Plusieurs explications à cette faible déclaration peuvent être avancées :

malgré plusieurs relances n'ont pas été honorées, ou les réponses de l'Agence ont été très tardives. La DGCCRF précise que ses demandes sont faites dans le cadre d'enquête judiciaire en cours, où les produits litigieux sont généralement consignés ou saisis. Un retour de l'ANSM dans des délais raisonnables est donc primordial. L'ANSM indique que ses ressources internes sont extrêmement contraintes sur ce type d'expertises ».

- les incidents sont dans la plupart des cas, peu graves et relèvent souvent d'allergies ; ils sont rarement clairement imputables à un des nombreux produits cosmétiques que les patients utilisent quotidiennement ;
- les centres hospitaliers qui déclarent beaucoup en vigilance, sont peu concernés par les incidents cosmétiques ; en première ligne, les généralistes et dermatologues libéraux sont rebutés par des déclarations administratives, sauf cas graves,
- les patients connaissent peu l'ANSM et portent davantage leurs réclamations vers les fabricants.

[703] L'ANSM ne dispense pas d'information grand public sur son dispositif de cosmétovigilance (plaquette de présentation, présence dans les salons, etc.). Depuis 2011, le site de l'AFSSAPS puis de l'ANSM n'a pas publié de bilan annuel des effets indésirables déclarés des cosmétiques comme le prévoient les guidances européennes²²⁸ ; la seule information notable a été publiée à l'initiative de la direction de l'inspection (synthèse de la campagne d'inspection des fabricants réalisée de 2010 à 2015).

[704] Dans l'attente de la reprise prochaine de la publication de bilans annuels, l'information n'a été dispensée qu'auprès des sociétés savantes (dermatologues). La préoccupation de l'Agence n'est pas de susciter des milliers de déclarations auxquels ses faibles moyens ne permettraient pas de faire face, mais de traiter des incidents graves. Au vu des quelques données dont dispose l'ANSM, ces cas remontent peu des consommateurs : en 2017, seuls 4 des 100 cas qui ont été qualifiés de graves provenaient de déclaration de consommateurs.

[705] Il n'en demeure pas moins que le faible niveau actuel de déclarations réduit *ipso facto* la capacité de l'ANSM à promouvoir des actions de maîtrise des risques liés à l'utilisation de produits cosmétiques : l'agence ne dispose pas de la masse critique de signalements lui permettant de dépasser la gestion de cas individuels peu significatifs pour détecter des atypies ou redondances ou tendances justifiant de recommandations ou d'actions spécifiques sur des produits, substances ou techniques cosmétiques.

[706] Cette faiblesse des signalements et de la détection n'est pas contrebalancée par une activité interne ou externe significative en matière d'études épidémiologiques ou d'expertise sur les substances. Après 2012, le sujet cosmétique n'a pas été retenu dans les appels à projets financés par l'agence et, du fait de la faiblesse des évaluations que l'ANSM est censée faire, les besoins ne sont pas couverts, y compris sur les perturbateurs endocriniens alors même qu'il y a un plan gouvernemental.

2.2.1.2 Des enjeux majeurs

[707] Les enjeux d'une surveillance active du marché des cosmétiques, appuyée sur un dispositif efficace de cosmétovigilance sont multiples.

➤ les enjeux économiques et européens

[708] Ces enjeux tiennent à l'importance économique du secteur des cosmétiques. Leader mondial, la France s'intègre dans une Union européenne qui conserve un poids dominant en matière

²²⁸ Lignes directrices pour la notification des EIG : « Les autorités compétentes peuvent publier, en particulier sur leurs sites internet respectifs, des bulletins périodiques consacrés à des données découlant de la surveillance des produits cosmétiques postérieure à la mise sur le marché.

.../... La communication des risques constitue une étape importante de la gestion des risques; c'est également un moyen de minimiser. Les utilisateurs finaux et les professionnels des soins de santé doivent disposer, sur les risques liés aux produits cosmétiques et à d'autres facteurs, des informations précises et communiquées de manière efficace ».

de cosmétiques (77 Mds€), devant les Etats-Unis (62 Mds€) et la Chine (41 Mds€). Le développement des parts de marché, françaises comme européennes, suppose un haut niveau de confiance des consommateurs dans la qualité des produits, confiance qui doit se fonder sur des dispositifs fiables et efficace de vigilance et de contrôle.

[709] Les enjeux concernent également le maintien de la position dominante qu'occupe la France en Europe, avec l'Allemagne. Ayant largement inspiré une réglementation communautaire assez précise et opérationnelle, la France bénéficie d'une audience particulière auprès de la commission et des autres Etats-membres, même si elle n'est pas toujours entendue (filtre solaire nano PHMB ou phénoxyéthanol, par exemple).

[710] Il convient de souligner que le règlement CE n°1223/2009 relatif aux produits cosmétiques, applicable depuis le 11 juillet 2013, prévoit un renforcement du contrôle du marché par les Etats membres de l'Union européenne :

- la DGCCRF s'est organisée pour développer une activité significative sur le secteur des cosmétiques, avec un premier plan de contrôle annuel dédié dès 2014 ;
- la direction de l'inspection de l'ANSM s'est également attachée depuis 2013, à engager un contrôle des bonnes pratiques de fabrication désormais applicables aux cosmétiques ;
- en revanche, l'attrition du dispositif de cosmétovigilance et d'expertise de l'ANSM fragilise la place de la France dans les instances européennes : Comité permanent pour les produits cosmétiques (COMCOS) et Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC ou *SCCS*)

➤ les enjeux de sécurité sanitaire

[711] Ces enjeux sont considérés comme faibles par l'ANSM, du moins au niveau de ses deux directions chargées de la surveillance comme des produits cosmétiques. Menée en 2016, leur analyse des risques auxquelles elles doivent faire face, n'a pas positionné les produits cosmétiques parmi les risques prioritaires.

[712] Les risques sanitaires présentés par les cosmétiques peuvent paraître effectivement réduits en ce sens qu'ils tiennent à une exposition de faible intensité à des substances toxiques et conduisent rarement à des incidents réunissant les conditions de gravité recherchées, à savoir immédiateté et criticité. Il s'agit davantage de risques à long terme plus difficiles à identifier et imputer, résultant d'une exposition prolongée et massive de la population à des produits de faible toxicité immédiate.

[713] La quasi-totalité des cas graves traités par l'ANSM relèvent de simples manifestations allergiques immédiates ou retardées (respectivement 48 % et 46 % des cas graves 2016). Toutefois, chaque année, l'ANSM est confrontée à 4 ou 5 cas graves caractérisés par un risque vital immédiat : choc anaphylactique de stade 2 ou 3 avec malaises, œdèmes de Quincke et/ou des urticaires généralisés, difficultés respiratoires avec gonflement de la bouche et de la gorge.

[714] Au-delà et à la différence d'un secteur pharmaceutique très concentré, il faut souligner que le secteur des cosmétiques se caractérise par la coexistence de très grands groupes avec une pléiade de petites voire très petites structures de production, importation et distribution, peu au fait des exigences européennes de sécurité du consommateur. Cette situation représente une zone de risque, identifiée par la DGCCRF mais également par l'inspection de l'ANSM.

[715] Comme le fait ressortir le bilan du plan de contrôle 2016 de la DGCCRF à travers un taux d'anomalies de 22 % et une augmentation des suites correctives et répressives, il y a une méconnaissance par divers opérateurs intervenant dans ce secteur de l'étendue et de la rigueur des obligations qui leur incombent. Préjudiciables aux consommateurs, les manquements constatés

peuvent présenter un risque direct pour la santé dès lors qu'ils concernent le non-respect des règles de composition ou la présence de substances interdites²²⁹. La DGCCRF a décidé de maintenir la pression de contrôle dans ce secteur, en privilégiant désormais les suites correctives et contentieuses.

[716] La direction de l'inspection de l'ANSM parvient aux mêmes conclusions quant aux risques attachés aux pratiques de fabrication dans ce secteur. Sa campagne d'inspection des fabricants réalisée de 2010 à 2015 avait conduit à cibler 16 inspections sur place : 12 d'entre elles avaient fait le constat d'écarts nombreux et de criticité élevée. En 2017, les 27 inspections diligentées sur le secteur des cosmétiques personnalisables se sont soldées par la rédaction de 9 injonctions. Là encore, ce taux élevé de suites amène l'inspection à maintenir son effort de contrôle sur un secteur caractérisé par un niveau important de risque.

2.2.2 L'éventualité d'un adossement de la cosmétovigilance sur l'ANSES

2.2.2.1 L'échec en 2014 du transfert à l'ANSES des compétences en cosmétiques

- un transfert global des activités et des moyens de surveillance

[717] Déjà envisagé en 2011, ce projet prévoyait le transfert de l'ANSM à l'ANSES, de l'ensemble des missions relatives aux produits cosmétiques et aux produits de tatouage (évaluation, vigilance, inspection, contrôle), ainsi que des pouvoirs de police sanitaire afférents. Ce transfert devait être total pour éviter la dispersion de ces missions dans différentes institutions, qui entraînerait une perte de visibilité et d'efficacité pour la surveillance du marché et la sécurité sanitaire des produits cosmétiques et des produits de tatouage.

[718] Cette vision en faveur d'un transfert total de compétences était partagée par l'ANSES, sur la base de l'apport d'une dizaine de postes en provenance de l'ANSM.

- l'opportunité d'un tel transfert

[719] L'ANSM assure la sécurité des produits de santé destinés aux patients et nécessitant une évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'utilisation de ces produits. Les produits cosmétiques ne sont pas des produits de santé et ne peuvent faire l'objet d'une telle approche puisque la réglementation prévoit qu'ils ne doivent présenter que des bénéfices afin de ne pas nuire à la santé des consommateurs : la surveillance des cosmétiques concerne essentiellement l'évaluation des risques (et non l'évaluation du bénéfice/risque).

[720] Pour l'agence, il n'est donc pas logique qu'elle gère ces produits cosmétiques, même si elle réunit des compétences en termes de vigilance sanitaire, d'évaluation scientifique ou de qualification réglementaire des produits. En regard, l'ANSES qui développe son activité sur des produits de consommation incluant des vigilances (toxicovigilance, nutrivigilance), dispose des moyens nécessaires pour une expertise toxicologique de bon niveau. Or la toxicologie est le cœur du travail d'évaluation des produits cosmétiques et de la cosmétovigilance. Pour le reste, la réglementation européenne est assez précise et le travail consiste, en coordination avec la DGCCRF, à vérifier la conformité technico-réglementaire des produits et de la mise en œuvre de bonnes pratiques de fabrication.

²²⁹ Sur les quelque 500 établissements de fabricants ou d'importateurs visités en 2016, ces non-conformités ont été constatées dans une trentaine d'établissements.

[721] Par ailleurs, dans une agence sanitaire comme l'ANSM il y a un risque élevé que les produits cosmétiques soient mis en priorité secondaire, surtout dans un contexte de réduction d'effectifs. Or ces produits cosmétiques présentent des risques qui méritent une attention et des moyens que l'ANSM n'est pas en mesure de leur accorder : à l'agence, il n'est possible que de travailler sur un mode purement réactif sur la base d'un niveau sous-déclaré d'évènements graves.

➤ l'échec du projet de transfert

[722] En lui-même, le transfert de compétence n'était pas une panacée dès lors que la question centrale est celle des moyens accordés à la surveillance du marché français des cosmétiques. Or l'ANSES pas plus que l'ANSM, n'est exempte de tensions croissantes sur ses effectifs ni d'arbitrages difficiles quant à ses priorités d'actions.

[723] Par ailleurs, le projet de transfert total des compétences ANSM à l'ANSES contrariait la conception défendue notamment à la DGCCRF, d'agences d'évaluation dédiées au travail d'expertise, sans confusion avec des tâches d'inspection ou de contrôle.

[724] Enfin, le projet rencontrait l'opposition des industriels du secteur cosmétiques, soucieux de conforter leur image auprès de leurs clients en préservant le « label sanitaire » conféré à leur production de par la surveillance exercée par l'ANSM. Accessoirement, la faiblesse des moyens accordés par l'ANSM à cette surveillance constituait le gage d'investigations et contrôles d'ampleur limitée à l'encontre des fabricants et importateurs de produits cosmétiques.

2.2.2.2 L'hypothèse d'un rapprochement avec l'ANSES sur la cosmétovigilance

➤ L'impasse actuelle

[725] La cosmétovigilance est une activité que l'ANSM ne souhaite plus exercer, car positionnée aux marges de son cœur de métier (évaluation bénéfices/risques). L'échec du transfert de cette compétence à l'ANSES a conduit au maintien d'une activité minimale, résiduelle à la direction de la surveillance et concentrée à la DMTCOS :

- il s'agit pour l'essentiel de la réponse à des signalements de cas individuels dont la gravité conduit à l'information de la commission européenne ;
- la faiblesse du nombre de signalements, l'absence de recul suffisant ne permettent pas, sauf redondances manifestes, d'engager des réponses d'ensemble qui, au demeurant supposeraient des moyens que l'ANSM ne réunit pas sur une activité non prioritaire.

[726] Cette situation ne permet pas d'assurer la maîtrise du risque sanitaire que présentent des produits cosmétiques massivement utilisés par la population.

➤ Le rapprochement avec l'ANSES

[727] Le transfert des compétences cosmétovigilance n'étant plus à l'ordre du jour, la direction de la surveillance et la DMTCOS ont engagé une réflexion commune pour proposer un redéploiement du positionnement de l'ANSM en cosmétovigilance.

[728] Il s'agirait moins pour l'agence de se cantonner au traitement de quelques signaux individuels et peu significatifs que d'agir à partir de signalements d'ensemble portant sur des substances ou techniques cosmétiques ou bien de signaux faibles faisant ressortir des risques liés à une exposition de long terme.

[729] Dans cette perspective, une collaboration est envisagée avec l'ANSES qui, depuis 2016, coordonne les activités de vigilances des centres anti-poison. En 2017, ces centres ont pris en charge

195 913 personnes exposées dont 10 500 cas d'exposition à un produit cosmétique ou d'hygiène corporelle²³⁰ : une détection automatisée de signaux sur ces cas enregistrés sous SICAP, permettraient de faire sortir des occurrences que l'ANSM pourrait confirmer ou non, afin d'agir sur des signaux potentiels d'ensemble, si nécessaire par des décisions de police sanitaire.

[730] *Préconisation : Cette coopération avec l'ANSES renforcerait l'efficacité des activités de la DMTCOS et mobiliserait la direction de la surveillance sur la construction des méthodes de détection et d'analyse des signaux. Elle permettrait de construire une coopération faisant concrètement évoluer l'entre-deux actuel, sans préempter un choix ultérieur entre maintien de la cosmétovigilance à l'ANSM ou transfert à l'ANSES.*

Cette hypothèse suppose toutefois un minimum de moyens, actuellement non réunis. Elle devrait également être confortée par le développement d'études épidémiologique mesurant l'impact des expositions sur le long terme, afin que la mission de cosmétovigilance de l'ANSM puisse contribuer efficacement à la maîtrise des risques sanitaires.

²³⁰ Le Système d'information des centres anti-poison (SICAP) comporte en janvier 2018, un stock d'environ 2,9 millions de cas d'exposition ; *source* : compte-rendu du Comité stratégique des vigilances des Centres antipoison du 23 janvier 2018, tenu en présence notamment de la DGS et de l'ANSM.

ANNEXE 9 : LA PHARMACO- EPIDEMIOLOGIE

ANNEXE 9 : LA PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE.....	213
1 RAPPEL DU CONTEXTE ET DES OBJECTIFS DE L'AUDIT DU RISQUE RELATIF A L'ACTIVITE DE PHARMACO EPIDEMIOLOGIE.....	215
2 L'ORGANISATION DE L'ANSM EN MATIERE D'EPIDEMIOLOGIE	216
2.1 Le pôle « épidémiologie des produits de santé » (EPIDEMIO) de la DSSE.....	216
2.2 Le pôle Affaires Scientifiques et Coordination des Instances (ASCI) de la DSSE.....	217
2.3 Les comités et groupes de travail spécialisés.....	217
2.4 Les directions produits.....	217
3 LES PROCESSUS ET ACTIVITES MOBILISANT L'EXPERTISE EN EPIDEMIOLOGIE DE L'ANSM... ..	218
3.1 La production propre ou déléguée d'études épidémiologiques.....	218
3.1.1 La capacité de production propre d'études épidémiologiques, malgré des résultats probants est en situation de fragilité.....	218
3.1.2 Les plateformes et appels à d'autres opérateurs réalisent une partie significative des études opérationnelles et méthodologiques.....	222
3.1.3 Le processus de construction du programme d'études épidémiologiques tant interne qu'externe, confié aux plateformes, est peu formalisé et outillé	224
3.2 Les procédures d'appels à projet (AAP) et hors appel à projet (HAP) complètent la capacité d'expertise épidémiologique de l'agence	225
3.2.1 La procédure HAP, globalement bien suivie n'est plus financée depuis 2017.....	226
3.2.2 La procédure des appels à projets de recherche (APP) contribue significativement à l'amélioration des connaissances sur les produits de santé et à ancrer l'agence dans la communauté scientifique.....	229
4 L'APPUI METHODOLOGIQUE AUX DIRECTIONS PRODUITS ET L'IMPLICATION SUR LES ETUDES PASS DU POLE EPIDEMIOLOGIE NON PROCEDUREES.....	234
4.1 Recours au pôle épidémiologie dans les procédures d'instruction	234
4.2 Principaux éléments de bilan.....	237
4.3 Test portant sur six dossiers PASS	239
4.3.1 Méthode.....	239
4.3.2 Principaux constats.....	239
PIECES JOINTES	242

1 RAPPEL DU CONTEXTE ET DES OBJECTIFS DE L'AUDIT DU RISQUE RELATIF A L'ACTIVITE DE PHARMACO EPIDEMIOLOGIE

[731] La nécessité de disposer d'une recherche indépendante de l'industrie a été soulignée par l'IGAS lors de sa mission de 2011 sur la pharmacovigilance et reprise lors des travaux parlementaires. Ceux-ci ont abouti à inscrire une nouvelle mission dans la loi du 29 décembre 2011 : il est demandé que l'ANSM « *encourage la recherche, assure la coordination et, le cas échéant, met en place, en particulier par voie de conventions, des études de suivi des patients et de recueil des données d'efficacité et de tolérance* »²³¹.

[732] La pharmaco-épidémiologie a pour objet l'étude des médicaments en situation d'usage réel dans une population. Elle vise à décrire les modalités de prescription et d'usage (AMM ou hors AMM), préciser la fréquence des effets indésirables connus (mieux quantifier le risque) et identifier la survenue d'effets pas ou mal repérés lors des phases d'étude pré-AMM. A ce titre, les études conduites participent aux programmes de surveillance et complètent les enseignements issus de la pharmacovigilance.

[733] Cette mission législative est déclinée dans le contrat d'objectifs et de performance 2015-2018 de l'agence et notamment dans son objectif 1 de l'action 2 qui enjoint de « Renforcer le développement de l'épidémiologie ».

[734] A l'instar de la *Food and Drug Administration* américaine avec son programme *Sentinel*²³² depuis 2008 ou de l'agence des médicaments et des dispositifs médicaux japonaise et son programme MIHARI depuis 2009²³³, l'ANSM a développé depuis 2012, en lien avec la caisse nationale d'assurance maladie, des études de pharmaco-épidémiologie afin de disposer d'une vision globale du profil de sécurité des produits de santé en vie réelle, confirmer un signal ou quantifier un risque et ainsi renforcer la surveillance des produits de santé. De plus, l'agence finance la réalisation d'études sur la sécurité après autorisation de mise sur le marché par des structures académiques. Il s'agit notamment d'études conduites par deux plateformes de pharmaco-épidémiologie et d'études financées dans le cadre d'appels à projet.

[735] Parallèlement, les autorités européennes ont été amenées à mieux mutualiser et coordonner le dispositif de surveillance du marché « en vie réelle » avec l'entrée en vigueur de la nouvelle législation européenne en matière de pharmacovigilance de 2010²³⁴. Se substituant au groupe européen de pharmacovigilance²³⁵ en juillet 2012, le comité d'évaluation du risque en matière de pharmacovigilance (PRAC) a été constitué en comité à part entière de l'agence européenne du médicament. Il a été chargé de la gestion du risque de l'utilisation des produits médicamenteux à usage humain, ce qui inclut la détection, l'évaluation, la réduction et la communication relative aux risques d'effets indésirables. Il doit également porter une appréciation sur la conception et

²³¹ Art. L.5311-2 du code de la santé publique alinéa 6°.

²³² <https://www.sentinelinitiative.org/>

²³³ *Medical Information for Risk Assessment Initiative* ou MIHARI project, MIHARI signifie "surveiller" en Japonais

²³⁴ Règlement (UE) n° 1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n° 726/2004 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 le règlement (CE) n° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante

²³⁵ Le *Pharmacovigilance Working Party* (PhWP) était un groupe de travail dépendant du CHMP (*Committee for medicinal products for human use*), responsable au sein de l'EMA, de l'évaluation pré-AMM et post-AMM des médicaments sous procédure centralisée (cf. Annexe sur Risque 1 AMM)

l'évaluation d'études post AMM interventionnelles et surtout non interventionnelles²³⁶. Ces études peuvent être soit imposées aux industriels lors de l'AMM ou à l'occasion d'un plan de gestion de risque, soit décidées sur leur initiative. L'ANSM est amenée à se prononcer pour le PRAC, comme les autres autorités compétentes nationales, sur la qualité des protocoles d'étude et sur leurs résultats.

[736] Le présent audit interroge la place occupée par la pharmaco-épidémiologie dans le système global de la surveillance du médicament par l'agence. Est-elle correctement dimensionnée ? Déployée ? Articulée avec les autres dispositifs internes dont dispose l'agence pour renforcer la sécurité des produits de santé en vie réelle ? Est-elle correctement articulée avec les acteurs externes CNAM et équipes de recherche universitaires ?

2 L'ORGANISATION DE L'ANSM EN MATIERE D'EPIDEMIOLOGIE

[737] Si le développement de la pharmaco épidémiologie à l'agence s'est traduit principalement par la création d'un pôle dédié d'une dizaine de scientifiques spécialisés, d'autres directions de l'agence sont également impliquées dans l'évaluation et la gestion de dispositifs, d'études ou de procédures relatives à la pharmaco épidémiologie.

2.1 Le pôle « épidémiologie des produits de santé » (EPIDEMIO) de la DSSE

[738] La Direction des situations d'urgence, des affaires scientifiques et de la stratégie européenne (DSSE), rattachée au directeur général, comprend un pôle « épidémiologie des produits de santé (EPIDEMIO) ». Ce pôle créé en 2012 à la direction de la Surveillance a été rattaché à la DSSE dès 2013. Il est en charge de :

[739] « - l'élaboration et la coordination du programme d'études de pharmaco-épidémiologie piloté par l'ANSM visant à évaluer la sécurité des produits de santé en vie réelle - la mise en œuvre d'études de pharmaco-épidémiologie sur les bases de données disponibles à l'ANSM, notamment les données du Système National des Données de Santé (SNIIRAM/SNDS) - l'évaluation de la pertinence, de la méthodologie, des protocoles ainsi que des résultats des études de pharmaco-épidémiologie conduites par les industriels dans le cadre du suivi post-AMM - l'animation du groupe de travail « Etudes épidémiologiques des produits de santé » (groupe d'experts externes) de l'ANSM ». ²³⁷

[740] L'équipe est composée, outre sa cheffe de pôle²³⁸, de 9 évaluateurs en épidémiologie, médecins, pharmaciens et biostatisticiens. Tous réalisent directement les études de pharmaco épidémiologie à partir des données du SNDS. Sept contribuent à l'évaluation des protocoles et résultats des études pharmaco-épidémiologie demandées aux industriels. Deux ont par ailleurs une mission transversale d'expertise sur le SNIIRAM.

²³⁶ Post-authorisation safety study (PASS) dont le design est défini dans les *Good Vigilance Practice* (GVP) cf. infra

²³⁷ Source ANSM

²³⁸ L'ancien chef de pôle a rejoint début 2018 l'unité 1168 à l'UFR Versailles St Quentin et l'APHP. Il est depuis rattaché au Directeur général dans le cadre d'une convention de conseil en pharmaco-épidémiologie entre l'ANSM et l'UFR (40%),

2.2 Le pôle Affaires Scientifiques et Coordination des Instances (ASCI) de la DSSE

[741] Ce pôle assure deux fonctions principales : il coordonne et met en œuvre le fonctionnement des instances de gouvernance telles que le conseil scientifique, les 3 commissions de l'Agence (évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé, suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé et stupéfiants et psychotropes) ainsi que des groupes de travail et comités scientifiques spécialisés temporaires (CSST) se rapportant à l'épidémiologie, et il assure la gestion administrative et technique des études financées par l'ANSM par appel à projet.

[742] Cette seconde fonction implique la coordination administrative et le suivi des procédures de financement des études à la demande des tutelles ou de l'ANSM. Une partie des études financées dans ce cadre relèvent de la pharmaco-épidémiologie (*cf. infra*).

[743] Le pôle est composé de 11 agents dont 2 suivent plus spécifiquement les appels à projet.

2.3 Les comités et groupes de travail spécialisés

[744] Des comités scientifiques spécialisés temporaires ont été créés pour piloter certaines des études²³⁹. S'y ajoute, depuis 2013, un groupe de travail spécifique, le groupe de travail N°7 « Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé », créé pour 3 ans²⁴⁰ et chargé d'appuyer le travail du pôle épidémiologie dans ses missions.

[745] Le conseil scientifique de l'agence dont la présidente actuelle, le Pr Annick ALPEROVITCH, également épidémiologiste, est sollicité pour avis sur les travaux et orientations de ce groupe de travail ainsi que pour les appels à projets de recherche financés par l'agence.

2.4 Les directions produits

[746] Les directions produits ont pour mission d'instruire toutes les procédures relatives à la vie des produits de santé avec l'appui des directions métiers. A ce titre, leurs évaluateurs sont amenés en routine, dans le cadre de l'instruction des essais cliniques ou des demandes d'AMM, à évaluer la qualité des études épidémiologiques fournies par les industriels. Ces études relèvent de l'épidémiologie d'intervention.

[747] D'autres protocoles d'études, non-interventionnelles, peuvent toutefois être évalués par ces directions avec, dans un certain nombre de situations, l'appui du pôle épidémiologie (*cf. infra*). Cette dernière activité est incluse dans l'activité générale d'évaluation des directions produits et les effectifs alloués ne sont pas spécifiquement décomptés.

²³⁹ Ex. : CSST sur épidémiologie vaccins anti-HPV et maladies auto-immune 2014. Décision DG n°2014-71

²⁴⁰ Décision DG n°2016-35. <http://ansm.sante.fr/Decisions/Commissions-Groupes-de-travail-Comites-Creation-et-nomination-des-groupes-de-travail>

3 LES PROCESSUS ET ACTIVITES MOBILISANT L'EXPERTISE EN EPIDEMIOLOGIE DE L'ANSM

[748] Les directions concernées interviennent selon trois axes dont la gestion est dissociée.

- Le premier repose sur le pôle EPIDEMIO de la DSSE et vise à réaliser ou faire réaliser des études, essentiellement de pharmaco-épidémiologie à partir des grandes bases de données de l'assurance maladie. Ces études sont réalisées directement par le pôle épidémiologie ou par des équipes de recherches spécifiquement mandatées pour ce faire : les plateformes.
- L'agence procède également via deux procédures annuelles d'appel à projets dont les sujets proviennent des équipes de recherche externes qui soumissionnent sur une thématique générale fixée par l'Agence ou, de manière plus encadrée, sont proposés par la DSSE après échange avec les directions produits.
- Enfin, l'agence est conduite à évaluer certains des protocoles d'études épidémiologiques, soumis par les industriels comme cela est dit *supra*.

[749] Le microprocessus « Gérer le risque » doit être décliné avec un processus et un plan de maîtrise du risque (PMR) « sécuriser les produits de santé ». Le sous-processus « gérer les vigilances » comporte 14 procédures qui doivent être formalisées dans le plan de déploiement suivi par la MPCI, dont la procédure n° 13 « Gérer les études épidémiologiques » qui doit être formalisée en 2018.

3.1 La production propre ou déléguée d'études épidémiologiques

3.1.1 La capacité de production propre d'études épidémiologiques, malgré des résultats probants est en situation de fragilité

3.1.1.1 L'ambition législative de création d'un pôle d'expertise public indépendant en épidémiologie n'a pas été atteinte

[750] La volonté initiale du législateur en 2011 était de créer un groupement d'intérêt public (GIP) destiné à organiser l'accès aux données du SNIIRAM et conduire, à partir de cette base de données et des bases dérivées comme l'Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB), des études épidémiologiques sur les produits de santé. Les deux équipes créées en 2012 pour amorcer la constitution du GIP, le pôle d'épidémiologie de l'ANSM et le département de santé publique de la CNAM d'une dizaine d'ETP chacune, devaient être renforcées par des ressources de la HAS et de l'Institut national de veille sanitaire (InVS)²⁴¹ : un objectif de 30 à 40 personnes était envisagé pour le GIP. Mais la question de l'accès aux données s'est résolue après le rapport sur la gouvernance et l'utilisation des données de santé en 2013 et la création du Système National des Données de Santé (SNDS) en 2016-2017²⁴². La HAS et l'InVS embarquées sur d'autres priorités et réorganisations sur cette période se sont retirées du projet et le GIP n'a jamais vu le jour.

[751] Les deux institutions CNAM et ANSM ont formalisé leur partenariat dans une convention le 21 décembre 2012 et continué à afficher leur volonté de construire un organisme commun. La nécessité du développement de la pharmaco-épidémiologie à partir des bases médico-

²⁴¹ L'InVS a été intégré en 2016 au sein l'agence nationale de santé publique, Santé publique France

²⁴² Création du Système National des Données de Santé (SNDS) par la loi de modernisation du Système de Santé du 19 janvier 2016 (Article 193 chapitre I). Ouverture opérationnelle en avril 2017.

administratives par un organisme indépendant rattaché à l'une ou l'autre structure, plutôt l'ANSM, a été réaffirmée en 2013, respectivement par J.-Y. Grall dans son rapport sur la réorganisation des vigilances sanitaires²⁴³ et B. Bégaud et D. Costagliola dans leur rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament²⁴⁴. L'IGAS a appuyé en 2015 la nécessité de ce renforcement²⁴⁵. Mais ces recommandations n'ont pas été suivies d'effet à ce jour et les deux institutions ont poursuivi leurs activités sur la base du partenariat de 2012.

3.1.1.2 L'épidémiologie observationnelle à partir de bases de données médico-administratives est de mieux en mieux valorisée et reconnue

[752] On rappelle que la première étude réalisée dans ce domaine l'a été dans un contexte de crise à l'occasion de l'affaire du Médiateur de 2011 et ses suites. La CNAM et son équipe du département de santé publique ont conduit directement d'autres études, après commande et validation du protocole de l'agence du médicament, sur les antidiabétiques²⁴⁶ et sur une hormone thyroïdienne. A compter de 2012, l'ANSM s'est dotée progressivement des compétences internes pour exploiter directement les bases SNIIRAM et PMSI. Plusieurs travaux ont été publiés principalement à compter de 2015 notamment sur la contraception orale, sur deux médicaments contre le psoriasis, sur les nouveaux anticoagulants oraux, les vaccins anti-HPV et sur un antiépileptique, le valproate. En 2015, dans son rapport sur la réorganisation de l'ANSM, l'IGAS soulignait que la production des études propres ou conjointes des deux organismes à partir de l'exploitation du SNIIRAM commençait à porter ses premiers fruits²⁴⁷. A l'instar des travaux conduits sur les contraceptifs, les études successives réalisées entre 2013 et 2015 ont permis également de suivre l'évolution des pratiques de prescription et la réduction « en vie réelle » du recours aux médicaments les plus thrombogènes.

[753] Cette production s'est enrichie depuis. La liste des réalisations porte début 2018 sur plus de 50 études dont 10 communes. Le tableau suivant détaille les 36 études produites par l'ANSM sur la période 2013 à mars 2018. Trois études sur quatre concernent des médicaments. On remarquera que les études fondées sur l'exploitation du SNIIRAM sur les dispositifs médicaux sont concentrées sur l'équipe d'épidémiologie de la DSSE et ne concernent pas les plateformes. La liste détaillée figure en pièce jointe.

²⁴³ Grall JY Réorganisation des vigilances sanitaires DGS Rapport de mission Juillet 2013, 42 pages

²⁴⁴ Bégaud B et Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France. 2013. Ministère des affaires sociales et de la santé. Editeur : Ministère des affaires sociales et de la santé. Septembre 2013 57 pages

²⁴⁵ Audit de l'organisation de l'ANSM Rapport IGAS 2014-017R – Février 2015. Tome 1. 92 pages

²⁴⁶ CNAMTS/DSSE/DESP Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France : une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI, Rapport final du 7/06/2011.

²⁴⁷ Audit de l'organisation de l'ANSM Rapport IGAS 2014-017R – Février 2015. Tome 2. 298 pages

Tableau 37 : Etudes produites par le pôle pharmaco épidémiologie de l'ANSM entre 2013 et mars 2018 selon les sources de données

Sources de l'étude	Années						Total	%
	2013	2014	2015	2016	2017	2018		
Données de vente	1						1	3%
EGB		1	3				4	11%
PMSI		1					1	3%
SNIIRAM				9	10	2	21	58%
SNIIRAM/PMSI	1	3	4				8	22%
Sources diverses	1						1	3%
Total général	3	5	7	9	10	2	36	100%

Source : ANSM/DSSE/Pôle épidémiologie ; traitement IGAS

[754] Ces études ont fait l'objet de plus de cent productions/valorisations depuis 2013 (rapports, communications en congrès, publications scientifiques). Les deux tableaux suivants détaillent cette activité de valorisation scientifique.

Tableau 38 : Valorisation des travaux du pôle épidémiologie (2013-2017)

Valorisation	Années					Total général
	2013	2014	2015	2016	2017	
Abstract congrès		2	1	5	6	14
Articles revue internationale		1	5	6	6	18
Autres communications			2	1	1	4
Autres articles				1	3	4
Communication congrès			1	12	9	22
Posters congrès	1	3	2	7	7	20
Rapports	2	4	4	6	8	24
Total général	3	10	15	38	40	106

Source : ANSM/DSSE/Pôle épidémiologie ; traitement IGAS

[755] Un nombre conséquent de publications l'a été dans des revues de premier plan au regard de leur « *Impact Factor* »²⁴⁸ et score SIGAPS²⁴⁹. On décompte fin 2017 18 publications internationales de l'ANSM dans des revues à comité de lecture dont 13 (70%) sont de rang excellent (A) ou de très bon niveau (B), suivant le classement SIGAPS²⁵⁰, comme *Circulation*, *JAMA*, *BMJ*, *Journal of thrombosis and haemostasis*. La liste des revues et de leur rang SIGAPS figure en pièce jointe.

²⁴⁸ Indicateur permettant d'estimer indirectement le niveau de visibilité d'une revue scientifique, par le nombre de citations en référence de ses articles par d'autres publications scientifiques.

²⁴⁹ Pour Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques, indicateur utilisé pour évaluer le niveau de production scientifique des établissements de santé et leur attribuer une dotation pour financer leur activité de recherche au travers de l'enveloppe dédiée aux missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation. (MERRI).

²⁵⁰ Pour Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques, indicateur utilisé pour évaluer le niveau de production scientifique des établissements de santé et leur attribuer une dotation pour financer leur activité de recherche au travers de l'enveloppe dédiée aux missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation. (MERRI).

Tableau 39 : Nombre de publications internationales par année de publication et selon le rang SIGAPS²⁵¹ par l'ANSM

Nombre de publications	Années					Total général
	2013	2014	2015	2016	2017	
Rang SIGAPS						
A			3	1	3	7
B		1		4	1	6
C			1		1	2
Nd			2		1	3
Total général		1	6	5	6	18

Source : ANSM/DSSE/Pôle épidémiologie ; traitement IGAS

3.1.1.3 Mais l'activité, insuffisante au regard des besoins, reste trop réactive et est aujourd'hui fragilisée

[756] Alors que l'activité s'amplifie et que sa reconnaissance scientifique s'affirme, la capacité à faire face aux besoins reste limitée. Elle est estimée à une douzaine de sujets par an maximum, partagée pour moitié entre chaque institution, chacune y consacrant des effectifs de taille similaire soit une dizaine de personnes²⁵². Or, alors que les programmes 2018 sont arrêtés, il existe des besoins avérés en attente de programmation qui représentent globalement deux années de travail pour les deux équipes. Le tableau suivant rassemble les études identifiées avec les directions produits en attente fin mars 2018.

Tableau 40 : Etudes à programmer par nature et direction produit intéressée début mars 2018

Type d'étude	Direction produit					
	DP1	DP2	DP3	DP4	DP6	Total
Etude de risque	1	6		3	2	12
Etude d'impact			1	1		2
Etude d'utilisation	1	1	1	4		7
Etude d'utilisation + étude de risque	1		2			3
Total général	3	7	4	8	2	24

Source : ANSM/DSSE/Pôle Epidémiologie ; traitement IGAS

[757] Cette situation est problématique au regard des besoins :

- il faudrait en effet pouvoir suivre les effets des mesures prises après ces premières études ; le développement du nombre d'études devrait préempter en principe mécaniquement une partie de la charge de travail. Or ceci n'est pas le cas et les sujets nouveaux et d'actualité sont privilégiés ;

²⁵¹ Le logiciel SIGAPS permet d'évaluer qualitativement la production d'un organisme en examinant les journaux et revues dans lesquels les travaux ont été publiés. La qualité d'une revue scientifique est évaluée sur une échelle à 6 niveaux (A, B, C, D, E, NC). Pour chaque discipline, les revues sont classées puis réparties en 6 catégories (A : niveau excellent/ B : très bon niveau/ C : niveau moyen/ D : niveau faible / E : niveau très faible/ NC : revue nationale ou acte de congrès). Avec cette classification, chaque discipline a 10% de journaux en catégorie A, 15% in B, 25% in C, 25% en D et 25% en E, ce qui rend les disciplines plus comparables. Source : <http://www.sigaps.fr/exemples.php>

²⁵² Six ingénieurs statisticiens dont 1 data manager, 3 postes de médecins épidémiologistes (deux vacants début 2018 mais un en cours de recrutement) + un interne de Santé publique

- l'approche actuelle ne peut suffire à couvrir les besoins de quantification de l'exposition et du risque chez certaines populations considérées comme prioritaires à l'exemple des femmes enceintes ou des jeunes enfants où il faudrait pouvoir suivre l'ensemble des données d'utilisation, tous produits, pour chaque population ;
- De même, un suivi plus systématique des médicaments innovants ou de certains produits sous surveillance renforcée devrait être développé. Ce point est particulièrement important en raison de l'évolution des conditions d'attribution de l'AMM ces dernières années qui tend à mettre sur le marché des médicaments avec une marge de sécurité plus réduite comme le rappellent les auteurs du rapport 2017 sur les médicaments en vie réelle « *l'évolution du profil des médicaments mis sur le marché renforce encore le besoin de données de vraie vie : arrivées précoces de produits après des essais de phase II, AMM conditionnelles ou processus d'adaptive pathways, faibles niveaux de preuve du fait de petites populations dans les essais (médicaments orphelins, thérapies ciblées...)* »²⁵³
- Enfin il existe un effet « produit d'appel SNIIRAM » qui conduit à une croissance des sollicitations sans toutefois que celles-ci soient réellement mesurées par les deux organismes.

[758] Au total le dispositif actuel qui se voulait prospectif, capable d'anticiper « à froid » les principaux risques, reste principalement réactif. Ceci expose la puissance publique à un risque juridique et médiatique en cas de survenue d'une nouvelle crise sanitaire si elle se révélait « anticipable » et qu'elle ne l'ait pas été par défaut d'exploitation des données disponibles.

[759] Enfin, des départs d'épidémiologistes ayant participé à la construction du pôle épidémiologie de l'ANSM et du département de santé de la CNAM sont survenus. L'impact est particulièrement marqué en 2017-2018 à l'ANSM qui a connu cinq départs sur neuf épidémiologistes, dont 3 vers les sociétés privées qui souhaitent structurer leur expertise en vue de l'ouverture attendue des données du SNDS. Ces ressources plus réduites et les difficultés à recruter et former les remplaçants²⁵⁴ fragilisent le dispositif existant destiné à porter une recherche épidémiologique publique sur la vie réelle des produits de santé.

[760] <i>Préconisation. Consolider et développer de la capacité d'expertise interne en épidémiologie à l'agence.</i>
--

3.1.2 Les plateformes et appels à d'autres opérateurs réalisent une partie significative des études opérationnelles et méthodologiques

[761] L'ouverture des bases du SNDS à d'autres opérateurs publics répond à la mission de développement de la recherche confiée à l'agence par le législateur. Ceci peut en théorie compléter la production propre des équipes ANSM et CNAM, mais n'est pas totalement vérifié : les plateformes sont avant tout des outils destinés à la recherche, dont les agendas propres ne sont pas totalement superposables avec les échéances de décision des autorités publiques.

[762] La réactivité peut être meilleure en passant par la voie d'appels à projets qui peuvent répondre plus rapidement aux besoins opérationnels mais ceci se fait sans mobiliser les bases de données du SNDS qui requièrent toujours une expertise spécifique.

²⁵³ B Bégaud, D Polton, F von Lennep. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé. L'exemple du médicament. Rapport réalisé à la demande de Madame la Ministre de la santé Marisol Touraine, Mai 2017, 105 pages

²⁵⁴ La montée en compétence d'un nouvel épidémiologiste est estimée à 2-3 ans avant acquisition d'une expertise

[763] L'ANSM a signé des conventions avec deux plateformes en épidémiologie des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux) retenues à l'issue d'un appel à candidatures lancé en 2014. Leur programme d'études est défini annuellement avec l'ANSM.

[764] La plateforme PEPS²⁵⁵ (service de pharmacologie et de toxicologie du CHU de Rennes) réunit également six équipes de recherche basées à Rennes et Villejuif (unité Inserm UMR 1018). Un réseau de centres régionaux de pharmacovigilance est également impliqué dans cette plateforme.

[765] La seconde plateforme « *DRUGS-SAFE* »²⁵⁶ du département hospitalo-universitaire de pharmacologie de Bordeaux est constituée autour de six équipes de recherche académique, dont cinq sont localisées à Bordeaux et affiliées au Centre de Recherche Inserm U121936, la sixième équipe étant localisée à l'unité Inserm UMR912 à Marseille.

[766] Le premier financement a été attribué fin 2014 et ces équipes ont démarré leurs travaux au début de l'année 2015. Ces plateformes sont financées pour une durée de 4 ans et pour un montant maximum d'1 million d'euros par an.

Tableau 41 : **Financement des plateformes en épidémiologie 2014 - 2017**

plateforme	<i>DRUGS-SAFE</i> Bordeaux	PEPS Rennes	total
2014	900 000 €	900 000 €	1 800 000 €
2016	950 000 €	850 000 €	1 800 000 €
2017	900 000 €	800 000 €	1 700 000 €
Total	2 750 000 €	2 550 000 €	5 300 000 €

Source : ANSM/DSSE

[767] L'activité des plateformes s'est structurée sur de l'activité programmée (à une exception près²⁵⁷). Les études « sensibles » à produire dans un agenda contraint sont plutôt conservées en réalisation interne ANSM et/ou CNAM. Du fait de ses besoins d'accès aux données du SNIIRAM (au-delà de l'échantillon généraliste de bénéficiaires), la plateforme PEPS a démarré ses travaux un peu plus tardivement que celle de Bordeaux.

[768] Le tableau suivant détaille le nombre d'études programmées (2018) et réalisées ou en cours en mars 2018.

Tableau 42 : **Nombre d'études débutées avant 2018 et nouvelles études 2018 par plateforme**

Période	DRUGS-SAFE Bordeaux	PEPS Rennes	Total
2018	9	3	12
2015-2017	15	9	24
Total	24	12	36

Source : DSSE/Pôle Epidémiologie ; traitement IGAS

²⁵⁵ Pharmaco-Epidémiologie des Produits de Santé (PEPS)

²⁵⁶ DRUGS SAFE *Systematised Assessment in real-life Environment*

²⁵⁷ Etude sur les Prothèses mammaires co-conduite avec la plateforme PEPS de Rennes

[769] Les deux plateformes ont engagé sur la période 2015-2017 un volume d'études un peu supérieur à celui du pôle épidémiologie de l'ANSM (24 engagées vs 19). Les bases mobilisées sur cette période sont pour 54% le SNIIRAM et 29% l'échantillon général des bénéficiaires (EGB) qui en dérive, ce qui témoigne de la montée en compétence de ces équipes en la matière.

[770] Les études de pharmaco-épidémiologie ne constituent que l'un des axes de développement des plateformes. Il peut leur être également demandé la réalisation d'études méthodologiques. *Drug Safe* a engagé 4 de ces études²⁵⁸ et PEPS, 2²⁵⁹. Leurs résultats doivent être rendus en 2018.

[771] Un audit externe destiné à établir le bilan de la première phase 2014-2018 de montée en puissance des deux plateformes est programmé en 2018 par l'ANSM. La prolongation du financement sera conditionnée par ses résultats²⁶⁰.

[772] Le développement des études en épidémiologie des produits de santé peut-il continuer à s'appuyer sur deux plateformes ? D'autres acteurs doivent-ils être mobilisés ? La mission 2017 sur le médicament en vie réelle plaide pour un scénario de consolidation / sécurisation financière de la dizaine d'équipes des deux plateformes plutôt que pour une multiplication des plateformes²⁶¹.

[773] *Préconisation : Maintenir une capacité d'expertise externe en épidémiologie, financée et pilotée par l'agence, visant à consolider les deux plateformes existantes et maintenir un volume de production d'une dizaine de projets nouveaux/an/plateforme.*

3.1.3 Le processus de construction du programme d'études épidémiologiques tant interne qu'externe, confié aux plateformes, est peu formalisé et outillé

[774] Confronté à la contrainte forte sur ses ressources, on pourrait penser que la construction et l'attribution des projets en interne ou en externe du programme de travail répond à une construction et des étapes de validation formalisées pour étayer au mieux les choix les plus prioritaires. Ceci n'est toutefois pas le cas.

[775] Le pôle Epidémiologie a formalisé dans une note les modalités d'élaboration du programme d'études en pharmaco-épidémiologie qui identifie les principaux critères de choix des études²⁶² : caractère prioritaire, intérêt en santé publique (population exposée/ importance du risque) et faisabilité. Cette note précise également qu'il est souhaitable de faire réaliser en interne les études les plus sensibles et/ou dont les délais sont les plus contraints. Elle ne détaille pas la procédure même d'élaboration du programme.

[776] En pratique, des échanges informels sont conduits avec les directions produits pour faire remonter les besoins. Ceux-ci sont complétés par la veille bibliographique et enfin par les demandes des tutelles. La DSSE établit une base des études potentiellement intéressantes (*cf. supra*) à partir des études avec les DP. Elle relève que certaines DP ne demandent pas d'études car elles ne semblent pas

²⁵⁸ *Missing Information in Drugs Assessment Studies* ; Développement de méthodes d'analyse de données longitudinales de grande dimension et à large échelle ; Prévision de l'impact de modifications réglementaires du médicament ; Création d'un algorithme d'identification de la dépendance des personnes âgées en vue d'une utilisation dans les bases de données médico-administratives

²⁵⁹ Projet d'appariement des données du Registre des AVC du Pays de Brest, du SNIIRAM et causes médicales de décès ; Validation d'un algorithme d'identification de la maladie thromboembolique veineuse (MTVE) à l'aide du SNIIRAM pour l'estimation d'une incidence

²⁶⁰ Compte rendu réunion ANSM / CNAMTS du 21 / 09 / 17

²⁶¹ B Bégaud, D Polton, F Von Lennep. Les données de vie réelle, Mai 2017, Ibid. Cit.

²⁶² Rosemary DRAY-SPIRA « Mode d'élaboration du programme d'études en pharmaco épidémiologie », 1 page

avoir intégré ce besoin. Pour les autres, il existe une autolimitation au regard des capacités à faire (*cf. supra*).

[777] Le programme d'études est arrêté par le directeur général sur proposition du pôle Épidémiologie de la DSSE. Il n'existe pas de relevé des arbitrages faits ni de leurs motifs. Le programme d'étude validé n'est soumis au Conseil scientifique que pour information.

[778] Le pôle Epidémiologie suit les études en cours et en projet sur un fichier EXCEL.

[779] Il n'est pas possible dans ce contexte de tracer la conformité et la pertinence des choix retenus.

3.2 Les procédures d'appels à projet (AAP) et hors appel à projet (HAP) complètent la capacité d'expertise épidémiologique de l'agence

[780] Pour répondre à sa mission législative d'encouragement de la recherche, l'agence a lancé dès 2012 sur ses crédits d'interventions, deux procédures d'appels à projets sur la sécurité des produits de santé :

- La première repose sur un appel à projets de recherche (AAP) annuel destiné à développer les compétences des équipes de recherche française en finançant leurs projets propres évalués de façon compétitive ; les thématiques, fixées annuellement par l'Agence, sont larges (ex : sécurité d'emploi des produits de santé, bon usage/ mésusage, jeunes chercheurs et produits de santé) ; les résultats appartiennent aux équipes de recherche ; l'objectif premier de cette procédure est le développement des connaissances et des compétences, il ne sert pas directement les besoins d'une prise de décision, quand bien même ses résultats peuvent être utilisés par l'Agence.
- Parallèlement l'Agence a poursuivi son financement d'études gérées selon une seconde procédure dite « hors appel à projets » (HAP) afin de servir ses besoins plus directement opérationnels. Il s'agit d'études très ciblées, où l'appel à candidature comporte le titre du projet et repose sur un cahier des charges précis (Ex. : Contrôle qualité des bactériophages, étude REFLEX sur le suivi des patients ayant pris du benfluorex...). Les résultats des études appartiennent à l'ANSM qui les a commandés.

[781] On relève que l'intitulé de cette procédure d'appels à projets « hors appel à projet » prête à confusion, y compris pour certains membres de l'agence extérieurs à la DSSE. Dans les deux cas il s'agit bien d'une procédure d'appel à candidature, sur un programme ouvert, défini par les chercheurs pour la première répondant à une thématique générale et, pour la seconde, ciblée sur un projet spécifique, défini par l'agence.

[782] Dans les deux cas, les études conduites peuvent relever du champ de l'épidémiologie, mais ceci ne constitue qu'une partie des projets financés qui ne relèvent pas tous de cette démarche (*cf. infra*).

[783] Ces deux procédures ont été formalisées et font l'objet d'une publication sur le site de l'agence. Elles sont suivies par le pôle ASCI qui en assure le pilotage administratif et scientifique en lien avec les directions concernées ; participe au processus de sélection et au suivi des travaux jusqu'au rapport final ; assure enfin le suivi des conventions.

3.2.1 La procédure HAP, globalement bien suivie n'est plus financée depuis 2017

3.2.1.1 La procédure HAP a été modifiée à plusieurs reprises depuis 2012 et s'est arrêtée depuis 2017 faute de financement

[784] Jusqu'en 2012, la procédure dite HAP conduisait les directions produits à soumettre directement les projets d'études à un comité interne des études pour validation. Le conseil scientifique était tenu informé après le rapport final.

[785] A compter de 2013, en lien avec la direction des affaires financières et la direction de la stratégie des affaires internationales (devenue DSSE depuis), une procédure a été formalisée qui prévoit, outre la sollicitation des DP sur les besoins d'études prioritaires, le passage des projets devant le conseil scientifique lors des phases de sélection des projets puis de validation des protocoles, avant validation du DAF et du DG et établissement d'une convention²⁶³, et devant le conseil d'administration pour tout montant supérieur à 200 K€. Cette procédure semble principalement avoir été formalisée pour sécuriser l'élaboration des conventions sur les plans juridique et financier.

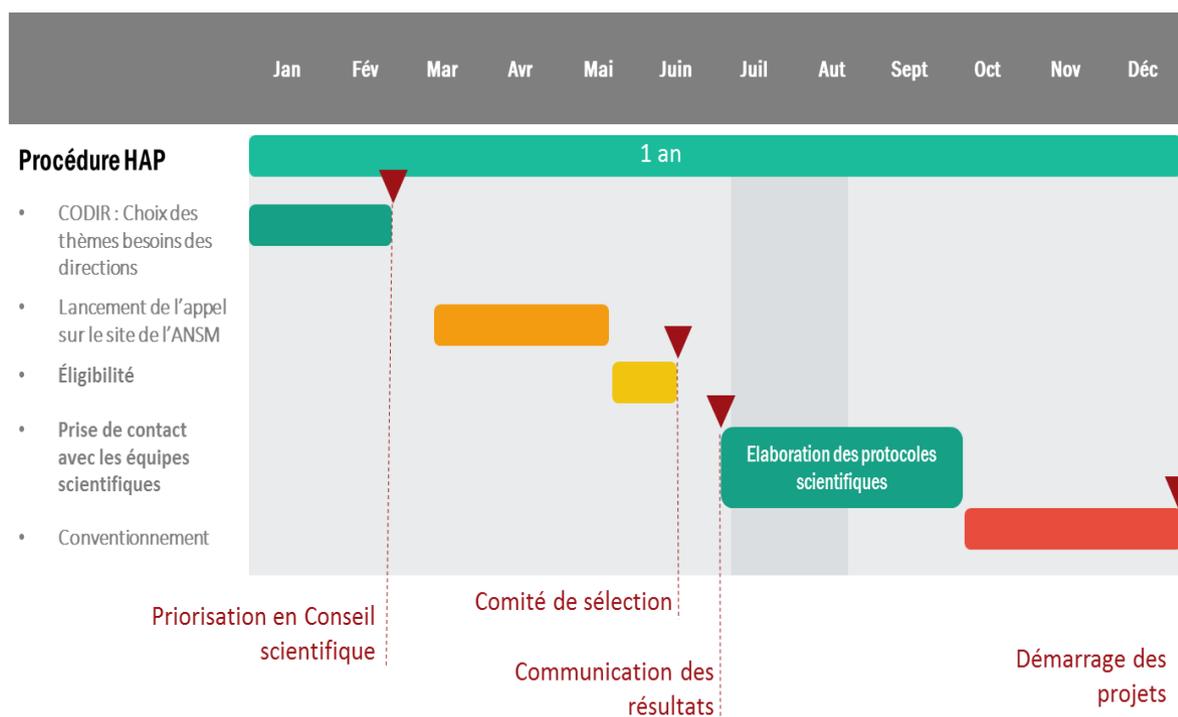
[786] En 2014, le choix des porteurs de projet a été réalisé directement avec les instituts multi-thématiques multi-organismes (ITMO) de l'alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé²⁶⁴ (AVIESAN) concernés par la thématique de l'étude. Il revenait alors à ceux-ci d'identifier les équipes de recherche les plus à même de conduire les études demandées par l'ANSM.

[787] A compter de 2015, sur recommandation de son conseil scientifique, l'ANSM a organisé ses appels à candidature de manière plus large pour réaliser les études ciblées dont elle avait besoin. Ces appels étaient destinés exclusivement à des organismes publics de recherche, à des organismes privés sans but lucratif ou à des établissements de santé.

[788] Le schéma suivant résume la procédure HAP actuelle.

²⁶³ Procédure ED.2.1 « Passer une convention de subvention HAP ou de recherche». Cycle : Intervention. V 2.4 du 18 février 2013

²⁶⁴ AVIESAN a été créée en 2009 et rassemble les organismes suivants : INSERM, CNRS, CEA, Institut Pasteur, INRA, INRIA, IRD, Conférence des présidents d'universités (CPU) et de Directeurs de CHRU



Source : ANSM/DSSE/ASCI

[789] Cette procédure HAP a été interrompue en 2017 faute de crédits : le dernier projet d'étude ciblée financé en 2017 l'a été sur l'appel à projet 2016 ; un seul organisme a été financé en 2018 au titre d'une subvention de fonctionnement. Soixante et onze projets dont 30 relevant d'études ou de méthodes épidémiologiques ont été financés entre 2012 et 2018. Ce sont au total 6,3 M€ qui ont été consacrés à cette procédure dont 3 M€ (49%) sur une problématique épidémiologique. La liste des études épidémiologiques financées sur cette procédure HAP, figure en pièce jointe.

Tableau 43 : Evolution des financements procédure HAP selon la nature des études financées

Année	Etudes épidémiologiques		Total études financées
	non	oui	
2012		400 000 €	400 000 €
2013	457 966 €	901 000 €	1 358 966 €
2014	491 290 €	487 504 €	978 794 €
2015	1 118 878 €	549 998 €	1 668 876 €
2016	920 910 €	541 222 €	1 462 132 €
2017	165 500 €	179 649 €	345 149 €
2018		5 000 €	5 000 €
Total	3 154 544 €	3 064 373 €	6 218 917 €

Source : ANSM/DSSE/ASCI ; traitement IGAS

Tableau 44 : Evolution du nombre d'études procédure HAP 2012-2018 selon la nature des études financées

Année	Etudes épidémiologiques		Total études financées
	non	oui	
2012		1	1
2013	8	8	16
2014	8	9	17
2015	13	5	18
2016	8	5	13
2017	4	1	5
2018		1	1
Total	41	30	71

Source : ANSM/DSSE/ASCI ; traitement IGAS

[790] On relève que l'essentiel des études épidémiologiques concerne les médicaments (69%), 2 études concernent les dispositifs médicaux soit (6% des études et 9.4% des financements) ; les études restantes sont d'ordre méthodologique, non centrées sur un produit de santé (21%).

3.2.1.2 La procédure HAP est globalement suivie mais pas complètement tracée

[791] Une partie de ces études s'inscrit soit dans des préoccupations d'ordre méthodologique des directions de l'agence (ex. : comment considérer les « périodes à trous » dans le suivi longitudinal ? Etude des événements indésirables après plusieurs changement de traitement ; Estimation du risque attribuable en pharmaco épidémiologie et dans le contexte de résistance bactérienne) soit dans des préoccupations plus bibliographiques (conduites dopantes chez les adolescents et jeunes adultes ; Etude du mésusage des médicaments psychoactifs par les adolescents français...). Une dernière partie relève d'actions de subvention à des projets plus génériques (soutien à un organisme - cf. *infra*).

[792] Les premiers projets apparaissent directement en lien avec les préoccupations opérationnelles de la DSSE et des directions produits. On relève la fréquence des demandes de report de résultats qui laissent penser que le produit fini n'est pas rendu dans les délais prévisionnels et que, sauf exception, la réponse dans le cadre d'une procédure HAP ne peut être attendue pour une décision de sécurité à prendre à une échéance précise. Ceci renvoie à la capacité à faire en propre des équipes du pôle Epidémiologie de l'agence ou de la CNAM.

3.2.1.3 Test relatif à la traçabilité des procédures HAP dans une sélection de six dossiers

[793] Sur l'ensemble des appels à projets de cette procédure entre 2010 et 2016²⁶⁵, 6 dossiers d'études épidémiologiques parmi 28 ont été sélectionnés sur la période. Ont été audités les points suivants : traçabilité des points de contrôle interne sur le choix ; suivi ; valorisation des résultats (délai de production court, apport substantiel dans une ou plusieurs décisions de l'agence).

[794] Les six dossiers étudiés sont les dossiers EFEMERIS (2010), CONSTANCES et LUCIE (2013), Portail Epidémiologie France et RESCHE-RIGON (2014), DOPADOS (2016).

²⁶⁵ Année 2017 non retenue pour juger de la valorisation en termes d'aide à la décision.

➤ Analyse générale

Critères HAP	Observations auditeurs
Eligibilité/recevabilité	Fiche type de recevabilité du dossier au regard des pièces demandées
Sélection	N'est pas dans le dossier. C'est traité avant (<i>cf. supra</i>). Attention sur convention de subvention, pas de processus de sélection. C'est une instruction interne avec accord DSSE et/ou DG
Éléments sur conventionnement	Convention type : convention de subvention de fonctionnement (versement 100% d'emblée) ou convention de recherche (pas de marché car jamais utilisé)
Rapports étape	Si subvention fonctionnement : pas de bilan intermédiaire pour subvention annuelle Si convention de recherche : pas systématique ; Trame imposée pour tous les rapports 6, 18 mois analysé par ASCI
Rapport final	Si subvention fonctionnement : rapport technico-financier à échéance Si convention de recherche : rapport financier et rapport scientifique
Comités de pilotage	Si convention de recherche : pour tous les projets, mais réunion et productions non tracées (hors mèl éventuels). A noter que le COPIL est sous la responsabilité du projet. Un membre de la DP par thème est en principe invité.
Valorisation	C'est en cours de formalisation avec les DP (même démarche que supra pour AAP). A noter que les publications scientifiques mentionnées sont dans le dossier mais pas récupérées via appli ENDNOTE sur recherche des publications

Source : Mission Igas

➤ Principaux enseignements.

[795] Il n'existe pas dans les dossiers de trace de l'analyse de recevabilité/ éligibilité du projet contrairement aux éléments relatifs aux conventions et à leur suivi. La phase de recevabilité / éligibilité est en fait déjà réalisée lorsque le dossier de conventionnement est ouvert.

[796] On dispose d'un rapport final pour 5 des 6 dossiers, le plus récent n'étant pas encore achevé. Pour les 5 projets achevés à la date de l'audit le 23 mars 2018, deux dossiers ne disposent pas d'éléments sur la valorisation (Portail Epidémiologie et Cohorte Constances) : il s'agit de deux projets dont l'objet principal ne relève pas d'une étude commandée par l'ANSM à proprement parler ; les subventions ont été versées pour soutenir des outils plus généraux qui contribuent au développement de l'épidémiologie (répertoire des bases de données en épidémiologie pour l'un et cohorte de volontaires sains pour l'autre)

3.2.2 La procédure des appels à projets de recherche (APP) contribue significativement à l'amélioration des connaissances sur les produits de santé et à ancrer l'agence dans la communauté scientifique

[797] L'agence a publié en juin 2017 un bilan de 5 années d'AAP de recherche qui détaille la procédure suivie et les principaux résultats ; ce bilan est en cours d'actualisation en 2018 pour la

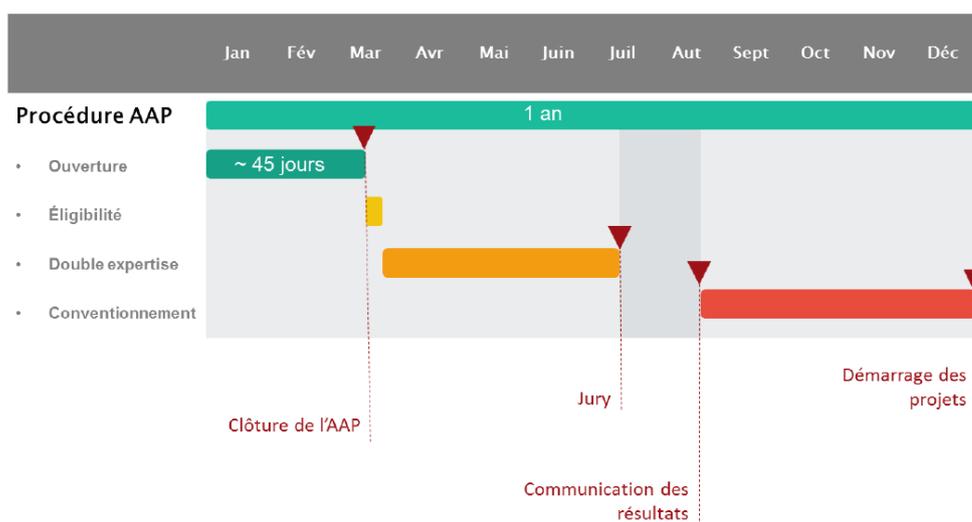
période 2012-2017. Les développements ci-dessous sont issus des entretiens conduits et de ces documents²⁶⁶.

3.2.2.1 Un mode opératoire est mis en œuvre pour accompagner le process de sélection et valorisation des projets financés

[798] Il existe un mode opératoire pour les AAP de recherche depuis 2012 qui a été précisé sur sa dimension déontologique en 2016. Après publication annuelle de l'appel sur le site de l'agence, l'éligibilité des dossiers reçus est vérifiée au regard des critères de l'appel. « *La sélection est réalisée en trois étapes : une évaluation par des experts indépendants de l'ANSM (au moins deux évaluations indépendantes par dossier) ; une sélection des projets, sur la base des évaluations réalisées par un jury international d'experts et enfin la décision du directeur général de l'ANSM des projets à financer* »²⁶⁷.

[799] Les équipes financées sont des équipes universitaires françaises et/ou de centres de recherche publics (Universités, INSERM, EPST...), des fondations privées à but non lucratif (fondations...) ou des établissements de santé publics ou privés (CHU, Instituts de lutte contre le cancer...). L'appel à projet n'est pas ouvert aux industriels.

Schéma 3 : Chronogramme des principales phases de la procédure de sélection AAP



Source : ANSM/DSSE/ASCI

[800] La décision du DG conduit à l'établissement d'une convention selon une procédure identique à celle décrite pour la procédure HAP. Le pôle ASCI gère tout le process de la phase de publication et de sélection et assure le suivi des rapports intermédiaires et finaux des projets financés. Ces éléments sont retracés dans un fichier EXCEL *ad hoc*.

[801] Le rapport final est soumis à l'analyse d'experts externes. Des analyses et une fiche de synthèse sont rédigées, puis transmises aux directions concernées de l'agence. Le rapport final est mis en ligne sur le portail du service Documentation de l'ANSM accessible à l'ensemble du personnel

²⁶⁶ D MARTIN, 2012-2016 : 5 années d'Appel à projets de recherche, ANSM, juin 2017, 61 pages.

²⁶⁷ ANSM, Politique des appels à projets de recherche de l'ANSM, <http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Appels-a-projets-de-recherche/Politique-des-appels-a-projets-de-recherche-de-l-ANSM/%28offset%29/2>

; les rapports sont indexés et pourront être valorisés dans les résultats d'une recherche bibliographique.

[802] La valorisation de certaines études est suivie par les directions produits concernées qui peuvent solliciter des restitutions intermédiaires ou finales. L'ANSM valorise notamment ces travaux à l'occasion des journées thématiques *ad hoc* et/ou lors de présentation devant le conseil scientifique.

[803] Le pôle ASCI assure également le suivi de la valorisation scientifique des études financées.

3.2.2.2 Test sur la traçabilité du process de sélection et sur la valorisation relevées dans un échantillon de dossiers financés

► Méthode

[804] Sur l'ensemble des appels à projets de cette procédure entre 2012 et 2017, 6 dossiers parmi les 32 projets de recherche épidémiologique financés ont été sélectionnés sur la période. Ont été audités les points suivants : traçabilité des points de contrôle interne sur choix ; suivi ; valorisation des résultats. Les six dossiers étudiés sont les dossiers suivants

année	référence	n° convention	titre
2012	AAP-2012-073	2012S069	Evaluation du risque d'événements indésirables médicamenteux associés à la prescription hors AMM et hors indication chez l'enfant
2013	AAP-2013-028	2013S057	Développer et renforcer les méthodologies et le réseau de pharmacovigilance dans le centre de référence français pour l'hypertension pulmonaire : du mécanisme iatrogène à l'élucidation de la pathogenèse de la maladie
2014	AAP-2014-078	2014S011	Médicaments administrés pendant la grossesse
2015	AAP-2015-060	2015S025	Evaluation chez la femme enceinte des médicaments et de leurs risques
2016	AAP-2016-017	2016S051	Usage et mésusage de la domperidone dans la maladie de Parkinson en France
2017	AAP-2017-027	2017S012	Impact de la prescription sur ordonnance sécurisée du zolpidem sur la consommation et le mésusage de médicaments sédatifs

Source : Extraction IGAS, fichier de suivi projets AAP

➤ Analyse générale

Critères	Observations auditeurs
Eligibilité	C'est traité sur papier. 12 critères.
Sélection	Rapport de 2 experts sur une fiche d'expertise standardisée. Notation par lettre en 2012 puis chiffre depuis 2013/ Rapport Evalueur fait une synthèse et émet un avis.
Eléments sur conventionnement	Convention type
Rapports étape	Trame imposée pour tous les rapports 6, 18 mois analysé par ASCI
Rapport final	Attendu 6 mois après remise, analysés par 2 experts externes
Comités de pilotage	Pour tous les projets, mais réunion et productions non tracées (hors mèl éventuels). A noter que le COPIL est sous la responsabilité du projet.
Valorisation	Suivie en nombre de publications et congrès dans onglet spécifique. Suivi des valorisations avec 2 DP agences depuis 2017 (à partir projets AAP et HAP 2012)

Source : Mission Igas

➤ Principales observations et enseignements

[805] Tous les dossiers comportent une grille d'analyse de leur éligibilité, tous disposent d'un rapport de 2 experts et on retrouve dans 5 dossier sur les 6 un rapport du rapporteur devant la commission de sélection, enfin on retrouve une convention de financement pour chaque projet avec son échéancier.

[806] On relève que le projet de 2016 a conduit à soulever une réserve sur l'indépendance d'un des partenaires, qui a été levée après échange avec le pôle Déontologie de l'agence (ce partenaire s'est déporté de ce projet).

[807] Cinq des six projets disposaient d'un ou deux rapports intermédiaires. L'échéance du rapport d'étape du sixième projet, de 2017, n'était pas encore passée. Deux projets étaient en situation d'avoir à présenter un rapport final. Mais un seul était en attente de finalisation. Pour l'autre projet, il s'agit en fait de la reconduction d'une subvention d'appui versée en 2014 pour le fonctionnement d'un registre (EPHEMERIS) dont le financement avait déjà été réalisé dans le cadre de la procédure HAP en 2010. Ce sujet interroge non l'intérêt scientifique de ce registre mais le bien fondé de le retenir dans le cadre du process AAP.

[808] Trois des six projets audités ont demandé une prolongation de 12 mois qui leur a été accordée. Dans un cas (projet de 2012), le solde a été versé avant la remise du rapport finalisé.

[809] Les éléments de valorisation étaient potentiellement identifiables pour quatre des six projets les plus anciens et, bien que ne figurant pas explicitement dans les dossiers, ont été exposés à la mission.

[810] Au final, l'étude de ces dossiers confirme la bonne maîtrise de ce process par l'agence. Il n'existe toutefois pas de formalisation du contrôle interne souhaitable sur les principaux risques hormis pour ceux inhérents à la phase de conventionnement et à son suivi financier. Le suivi SI est rudimentaire et fragile (fichier EXCEL) mais bien tenu.

3.2.2.3 Principaux éléments de bilan relatifs à la procédure AAP

[811] Sur 507 projets reçus sur la période 2012-2017, 433 jugés éligibles ont été soumis à des experts externes²⁶⁸; 84 projets ont été financés pour un montant global de 22,63 millions d'euros et 215 équipes de recherche différentes ont été financées. La majorité des études financées concerne les médicaments ou vaccins (70%), les dispositifs médicaux (5%), les cosmétiques (2%), le reste porte sur de la méthodologie et/ou des approches populationnelles (23%).

[812] Une partie seulement de ces projets concerne des projets de recherche épidémiologique. Le tableau suivant détaille l'ensemble des projets reçus et financés, et la part des projets relevant d'une recherche en épidémiologie.

Tableau 45 : Projets reçus et financés dans le cadre de la procédure AAP et part des projets relatifs à la recherche en épidémiologie sur la période 2012-2017

Année	Nombre de projets procédure AAP				Subventions ANSM		
	reçus	éligibles	financés	dont épidémio	Total	dont épidémiologie	% épidémio
2012	116	110	21	7	9 574 653 €	2 949 199 €	31%
2013	103	79	17	8	5 540 686 €	2 401 307 €	43%
2014	84	74	17	6	3 398 895 €	1 235 000 €	36%
2015	88	76	10	2	1 852 748 €	245 000 €	13%
2016	52	38	10	5	1 106 312 €	511 166 €	46%
2017	64	56	9	4	1 200 000 €	475 000 €	40%
Total	507	433	84	32	22 673 294 €	7 816 672 €	34%

Source : ANSM/DSSE/ASCI et traitement IGAS

[813] Les principaux motifs de non éligibilité des projets sont d'après le pôle ASCI une réponse hors thématique de l'AAP ou des risques conflits d'intérêts. Cette phase d'étude préalable conduit à écarter 15% des projets reçus sur la période. Le processus de sélection via la double expertise écarte quant à lui plus de 80% des projets éligibles.

[814] Dans son projet de bilan 2018, l'agence relève que « le montant des subventions de l'ANSM est passé de 9,6 millions d'euros en 2012 à 1,2 million d'euros en 2017, soit une baisse d'un facteur 9 environ. Cette baisse de budget pour les appels à projets de recherche est toutefois à mettre en regard du financement par l'ANSM à partir de 2014 de deux plateformes de pharmaco épidémiologie à Bordeaux et à Rennes pour une durée de 4 ans ; le montant alloué à l'appel à projets de recherche pour la période 2015-2017 est par ailleurs du même ordre de grandeur annuellement, bien qu'inférieur à celui de la période 2012-2014. Compte-tenu de ce contexte budgétaire et afin de garder attractif l'appel à projets auprès de la communauté scientifique, l'ANSM a décidé de revoir annuellement le montant maximal des subventions octroyées. Ces dernières ont ainsi diminué de 1 million d'euros maximum en 2012 à 200 000 euros à partir de 2016, ce qui a permis de garder un taux de sélection de 20 % [13 %-26 %] en moyenne sur la période 2012-2017, ce qui est comparable aux autres appels à projets de recherche. »

[815] La valorisation scientifique des projets est conséquente. L'ANSM fait état, début 2018 de « plus de 330 communications dans des congrès ou colloques nationaux et internationaux, ainsi que 143 publications dans des revues à comité de lecture (132 dans des revues internationales, 11 dans des

²⁶⁸ 421 experts ont été sollicités et produit 907 expertises, ce qui est en ligne avec l'objectif de 2 expertises distinctes par projet

revues françaises). Il est à noter que les auteurs doivent faire état du soutien de l'ANSM dans leurs supports de communication. Les projets financés par l'ANSM ont par ailleurs permis le développement de 31 nouveaux projets collaboratifs, montrant le caractère structurant de cet appel à projets pour la recherche sur la sécurité d'emploi des produits de santé.

[816] D'un point de vue bibliométrique, les publications, dont les références sont listées page 86, ont été publiées dans des revues à comité de lecture ayant un facteur d'impact moyen égal à 3,99. De nombreux articles ont été publiés dans des revues de haut niveau scientifique, par exemple *Nature Reviews Endocrinology* (IF = 12,96), *PLOS Medicine* (IF = 14), *Circulation* (IF = 14,95) et *BMJ* (IF = 20,7). »

4 L'APPUI METHODOLOGIQUE AUX DIRECTIONS PRODUITS ET L'IMPLICATION SUR LES ETUDES PASS DU POLE EPIDEMIOLOGIE NON PROCEDUREES

[817] Principalement dédiées à la production interne d'études de pharmaco-épidémiologie à partir de l'exploitation des bases médico-administratives de l'assurance maladie, les compétences du pôle épidémiologie peuvent également être sollicitées par les directions produits, comme ressources spécialisées pouvant produire un avis sur les études épidémiologiques que ces directions ont à évaluer (dans le cadre des dossiers d'AMM, de vigilance ou de surveillance, notamment).

[818] Cette activité d'évaluation pour le compte des autres directions représente 20% de la charge de travail du pôle épidémiologie d'après le pôle épidémiologie.

4.1 Recours au pôle épidémiologie dans les procédures d'instruction

[819] La mise en place de plans de gestion des risques peut être imposée par l'autorité compétente au moment de l'AMM, mais également après l'autorisation du médicament²⁶⁹.

[820] Il existe dans les « *Guideline on good pharmacovigilance practices* » (GVP) un Module VIII traitant spécifiquement des « *Post-authorisation safety study* » (PASS)²⁷⁰. Un PASS peut concerner une ou plusieurs études interventionnelles ou non interventionnelles²⁷¹. L'étude peut être :

- Imposée dans le cadre de l'AMM : catégorie 1 ou catégorie 2 (soit avant, lors de l'octroi de l'AMM, soit après la mise sur le marché à l'occasion d'une demande d'extension ou d'une variation, ou d'une procédure PSUR, d'une réévaluation du B/R (procédure d'arbitrage européen) ou d'un renouvellement.
- Demandée dans le cadre du plan de gestion des risques (PGR) pour explorer un problème de sécurité : quantification du risque et caractérisation du profil de sécurité et pour évaluer l'efficacité des mesures de réduction du risque. (catégorie 3) ;

²⁶⁹ Article 104 de la Directive 2001/83/EC

²⁷⁰ EMA/813938/2011 Rev 3 *Guideline on Good Pharmacovigilance Practices* (GVP) Module VIII - Post-authorisation safety study, 9 octobre 2017, 28 p.

²⁷¹ Une étude PASS est non interventionnelle lorsque le produit de santé est prescrit de manière habituelle dans les indications prévues par l'AMM ; il n'existe pas de tirage au sort des patients ni de décision d'inclusion dans le cadre de cette prescription ; aucun diagnostic ou procédure de suivi supplémentaire ne sont imposées et les méthodes épidémiologiques d'analyse de données sont utilisées

- Réalisée à l'initiative de l'industriel²⁷². Pas de soumission obligatoire du protocole ni même des rapports intermédiaires. Par contre si l'industriel les soumet, le rapporteur PRAC doit les évaluer. Les rapports finaux doivent par contre être soumis à l'autorité compétente.

[821] Au final, l'agence rappelle que « *toutes les PASS sont listées dans le PGR. Mais seules les PASS 1 et 2 conditionnent l'AMM. Les PASS catégorie 3 sont prévues pour explorer un problème suspecté, confirmer un risque ou aussi pour évaluer l'efficacité des mesures de réduction du risque. Les PASS catégorie 3 peuvent être demandées par l'autorité compétente ou être à l'initiative du titulaire d'AMM.* »²⁷³

[822] Les études PASS non interventionnelles imposées reposent sur un protocole rédigé et doivent être soumises au PRAC ou à l'autorité nationale compétente si l'étude n'est conduite que dans un seul Etat membre

[823] Le format et le contenu du protocole sont définis dans les GVP module VIII²⁷⁴ : titre, coordonnées du détenteur de l'AMM, coordonnées des responsables de l'étude, résumé du protocole, modifications et mises à jour, points clefs (date début et fin collecte, rapport d'avancement et rapports d'analyse intermédiaires), revue des éléments motivant l'imposition de l'étude, questions et objectifs de la recherche, méthode (design, critères d'inclusion, variables étudiées y.c. confusion, sources des données, taille de la population étudiée, gestion des données, méthodes d'analyse, contrôle qualité des données et de leur traitement, limites méthodologiques), garanties de protection des patients, gestion des événements indésirables, plan de publication et communication des résultats, références bibliographiques.

[824] Il n'existe pas de procédure formalisant à l'ANSM le traitement des demandes d'avis PASS par le pôle épidémiologie à la demande des DP. Ce constat rejoint celui plus général de la faible formalisation des demandes d'expertise transversale des directions produits (*cf.* annexes AMM et matériovigilance). Le pôle Epidémiologie a décrit dans un support de présentation destiné aux DP, un schéma qui décrit les deux modes d'entrée dans le process PASS, selon que la demande survient dans la cadre d'une demande d'AMM ou, après la mise sur le marché, en raison de survenue de signaux conduisant à réinterroger le rapport bénéfice / risque²⁷⁵.

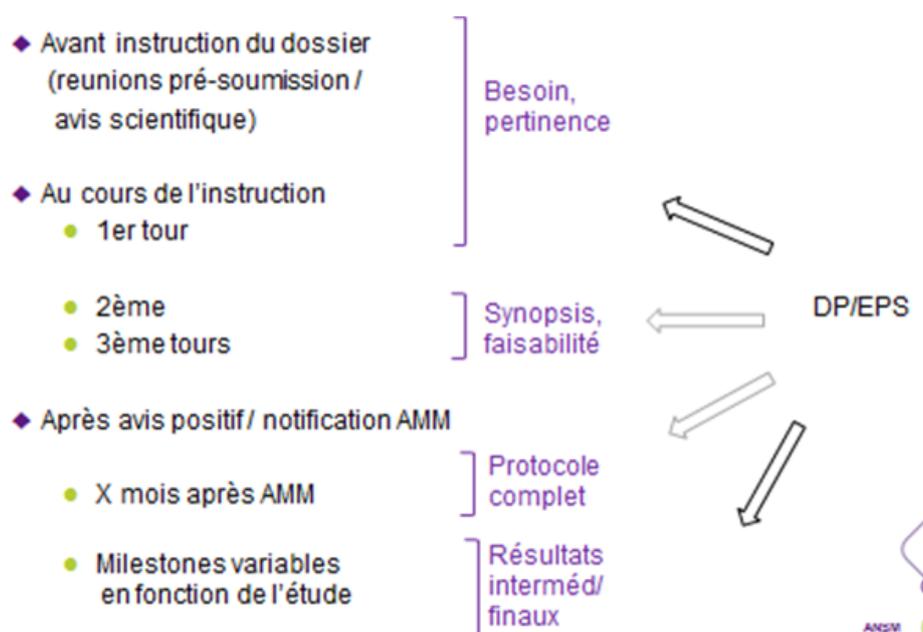
²⁷² ex catégorie 4 de la version 2 des GVP

²⁷³ Echange mel du 18/05/2018

²⁷⁴ Point VIII B.3.1.

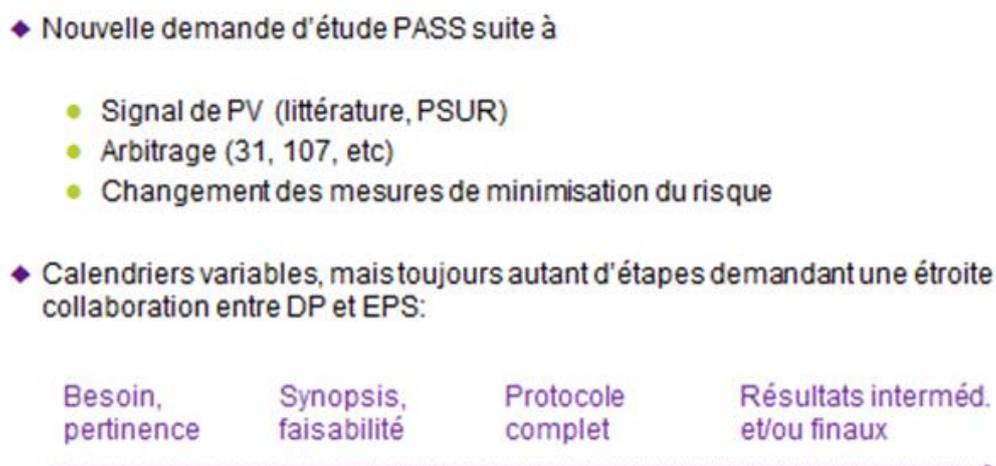
²⁷⁵ « Evaluation des études post AMM ». Powerpoint 15 diapos pour présentation aux directions produits. ANSM/ Pôle Epidémiologie des produits de santé. Mars 2016.

Schéma 4 : Instruction des dossiers PASS, nouveau dossier AMM ou variation.



Source : ANSM/DSSE/Pôle Epidémiologie

Schéma 5 : Instruction des dossiers PASS en post- AMM



Source : ANSM/DSSE/Pôle Epidémiologie

[825] Le PRAC dispose de 60 jours après notification de la nécessité de conduire une étude PASS à l'industriel, pour se prononcer sur le protocole que ce dernier lui soumet (format : lettre de validation ou lettre d'objection). La lettre d'objection doit détailler en particulier si l'étude est considérée comme « promouvant » le recours au produit de santé ; si le protocole ne permet pas d'atteindre les objectifs de l'étude. Le PRAC désigne un rapporteur qui prépare un rapport d'évaluation du protocole qui est mis à l'agenda du PRAC pour validation.

4.2 Principaux éléments de bilan

[826] C'est en général l'évaluateur de pharmacovigilance d'une DP qui sollicite l'évaluateur pharmaco-épidémiologie (pour PASS post AMM) ou plus rarement l'évaluateur clinique (si sujet PASS posé en pré-AMM ou en AMMv). Les évaluateurs des DP transmettent directement leurs demandes d'avis PASS au pôle Epidémiologie. Chaque évaluateur juge de la nécessité de saisir le pôle. Les évaluateurs des DP n'ont pas d'outils spécifiques de suivi de leurs demandes d'avis.

[827] S'agissant des instructions d'AMM, le pôle épidémiologie relève qu'il n'est pas sollicité par les DP sur le « synopsis des PASS », maquette succincte du protocole PASS, quand il figure dans le dossier d'AMM, car c'est l'Etat PRAC rapporteur qui l'instruit²⁷⁶ ; or l'ANSM a été très peu en position de PRAC rapporteur ces dernières années. Dans les autres situations, il n'y a pas d'obligation à ce que l'Etat CHMP rapporteur porte une évaluation sur ce synopsis, pas même pour appuyer l'intérêt de mettre un volet PASS dans le plan de gestion des risque lié à l'AMM. Or les DP, qui sont essentiellement en posture d'instruction CHMP rapporteur, n'en font pas leur priorité, alors même que l'analyse au stade du synopsis serait essentielle, d'après le pôle épidémiologie, pour bien cadrer la suite des PASS.

[828] La gestion des risques autrefois centralisée a été placée dans les DP. Il y a cependant à nouveau un référent PGR à la DIR SURV depuis mi 2017. Il faudrait inclure le sujet PASS dans la procédure de révision en cours sur la pharmacovigilance. Ces points sont identifiés par l'agence et pourraient trouver des éléments de réponse dans le cadre du volet gestion du PGR du processus relatif à l'AMM et pharmacovigilance en cours de révision.

[829] *Préconisation : Inclure une procédure relative aux avis PASS dans les processus en cours d'élaboration (AMM et pharmacovigilance). Formaliser notamment les critères de saisine du pôle Epidémiologie.*

[830] L'instruction repose sur des évaluateurs du pôle épidémiologie formés principalement par compagnonnage sur cette activité. La formation des évaluateurs et leur activité est très dirigée sur les études de pharmaco-épidémiologie réalisées en interne ou avec les acteurs français à partir du SNDS. Leur expertise est par contre plus faible pour les études ne reposant pas sur ce type de cohorte rétrospective sur base de données, et peu d'évaluateurs ont conduit antérieurement des études épidémiologiques autres. Ceci peut les mettre en difficulté dans leur travail d'évaluation, d'autant qu'il n'est pas fait appel à des experts externes pour les challenger ou éclairer les avis PASS.

[831] L'EMA a financé des formations en pharmaco-épidémiologie auxquelles deux évaluateurs ont participé. Les documents de formation sont sur le répertoire commun G mais n'ont pas été discutés en interne. Il n'existe au final pas de guide d'instruction des PASS. Il n'y a pas non plus de supervision de l'avis émis par les évaluatrices du pôle épidémiologie par leur chef de pôle avant réponse à la DP demandeuse.

[832] *Préconisation. Formaliser un guide d'aide à l'instruction des PASS à l'attention des évaluateurs. Mettre en place un dispositif partagé de suivi des demandes d'avis formalisant le respect des points clefs de la procédure.*

²⁷⁶ On rappelle que celui-ci est toujours différent de l'Etat « CHMP rapporteur »

[833] Le pôle Epidémiologie a transmis une liste suivie sur un fichier EXCEL de 108 dossiers distincts qui ont été examinés entre 2013 et début 2018 à la demande des DP conduisant à 348 avis rendus.

Tableau 46 : Nombre de dossiers de demande d'avis PASS traités par le pôle épidémiologie à la demande des DP entre 2013 et février 2018

Année	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Nombre dossiers PASS	70	68	70	71	63	6	108

Source : ANSM/DSSE/pôle Epidémiologie, Traitement IGAS

[834] Un dossier de médicament peut comporter une ou plusieurs demandes d'études épidémiologiques PASS et chaque étude peut faire l'objet d'un ou plusieurs avis avant, pendant et après réalisation. On décompte en moyenne 3,2 avis par dossier de médicament. Pour 72 des dossiers traités, l'ANSM était pays rapporteur pour l'EMA. Elle ne l'était pas pour les 36 autres, mais un avis a malgré tout été demandé par la DP.

Tableau 47 : Nombre de dossiers de demande d'avis PASS rendu par le pôle épidémiologie aux DP entre 2013 et février 2018

Etat rapporteur	Nombre dossiers traités	Nombre d'avis	Nombre max avis/dossier	Nombre moyen avis/dossier
Non	36	48	4	1,3
Oui	72	300	30	4,2
Total général	108	348	30	3,2

Source : ANSM/DSSE/pôle Epidémiologie, Traitement IGAS

[835] Le nombre d'évaluation des PASS qui sont réalisées directement par les DP sans sollicitation du pôle, n'est pas connu. Toutes les nouvelles AMM sont soumises à un plan de gestion du risque (PGR) depuis 2006, mais tous les PGR ne comportent pas une étude PASS. Ce nombre n'est pas connu, mais le pôle épidémiologie l'estime à environ 50%.

[836] L'essentiel des demandes d'avis des DP portent sur des dossiers pour lesquels l'ANSM est rapporteur. On sait que ceci n'est toutefois pas le cas de figure le plus fréquent ce qui souligne *a contrario* la faible mobilisation du pôle pour ces dossiers qui sont gérés directement par les évaluateurs des DP. On précise que dans la position « France destinataire », l'évaluateur ne dispose en base que du rapport « PRAC rapporteur »²⁷⁷.

Tableau 48 : Nombre d'avis rendus par le pôle Epidémiologie dans les évaluations des études PASS selon le rôle de l'agence dans le dossier (rapporteur ou pas) de 2013 à mars 2018

Nombre d'Avis/ année	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
France PRAC rapporteur	61	52	60	67	55	4	300
France destinataire	9	16	10	4	8	2	48
Nombre avis PASS	70	68	70	71	63	6	348

²⁷⁷ Toutefois, les données sources du dossier du laboratoire sont sur le « *common repository* » de l'EMA. L'évaluateur pharmacovigilance ou pharmaco épidémiologie peut y remonter.

Source : ANSM/DSSE/ Pôle Epidémiologie ; traitement IGAS

4.3 Test portant sur six dossiers PASS

4.3.1 Méthode

[837] Le choix des dossiers s'est basé sur les critères suivants :

- ancienneté du dossier (minimum 2015 sauf un, 2017 car actualité MIRENA) pour disposer du recul nécessaire aux suites données par DP et EMA,
- intensité mesurée par le nombre d'avis donnés par dossier depuis 2013 (élevé ou faible),
- caractère problématique, souligné parfois par Prescrire ou l'ANSM.

[838] Au total, les 6 dossiers sur 108 examinés par le pôle (5%) ont donné lieu à la production de 54 avis sur les 348 produits (15%).

Tableau 49 : Echantillon des six dossiers PASS audités

Dossier	Rapporteur	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total avis
VIREAD	OUI	5	4	7	6	8		30
EYLEA	OUI	1	2	4		4	1	12
UVESTEROL	OUI	3	2	1	2			8
AZZALURE	OUI		1					1
MIRENA	Non					1	1	2
ESMYA	Non	1						1

Source : ANSM, DSSSE/ Pôle Epidémiologie/ Traitement IGAS

4.3.2 Principaux constats

[839] L'origine de la demande d'avis (pré ou post-AMM) n'est pas toujours traçable, mais un certain nombre de dossiers ont été instruits avant 2012 en AMM. Il y a eu de plus une bascule du pôle de la DSURV à la DSSE mi 2013 et les serveurs réseaux ont changé, compliquant la reconstitution de l'historique des avis rendus pour un médicament donné.

[840] Les objectifs des études sont tracés dans les dossiers consultés : risque (quantification, caractérisation du profil de sécurité)/ utilisation (population rejointe, durées, posologies, etc.)/ impact (efficacité des mesures de minimisation du risque).

[841] Les éléments probants figurant dans le dossier du suivi par l'ANSM de ces études (nature des questions posées, délais d'instruction, suites données par les DP (formalisation d'avis pour le PRAC), avis PRAC rendu) sont accessibles en consultation directe sur les serveurs de l'ANSM. Y figurent les dossiers des industriels et les avis des rapporteurs ANSM (conjointes Pôle évaluation/ DP : on ne peut toutefois pas tracer les apports des uns et des autres). Le travail semble principalement reposer sur le pôle épidémiologie (lorsqu'ils sont saisis par les évaluateurs du pôle). Les observations propres des évaluateurs sont encadrées et en italiques, séparées de la rédaction du laboratoire. Les deux évaluatrices entendues par la mission retrouvent sans difficultés les observations demandées sur les dossiers consultés.

[842] Les délais d'instructions, notamment des dossiers les plus anciens apparaissent globalement longs (1 an, parfois 2 voire 3 avant d'autoriser le démarrage de certains protocoles - cf. dossier BAYER/EYLEA). Pendant cette période, les produits sont déjà sur le marché et le « risque court » dans la population exposée.

[843] La plupart des avis rendus portent sur des protocoles post AMM. Un seul concerne un synopsis (sur le VIREAD).

[844] Il se confirme dans ce test que l'articulation entre DP et DSSE/pôle épidémiologie n'est pas stable : pas de procédures formalisant les critères de saisine par une DP du pôle épidémiologie, pas d'outil de suivi commun des saisines et de leur formalisation, pas de formalisation des échanges dans le dossier conservé (les échanges sont principalement oraux, entre évaluateur "pharmacovigilance DP et évaluateur du pôle sinon il faut remonter aux boîtes mël), le seul cadre, temporel, existant est celui donné par l'instruction européenne des PASS et ses « *template* ». Dans un cas (toxine botulique) l'avis du pôle Epidémiologie sur un protocole PASS concluait à la nécessité d'étendre l'évaluation sur le mésusage à toutes les toxines dans un rapport PSUSA annoncé dans l'année. Mais la DP4 a traité seule ce PSUSA sans faire le lien avec l'avis PASS qui lui avait été rendu quelques mois avant et le rapporteur PRAC suédois a conclu qu'on pouvait alléger les mesures de réduction du risque sans être mis en contradiction par un avis contraire de l'ANSM.

[845] Pour les PASS franco-français, en absence de tout cadre, les évaluateurs ont repris le modèle de rapport européen (cf. dossier UVESTEROL).

[846] L'impact des avis résultats des études sur décisions PRAC/CHMP portée sur le médicament, apparaissent peu évidents dans les dossiers étudiés. Cela ne peut que conforter le point de vue du chef de pôle et de l'ancien directeur DSSE sur l'absence d'intérêt de cette activité d'évaluation des protocoles PASS. Mais en pratique, comme cela a été dit à la mission « *faire évoluer l'Europe sur les PASS n'est pas notre priorité* ». L'absence d'investissement et d'outillage des évaluateurs ANSM sur les évaluations des protocoles PASS ne peut qu'aboutir à ces maigres résultats.

[847] La mission ne partage pas cette conclusion. Le développement souhaitable du pôle pharmacoépidémiologie ne doit pas conduire à négliger un investissement raisonnable dans l'amélioration de la qualité des études PASS demandées aux industriels.

[848] *Préconisation : Mobiliser l'ensemble des leviers dont dispose l'agence pour renforcer la pharmacoépidémiologie dans le cadre du prochain COP.*

PIECES JOINTES

Liste des études produites par le pôle de pharmaco épidémiologie de l'ANSM depuis 2013

Année	Produits de santé	DP concernées	Problématique	Source des données
2013	Contraceptifs oraux combinés (COC)	DP2	Estimation du nombre d'événements thromboemboliques attribuables aux COCs en France	Sources diverses
2013	Contraceptifs oraux combinés (COC)	DP2	Risque d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde chez les femmes sous contraceptif oral combiné en France	SNIIRAM/PMSI
2013	Contraceptifs oraux combinés (COC)	DP2	Impact de la crise de la pilule de 2013 sur les pratiques de contraception	Données de vente
2014	Contraceptifs oraux combinés (COC)	DP2	Impact de la modification des méthodes de contraception en France sur la survenue d'embolies pulmonaires chez les femmes de 15 à 49 ans	PMSI
2014	Nouveaux anticoagulants (NACO)	DP2	Risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un AVK vers un NACO	SNIIRAM/PMSI
2014	Nouveaux anticoagulants (NACO)	DP2	Risques hémorragiques et thromboemboliques artériels chez les patients initiant un traitement par NACO et naïfs d'AVK	SNIIRAM/PMSI
2014	Psychotropes	DP3	Utilisation des benzodiazépines dans les dépressions chroniques	EGB
2014	Acitrétine (Soriatane®)	DP4	Suivi des recommandations de prévention de la grossesse sous acitrétine (Soriatane®) entre 2007 et 2012	SNIIRAM/PMSI
2015	Antiagrégants plaquettaires	DP2	Utilisation d'antiagrégants plaquettaires après stent	SNIIRAM/PMSI
2015	Isotrétinoïne	DP4	Respect des mesures du programme de prévention de la grossesse relatives à la réalisation de tests de grossesse de l'isotrétinoïne	EGB
2015	Isotrétinoïne	DP4	Prescriptions d'isotrétinoïne orale en France	EGB
2015	Vaccins	DP4	Risque de maladies auto-immunes associé aux vaccins anti-HPV	SNIIRAM/PMSI
2015	Biothérapies	DP4	Description de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de MICI	SNIIRAM/PMSI
2015	Antibiotiques	DP4	Utilisation de la nitrofurantoïne	EGB
2015	Prothèses de Hanche	DP6	Déterminants de la survie prothétique des Prothèses de Hanche	SNIIRAM/PMSI
2016	Méthylphénidate	DP3	Utilisation	SNIIRAM

RAPPORT IGAS N°2017-158R

2016	Valproate	DP3	Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014	SNIIRAM
2016	Stents	DP2	Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014	SNIIRAM
2016	Antidiabétiques	DP2	Risque de cancer du pancréas associé aux incrétinomimétiques	SNIIRAM
2016	Anticoagulants	DP2	Risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au relais héparine/anti vitamine K dans la fibrillation auriculaire sans complication	SNIIRAM
2016	Prothèses de hanche	DP6	Risque de reprise prothétique des prothèses de hanche associé à l'exposition aux benzodiazépines	SNIIRAM
2016	Prothèses de hanche	DP6	Déterminants de la survie prothétique des prothèses de hanche à col modulaire	SNIIRAM
2016	Biothérapies	DP4	Risque de lymphome associé aux biothérapies chez les individus traités pour une MICI	SNIIRAM
2016	Biothérapies	DP4	Risque infectieux associé aux biothérapies chez les individus traités pour une MICI	SNIIRAM
2017	Prothèses de hanche	DP6	PTH métal-métal et risque de lymphome	SNIIRAM
2017	Prothèses de hanche	DP6	PTH métal-métal et risque de cardiopathie	SNIIRAM
2017	Psychotropes	DP3	Agomélatine, autres antidépresseurs et hépatotoxicité	SNIIRAM
2017	Essure	DP6	Risques associés au dispositif Essure	SNIIRAM
2017			Suivi de l'utilisation et des poses entre 2006 et 2016	SNIIRAM
2017	Valproate	DP3	Risques de malformations congénitales majeures (MCM) après exposition au valproate in utero	SNIIRAM
2017	Antirétroviraux	DP4	Utilisation du Truvada dans la Preep VIH entre janvier et juin 2016	SNIIRAM
2017	Arthrodèses lombaires	DP6	Arthrodèses lombaires et risque thrombo-embolique	SNIIRAM
2017	Vaccins	DP4	Vaccins anti-HPV : Analyses complémentaires sur le risque de thyroïdite associé au Cervarix	SNIIRAM
2017	Antirétroviraux	DP4	Utilisation du Truvada dans la Preep VIH de janvier 2016 à juillet 2017	SNIIRAM
2018	Antirétroviraux	DP4	Utilisation du Truvada dans la Preep VIH de janvier 2016 à juillet 2017 : données par région	SNIIRAM
2018	Stents coronaires	DP2/DP6	Etude du risque ischémique et hémorragique après pose de stent	SNIIRAM

Source : ANSM/DSSE/ Pôle épidémiologie

Liste des publications internationales du pôle épidémiologie

Auteurs	Date de publication	Rang SIGAPS
Tricotel A, Collin C, Zureik M. Impact of the sharp changes in the use of contraception in 2013 on the risk of pulmonary embolism in France. <i>Journal of thrombosis and haemostasis</i> 2015;13(9):1576-80	2015	A
Maura G, Blotière PO, Bouillon K, Billionnet C, Ricordeau P, Alla F, Zureik M. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. <i>Circulation</i> 2015;132(13):1252-60.	2015	A
Colas S, Collin C, Piriou P, Zureik M. Association Between Total Hip Replacement Characteristics and 3-Year Prosthetic Survivorship : A Population-Based Study. <i>JAMA Surg</i> 2015;150 (10):979-88.	2015	A
Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière PO, Rudant J, Alla F, Zureik M. Low-dose ethinylestradiol combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction: a cohort study on 5 million women in France. <i>BMJ</i> 2016;353:i2002.	2016	A
Kirchgesner J, Lemaitre M, Rudnichi A, Racine A, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2017;45(1):37-49.	2017	A
Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. <i>JAMA</i> 2017;318(17):1679-1686. doi:10.1001/jama.2017.16071.	2017	A
Bouillon K, Bertrand M, Bader G, Lucot JP, Dray-Spira R, Zureik M. Association of Hysteroscopic vs Laparoscopic Sterilization With Procedural, Gynecological, and Medical Outcomes. <i>JAMA</i> 2018;319(4):375-387. doi:10.1001/jama.2017.21269.	2017	A
Tricotel A, Raguideau F, Collin C, Zureik M. Estimate of venous thromboembolism and related-deaths attributable to the use of combined oral contraceptives in France. <i>PLOS One</i> 2014;9(4):e93792	2014	B
Raguideau F, Lemaitre M, Dray-Spira R, Zureik M. Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment. <i>JAMA Ophthalmology</i> 2016;134(4):415-21.	2016	B
Raguideau F, Dray-Spira R, Zureik M. Oral Fluoroquinolone Use and Retinal Detachment-Reply. <i>JAMA Ophthalmol</i> 2016;134(12):1448-9.	2016	B
Bouillon K, Bertrand M, Boudali L, Ducimetière P, Dray-Spira R, Zureik M. Short-Term Risk of Bleeding During Heparin Bridging at Initiation of Vitamin K Antagonist Therapy in More Than 90 000 Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Managed in Outpatient Care. <i>J Am Heart Assoc</i> 2016;5(11). pii: e004065.	2016	B
Colas S, Allalou A, Poichotte A, Piriou P, Dray-Spira R, Zureik M. Exchangeable Femoral Neck THAs Have Poorer Survivorship than Other Designs: A Nationwide Cohort Of 324 108 Patients. <i>Clinical Orthopaedics and Related Research</i> 2017;475(8):2046-2059.	2017	B
Raguideau F, Mezzarobba M, Zureik M, Weill A, Ricordeau P, Alla F. Compliance with pregnancy prevention plan recommendations in 8672 French women of childbearing potential exposed to acitretin. <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> 2015;24(5):526-33	2015	C

RAPPORT IGAS N°2017-158R

Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2 million young girls in France. <i>Vaccine</i> 2017;35(36):4761-4768.	2017	C
Lemaitre M, Lastennet G, Syr D, Emmerich J, Zureik M. Impact of the 2013 French Pill Crisis on Women's Behaviour Regarding Contraception. <i>Drugs - Real World Outcomes</i> 2015;2:13-22	2015	
Le Cossec C, Colas S, Zureik M. Relative impact of hospital and surgeon procedure volumes on primary total hip arthroplasty revision: a nationwide cohort study in France. <i>Arthroplasty Today</i> 3 2017;176e182.	2017	
Bouillon K, Bertrand M, Maura G, Blotière PO, Ricordeau P, Zureik M. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. <i>Lancet Haematology</i> 2015;2:e150-59	2015	?

Source : ANSM/DSSE/ Pôle épidémiologie ; traitement IGAS

Etudes épidémiologiques financées sur la procédure HAP depuis 2012

N° Conventio n	Type/ demande	Titre/Objet	Acronyme	Coordonneu r	Etablissement bénéficiaire	Subventio n ANSM
2010-21	CS 30/06/2010	EFEMERIS/ Évaluation du risque potentiel lié à la vaccination contre la grippe A (H1N1)	EFEMERIS	LACROIX Isabelle	CHU Toulouse	198 612 €
2010-253	saisine DGS / CS 13/4/2011	Etude de suivi du potentiel évolutif des fuites valvulaires aortiques et mitrales de grade supérieur ou égal à 1 chez environ 100 patients exposés au Benfluorex entre 2006 et 2009	REFLEX	TUBBERT- BITTER Pascale	INSERM	492 000 €
2012-S047	CS 8/12/2010	Etude observationnelle PSOBIOTEQ - prise en charge du psoriasis	PSOBIOTEQ	TUBACH Florence	AP-HP	400 000 €
2013-S069	saisine DGS / CS 27/02/2013	Etude de cohorte nationale des femmes, porteuses ou ayant porté une prothèse mammaire Etude de faisabilité	LUCIE	DE VATHAIRE Florent	INSERM DR 75	162 000 €
2013-S073	projet/ Procédure ED2.1 2013	Approche Mathématique pour l'Intégration de Données de cohorte aux grandes bases de Données	AMIDDO	Nathanael LAPIDUS Fabrice CARRAT	INSERM DR 75	168 000 €
2013-S075	projet/ Procédure ED2.1 2013	Estimation du nombre de décès liés à un médicament	VigiDC	REY Grégoire	INSERM	20 000 €
2013-S076	projet/ Procédure ED2.1 2013	Projet Bases de données et dossier pharmaceutique/CNO P	CNOP	PORTE Olivier	CNOP	105 000 €
2013-S078	projet/ Procédure ED2.1 2013	Surveillance pharmaco- épidémiologique du risque de traumatismes accidentels	SPARTACUS	LAGARDE Emmanuel	INSERM	144 000 €
2013-S079	projet/ Procédure ED2.1 2013	Constitution d'une cohorte épidémiologique	CONSTANCES	ZINS Marie	INSERM	140 000 €
2013-S081	projet/ Procédure ED2.1 2013	Données de remboursement, utilisation pour la génération de signaux et la surveillance du mésusage des médicaments	DRUGS-2M	PARIENTE Antoine	INSERM	112 000 €
2013-S082	projet/ Procédure ED2.1 2013	Estimation du risque attribuable en pharmaco- épidémiologie et dans le contexte de la résistance bactérienne	Résistance bactérienne	THIEBAUT Anne	INSERM	50 000 €

RAPPORT IGAS N°2017-158R

2014-S001 2014-S002	projet/ demande DP Neuro	Etude ancillaire de prévalence des effets indésirables médicamenteux chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparenté	PEIMA	LAROCHE Marie-Laure PERAULT Marie-Christine CRPV Poitiers et Limoges	Centre hospitalier universitaire de Poitiers	15 000 €
2014-S014	subvention	Réseau REDSIAM	REDSIAM	GOLDBERG Marcel	INSERM	10 000 €
2014-S019	subvention	Observation des Pharmacodépendances en médecine ambulatoire	OPEMA	TANTI-HARDOUIN N	OREP (Observatoire régional d'épidémiologie de la région PACA)	32 723 €
2014-S028	subvention	Portail épidémiologique	Portail épidémiologique	CHENE Geneviève	INSERM - ITMO SP	15 000 €
2014-S027	projet/ sélection procédure ITMO	Période à trous dans un projet suivi longitudinal d'une prise en charge médicamenteuse - Comparaison et développement de modélisations statistiques	RESCHE-RIGON	RESCHE-RIGON Mathieu	INSERM - ECSTRA	100 000 €
2014-S034	projet/ sélection procédure ITMO	Suivi longitudinal d'une prise en charge médicamenteuse - Prise en compte des périodes d'exposition inobservables	LAPEYRE-MESTRE	LAPEYRE-MESTRE Maryse	CHU Toulouse	56 830 €
2014-S035	projet/ sélection procédure ITMO	Recherche d'une méthode applicable à l'étude des événements indésirables survenant au cours de la prise en charge d'une maladie chronique ayant nécessité plusieurs changements de traitements - Comparaison de modélisations statistiques	CHEVRET	CHEVRET Sylvie	INSERM Université Diderot - Paris 7	67 839 €
2014-S036	projet/ sélection procédure ITMO	Pathologies psychiatriques, dépression et schizophrénie de l'adulte : Méthode et algorithmes	QUANTIN	QUANTIN Catherine	Centre hospitalier universitaire	100 152 €
2014-S037	projet/ sélection procédure ITMO	Recherche d'une méthode applicable à l'étude des événements indésirables survenant au cours de la prise en charge d'une maladie chronique ayant nécessité plusieurs changements de traitements	ACID	DE RYCKE Yann	AP-HP	89 960 €

RAPPORT IGAS N°2017-158R

2015-S037	projet/ Procédure d'appel à candidature s thématiques ciblées 2015	Etude permettant de comparer les fréquences et modalités de survenue des hépatites fulminantes et non fulminantes (SaltII, Salt III et Epiham	EUROSALT	GULMEZ Sinem Ezgi	CIC 1401 bordeaux	30 000 €
2015--S038	projet/ Procédure d'appel à candidature s thématiques ciblées 2015	Utilisation des antalgiques en France et évolution depuis les 10 dernières années - Consommations, risques et plan d'action d'optimisation du bon usage	DANTE	DAVELUY Amélie	UMR INSERM 1107 Clermont- Ferrand	179 768 €
2015-S039	projet/ Procédure d'appel à candidature s thématiques ciblées 2015	Estimation des taux de transplantation hépatique associée à une étiologie médicamenteuse en France	TRANSMED	ESTELLAT Candice	INSERM UMR 1123-Hôpital bichat	153 447 €
2015-S040	projet/ Procédure d'appel à candidature s thématiques ciblées 2015	Etude d'utilisation des antalgiques	ANTALGIQUES	KAGUELIDOU Florentia	Université Paris VII- INSERM CIC1426	96 783 €
2015-S041	subvention	Gestion de la base de données anonymes relative aux médicaments, hébergée dans le cadre du dossier pharmaceutique	CNOP	PORTE Olivier	CNOP	90 000 €
2016-S071	projet/ procédure d'appel à candidature s thématiques ciblées 2016	Conduites dopantes chez les adolescents et jeunes adultes : aspects épidémiologiques psychologiques et sociologiques	DOPADOS	BROUSSE Georges	CHU Clermont- Ferrand	160 000 €
2016-S073	projet/ procédure d'appel à candidature s thématiques ciblées 2016	Etude du mésusage des médicaments psychoactifs par les adolescents français	MESMAAJUV- MESMADO	DEHEUL Sylvie	Centre d'addictologie de Lille	171 805 €
2016-S070	projet/ procédure d'appel à candidature s thématiques ciblées 2016	Utilisation des données d'un registre de chirurgie de l'incontinence et du prolapsus pour suivre les dispositifs médicaux concernés faisant partie du programme 2016 de surveillance renforcée des dispositifs médicaux	VIGI-MESH-REG	FRITEL Xavier	Clinique urologique Nantes Atlantis	189 417 €

RAPPORT IGAS N°2017-158R

2016-S047	subvention	Portail épidémiologique France	Portail épidémiologique France	CHENE Geneviève	INSERM ITMO Santé publique	10 000 €
2016-S046	subvention	Réseau REDSIAM	REDSIAM	GOLDBERG Marcel	INSERM DR 75	10 000 €
2017-S003	projet/ procédure d'appel à candidatures thématiques ciblées 2016	Iatrogénie médicamenteuse source d'hospitalisation chez l'adulte et l'enfant en France	IATROSTAT	LAROCHE Marie-Laure	CHU CAEN - Service de neurologie	179 649 €
2018-	subvention	Réseau REDSIAM	REDSIAM	GOLDBERG Marcel	INSERM DR 75	5 000 €

Source : ANSM/DSSE/ASCI

ANNEXE 10 : LES SUITES D'INSPECTIONS

ANNEXE 10 : LES SUITES D'INSPECTIONS.....	251
1 LA MISSION D'INSPECTION.....	253
1.1 Référentiels applicables.....	253
1.2 Les pouvoirs des agents.....	254
1.3 L'activité d'inspection.....	254
1.3.1 Une organisation en huit pôles.....	254
1.3.2 Un système qualité très développé.....	255
1.3.3 Une programmation de l'activité cadrée mais encore perfectible.....	257
1.3.4 Une gestion des suites des inspections formalisée et suivie.....	261
1.3.5 Des groupes de suivi collégial des suites d'inspection.....	263
1.3.6 Volume et nature des interventions.....	264
2 L'AUDIT DU SUIVI DES SUITES D'INSPECTION.....	266
2.1 Finalité du test.....	266
2.2 Méthodologie.....	266
2.2.1 Périmètre.....	266
2.2.2 Sélection des dossiers et points audités.....	267
2.3 Principaux résultats.....	268
PIECE JOINTE : PROCESSUS « INSPECTER ».....	272

INTRODUCTION

[849] L'activité d'inspection porte sur la qualité des pratiques des opérateurs (fabricants, exploitants, importateurs, distributeurs, promoteurs d'essais, investigateurs, etc.). Elle vise à :

- Apprécier la conformité des pratiques des opérateurs (industriels, établissements de santé, cliniciens, etc.) aux bonnes pratiques ou aux référentiels qui leurs sont applicables ;
- Mener des investigations techniques à la suite du signalement d'un défaut qualité, d'un incident ou d'un événement particulièrement significatif ;
- Recueillir des faits nécessaires à la conduite des actions administratives de l'agence tels que :
 - Préparation d'un avis technique dans le cadre de l'instruction des dossiers de demande d'autorisation/agrément d'établissement ou d'AMM ;
 - Etablissement, renouvellement ou retrait d'un certificat (bonnes pratiques de fabrication (BPF), etc.) ;
 - Injonction, sanction financière, décision de police sanitaire portant sur des produits de santé, suspension de l'activité à l'origine du risque (suspension, retrait d'autorisation ou d'agrément...).

1 LA MISSION D'INSPECTION

1.1 Référentiels applicables

[850] Pour conduire ses missions, l'inspection vérifie le respect des dispositions opposables aux établissements contrôlés, soit :

- Le code de la santé publique en particulier et certaines dispositions du code de la consommation ;
- Les directives et règlements européens ;
- Les guides de bonnes pratiques dans les différents domaines de compétence de l'inspection (BPF, BPC, BPL, etc.).

[851] Les normes déployées dans les établissements inspectés sont en général d'application facultative. Certaines sont rendues juridiquement opposables et sont qualifiées de normes « d'application obligatoire ». Elles font alors partie des éléments de référentiel pouvant servir de base à une inspection. Les normes dites « harmonisées » (NH) apportent une présomption de conformité aux exigences essentielles prévues dans les directives « nouvelle approche » (utilisées notamment dans le domaine des dispositifs médicaux). L'opérateur fait le choix de suivre ces normes ou d'apporter la démonstration qu'il respecte les exigences essentielles. Lorsque l'opérateur revendique leur usage, ces normes deviennent également des éléments de référentiel.

[852] L'activité d'inspection proprement dite s'appuie en outre sur un certain nombre de référentiels qui régissent l'action des inspecteurs (système qualité) :

- Les normes « produits » ou « systèmes » applicables ;
- Les normes ISO 9001 et ISO/CEI 17020 ;
- Le système documentaire qualité de la DI.

[853] Au total, près de 2 900 documents (textes réglementaires, normatifs, documents techniques...) constituent le référentiel applicable par la direction de l'inspection (DI).

1.2 Les pouvoirs des agents

[854] L'inspecteur ANSM a accès aux locaux à usage professionnel dans lesquels ont vocation à s'appliquer les dispositions qu'il contrôle. Il peut demander communication de tous documents nécessaires à l'accomplissement de ses missions, quel qu'en soit le support, et en prendre copie, prélever des échantillons, recueillir, sur place ou sur convocation, tout renseignement ou toute justification nécessaire. Les échantillons sont analysés par un laboratoire de l'Etat, de l'agence ou par un laboratoire désigné par l'autorité compétente. Lorsqu'il a la qualité de médecin ou de pharmacien, l'inspecteur a accès à toutes données médicales individuelles nécessaires à l'accomplissement de sa mission dans le respect des dispositions de l'article 226-13 du code pénal.

[855] Une inspection s'inscrit dans un ensemble d'étapes précisément définies par la procédure DI Q13P_OPE_053_v13 :

- La programmation (dans le cadre du programme annuel d'inspections ou à la suite de l'acceptation d'un signalement - saisine externe, interne) ;
- L'affectation des inspecteurs à une mission d'inspection ;
- Le lancement de l'inspection (définition du format de l'inspection ou de la campagne d'inspections) incluant la planification (définition de la période d'inspection et de la logistique associée) ;
- La préparation de l'inspection (définition du contenu détaillé de l'inspection : préparation technique, administrative et logistique) ;
- La conduite de l'inspection (de la réunion d'ouverture à la réunion de clôture) ;
- La rédaction du rapport de l'inspection (préliminaire et définitif) ;
- Le cas échéant, la proposition de suites administratives ou pénales ou disciplinaires ;
- Le cas échéant, la rédaction d'une synthèse portant sur plusieurs missions d'inspection, notamment dans le cadre d'une campagne d'inspections, d'une thématique d'inspection ou d'inspections liées à un essai clinique (promoteurs, investigateurs...).
- Le cas échéant et en cas d'infractions pénales, la rédaction d'un procès-verbal de clôture en vue de sa transmission au Procureur de la République, après relecture par l'échelon de Direction de la DI.

1.3 L'activité d'inspection

1.3.1 Une organisation en huit pôles

[856] L'activité de la DI repose sur 128 agents dont 70 inspecteurs. La direction comprend 8 pôles :

Tableau 50 : Répartition des agents selon les pôles d'inspection

	Agents
Direction DI	7
1 pôle méthodologie et moyens inspection INSMMI	6
2 pôles d'inspection des produits biologiques INSBIO 1 et 2	27
1 pôle d'inspection des essais et des vigilances INSEVI	21
1 pôle inspection en surveillance du marché INSMAR	23
1 pôle inspection des matières premières INSMP	13
2 pôles d'inspection des produits pharmaceutiques IPPLF 1 et 2 ²⁷⁸	31
Total Direction	128

Source : ANSM/Direction de l'inspection

1.3.2 Un système qualité très développé

[857] L'agence bénéficie d'une accréditation par le Cofrac de l'ensemble des activités d'inspection de la DI, en conformité avec la norme ISO 17020, ce qui fait figure d'exception à l'échelle européenne. La DI dispose à ce titre de plus de 500 documents qualité (procédures, guides, lignes directrices...) dont la gestion est assurée par une procédure vivante. Ainsi, 212 documents-types ont été modifiés en 2017 (120 en 2016), de sorte qu'au 8 décembre 2017, 98 % étaient transposés et conformes à la nouvelle organisation de l'agence²⁷⁹.

²⁷⁸ Ces deux pôles sont engagés dans un processus de fusion en cours de validation à la date de l'audit, susceptible d'entrer en vigueur en juillet 2018

²⁷⁹ Revue de direction de la DI 08/12/2017

Tableau 51 : Exemples de procédures issues du répertoire documents qualité

Titre	Code du document	Date d'application
Construction du programme d'activités	Q13P_OPE_039_v03	23/02/17
Lignes directrices des suites de l'inspection		05/10/17
Manuel Qualité de la DI	Q13P_MQ_v11	26/04/16
Gestion des risques et des opportunités à la DI	Q13P_ORG_012_V07	16/05/17
Dossier sensible - modèle de support de chronologie	Q13P_DOC_251_v01	21/03/17
Répertoire des rituels périodiques Planification de la Qualité	Q13P_DOC_123_v02	10/02/17
Formulaire d'accueil (inspecteur, évaluateur, CP)	Q13P_DOC_063_v05	01/09/15
Formation des agents de la DI	Q13P_ORG_008_v09	16/09/15
Matrice de compétence	Q13P_DOC_062_v03	24/09/15
Rapport final d'inspection résumé (nouveau format)	Q13P_DOC_042_v10	04/04/17
Contrôle qualité des rapports d'inspection	Q13P_OPE_024_V04	23/06/15
Guide méthodologique d'inspection	Q13P_OPE_053_V13	15/05/17
Outil de gestion des doctrines (phase expérimentale)	Q13P_DOC_119_v01	01/04/15
PV recueil des déclarations	Q13P_PEN_001_M0 1_FT02_V03	12/09/13
Programmation des réinspections en fonction du risque	Q13P_OPE_045_v03	18/10/17
Check list de préparation d'inspection d'établissement pharmaceutique (MedCh et MedBio)	Q13P_DOC_228_v01	02/11/16
Classification des écarts des rapports d'inspection des pôles IPPLF	Q13P_OPE_001_m05 _v04	04/12/13
Aide-mémoire d'inspection "fabricant de médicaments stériles"	Q13P_DOC_166_v02	18/12/17
aide-mémoire d'inspection "fournisseurs et sous-traitants »	Q13P_DOC_163_v03	12/10/15
Priorisation des inspections des essais cliniques par une analyse de risque	Q13P_OPE_104_v01	18/07/17
Conduite d'une inspection des essais cliniques	Q13P_ORG_017_v02	25/08/14
Référentiels applicables dans le cadre d'une inspection de pharmacovigilance	Q13P_DOC_174_v02	21/03/17
Méthodologie des campagnes d'inspections	Q13P_OPE_014_v02	01/01/14
Aide-mémoire d'inspection réglementaire cosmétique	Q13P_OPE_021_v02	01/01/14

Source : ANSM/Direction de l'inspection

[858] 44 audits internes ont été réalisés en un peu plus de cinq ans pour 1089 points détectés (anomalies constatées) et suivis. 134 points ont été relevés en 2017.

[859] La DI a fait l'objet d'un audit complet par le Cofrac du 9 au 12 avril 2018. Son rapport définitif n'est pas parvenu à l'agence à la date de l'audit Igas mais le Cofrac a fait savoir à l'agence qu'il entendait renouveler sa confiance dans le système de management de la DI et que l'accréditation ISO 17 020 serait renouvelée.

[860] Par ailleurs, à l'issue d'un audit interne du pilotage du SMQ réalisé le 07/03/2017 par des auditeurs de l'ASN dans le cadre d'une campagne d'audits croisés, le rapport final des auditeurs ASN concluait en ces termes :

4. POINTS FORTS

La Direction de l'inspection de l'ANSM dispose d'un système de management robuste et doté d'outils lui permettant d'optimiser les moyens nécessaires au suivi d'un nombre d'inspection et d'évaluation en forte croissance depuis un an et mises en œuvre par 69 inspecteurs et 11 évaluateurs.

La Direction de l'inspection de l'ANSM dispose d'un système de détection et de traitement des écarts (anomalies) efficace et qui permet de mettre en place des actions correctives et préventives.

Les compléments en cours du champ d'accréditation, la démarche engagée par le directeur pour fédérer le personnel autour de « valeurs » partagées ainsi que le choix de la Direction d'utiliser le logo du COFRAC vont permettre d'améliorer la crédibilité de l'agence ainsi que d'apporter la robustesse nécessaire au processus d'inspection qui s'inscrit dans un contexte très technique, sensible et très exposé médiatiquement.

[861] Enfin, l'Union Européenne et les Etats-Unis ont conclu un accord de reconnaissance mutuelle des inspections menées sur les sites de fabrication des médicaments et des substances actives sur leur territoire respectif. L'ANSM figure parmi les huit premières autorités sanitaires reconnues par la *Food and Drug Administration* américaine (*USFDA*). L'accord a fait l'objet de près de 3 ans de travaux préparatoires entre les autorités européennes et américaines afin de s'assurer que les inspections d'évaluation des bonnes pratiques de fabrication étaient équivalentes aux pratiques européennes. Cet accord devrait permettre la priorisation des inspections pour les sites présentant les risques les plus élevés.

1.3.3 Une programmation de l'activité cadrée mais encore perfectible²⁸⁰

1.3.3.1 Un processus de construction programmatique bien cadré

[862] La construction du programme d'activité de la DI fait l'objet d'une procédure (Q13P_OPE_039_v03). Les principales orientations du programme sont arrêtées par le directeur général de l'ANSM sur proposition du directeur de l'inspection (« feuille de route de la DI »). Elles constituent les priorités de l'agence en matière d'inspection et gestion des établissements. Les activités opérationnelles et les ressources nécessaires pour les mettre en œuvre sont ensuite identifiées dans les feuilles de route des pôles, approuvées par le directeur de l'inspection sur proposition du chef de chacun des pôles.

[863] La programmation de l'année N débute en septembre de l'année N-1 par l'identification des activités souhaitables et des ressources disponibles. Cette phase est réalisée par les pôles de la DI en liaison avec les structures externes de la DI et externes de l'agence. Le recueil des attentes externes à l'agence intègre les contraintes et demandes en provenance d'autres autorités compétentes ou d'instances européennes et internationales (OMS, EMA). Pour le recueil des attentes des autres directions de l'Agence, le DI consulte les directions métiers et produits de l'agence. Enfin, pour l'identification des attentes propres à la direction de l'inspection, les pôles identifient, pour ce qui concerne spécifiquement l'activité d'inspection, leurs propres contraintes en prenant en compte :

- la mise en œuvre du rationnel de priorisation des inspections par le risque (QRM par exemple) ;
- les inspections à programmer pour assurer le suivi d'inspections antérieures ;

²⁸⁰ Le cahier des charges de l'audit Igas a retenu comme risque (risque 13) : « le programme d'inspection des établissements n'intègre pas les résultats des contrôles qualité, les signalements d'effets indésirables et les faits marquants ». Ce risque a toutefois été classé en catégorie 3 en raison, d'une part du système qualité déjà en place à l'inspection et de son accréditation, d'autre part de la programmation d'un Audit Cofrac en avril 2018. Il n'a donc été audité que dans la mesure où le temps le permettait, à la faveur de l'audit du risque 2, sous forme d'un questionnaire figurant à la fin du présent document.

- les campagnes d’inspection souhaitées ;
- les inspections réglementairement requises ;
- les demandes d’inspection des opérateurs ;
- les inspections pour cause.

[864] Par ailleurs, il existe, pour chaque pôle, des procédures de priorisation des inspections par le risque :

- Programmation des inspections de matériovigilance (Q13P_OPE_075_v01)
- Programmation des réinspections des établissements pharmaceutiques en fonction du risque pour la santé publique (Q13P_OPE_045_v03)
- Priorisation des inspections de pharmacovigilance (Q13P_OPE_081_v01)
- Priorisation des inspections des essais cliniques par une analyse de risque (Q13P_OPE_104_v01)

1.3.3.2 Un respect formel mais perfectible de la concertation interne

[865] S’agissant du recueil des besoins des directions métiers et produits, la DI indique que le processus en place, qui consiste en la tenue de réunions bilatérales uniques entre la DI et chaque direction en fin d’année, n’est pas optimal. Elle souhaite améliorer le caractère itératif et construit de la consultation pour l’élaboration du programme 2019, en organisant deux réunions avec chaque direction en juillet puis septembre.

[866] De fait, l’examen du compte rendu des réunions conduites pour le recueil des besoins des directions lors de la programmation de l’année 2018, montre que ces réunions se sont bien tenues mais que leur contenu s’est avéré très limité, à l’exception des directions en charge des dispositifs médicaux dont le passage en revue des différentes catégories de DM est assorti d’échanges motivés et de décisions. Dans les autres directions, les échanges se bornent le plus souvent à énumérer quelques situations particulières, ponctuelles et contemporaines à la réunion, et à évoquer l’opportunité d’un éventuel contrôle d’un opérateur, sans élaboration d’une stratégie globale de contrôle.

Tableau 52 : **Recueil des besoins des différentes directions pour la préparation du programme d’inspection**

Direction consultée	Date de la réunion	Principaux points de sortie
Direction des contrôles (CTRL)	01/12/2017	<ul style="list-style-type: none"> • Médicaments : <i>« programme de surveillance CTRL en cours de finalisation ; sera transmis à la DI d’ici fin de l’année »</i> • Dispositifs médicaux : <i>« La CTRL va prendre contact avec ... pour réfléchir aux thématiques possibles pour 2018 ».</i> • Produits biologiques : <i>« La CTRL pendra le cas échéant contact avec la DI en vue de prélèvements dans le cadre de la surveillance du marché des vaccins ».</i> • Lait maternel : <i>« La CTRL va prendre contact avec X pour d’éventuels prélèvements au cours des inspections des lactariums »</i>
Directions des dispositifs médicaux (DMTCOS et DMDPT)	05/12/2017	<ul style="list-style-type: none"> • DM de contention : <i>« campagne réduite aux couchages de sécurités uniquement. Le nombre de fabricants varient de 15 à 7 en fonction du champ de la thématique ».</i> <p>Décision : <i>« Voir pour monter une campagne vigilances. INSEVI se rapproche de la DMDPT pour définir le champ exact de la campagne ».</i></p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Endoscopes : « Fort taux de contamination constaté pour un endoscope spécifique. La DMDPT voudrait que soit réalisé un état des lieux du niveau de la vigilance chez les principaux opérateurs du domaine ». Décision : « Voir pour monter une campagne vigilances. INSEVI se rapproche de la DMDPT pour définir le champ exact de la campagne ». • Fabricants d'appareils utilisés en biologie délocalisée : « utilisés pour prendre des décisions pour le patient dans l'urgence. De plus, un CNQ avait été réalisé en 2016 sur ces opérateurs et les laboratoires de biologie délocalisée vont bientôt devoir s'accréditer ». Décision : « Phase exploratoire pour INSMAR après proposition par la DMTCOS d'une liste d'opérateurs au regard des résultats du CNQ 2016 ». • Essais cliniques DMTCOS : questions sur un opérateur Décision : Inspection d'un essai où l'opérateur est promoteur. • Meshs pour prolapsus et incontinence : Décision : Thématique déjà identifiée en 2017 et reprise dans le portefeuille pour 2018. Campagne prévue début 2018. • Fabricant de DM sur mesure en orthopédie afin de s'assurer que ces fabricants remplissent leurs obligations réglementaires Décision : Phase exploratoire par DI après proposition par la DMTCOS d'une liste d'opérateurs • Fabricant demandant des dérogations (type compassionnel) afin de s'assurer que ces fabricants remplissent leurs obligations réglementaires (liste à proposer par DMTCOS) Décision : « Les inspections ne sont pas apparues comme le moyen le plus pertinent, en l'absence de critères spécifiques, pour la surveillance de ce type de fabricants ». • Stents biorésorbables : Décision : Un contrôle du marché va être réalisé en 2018. A discuter pour la mise en place de campagnes d'inspection sur cette thématique après les résultats du contrôle du marché. • Produits cosmétiques Produits pour les ongles : « Thématique motivée par le rapport ANSES. Néanmoins, problème sur l'identification des opérateurs concernés. La DMTCOS a fait la demande à l'ANSES pour obtenir la liste ». Décision : « Voir la possibilité, en l'absence de liste fournie par l'ANSES, de mettre en place une action commune entre la DGCCRF et INSMAR pour l'identification et la surveillance des produits pour les ongles utilisés dans les ongleries ». • Produits contenant une substance à débattre (Phenoxyethanol, Triclosan, ...) ; « La DMTCOS va lancer un CSST ». Décision : « vérifier en inspection que les produits concernés (produits bébé) répondent bien aux recommandations européennes. Etc.
DP1	05/12/2017	Deux cas rapportés de faits nouveaux au cours d'essais cliniques. Interrogation sur la capacité du promoteur à faire une surveillance appropriée de ses essais. Information de la DI à prévoir en vue de réaliser le cas échéant une inspection. Questions sur la qualité des éléments transmis lors d'une extension d'indication d'un produit. Signal à évaluer avec en vue d'établir l'opportunité de réaliser une inspection. Proposition de travailler avec la DI sur les essais cliniques pour l'élaboration d'une check-list des critères qui conduisant à une inspection (1er semestre 2018). Partage sur ces critères au niveau européen dans un deuxième temps. Quelques AMM centralisées signalées avec des notions de Quality by design. Etudier l'opportunité d'inspections

RAPPORT IGAS N°2017-158R

DP2	30/11/2017	<ul style="list-style-type: none"> • Essais cliniques / PV : fiches de saisine concernant 3 essais à transmettre à la DI. • Produits Pharmaceutiques : Partage d'information sur des difficultés rencontrées dans la gestion d'une rupture de la solution de cardioplégie à la suite d'un défaut qualité.
DP3	21/11/2017	<ul style="list-style-type: none"> • Médicaments : Problématiques sur la gestion des stupéfiants par deux opérateurs. « La DP3 se charge de faire une fiche de saisine de la DI ». • Problématique d'utilisation d'une substance active en provenance d'un fabricant non autorisé. « La DP3 se charge de faire une fiche de saisine de la DI ».
DP4	21/11/2017	<ul style="list-style-type: none"> • Cas d'un fournisseur de phages aux PUI : « afin de sécuriser le processus et dans la mesure où cela pourrait être considéré comme une substance active, une autorisation pourrait être délivrée après étude du dossier. La DP4 envoie les éléments à la DI ». • Vaccination : « face aux problématiques de ruptures des vaccins, la DP 4 demande dans quelle mesure la DI pourrait contribuer à avoir des éléments sur les causes de ces ruptures notamment par des inspections des sites concernés s'ils sont situés en France. La DP4 transmet à la DI la liste des vaccins et des laboratoires concernés ». • Essais cliniques : « pas de demande d'inspection de la part de DP4 à ce jour, concernant les essais cliniques ». • Pharmacovigilance : « pas de demande particulière, mis à part le suivi de l'inspection des laboratoires X (décembre 2017)
DP5	14/12/2017	<ul style="list-style-type: none"> • Bioéquivalence : Demande de pouvoir participer à des inspections ponctuellement ; • Qualité des médicaments génériques : réactiver des travaux communs afin de disposer d'éléments solides car l'ANSM est fréquemment sollicitée par la presse et la tutelle ; • Saisines d'inspection : transmettre la dernière version de la procédure saisine d'inspection ; • Certification BPF des sites hors UE sans certification reconnue par l'UE: élaborer un point d'information des opérateurs sur les démarches à effectuer et les délais d'obtention d'un certificat BPF lors d'un dépôt ou d'une variation d'AMM ; • Médicaments à base de plantes : transmettre liste d'opérateurs sous surveillance.
Direction de la surveillance (SURV)	08/11/2017	<p>« SURV n'a pas de demande spécifique en termes d'inspection pour 2018 à ce stade ».</p> <p>Echange sur l'organisation de la SURV et les potentiels de collaboration avec DI</p>

Source : DI/traitement Igas

[867] Il convient de noter que la DI est également dotée de « correspondants produits » qui sont les interlocuteurs privilégiés des directions produits. Ces correspondants ont été instaurés lors de la réorganisation de l'agence en 2012 et leur place et leur rôle demandent manifestement à être évalués.

[868] La feuille de route de la DI pour 2018 s'appuie sur le constat de la nécessité de maintenir une inspection forte et bien dimensionnée pour faire face à des crises sanitaires de plus en plus violentes, une remise en cause de la parole de l'Etat, un risque médiatique croissant et une production de plus en plus mondialisée. Elle identifie 5 dossiers structurants prioritaires :

- les vaccins, en lien avec la nouvelle stratégie vaccinale du Gouvernement, notamment l'optimisation de la stratégie des contrôles de grands sites de fabrication ;
- le sang et les tissus issus du corps humain, avec la publication de bonnes pratiques, notamment transfusionnelles, les dispositifs d'aphérèse ;

- la nouvelle réglementation des dispositifs médicaux, notamment la désignation d'un organisme notifié ;
- l'adaptation de la stratégie à l'égard des cosmétiques et des matières premières ;
- les priorités internes (pictogramme grossesse, sérialisation, endoscopes, essais cliniques et micro-organismes et toxines).

[869] En 2018, les objectifs quantitatifs d'inspections sont en croissance dans tous les domaines par rapport à 2017, sans qu'il soit toutefois possible pour la DI d'explicitier les raisons pour lesquelles il sera possible d'atteindre la cible de 700 inspections (667 en 2017). Un chantier de détermination de facteurs de pondération affectés à chaque inspection est toutefois en cours, afin de pouvoir mieux réguler la charge de travail. Il vise à permettre de décompter les inspections à l'aide d'un indicateur s'appuyant sur la méthode de calcul des unités d'œuvre. Il s'agit de prendre en compte la diversité des inspections en fonction de leur longueur et leur degré de complexité (une inspection d'une semaine dans un établissement de fabrication en Corée n'équivaut pas à une inspection d'une journée chez un exploitant de produits cosmétiques en région parisienne). L'agence souhaite disposer de cet indicateur en 2019 et le testera en 2018.

Tableau 53 : Objectifs d'inspections 2018

Domaines	Inspections 2017	Objectifs 2018
Bonne pratiques de laboratoires	29	35
Bonne pratiques cliniques	41	50
Pharmaco Vigilance	20	28
Materio Vigilance	20	21
Dispositions médicaux	79	100
Dispositifs de diagnostic in vitro	33	23
Cosmétiques	26	32
Médicaments chimiques	189	205
Médicaments biologiques	42	54
TC	26	27
produits sanguins labiles	17	20
LAC	8	11
Micro organismes et toxiques	30	34
MP	98	112
Total	667	700

Source : ANSM/ direction de l'inspection

1.3.4 Une gestion des suites des inspections formalisée et suivie

[870] Une note du 5 octobre 2017 intitulée « Lignes directrices relatives aux suites d'inspection » explicite les conditions dans lesquelles l'ANSM gère les principales suites données aux constats des inspecteurs lors des inspections.

[871] Les écarts entre les dispositions opposables à l'opérateur inspecté et les constats relevés par les inspecteurs sont notifiés à l'opérateur dans un rapport préliminaire auquel il doit répondre sous quinze jours pour faire part de ses observations et/ou du plan d'action qu'il se propose de mettre en œuvre pour corriger ces écarts. Après évaluation de cette réponse, les inspecteurs notifient leurs conclusions définitives.

[872] La vérification de la mise en œuvre du plan d'action est réalisée à l'occasion d'une visite ultérieure ou, s'il s'agit d'une inspection diligentée pour un premier état de conformité aux dispositions réglementaires, dans le cadre de l'évaluation d'un dossier de demande.

[873] L'ANSM reçoit tout opérateur qui en fait la demande dans le cadre de la procédure contradictoire.

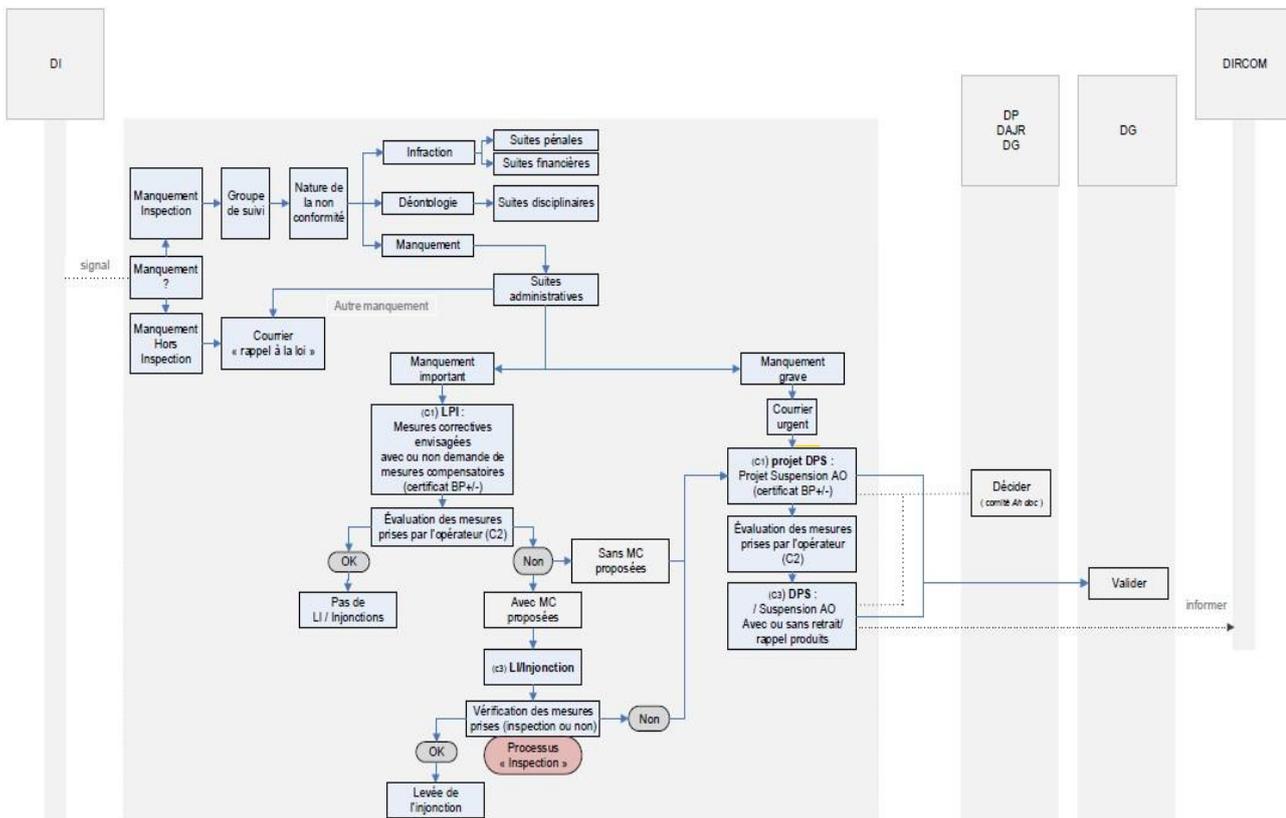
[874] Les suites réservées aux inspections peuvent prendre la forme, dans l'ordre croissant de gravité :

- De mesures d'avertissement :
 - Rappel à la loi (simple courrier qui pourra être pris en compte pour la détermination des conditions de suivi du site) ;
 - Lettre de mise en garde (en cas de nécessité de mesures immédiates prises par l'opérateur). Cette lettre appelle une réponse immédiate de l'opérateur, assortie de solutions précises, notamment les mesures conservatoires immédiatement introduites.
- De mesures administratives contraignantes :
 - Injonction (en cas de constat de non conformités et manquements importants mais qui ne sont toutefois pas de nature à engendrer de risque direct ou immédiat pour la sécurité ou la qualité appelant une mesure de police sanitaire). L'opérateur est enjoint de se mettre en conformité dans un délai déterminé. Au cours de la phase contradictoire l'agence adresse une lettre préalable à l'injonction permettant à l'opérateur de faire part de ses observations et/ou les conditions de mise en conformité envisagées. Après évaluation de cette réponse (mesures conservatoires et degré de conformité restauré), l'inspection n'adresse pas d'injonction si l'opérateur a apporté la démonstration de la mise en conformité effective durant la période contradictoire. A défaut, l'injonction est adoptée et publiée sur le site internet de l'ANSM jusqu'à ce que la conformité complète ait pu être vérifiée : « *L'agence s'assure que des éléments de preuve de la mise en conformité ont été apportés par l'opérateur. Cette vérification passe en général par une nouvelle inspection* »²⁸¹ ;
 - Décision de police sanitaire (notamment quand les constats sont d'une telle gravité qu'ils sont de nature à affecter la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un produit ou d'exposer un patient à un risque anormal). Ces décisions visent à imposer toute mesure de nature à garantir la sécurité des patients et peuvent passer par la suspension, voire l'interdiction de l'activité ou du produit incriminé. Au terme d'une procédure contradictoire similaire à l'injonction, l'agence peut ou non adopter la décision prévue et la publie, le cas échéant, jusqu'à son abrogation.
- De sanctions :
 - Sanctions financières (dans les cas, prévus par la loi, de constats résultant de violation délibérée ou réitérée d'obligations légales) ;

²⁸¹ Lignes directrices (LD) « suites de l'inspection » du 05 octobre 2017

- Propositions de suites pénales (en cas de mise en danger effective de la vie ou de la santé de patients, de violation délibérée d'obligations importantes pour la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits de santé, de non-respect manifeste de règles éthiques, de non-respect d'une décision de police sanitaire).
- Propositions de suites ordinales (en cas de manquement au code de déontologie d'un pharmacien).

Tableau 34 : Processus « gérer les suites »



Source : ANSM/direction de l'inspection

1.3.5 Des groupes de suivi collégial des suites d'inspection

[875] Une procédure²⁸² organise le fonctionnement de groupes de suivi (GS), auxquels l'inspecteur peut décider de faire appel et au cours desquels les chefs de pôles, les inspecteurs et/ou les évaluateurs des différents pôles de la DI évoquent des sujets nécessitant une prise de décision par l'échelon de direction après revue collégiale, notamment en matière de suites d'inspection. Elle permet donc un regard croisé sur la gestion des suites

[876] La direction, les chefs de pôle, les inspecteurs et/ou les évaluateurs font inscrire à l'ordre du jour des GS les sujets qu'ils souhaitent aborder, tels que, par exemple, une suite à donner à une inspection, une question réglementaire, un signal en provenance d'un lanceur d'alerte ou une saisine. Au cours des réunions, pour les suites d'inspection, sont représentés la direction, le chef de pôle, l'inspecteur ayant effectué la mission, le référent du domaine concerné ou au moins un inspecteur n'ayant pas participé à la mission, et, au besoin, un évaluateur. Elles débutent par un examen des

²⁸² Procédure n° :Q13P_ORG_009

éventuels liens d'intérêts en fonction de l'ordre du jour puis passent en revue les actions « non soldées » et proches de leur échéance ainsi que les suites administratives (gestion des projets d'injonction et de décisions de police sanitaire ainsi que des injonctions et décisions de police effectivement notifiées), afin de suivre leurs délais de rédaction et les échéances des actions demandées aux opérateurs.

[877] Les décisions et les actions, arrêtées en séance font l'objet de relevés de décisions mentionnant le responsable de ces actions et les délais de réalisation associés. Lorsqu'une action est réalisée, son responsable en informe la personne en charge du GS en précisant la date de réalisation et en lui transférant le document ayant permis sa clôture (courriel, courrier, etc.). Le tableau de suivi des actions est mis à jour.

1.3.6 Volume et nature des interventions

[878] La DI a réalisé 618 inspections en 2016 (dont 8% à l'étranger, 13% inopinées, 20 inspections réalisées à la demande de l'EMA) et 667 en 2017. Elle en programme 700 en 2018.

Tableau 35 : Tableau de bord des inspections réalisées à la date de la revue de direction (8/12/2017)

		02.DI	03.PPLF	04.MP	05.MedBio	06.PSL	07.OTC	08.LAC	09.SSB	10.DM	11.DIV	12.COS	13.BPC	14.BPL	15.PV	16.MV
Indicateur	unité objectif															
Cible (programme d'inspection)	unité	700	202	101	41	13	27	8	30	100	47	32	67	29	36	20
Nb d'inspections sur site	unité	618	175	93	41	17	23	8	26	67	30	26	38	28	20	20
% du respect de la cible à ce jour	unité	88%	87%	92%	100%	131%	85%	100%	87%	67%	64%	66%	57%	97%	72%	100%
% respect de la cible en fin d'année (fonct' de l'activité de n-1)	unité	94%	93%	98%	107%	140%	91%	107%	93%	72%	68%	70%	61%	103%	77%	107%
- dont en France	unité	556	158	72	34	17	22	8	26	56	29	30	30	28	26	20
- dont en Europe (hors France)	unité	9	0	2	0	0	0	0	0	5	0	0	1	0	0	1
- dont à l'Etranger (hors UE)	unité	48	13	15	7	0	0	0	0	5	0	0	7	0	0	1
Nb d'inspection réalisée à la demande d'organisations internationales	unité	34	6	11	7					1		1	8			
Taux d'inspections dans les pays tiers (hors UE)	%	8%	7%	16%	17%					7%			18%			5%
Nb insp. demande de l'EMA	unité	20	4	2	6	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0
Nb insp. demande OMS	unité	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nb insp. demande OCDE	unité	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nb insp. demande EDQM	unité	8	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nb insp. demande PIC'S	unité	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nb insp. demande Monaco	unité	5	2	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
Nb insp. demandes autres directions de l'ANSM	unité	10	4	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	2
Nbr d'inspections inopinées	unité	75	30	12	5	4	1	0	2	15	3	1	0	1	0	1
Taux d'inspections inopinées / nbr total	%	13%	19%	17%	15%	24%	5%		8%	27%	10%	3%		4%		5%

Source : ANSM/direction de l'inspection

[879] Le bilan des suites pénales et disciplinaires initiées par la DI est résumé dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 54 : Bilan d'ensemble des suites et actions pénales en 2016

	MEDTS CH + B	EC	BPL	DM	DIV	COS	MPUP	PSL- TS LACT	T- CELL	PV	MOT	TOTAL
Nb Infos préalables Procureurs République	3 CH 2 B	7	0	3	1	1	0	1	1	0	0	19
Nb Dossiers Transmis (PV « final ») + Art.40 CPP	1* + 3 CH 2 B	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	10
Nb Courriers d'absence d'infractions	2 CH 0 B	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4
Nb Courriers autres	3 CH 0 B	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4
Nb Réponses à réquisitions judiciaires & Auditions d'inspecteurs	6 CH 2 B	4	0	1	0	1	2	0	0	0	0	16
Nb Jugements rendus (avec ou sans inspecteurs)	3 CH 0 B	0	0	1	0	0	0	1 (PSL)	0	0	1*	6
TOTAL	27	13	0	8	1	3	2	2	1	0	2	59

* Report d'actions non comptabilisés en 2015 sur Janvier 2016 : 1 pour les Médicaments Chimiques et 1 pour les micro-organismes et toxines hautement pathogènes (MOT).

NB : Compte tenu des délais des enquêtes judiciaires, les actions réalisées dans les années 2015 et 2016 peuvent correspondre à des suites engagées les années précédentes.

Source : ANSM/ direction de l'inspection/DAJR

Tableau 55 : Bilan des suites disciplinaires de l'année 2016 (= plaintes à l'Ordre des Pharmaciens)

	MEDTS	TOTAL
Nb de plaintes de l'ANSM :		2
- exploitants & fabricants	2 (CH : juin et sept 2016)	
- distributeurs en gros	0	
- Outre-Mer (tous modes d'exercice)	0	
Nb de décisions rendues (condamnations) :		1
- exploitants & fabricants	0	
- distributeurs en gros	0	
- Outre-Mer (tous modes d'exercice)	0	
- Conseil National	1 (CH : SEPT.2016)	

Source : ANSM, direction de l'inspection et DAJR

2 L'AUDIT DU SUIVI DES SUITES D'INSPECTION

2.1 Finalité du test

[880] Ce test s'inscrit dans la partie de l'audit IGAS relative à l'objectif 3 du COP : « Développer la capacité de prévention des risques et menaces, la réactivité face aux urgences et l'efficacité dans la gestion des crises » et plus particulièrement son action n° 7 « Encadrer les activités des opérateurs pour l'amélioration de la qualité des produits et de leur utilisation ». L'indicateur 8 du COP porte sur le taux des suites d'inspections sensibles régularisées. Le risque inhérent correspondant identifié dans la matrice des risques est libellé comme suit : « *Un établissement inspecté qui présente des non conformités majeures, ne donne pas suite aux injonctions de l'ANSM* ».

[881] L'objet du test, réalisé sur un échantillon d'inspections classées sensibles, est donc d'apprécier les mesures mises en place au sein de l'agence pour s'assurer que les suites des mesures de mise en conformité demandées à l'issue de ses inspections sont effectivement mises en œuvre et permettent de prévenir ou réduire les risques sanitaires.

2.2 Méthodologie

2.2.1 Périmètre

[882] L'indicateur 8 du COP porte sur le **taux des suites d'inspections sensibles régularisées**. Il est mesuré par le pourcentage des actions contrôlées dans un délai de 6 mois après l'échéance.

[883] Les suites d'inspection considérées sensibles sont celles ayant conduit à :

- Une lettre préalable à injonction (LPI) ;
- Une injonction ;
- Un projet de décision de police sanitaire (PDPS) ;
- Une décision de police sanitaire (DPS).

[884] Une action régularisée est :

- Une mise en conformité ayant évité de prendre la mesure envisagée (injonction ou DPS) ;
- Une mise en conformité constatée à l'issue de la mesure imposée (injonction et DPS à effet différé²⁸³) ;
- Une décision de police sanitaire qui fait cesser le risque.

[885] Le calcul de l'indicateur correspond au nombre de situations régularisées rapporté au nombre de LPI et de PDPS. Malgré les apparences, cet indicateur s'avère en pratique difficile à interpréter, en partie parce qu'il mesure deux choses : d'une part la performance de l'agence c'est-à-dire sa capacité à réagir dans les délais qu'elle se fixe, d'autre part la prise en compte effective par les opérateurs des demandes de mise en conformité formulées par l'inspection. Ainsi un taux de régularisation de 90 % ne signifie pas que 90 % des situations de non-conformité visées par les suites

²⁸³ La DPS à effet différé correspond à l'hypothèse dans laquelle, par exemple, l'agence entend exercer une pression pour obtenir une mise en conformité tout en évitant le risque de rupture d'approvisionnement si le fabricant est seul sur son marché.

d'inspection ont cessé : les situations visées ont soit effectivement cessé, soit fait l'objet d'une nouvelle mesure de régularisation demandée par l'inspection.

[886] La fiabilité de l'indicateur est assurée par une revue périodique :

- De l'outil de gestion des données servant au calcul de cet indicateur ;
- Des données à l'occasion des groupes de suivi (GS).

[887] La cible fixée par le COP et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 56 : **Cible et pourcentage de réalisation de l'indicateur 8**

Pourcentage des actions contrôlées dans un délai de 6 mois après l'échéance	Cible	Résultat
2015	75 %	92%
2016	80 %	91%
2017	85 %	93%
2018	90 %	

Source : ANSM/ direction de l'inspection

[888] La cible a largement été atteinte et dépassée dès la première année du COP. Par ailleurs, le nombre de LPI et de PDPS pour l'année 2017 s'élevant respectivement à 66 et 14, le faible pourcentage (7%) d'objectifs non atteint durant cette année porte en pratique sur un très petit nombre de dossiers. Pour cette raison, ceux-ci ne font pas l'objet d'un comptage précis mais sont parfaitement identifiés et suivis attentivement jusqu'à mise en conformité intégrale.

2.2.2 Sélection des dossiers et points audités

[889] Les tests ont été réalisés sur les suites données aux inspections réalisées en 2017 par les 2 pôles IPPLF (inspections des produits pharmaceutiques), même si ces suites ont été apportées en 2017-2018.

[890] La finalité du test étant d'apprécier l'effectivité des suites de l'inspection, l'audit consistait à vérifier à partir de quels éléments de preuve une non-conformité est considérée par l'agence comme régularisée (engagement écrit, présentation de devis, de facture, vérification visuelle, etc.). Le test a donc porté sur l'examen des pièces justificatives apportées par l'opérateur inspecté de la mise en conformité des manquements constatés.

2.3 Principaux résultats

[891] De manière générale, il apparaît que tous les cas de figure existent mais que les différents types de vérifications possibles sont combinés et mobilisés de façon probante et proportionnée selon les cas.

[892] Les vérifications purement documentaires²⁸⁴ sont plutôt rares. Dans ce cas, les agents prennent en compte la nature de la preuve apportée pour considérer qu'il y a eu régularisation ou pas. Ainsi, un devis est une manifestation de bonne volonté mais n'est pas un élément de preuve suffisant. Les engagements écrits de l'employeur, pour être pris en compte, doivent ainsi être assortis de justificatifs (photographies, rapports d'organismes vérificateurs extérieurs, etc.).

[893] Lorsqu'une trace documentaire est retenue, elle permet, le cas échéant, de lever une injonction mais elle donne lieu dans la plupart des cas à une inspection ultérieure de suivi sur place. Le dossier n'est pas fermé tant que la preuve objective de la mise en conformité n'est pas apportée. Si des travaux ont été réalisés, l'inspection se rend systématiquement sur place. Si les mises en conformité portent uniquement sur des aspects documentaires, l'opérateur se rend à l'ANSM avec les justificatifs. La levée des injonctions (ou LPI) et des PDPS est toujours formalisée par un courrier. La levée d'une DPS en revanche donne nécessairement lieu à une nouvelle décision.

➤ Le suivi des suites sensibles par le pôle IPPLF

[894] Les notifications de lettres préalables à injonction et de projets de décisions de police judiciaire des pôles IPPLF font l'objet d'un suivi régulier et ne donnent pas lieu à des dérives de calendriers comme l'atteste le tableau ci-dessous.

²⁸⁴ Il existe par ailleurs à l'agence une procédure régissant les « inspections documentaires », que la DI souhaite utiliser avec modération mais au développement desquelles elle réfléchit dans des hypothèses appropriées et circonscrites telles que l'examen d'un dossier technique. Certains dossiers s'y prêtent (INSMAR par exemple pour un dispositif médical ou un produit cosmétique). Dans ce cas, c'est l'entreprise qui se déplace à l'agence avec ses pièces justificatives et un rapport d'inspection est généré. Il n'y a donc pas de programme d'inspections documentaires à la DI dont le directeur considère qu'elle a vocation, à la différence des directions produits, à se rendre sur place pour constater la réalité des situations.

Tableau 57 : Tableau d'audit des vérifications des suites données (pôle IPPLF)

Lettre préalable à injonction				
IPPLF Référence du dossier	Date de notification du projet	Date du contrôle des suites (notification de prise injonction ou non)	Nature de la vérification sur pièce ou sur place	décision
17IPP008	16/02/17	18/04/17	Sur pièces	Injonction
17IPP007	13/03/17	09/05/17	Sur pièces	Non prise d'injonction
17IPP015	31/03/17	10/05/17	Sur pièces	injonction
ARS	29/03/17	13/07/17	Sur pièces	injonction
17IPP036	12/05/17	14/06/17	Sur pièces	Non prise d'injonction
17IPP047	13/06/17	21/08/17	Sur pièces	injonction
ARS	11/07/17	16/10/17	Sur pièces	injonction
17IPP104	20/07/17	18/09/17	Sur pièces	injonction
17IPP092	24/07/17	27/09/17	Sur pièces	injonction
ARS	11/08/17	23/08/17	Sur pièces	injonction
17IPP079	22/11/17	22/12/17	Sur pièces	injonction
ARS	01/12/17	07/02/18	Sur pièces	injonction
17IPP175	27/12/17	21/02/18	Sur pièces	injonction
ARS	04/04/18	En cours		
INJONCTIONS				
17IPP008	18/04/17	11/04/18	Inspection	
17IPP015	10/05/17	19/01/18	Inspection	
ARS	13/07/17		Inspection programmée le 23/04/18	
17IPP047	21/08/17	Echéance 08/18	Inspection programmée les 5-6 avril mais reportée les 8-9 juin avec concours d'une inspectrice spécialisée en pharmacovigilance	
ARS	16/10/17	Echéance 16/04/18	Relance ARS mars 18	
17IPP104	18/09/17	Echéance 03/18		
17IPP092	27/09/17	Echéance 09/18		
ARS	23/08/17	Echéance 01/18		
17IPP079	22/12/17	Echéance 09/18		
ARS	07/02/18	Echéance 08/18		
17IPP075	21/03/18	Echéance 05/18		
PROJETS DPS				
ARS ²⁸⁵	29/05/17	16/08/17	Sur pièces	Non prise de DPS
ARS	22/08/17	23/10/17	DPS (suspension autorisation) Décision de l'opérateur de changer d'activité : distributeur international/ sanction financière	
ARS	04/01/18	16/04/18	Sur pièces	Non prise DPS
ARS	16/02/18	04/04/18	Sur pièces	Non prise DPS
ARS	02/03/18	Attente		
DPS				
ARS	23/10/17	06/03/18		Abandon activité

Source : IGAS, à partir des données transmises par la direction de l'inspection

²⁸⁵ Il existe un programme national d'inspection des ARS (grossistes répartiteurs, etc.) pour lequel ces dernières sont en charge des enquêtes de fonctionnement. Les rapports d'inspection sont retournés à l'ANSM. Les suites à donner pour les dossiers complexes sont examinées par l'agence avec les ARS. La gestion du suivi est assurée par l'agence.

➤ Focus sur quelques dossiers

Tableau 58 : Dossier 17IPP104 (établissement pharmaceutique)

Étapes du dossier	Date	Constats, délais et vérifications
Inspection	du 23 au 28/06/17	
Lettre d'information ANSM à l'établissement sur les manquements constatés	11/07/17	
Convocation et rencontre de l'établissement à l'ANSM	13/07/17	
Notification de projet d'injonction	20/07/17	Non conformités constatées : défaut de mise en œuvre et de suivi de mesures de pharmacovigilance / manquements relatifs au stockage et à la distribution / déficiences dans le système qualité pharmaceutique Délais accordés : de 1 à 3 mois selon les manquements
Lettres de réponse de l'établissement inspecté	01/08 et 21/08/17	
Notification lettre d'injonction	18/12/17	Réponse ANSM : les pièces fournies font apparaître la régularisation du point 2 et des propositions adaptées pour les points 1 et 3 mais demeurent à mettre en œuvre. Délais accordés : six mois maximum, soit 18/03/18
Date limite de constat de régularisation par ANSM	18/09/18 *	Inspection programmée les 8 et 9 juin 2018

* 6 mois à compter de l'expiration du délai d'injonction

Source : IGAS, à partir des données transmises par la direction de l'inspection

Tableau 59 : Dossier 17IPP036 (établissement pharmaceutique)

Étapes du dossier	Date	Constats, délais et vérifications
Inspection	Du 16 au 18/03/17	
Lettre d'information ANSM à l'établissement sur les manquements constatés	29/03/17	Non conformités constatées : gestion défaillante du système qualité pharmaceutique/ locaux non adaptés à la répartition des médicaments aseptiques pour maintenir les conditions requises d'une atmosphère contrôlée de classe A/ carences dans le processus de certification des lots de produits finis
Rencontre de l'établissement à l'ANSM	31/03/17	
Notification de projet d'injonction	12/05/17	Délais accordés : de 8 jours à 3 mois selon les manquements
Réponse de l'employeur	30/05/17	Énumération des mesures prises et planifiées assorties de justifications (photographies, plan d'actions, annonces de tests mais non communication des résultats)
Notification de non prise d'injonction au vu des éléments fournis	14/06/17	Annonce d'une vérification des mises en conformité lors d'une inspection à venir
Réunion du groupe de suivi (GS) de l'ANSM		Programmation d'une inspection en juin 18 en raison de l'atmosphère stérile

Source : IGAS, à partir des données transmises par la direction de l'inspection

Tableau 60 : Dossier 17IPP007 (laboratoire)

Étapes du dossier	Date	Constats, délais et vérifications
Inspection	Du 11 au 13/01/17	
Notification de projet d'injonction	13/03/17	Non conformités constatées : validation incomplète de la méthode alternative utilisée dans le cadre des essais cliniques (EC)/ gestion des stabilités des préparations magistrales et hospitalières Délais accordés : 2 mois
Réponse de l'employeur	30/03/17	Descriptions des mesures mises en place dans les trois établissements concernés
Notification de non prise d'injonction au vu des éléments fournis et après validation de la méthode utilisée pour les EC par CTRL	09/05/17	Annnonce d'une vérification des mises en conformité lors d'une inspection à venir

Source : IGAS, à partir des données transmises par la direction de l'inspection

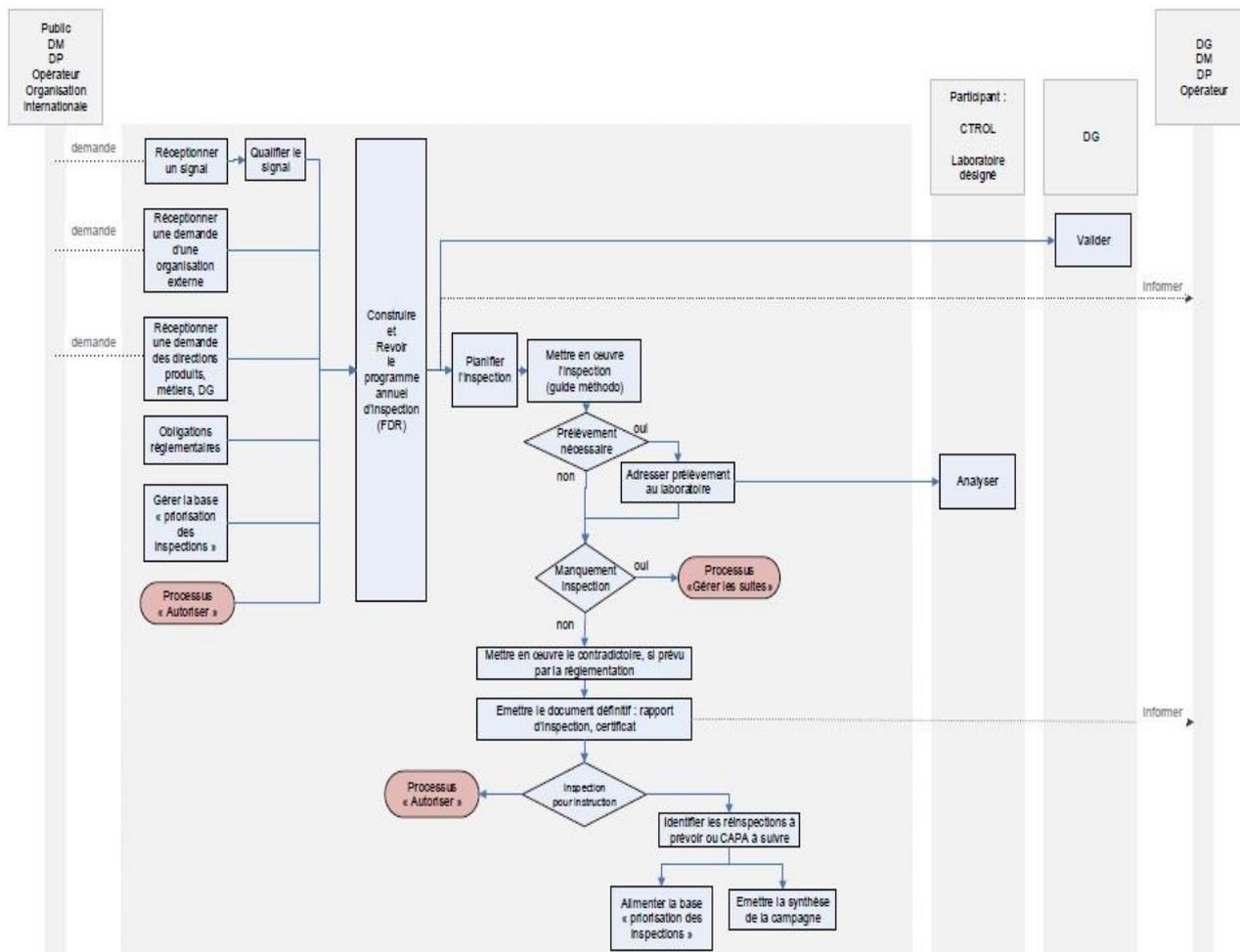
Tableau 61 : Dossier 17IPP008 (établissement pharmaceutique)

Étapes du dossier	Date	Constats, délais et vérifications
Inspection	Du 09 au 11/01/17	
Notification de projet d'injonction	16/02/17	Non conformités constatées : défaut d'identification et d'enregistrement des personnes libérant ou certifiant les lots dans le système informatique/ déficiences dans le système de qualité pharmaceutique/ déficiences sur les modalités d'échantillonnage/insuffisances relatives à la qualification des équipements /maitrise insuffisante du risque de contamination Délais accordés : de 8 jours à 6 mois selon les manquements
Réponse de l'employeur (courriers)	23/02 et 07/03/17	Réponses et observations pour résorber les écarts constatés
Réception de l'établissement, à sa demande, par l'ANSM	14/04/17	Point 1 régularisé/ points 2 et 4 font l'objet de propositions adaptées mais demeurent à mettre en œuvre/ mesures envisagées sur le point 5 insuffisantes
Notification d'injonction au vu des éléments fournis	18/04/17	Délais accordés : 8 mois
Date limite de constat de régularisation par ANSM	18/06/18 *	Inspection réalisée en janvier 2018 et levée d'injonction le 11 avril 2018

* 6 mois à compter de l'expiration du délai d'injonction

Source : IGAS, à partir des données transmises par la direction de l'inspection

PIECE JOINTE : PROCESSUS « INSPECTER »



ANNEXE 11 : LE CONTROLE DES PRODUITS DE SANTE

ANNEXE 11 : LE CONTROLE DES PRODUITS DE SANTE	273
1 CADRE GENERAL DE L'ACTIVITE DE CONTROLE DES PRODUITS DE SANTE.....	275
1.1 Les activités de contrôle de l'agence se répartissent principalement entre libération de lots et surveillance du marché.....	276
1.2 Des effectifs en diminution depuis 2012.....	277
1.3 Un système d'information dédié à l'activité d'analyse performant	278
2 UN SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE D'UN NIVEAU ELEVE QUI DEVRAIT CONTINUER A PROGRESSER.....	280
2.1 Une culture qualité ancienne chez les acteurs des laboratoires d'analyse.....	280
2.2 Un système documentaire très étoffé et mis à jour	281
2.3 Un système de management de la qualité autonome destiné à s'intégrer dans celui de l'agence avec la formalisation d'un plan de maîtrise des risques	283
2.4 Les principaux leviers d'amélioration continue de la qualité sont mis en œuvre.	284
2.4.1 Contrôle de qualité via les « <i>Proficiency Testing Scheme</i> » (PTS).....	284
2.4.2 Politique de formation et gestion des habilitations	285
2.4.3 Programme annuel d'audits internes.....	286
2.4.4 Audits externes réguliers par des pairs.....	286
2.4.5 Recueil et suivi des anomalies, non conformités, déviations et des réclamations clients....	287
2.5 Une SMQ revu régulièrement lors de revues de direction annuelles.....	288
3 QUESTIONS D'AUDIT SPECIFIQUES.....	289
3.1 L'élaboration du programme de contrôle annuel bien que non formalisée repose sur une démarche structurée destinée à cibler au mieux les contrôles au regard des ressources disponibles..	289
3.1.1 Périmètre du programme annuel de contrôle des produits.	289
3.1.2 Modalités d'élaboration du programme de travail interne.....	290
3.1.3 Elaboration du programme de travail d'origine externe	292
3.2 Le recours limité à la sous-traitance des essais est maîtrisé	295
PIECE JOINTE : ORGANIGRAMME ET EFFECTIFS CTROL AU 31/12/2017 PAR EMPLOI REPERE.	297

1 CADRE GENERAL DE L'ACTIVITE DE CONTROLE DES PRODUITS DE SANTE

[895] **Direction technique spécialisée dans les activités de laboratoire, la direction des contrôles (Ctrl) réalise tous les contrôles sur les produits de santé relevant de l'agence au titre de la surveillance programmée des marchés ou en cas d'urgence de santé publique. Son rôle est plus réduit s'agissant des contrôles des dispositifs médicaux qui relèvent de la DMDPT. La direction des contrôles peut être amenée à contrôler les produits de santé circulant en France mais aussi en Europe voire au-delà. D'autres acteurs nationaux et internationaux interviennent en matière de contrôle et ne seront évoqués qu'en tant que de besoin, au regard de leurs relations avec l'activité de la direction CTRL, dont la maîtrise des risques est l'objet de la présente annexe.**

[896] Le champ des produits faisant l'objet de ce contrôle est très large. En effet, les contrôles des laboratoires de l'ANSM portent :

- sur tous les produits de santé pour lesquels l'agence est compétente, à savoir les médicaments chimiques et biologiques, les dispositifs médicaux, les produits sanguins labiles, les produits de thérapie génique et cellulaire, les tissus, les cosmétiques, les produits biocides, les produits de tatouage ;
- à ce champ s'ajoute le contrôle des produits illicites et des contrefaçons.

[897] Avant la mise sur le marché, cette direction intervient également de manière très spécifique dans le processus de libération de lots des vaccins²⁸⁶ d'une part et des médicaments dérivés du sang (MDS) disposant d'une AMM en France d'autre part, pour lesquels une libération est demandée par un fabricant soit pour le marché de Etats membres de l'UE et/ou aux états hors UE reconnaissant le référentiel européen (vaccins et MDS), soit pour un marché de vaccins « hors Europe » (export ou appel d'offre des agences des Nations Unies). On rappelle qu'en matière de libération de lots, c'est le fabricant qui choisit l'autorité²⁸⁷ qui effectuera cette opération, valable pour l'ensemble des pays du conseil de l'Europe. Intégrée depuis 2012 dans la direction générale chargée des opérations (DGAO) de l'ANSM, la direction des contrôles est une direction métier qui repose sur neufs pôles en 2018 répartis sur trois sites géographiques :

- Trois pôles logistiques et administratifs (sites de Lyon, Montpellier et Saint Denis) ;
- Deux pôles thématiques : libérations de lots et surveillance du marché des produits biologiques (LISBIO) et surveillance du marché des produits chimiques et des autres produits de santé (SURMAC) ;
- Quatre pôles techniques (contrôles biologiques des médicaments immunologiques, sécurité biologique/ contrôles biologiques et microbiologiques des produits de santé/ contrôles des produits biologiques/ contrôles physico-chimiques des médicaments chimiques et des autres produits de santé).

[898] Un organigramme figure en pièce jointe de cette annexe.

²⁸⁶ « La libération de lots est une disposition réglementaire issue des directives européennes. Elle permet de garantir que tous les lots de vaccins ou de médicaments dérivés du sang mis sur le marché européen ont fait l'objet d'un contrôle de qualité par une autorité nationale. Elle consiste en une revue complète du dossier de fabrication des lots et en un contrôle de chaque lot avant sa mise sur le marché, par les laboratoires d'une autorité nationale ». Source : Site ANSM

²⁸⁷ Six pays au se partagent en Europe l'activité de libération de lots : il s'agit, outre la France, de l'Italie, des Pays Bas, de la Belgique et de la Grande-Bretagne. Ils sont tous certifiés ISO 17025 pour cette activité.

1.1 Les activités de contrôle de l'agence se répartissent principalement entre libération de lots et surveillance du marché

[899] La direction réalise environ 3800 contrôles par an au titre de son activité de libération de lots ; le reste de l'activité représente 700 contrôles dont environ 500 contrôles de lots/an relatifs aux médicaments chimiques y compris les contrôles des génériques ; les contrôles réalisés pour l'EDQM et l'agence européenne du médicament (EMA)²⁸⁸ sont très minoritaires. (*cf. infra* Questions Test spécifiques).

[900] La direction des contrôles est par ailleurs engagée historiquement dans l'appui à l'élaboration de référentiels notamment en matière de Pharmacopée française et européenne²⁸⁹. Cette activité a été transférée en 2016 à la direction de l'évaluation, aujourd'hui DPAI mais la direction des contrôles reste présente sur les sujets européens relatifs aux méthodes de contrôles des médicaments chimiques et des vaccins et médicaments dérivés du sang. Il a été demandé par ailleurs à la direction d'accroître si possible son appui aux directions produits quant à l'évaluation de la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques, mais après un accroissement en 2016, cette activité a fléchi en 2017²⁹⁰.

Tableau 62 : Activités de la direction des contrôles 2012-2017

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2017/2012
Bulletins d'analyse dont :	5 492	5 256	5 021	5 369	4 729	4 538	-17%
Médicaments chimiques / plantes	508	382	384	478	487	405	-20%
MP chimiques	118	18	44	9	9	87	-26%
Médicaments biologiques / produits biologiques	2 777	2 847	3 008	3 460	3 046	2 701	-3%
Matières premières biologiques (vaccins / sérum, MDS)	839	1 081	1 451	1 293	1 067	1 201	43%
Autres produits de santé	346	223	134	129	120	144	-58%
Rapports R & D	nd	33	24	58	42	44	
Etudes collaboratives / Pharmacopée	nd	29	54	43	70	42	
Evaluations (dossiers de lots)	2 424	2 791	2 902	3 424	3 016	2 542	5%
Certificats de libération de lots dont :	2 911	3 294	3 451	3 941	3 482	3 104	7%
vaccins	1 830	2 067	2 098	2 212	1 725	1 518	-17%
MDS (pool + produit fini)	1 081	1 227	1 353	1 729	1 757	1 586	47%
Rapports d'évaluation support Directions Produits	-	-	-	174	510	298	

Source : ANSM/Direction des contrôles, rapports annuels 2012-2017, traitement IGAS

²⁸⁸ En anglais : European Medicines Agency (EMA)

²⁸⁹ « Dans le cadre de la garantie de la sécurité des produits de santé, les référentiels de la Pharmacopée élaborés au niveau national et européen en convergence avec d'autres Pharmacopées internationales (Japon et USA par exemple) permettent de définir la qualité des matières premières à usage pharmaceutique entre autres et décrivent les méthodes de contrôle appropriées pour une surveillance du marché efficace et un contrôle des contrefaçons. » In Programme CTROL 2015

²⁹⁰ La CTROL précise sur ces évolutions : « A noter qu'en 2016, de nouveaux agents ont été formés pour l'évaluation à la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques ce qui a entraîné un nombre plus important de dossiers traités. En 2017, un nombre moindre de dossiers a été traité d'une part par SURMAC suite aux changements d'attribution de gamme de produits aux DP et d'autre part par LISBIO qui avait été sollicité en 2016 sur des dossiers concernant des vaccins (un peu moins de 100). Ces demandes ont été limitées en 2017. »

[901] Les indicateurs 9 et 10 du COP témoignent des deux activités principales de CTROL : libération de lots et délais de rendus de contrôles hors programme d'activité en surveillance de marché.

Tableau 63 : Indicateurs 9 et 10 du COP 2015-2018

Indicateurs COP	2014	COP en cours				Observations
		2015	2016	2017	Cible	
Pourcentage de certificats rendus dans les délais en matière de libération de lots	84,5%	93,0%	99,5%	99,7%	95%	
Pourcentage de contrôles effectués dans les délais réglementaires en matière de surveillance du marché	45,7%	61,5%	87,1%	92,5%	80%	Indicateur centré sur les contrôles demandés en urgence (hors programme)

Source : Revues de direction CTROL, RA CTROL 2014 et MPC1

1.2 Des effectifs en diminution depuis 2012

[902] La direction des contrôles employait 166 personnes, dont 115 en laboratoire fin 2017. 85% des emplois sont des personnels scientifiques ou techniques. Ses effectifs représentent 40% des effectifs de la DGAO et son budget était de 20,65 M€ en 2017, soit le premier budget des directions métiers et produits de la DGAO.

Tableau 64 : Effectifs par site et par pôle de la direction CTROL fin 2017

Effectifs de la Ctrol		166
<i>Saint Denis</i>		42
logistique	8	
Libération Surveillance marché BIO	3	
Contrôle Produits BIOlogiques	26	
<i>Montpellier</i>		78
logistique	14	
SURveillance MArchémédics Chimiques	10	
Contrôle Physico-Chim Médics Chimiques	19	
BIOcontrôle MICrobiologique	33	
<i>Lyon</i>		46
logistique	9	
Contrôle BIOlogique MédicImmuno	22	
Libération Surveillance marché BIO	11	

Source : ANSM/DGAO/CTROL 2018

[903] Les effectifs ont fortement décliné depuis la création de l'ANSM : il y avait 211 postes fin 2012 et 166 fin 2017. Cette évolution est liée à des modifications de périmètre d'activité et à des départs en retraite en partie non remplacés :

- Transfert de la pharmacopée vers la direction EVAL (devenue DPAI) et les directions produits (8) et du contrôle national de qualité (CNQ) de l'ex-DEDIM vers CTROL (10) : 2 agents sont finalement restés et les autres agents sont retournés à la DMDPT ou dans les directions métiers ou produits.
- Retraites, mobilités internes et fins de contrats (28) ; il y a eu un nombre élevé de départs de scientifiques, principalement à la retraite, et de façon notable des fonctionnaires.

[904] Au final, à périmètre hors CNQ, dont les agents sont entrés en 2012 et ressortis en 2016, les effectifs sont passés de 199 agents en 2012 à 164 agents fin 2017, soit une baisse de – 35 postes, hors CNQ (-17,5%).

[905] Ces évolutions conduisent la direction à une démarche soutenue d'optimisation/rationalisation des activités entre les sites St Denis et Lyon, à isopérimètre des missions, et au développement de la sous-traitance sur certains contrôles pour lesquels elle ne dispose pas du volume critique et/ou de l'expertise. La démarche s'inscrit aussi dans la mutualisation de l'expertise européenne au sein du réseau européen des laboratoires de contrôle des médicaments²⁹¹, qui peut conduire à une certaine spécialisation pour conserver une taille critique.

[906] <i>Préconisation : Dans la perspective de rationalisation et d'optimisation des moyens, Ctrol pourrait se concentrer sur le renforcement de ses points forts, notamment en biotech.</i>

1.3 Un système d'information dédié à l'activité d'analyse performant

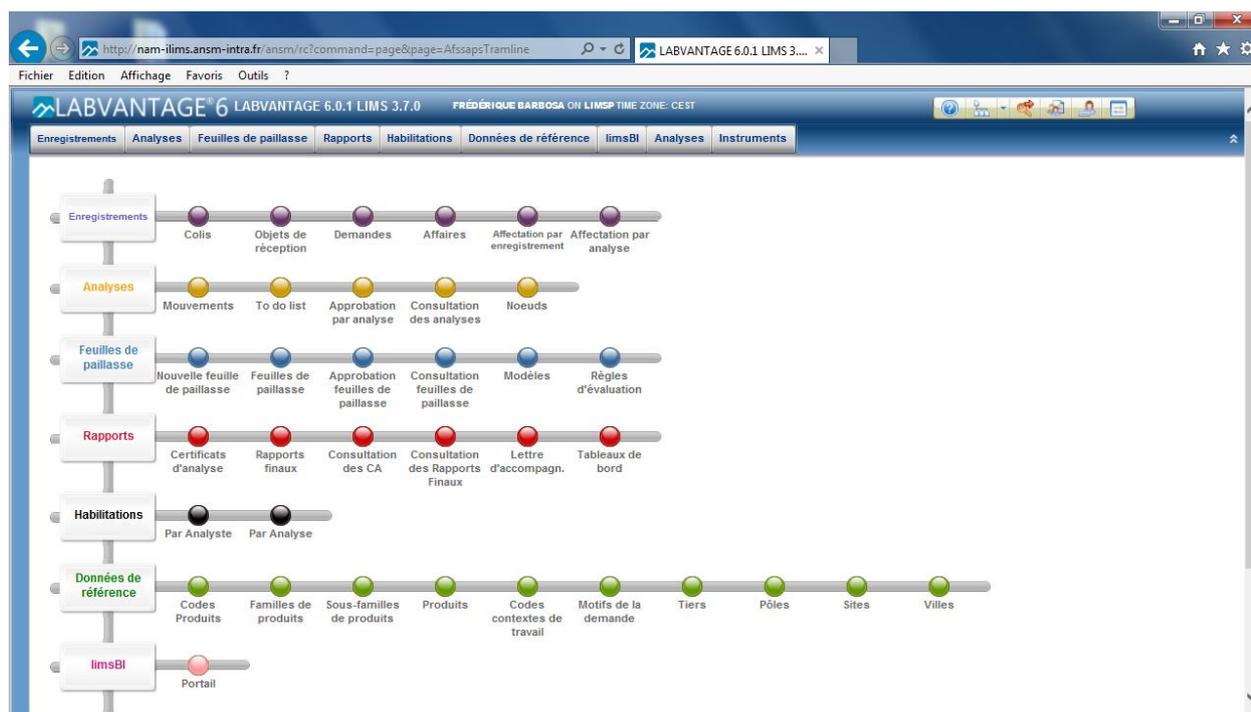
[907] La direction CTROL recourt à plusieurs bases de données dont la première, le LIMS SAPPHIRE, est essentielle à son activité.

[908] Le *Laboratory Information Management System (LIMS)* SAPPHIRE est un progiciel de gestion spécialisé. Le logiciel gère le cycle de vie des données (acquisition, stockage, production de rapports d'analyse et archivage). Son déploiement est opérationnel depuis 2012. SAPPHIRE est un logiciel de gestion de flux de tâches (*Workflow* en anglais) qui trace toutes les étapes du processus de production d'analyse²⁹².

²⁹¹ Le plus souvent désigné par son acronyme anglais Réseau des *Official Medicines Control Laboratories (OMCL)*

²⁹² Enregistrement de l'échantillon, Affectation des analyses au pôle concerné et transmission des échantillons, Réalisation de l'analyse par le technicien, Approbation par le scientifique en charge de l'analyse, Validation du certificat par le chef de pôle et Validation du rapport final par le chef de pôle thématique ou la direction CTROL.

Schéma 6 : Copie d'écran LIMS SAPHIRE



Source : ANSM/CTROL

[909] La mission a pu constater le fonctionnement des éléments annoncés dans le système de management de la qualité (SMQ) : le LIMS trace précisément le processus de construction de l'avis rendu sur un résultat d'analyses, de l'enregistrement au rapport final. En assurant un contrôle de supervision contemporain, l'outil contribue fortement à la maîtrise des risques. Un point de fragilité a été soulevé concernant la nécessité de ressaisir les données de résultats car il n'y a pas d'interopérabilité entre automates d'analyse et le LIMS ; le développement envisagé a été jugé couteux et complexe au regard du nombre élevé d'automates. La transcription est par ailleurs l'un des points de vérification par le scientifique lors de la phase de validation et le risque résiduel apparaît faible en fin de compte.

[910] La direction des contrôles a également développé sous ACCESS un outil de gestion documentaire : Redaq. Il s'agit d'un développement interne, conçu comme un outil de simplification pour la recherche des nombreux documents qualité existants (cf. *infra* procédures, instructions opérationnelles et formulaires). Conçu comme complémentaire à un accès direct aux procédures sur le répertoire commun, cet outil de requête n'est toutefois pas un système de gestion électronique des documents (GED) qui n'existe pas non plus dans cette direction.

[911] La direction des contrôles recourt par ailleurs à d'autres bases de données développées par les autres directions comme FOEDERIS, développée par la DRH pour le suivi des formations des agents (cf. *infra*) ou une base de gestion des équipements scientifiques, progiciel QUALIMS, gérée par la DSI.

2 UN SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE D'UN NIVEAU ELEVE QUI DEVRAIT CONTINUER A PROGRESSER

2.1 Une culture qualité ancienne chez les acteurs des laboratoires d'analyse

[913] Le développement de l'activité de laboratoire médicale repose en France sur un processus continu d'amélioration de la qualité. Les obligations législatives et réglementaires imposant la réalisation d'un contrôle qualité externe des analyses (1975)²⁹³ ont été incluses dans un cadre plus large, de mise sous assurance qualité de l'activité elle-même, avec le premier guide de bonne exécution des analyses (GBEA, 1994)²⁹⁴. Le champ d'application du GBEA s'étend à l'ensemble des opérations pré et post-analytiques : - prélèvement, identification, transport et conservation des échantillons biologiques - validation des résultats - expression des résultats et comptes rendus d'analyses - transmission des résultats. Il impose le développement d'un système d'assurance qualité avec contrôle de la qualité interne et externe.

[914] Impliquées en tant qu'organisme d'analyse de référence, l'agence du médicament (1994) puis l'AFSSAPS (1998) et l'ANSM (2012)²⁹⁵ ont assuré le fonctionnement du contrôle national de qualité (CNQ) des laboratoires de biologie médicale français avec une équipe dédiée d'une quinzaine d'agents²⁹⁶. Le décret 2016-46 du 26 janvier 2016 relatif à la biologie médicale transfère le CNQ à des organismes d'évaluation externe de la qualité (OEEQ) dont l'agence doit consolider annuellement les principaux enseignements. Elle conserve aussi la capacité de réaliser quelques opérations répondant à des catégories énumérées par décret²⁹⁷. Ces évolutions expliquent pour partie pourquoi, comme on l'a vu, cette activité liée au CNQ a été confiée en 2012 à la direction des contrôles et été repositionnée ensuite à la DMDPT en 2017.

[915] Faisant suite au rapport de l'IGAS en 2006 sur la biologie médicale²⁹⁸, l'ordonnance du 13 janvier 2010²⁹⁹ impose une accréditation obligatoire des laboratoires de biologie médicale (LBM). Tous les LBM publics et privés doivent être accrédités sur la totalité de leur activité au plus tard le 31 octobre 2020³⁰⁰, date à laquelle le régime antérieur des autorisations administratives prendra fin. L'accréditation est délivrée par un organisme national d'accréditation sur demande du laboratoire de biologie médicale. En France, cette accréditation est délivrée par le Comité français d'accréditation (COFRAC). Elle repose sur des normes européennes harmonisées : NF EN ISO 15189 pour les laboratoires de biologie médicale et NF EN ISO 22870 pour les analyses de biologie délocalisées. Ces

²⁹³ La loi du 11 Juillet 1975 impose aux laboratoires français d'analyses médicales de participer à une évaluation externe de la qualité (loi n° 75-626 du 11 juillet 1975 relative aux laboratoires d'analyses de biologie médicale et à leurs directeurs et directeurs adjoints).

²⁹⁴ Le guide de bonne exécution des analyses (GBEA) impose depuis 1994 un système d'assurance qualité aux laboratoires de biologie médicale. Arrêté du 2 novembre 1994 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale.

²⁹⁵ Sous la responsabilité initiale du Laboratoire national de santé depuis 1979, le contrôle national de qualité (CNQ) a été confié à l'Agence du médicament en 1994 puis à l'AFSSaPS en 1999. Il était alors sous la responsabilité de la DEDIM, en charge des Diagnostic in vitro

²⁹⁶ Rapport d'audit relatif à l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), IGAS-IGF, décembre 2002, Annexe 9 relative à l'exercice des missions relatives aux dispositifs médicaux.

²⁹⁷ Ces opérations seront *a priori* en nombre réduit 4 à 5/an vs 50 dans les années 1990 lorsque l'agence pilotait l'ensemble des opérations de contrôle du CNQ

²⁹⁸ La biologie médicale libérale en France : bilan et perspectives, IGAS 2006 045, Avril 2006, Tome I, 161 pages

²⁹⁹ Ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale ratifiée par la « loi 2013-442 du 30 mai 2013 » portant réforme de la biologie médicale, constitue la référence législative qui s'applique à tous les laboratoires de biologie médicale

³⁰⁰ Champ d'application : laboratoires de biologie médicale (LBM) ; structures de l'établissement français du sang (EFS) qui assurent la qualification biologique du don pour les activités susceptibles de donner lieu à la réalisation d'exams de biologie médicale ; structures qui réalisent des activités biologiques d'assistance médicale à la procréation (AMP).

normes sont obligatoires en France et la norme générale des laboratoires NF EN ISO/CEI 17025 ne permet pas de satisfaire les obligations en biologie médicale.

[916] Parallèlement à ces évolutions, le développement de la démarche qualité des laboratoires d'analyses s'est vue confortée à compter des années 1990 par des exigences internationales dans lesquelles l'agence s'est insérée de manière volontaire. Membre du réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) de l'Union européenne qui développe depuis 1997 un programme de management de la qualité, la direction des contrôles a mis en place un système de management de la qualité spécifique, conforme aux exigences de la norme NF EN ISO/CEI17025 promue par ce réseau européen. Cette norme internationale élaborée par le comité ISO pour l'évaluation de la conformité (CASCO) spécifie les « exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais » ; elle précise ce faisant, pour la seule partie « laboratoire » de l'agence, les exigences requises pour un système de management de la qualité définies dans le cadre plus global de la norme ISO 9001.

[917] Ce rappel permet de comprendre pourquoi il existe une culture qualité ancienne chez les acteurs de l'analyse médicale et plus largement ceux de l'étalonnage et des essais. L'assurance qualité était pour ces raisons déjà mise en œuvre à la direction des laboratoires et des contrôles (DLC) de l'AFSSAPS qui préexistait à la direction des contrôles actuelle car cette démarche est devenue depuis 30 ans consubstantielle à l'exercice de ces métiers.

[918] La démarche qualité qui repose sur l'engagement de toute la direction est coordonnée par une cellule qualité dédiée : trois agents, répartis sur les 3 sites d'activité de la CTROL, sont affectés à temps plein en 2017 au management et contrôle qualité de la direction³⁰¹. Cette cellule coordonne les actions transversales et garantit l'intégration de la CTROL dans les stratégies qualité européennes (réseau des OMCLs) et internationales (OMS) fondées sur le référentiel NF EN ISO/CEI 17025 afin de concourir à la reconnaissance mutuelle des contrôles entre les Etats.

2.2 Un système documentaire très étoffé et mis à jour

[919] L'un des piliers d'une démarche qualité est la qualité du système documentaire décrit comme suit dans la dernière version du manuel Qualité de l'agence :

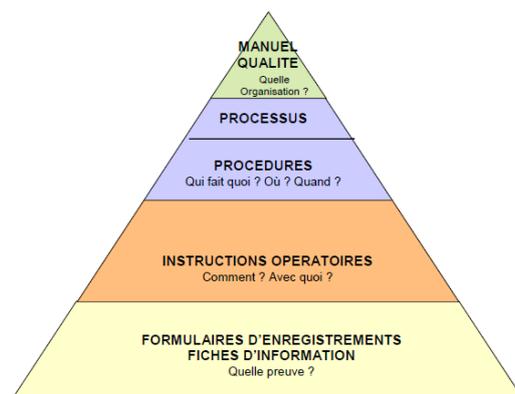
[920] « Le système documentaire de la CTROL est composé de plusieurs types de documents et peut être représenté sous la forme d'une pyramide à plusieurs niveaux avec du haut vers le bas :

- ✓ le Manuel Qualité (MQ) décrit depuis 2004 le SMQ et de façon générale l'organisation mise en place, la politique et les objectifs qualité ; la version actuelle du manuel de 2017 (V05) est sa onzième révision, si l'on inclut les 6 premières versions de la direction des laboratoires et des contrôles de l'AFSSAPS ;
- ✓ le processus «contrôler les produits de santé» ;
- ✓ les procédures générales qui décrivent des activités concernant plusieurs pôles de la CTROL ou directions de l'agence et les procédures spécifiques qui décrivent une activité concernant uniquement un pôle de la CTROL ;
- ✓ les instructions opératoires (IO) qui sont des documents internes détaillés et appliqués par des opérateurs précis ;

³⁰¹ Un quatrième agent est en congé longue maladie

- ✓ les fiches d'information et les formulaires d'enregistrements qui permettent d'enregistrer les preuves des activités réalisées (documents de traçabilité). »³⁰²

Schéma 7 : Pyramide du système documentaire de la CTROL



Source : ANSM/CTROL Manuel Qualité 2017, V05

[921] La direction des contrôles dispose d'une procédure d'élaboration et de gestion de ses documents qualité (Q26PORG001). Il existe également une procédure de gestion de la documentation externe (Q26 PORGG004). Les procédures, instructions et documents qualité sont accessibles électroniquement pour tous les agents de la direction dans un espace de stockage dédié et/ou via une application spécifique (Redaq). Par ailleurs des points d'information relatifs à l'amélioration du SMQ en vigueur sont réalisés par les correspondants qualité qui publient également des courriers qualité « ActusQualité » périodiques.

[922] L'ensemble du système documentaire comprenait à la date de cet audit, une centaine de procédures, quatre cent instructions opératoires et cinq cent formulaires et fiches d'informations, soit environ 1000 documents qualifiés, tous types confondus.

Tableau 65 : Distribution des documents qualifiés par nature de la CTROL en mai 2018

Processus	Libération de lots	Surveillance du marché	Total1	Autres ³⁰³	Total2
Procédures	13	80	93	2	95
Instructions Opératoires	156	218	374	22	396
Formulaires/Fiches	189	270	459	18	477
Total	358	568	926	42	968

Source : ANSM/CTROL

[923] Compte tenu de l'abondance documentaire, tous les documents de plus de 5 ans sont revus. En 2015, 297 documents avaient plus de 5 ans ; il en restait 78 fin 2017. Cette révision s'accompagne par ailleurs d'une réduction du volume documentaire global : 1163 documents étaient actifs en 2015 et 968 en mai 2018 (cf. tableaux supra et infra).

³⁰² Source : Manuel Qualité 2017, V05

³⁰³ Documents un peu anciens qui n'ont pas encore été recodés avec le processus

Tableau 66 : Documentation du SMQ de la CTROL fin 2017

Documents ...	Quantité	Commentaires
... actifs fin 2017	~ 1017	Nombre de documents stable depuis 2016
... révisés ou créés	341	Effort important d'actualisation des documents (33% de documents MAJ), chiffre en hausse par rapport à 2016 favorisé par le contexte du MJA
... supprimés	79	Harmonisation, arrêts d'activités
... de plus de 5 ans	78	En 2018, sur les 78 documents de plus de 5 ans, 26 sont antérieurs à 2013, 52 sont de 2013 (152 documents de plus de 5 ans en 2016, 297 en 2015)
... à réviser en 2018	~ 180	Documents à modifier suite aux modifications de l'organigramme et notamment la création des pôles BIOMIC et CPBIO, sous réserve de la confirmation de la pertinence des documents. Ce chiffre sera affiné en fonction du plan d'actions pour la mise en place des nouvelles exigences de la norme 17025 version 2017 qui sera élaboré au cours de l'année 2018

Source : ANSM/CTROL/ CR revue de direction du 6 février 2018

2.3 Un système de management de la qualité autonome destiné à s'intégrer dans celui de l'agence avec la formalisation d'un plan de maîtrise des risques

[924] Construit par et autour des impératifs « qualité » de la mesure en biologie, le SMQ de la direction des contrôles a vocation à s'intégrer dans le système de management intégré promu par la MPCJ de l'agence, avec comme objectif une certification ISO 9001 en 2018.

[925] On rappelle que le processus « Contrôler les produits de santé » identifié par la MPCJ est l'un des trois processus du microprocessus métier « Gérer le risque ». Il repose sur deux directions distinctes comme on l'a vu supra : la direction des contrôles (CTROL) et la direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques (DMDPT) en charge respectivement de deux sous processus : « Contrôler en laboratoire » et « Organiser le contrôle des DM et DMDIV dans le cadre de leur utilisation »³⁰⁴.

[926] Le sous processus « Contrôler en laboratoire » est décliné dans deux procédures générales sous la responsabilité de la direction des contrôles : « Organiser la libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang »³⁰⁵ et « Organiser les contrôles dans le cadre de la surveillance de marché »³⁰⁶. Ces deux procédures générales encadrent logiquement les deux principales activités de CTROL comme on l'a vu.

[927] L'enjeu de l'intégration pour la direction CTROL est de « recentrer le SMQ de CTROL sur son cœur de métier « contrôles en laboratoire » sous ISO 17025, en bénéficiant du SMQ de l'agence développé pour la certification : suppression des procédures CTROL du chapitre 4 de l'ISO17025 qui seraient

³⁰⁴ Le sous processus « Organiser le contrôle des DM et DMDIV dans le cadre de leur utilisation » est décliné en deux procédures « Organiser le contrôle national de la qualité des résultats des examens de biologie médicale » et « Organiser le contrôle qualité des dispositifs médicaux ».

³⁰⁵ Procédure Q24POR003 Organiser la libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang, V03 du 15 avril 2016

³⁰⁶ Procédure Q26POR056 Organiser les contrôles dans le cadre de la surveillance de marché. V02 du 22/12/2016

redondantes à l'ISO 9001, mutualisation des audits internes avec les autres directions..... »³⁰⁷ Le second enjeu est de formaliser un plan de maîtrise des risques (PMR) comme cela est également demandé aux autres directions.

[928] La direction des laboratoires n'avait pas formalisé de PMR jusqu'à ce jour car les versions précédentes de l'ISO 17 025 (1999/2005) ne le demandaient pas, contrairement à la nouvelle version publiée en décembre 2017. Cette version intègre maintenant les exigences en management avec la prise en compte de la norme ISO 9001 version 2015, qui exige l'impartialité, la confidentialité, un SMQ davantage intégré au management, l'étude du contexte et des enjeux, l'écoute des parties intéressés et enfin une analyse des risques et des opportunités.

[929] La direction des laboratoires a démarré ce travail de formalisation des risques dans le cadre de la démarche proposée par la MPCl. Il porte sur le processus « contrôler les produits de santé » et n'est pas décliné pour l'instant par sous - processus : contrôle en laboratoire (CTRL) et contrôle qualité des DM (DMTDPT).

[930] La première version, provisoire du PMR, communiquée début mai 2018 à la mission, fait apparaître dix risques opérationnels principaux, dont deux devant faire l'objet de corrections prioritaires en 2018 : l'inadéquation du processus ou de l'organisation avec la demande et la non-réalisation de la demande ou hors délai.

2.4 Les principaux leviers d'amélioration continue de la qualité sont mis en œuvre

[931] L'amélioration continue de la qualité repose sur la mobilisation parallèle de différents leviers dont on passera en revue les principaux : processus de contrôle de qualité dit « *Proficiency Testing Scheme* » (PTS), politique de formation/habilitation des agents, audits internes et audits externes par des organismes tiers, enfin suivi des non-conformités et réclamations.

2.4.1 Contrôle de qualité via les « *Proficiency Testing Scheme* » (PTS)

[932] La CTRL participe aux essais d'aptitude réservés aux laboratoires officiels de contrôle qui visent à évaluer la prestation technique de chaque laboratoire sur des échantillons communs. Il s'agit en pratique de réaliser, si possible dans le cadre de son processus de routine, des tests dont les résultats seront comparés à ceux d'un laboratoire de référence tiers. La compétence des techniciens dont l'habilitation (ou la réhabilitation) peut être basée parfois sur la réalisation satisfaisante d'un PTS.

[933] Les participations de la CTRL aux PTS sont tracées dans son SI SAPPHERE. Toutes les participations de la CTRL sur des PTS finalisées en 2016 ont été conclues par des résultats satisfaisants. Les 19 PTS de 2017 ont été réalisés principalement avec l'EDQM (4 fois sur 5). Les résultats n'étaient pas encore totalement finalisés dans le tableau de suivi communiqué à la mission en avril 2018 pour des 10/19 PTS. Pour les 9 autres les résultats sont satisfaisants à l'exception d'une partie de l'un des tests³⁰⁸.

³⁰⁷ Revue de direction du 30 janvier 2017

³⁰⁸ PTS176 OSMOLALITY, partie résultats pôle CPCMEC

[934] Cette démarche est superposable à celle pratiquée dans le cadre du CNQ pour les laboratoires de biologie médicale. La direction CTROL juge que sa participation accrue dans ce type d'études est capitale pour l'amélioration de son SMQ.

2.4.2 Politique de formation et gestion des habilitations

[935] La reconnaissance de la validité des contrôles rendus repose sur la formation et l'habilitation des techniciens aux techniques requises. La direction est engagée dans une politique de formation et d'habilitation conséquente de ses personnels, suivie directement au niveau des chefs de pôle. En 2017, 149 agents, soit environ 87% de la CTROL ont bénéficié d'une ou plusieurs formations : 391 formations pour l'équivalent de 604 jours de formation, soit 2,6 formations par agent d'une durée moyenne de 4 jours par formation³⁰⁹.

[936] La procédure Q26PORG081³¹⁰ vise à s'assurer de la compétence des agents impliqués dans les activités de laboratoire. Une habilitation technique est réalisée pour chaque agent appelé à appliquer les méthodes d'analyse de routine ou hors routine. La formation continue et les habilitations des agents constituent un élément du SMQ et doivent être auditables.

[937] La mission a pu consulter les dossiers d'agents gérés par le chef de pôle CPBIO. Si les dossiers administratifs des agents de la CTROL sont centralisés au niveau de la direction, il existe dans ce pôle des dossiers spécifiques relatifs aux formations/habilitations, qui sont gérés par le chef de pôle. Un fichier Excel a été constitué par le chef de pôle pour suivre les habilitations des agents. Ce modèle est spécifique au pôle audité : il n'existe pas de modèle de fichier proposé la direction pour l'ensemble des pôles car ceci est « non normable » d'après la direction CTROL, au regard de la diversité des activités. Les formations sont suivies et enregistrées par la DRH dans une base ad hoc, FOEDERIS, qui permet un suivi exhaustif des formations externes. Il est consultable par les correspondants formation.

[938] Dans le pôle CPBIO, il existe un seul dossier par agent rassemblant les attestations de formation continue et les habilitations. On y retrouve une extraction papier du fichier FOEDERIS et une extraction du fichier des habilitations est directement consultable sur le fichier EXCEL. Les attestations individuelles d'habilitation figurent dans les dossiers consultés.

[939] Une réhabilitation est réalisée lorsque l'agent n'a pas pratiqué la méthode pendant une durée donnée. Depuis 2017, l'habilitation est bornée dans le temps avec exigence d'une réalisation par an de la technique au minimum pour maintenir l'habilitation. Chaque scientifique appelé à valider les résultats rendus par un technicien dispose d'un fichier Excel, extrait du système d'information SAPPHERE qui suit les techniques réalisées par produit et par technicien avec lequel il peut s'assurer qu'il a bien maintenu ses compétences.

[940] Le test réalisé à CPBIO est satisfaisant : les principaux éléments annoncés dans le système documentaire sont présents. Le risque que les analyses soient rendues par des agents non formés et/ou habilités est bien maîtrisé.

³⁰⁹ Revue de direction CTROL février 2018

³¹⁰ Procédure Q26PORG081 « Gestion des compétences des personnels » V1 du 14/04/2017.

2.4.3 Programme annuel d'audits internes

[941] CTROL dispose au total de 35 auditeurs internes habilités. Les audits sont conduits par des équipes mixtes associant deux voire trois auditeurs habilités, si possible n'étant pas issus du même pôle qui réalisent des audits croisés.

[942] Il existe depuis 2004, une procédure décrivant les modalités de réalisation des audits internes. Sa dernière révision date de 2015. « *Le programme annuel d'audits internes doit permettre de vérifier que les activités sont conformes au SMQ, et que les activités d'essai sont conformes aux exigences de la norme NF EN ISO/CEI17025, aux Bonnes Pratiques de Laboratoires, ... et d'identifier des opportunités d'amélioration* ».

[943] Le programme d'audit doit couvrir tous les points de la norme ISO/CEI17025 sur une échéance de 3 ans. Un programme d'audit est élaboré et conduit annuellement. Ainsi, en 2017, treize audits ont été programmés sur les différents pôles de la direction en 2017. Trois audits ont été reportés en 2018 en sus de huit nouveaux audits internes programmés.

[944] En pratique, beaucoup d'audits, même à point de départ techniques, recouvrent les autres dimensions de la norme (RH, formation...) mais CTROL ne dispose pas de consolidation de son programme d'audit lui permettant de vérifier que tous les points de la norme sont effectivement couverts sur 3 ans.

[945] L'exécution du programme d'audit et le suivi des suites données est réalisé en revue de direction (cf. infra).

2.4.4 Audits externes réguliers par des pairs

[946] Les audits externes sont assurés sous l'égide d'organisations européennes ou mondiale (OMS) principalement par des laboratoires pairs sous forme d'audits croisés³¹¹.

[947] La Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé (DEQM³¹²) créée en 1996 est une des Directions de la Direction Générale de la Démocratie (DGII) du Conseil de l'Europe. Issue du Comité de santé publique et de ses travaux d'harmonisation de la pharmacopée, la DEQM qui agit en lien avec l'Agence européenne des médicaments, a élargi ses activités à la normalisation et l'harmonisation des méthodes de contrôle. Elle conduit des audits mutualisés les « *Mutual Joint Audit* » (MJA) s'appuyant sur des laboratoires européens officiels de contrôle des médicaments dont la direction des contrôles de l'ANSM est membre. Ce réseau a été créé en 1994 à l'initiative de la Commission de l'Union européenne et du Conseil de l'Europe afin de renforcer le contrôle de la qualité des médicaments à usage humain et vétérinaire présents sur le marché. Le réseau est sous la responsabilité de la DEQM et ses activités sont en partie financées par la Commission Européenne. Les contrôles effectués au niveau national par les laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) au sein de l'Union européenne bénéficient d'une reconnaissance mutuelle.

[948] Des audits externes sur le format MJA ont été réalisés par l'EDQM en 2015 et 2017 sur les trois sites de la direction des contrôles pour vérifier la conformité de leur activité de laboratoire aux

³¹¹La direction des laboratoires est aussi auditeur pour l'EDQM des autres OMCLs et réalise 4 à 5 audits/an, ce qui représente environ 1 audit/an/auditeur de la direction.

³¹² EDQM dans son acronyme anglais

exigences de la norme NF EN ISO/CEI17025³¹³. Les actions correctives demandées ont été mises en place. Le renouvellement par l'EDQM de l'attestation de conformité à la norme ISO/CEI 17025 a été signifié en février 2017 pour le site audité en 2015 (St Denis) et début avril 2018 pour les deux autres sites audités en 2017 (Lyon et Vendargues/Montpellier).

[949] L'organisation mondiale de la santé (OMS) conduit également des audits de site de la direction des contrôles depuis 2000 sur son activité de laboratoire de test des vaccins : le dernier audit de 2015 a conduit à une qualification notifiée en avril 2016³¹⁴. L'OMS a par ailleurs qualifié la direction des laboratoires sur son système global de management de la qualité.

[950] Enfin la direction des contrôles est concernée par les audits de l'EMA : audits *Benchmarking of European Medicines Agencies (BEMA)*, ou par les audits de l'Evaluation, Joint Audit Programme avec la direction de l'Inspection ...). Il s'agit d'audits plus globaux pour lesquels l'assurance qualité de la direction CTROL n'est qu'un des items audités. On notera un score obtenu lors du *BEMA IV* de 3,9/5 pour l'agence.³¹⁵

[951] Dans le cadre du projet de certification ISO 9001 engagé par l'ANSM, le processus « contrôler les produits de santé » sera audité en 2018.

[952] Faisant suite à un questionnaire adressé aux *OMCLs* en 2017, il apparaît qu'un laboratoire sur deux a choisi de s'engager dans une démarche d'accréditation 17025 en sus des MJA. Cette démarche n'est pas retenue pour le moment par la CTROL pour les raisons suivantes : l'accréditation COFRAC est pertinente pour une production d'analyses de routine, comme celles pratiquées pour la libération de lots, mais pas adaptée à celles requises pour la surveillance de marché ; elle est par ailleurs coûteuse à obtenir et maintenir alors que les audits *MJA* couvrent le même domaine et sont réalisés par des pairs.

2.4.5 Recueil et suivi des anomalies, non conformités, déviations et des réclamations clients

[953] L'amélioration continue de la qualité repose également sur une procédure de gestion des actions d'amélioration (Q26PORG066) relatives à une non-conformité avérée ou potentielle, une déviation par rapport au SMQ ou une enfin une réclamation client³¹⁶. La CTROL a renouvelé sa procédure en 2016 et l'a assortie d'une fiche d'action d'amélioration (formulaire Q26PDOC207) : 92 déclarations et fiches d'actions d'amélioration ont fait l'objet d'un suivi en 2016 et 106 en 2017. Le graphique suivant détaille les données 2017.

³¹³ Réseau Européen des laboratoires de contrôle. Audits 2015 des sites de St Denis, Lyon et de Montpellier et 2017 (suivi des recommandations Lyon et de Montpellier)

³¹⁴ WHO *prequalification Team*, Audit du site de Montpellier (07/2015) sur tests vaccins ;

³¹⁵ Revue de direction du 30 janvier 2017

³¹⁶ Les « clients » sont définis comme « toutes les structures ou personnes extérieures à la CTROL susceptibles de contester ou d'émettre des réserves relatives à des résultats d'analyse (valeur obtenue, modalités d'expression, méthode utilisée...) ou à la production de documents (certificat de libération, recommandation, publication...). » Les satisfactions des clients sont enregistrées de même que les réclamations et leur traitement

Graphique 2 : Suivi des actions d'amélioration enregistrées en 2017



Source : ANSM/CTROL/Revue de direction février 2018

[954] La direction CTROL relève que les non-conformités avérées n'ont pas eu d'impact notable sur les résultats rendus. On remarquera s'agissant des appréciations des clients qu'elles portent sur les réclamations autant que des motifs de satisfaction. Dans les deux cas, elles ne portent que sur des effectifs réduits (7) et la direction CTROL souhaite renforcer le recueil en participant aux enquêtes de satisfaction prévues par la MPCl.

2.5 Une SMQ revu régulièrement lors de revues de direction annuelles

[955] Selon la norme ISO CEI 17025, la direction du laboratoire de contrôle doit, à intervalles réguliers, revoir son système de management pour assurer qu'il demeure pertinent, adéquat et efficace, y compris au niveau des politiques et objectifs déclarés relatifs au respect de ses exigences. Cette revue régulière est l'objet des « revues de direction ».

[956] Le manuel qualité de CTROL précise que « *Les modalités de la revue de direction au sein de la CTROL sont décrites dans la procédure Q26PORG031. Lors de cette revue annuelle, complétée par les réunions périodiques du CODIR, un bilan du SMQ est réalisé à partir des constats d'audits, de l'évolution de la documentation qualité, du suivi des actions d'amélioration, des satisfactions et réclamations clients, du suivi des participations aux études de performance, des indicateurs, des évolutions budgétaires et relatives au personnel* ». Cette procédure passe en revue la bonne marche de l'ensemble des procédures développées tout au long du cycle d'amélioration de la qualité de Deming « *Plan, Do, Check, Act* ».

[957] La consultation des revues de direction 2016 et 2017 atteste que cette procédure est effectivement mise en œuvre chaque début d'année sur l'exercice n-1 : les principaux leviers d'amélioration décrits supra sont passés en revue et les nouvelles actions d'amélioration de la qualité sont programmées. La réalisation et la traçabilité de ces revues de direction constituent en soi un des éléments du SMQ que CTROL avec la direction de l'Inspection sont les seules à réaliser aujourd'hui à l'agence (cf. annexe autodiagnostic d'avril 2018).

3 QUESTIONS D'AUDIT SPECIFIQUES

[958] Au regard d'un développement déjà très mature du SMQ des activités gérées par CTRL, les investigations spécifiques se sont concentrées sur les modalités d'élaboration du programme de travail annuel et sur le recours à la sous-traitance.

3.1 L'élaboration du programme de contrôle annuel bien que non formalisée repose sur une démarche structurée destinée à cibler au mieux les contrôles au regard des ressources disponibles

[959] Une procédure « Organisation des contrôles dans le cadre de la surveillance de marché » définit les modalités de définition, réalisation du programme de travail annuel de CTRL³¹⁷. Elle précise qu'un « *programme de travail de la direction est préparé sur la base des objectifs définis par la direction générale de l'ANSM et son conseil d'administration dans une approche transversale tenant compte des besoins et objectifs des autres directions. Ce programme intègre bien entendu la participation aux programmes de surveillance européens et internationaux en relation avec l'EDQM et l'OMS ainsi que la capacité à répondre à des contrôles en urgence* ».

[960] Les contrôles programmés sont décrits dans le programme annuel de la CTRL. « *Ils sont définis en prenant en compte :*

- les capacités analytiques en termes de méthodes, techniques et moyens humains,
- les sollicitations des Directions Produits (via les correspondants produits),
- les propositions des pôles thématiques basées sur une analyse de risque.

Les pôles thématiques de la direction des contrôles assurent la définition des enquêtes programmées (en collaboration avec les autres directions de l'ANSM et les pôles techniques) et les échanges avec les instances européennes concernées (DEQM, EMA...),

La direction CTRL valide les propositions d'enquêtes des pôles thématiques impliqués (décrites dans le programme annuel) »³¹⁸.

[961] Le risque d'audit du cahier des charges relatif à l'activité de contrôle en laboratoire est formulé comme suit : « *La programmation des contrôles qualité des produits est mal ciblée ou insuffisante (médicaments, DM, cosmétiques)* ». S'il existe une procédure relative à l'organisation des contrôles, celle-ci ne précise pas plus avant les modalités d'élaboration de ce programme³¹⁹ ce sur quoi les vérifications du présent audit ont porté.

3.1.1 Périmètre du programme annuel de contrôle des produits.

[962] Le programme de travail propre concerne principalement les produits hors activité de libération de lots. En effet, l'essentiel des contrôles réalisés par le pôle thématique « libération des lots et surveillance du marché des produits biologiques » (LISBIO)³²⁰ porte sur la libération de tous

³¹⁷ Source : Procédure Q26PORG056 Organisation des contrôles dans le cadre de la surveillance de marche V02 du 22/12/2016

³¹⁸ Source : Procédure Q26PORG056 Organisation des contrôles dans le cadre de la surveillance de marche V02 du 22/12/2016

³¹⁹ Procédure Q26PORG056 Organisation des contrôles dans le cadre de la surveillance de marche V02 du 22/12/2016

³²⁰ Hormis les contrôles des biotechnologies et autres produits biologiques

les lots de médicaments dérivés du sang et les vaccins (pour lesquels l'ANSM/CTROL est identifiée comme pays « libérateur ») avant mise sur le marché. Les besoins de contrôle supplémentaires sont réduits pour ces deux familles de produits déjà très surveillés par les *OMCLs*³²¹. En conséquence et logiquement, le programme de contrôle annuel est principalement développé au titre de la surveillance du marché et coordonné par le pôle thématique « surveillance du marché des médicaments chimiques et autres produits de santé » (SURMAC) en lien avec le pôle LISBIO.

[963] Le programme de travail de CTROL est la résultante des demandes externes de contrôle qui sont adressés à cette direction inscrite dans un réseau d'acteurs internationaux et des demandes identifiées en interne par CTROL en relation avec les autres directions de l'agence.

3.1.2 Modalités d'élaboration du programme de travail interne

[964] Il n'existe pas de procédure d'élaboration du programme de travail annuel. La direction dit s'être récemment interrogée sur cette nécessité sans la trancher. Les modalités de construction du programme actuel sont très largement déconcentrées dans les pôles thématiques SURMAC et LOSBIO.

[965] L'identification des produits qui feront l'objet d'un contrôle repose sur une démarche d'analyse de risques et sur l'interrogation des autres directions, notamment les DP et la DI.

3.1.2.1 Echanges avec les DP et la DI.

[966] Les thèmes et sujets émergents sont repérés par les correspondants produits qui participent aux réunions de direction des DP, de leurs échanges directs avec les évaluateurs. Sept agents de CTROL ont été identifiés comme « correspondants produits » au sein des pôles thématiques SURMAC et LISBIO. Leur fiche de poste intègre cette fonction spécifique.

[967] Ces sujets peuvent également se dégager lors des réunions régulières entre chefs de pôles des directions métiers³²². Enfin, tous les trimestres, les directions SURV, DP, CTROL et DI se réunissent sur les problématiques qualité des médicaments (non-conformité, surveillance, défauts qualité...).

[968] Les suites données aux demandes de contrôle distinguent le programmé du non-programmé.

- En cas d'urgence (défaut qualité par ex) la demande de contrôle est traitée « sans délais ». L'indicateur 10 du COP exposé *supra* suit l'évolution des réponses en urgence rendues dans un délai adéquat.
- Dans les autres cas, la demande est ajoutée à l'agenda du programme prévisionnel n+1. En septembre – octobre, cette liste est revue et consolidée. CTROL échange avec la direction de l'inspection qui construit à cette période son propre programme. Fin novembre, début décembre, une réunion de programmation est organisée. Il n'existe par contre pas de réunion formalisée avec les autres directions, ni de sollicitation formelle sur leurs propositions de contrôle.

³²¹ Toutefois, et en raison de l'actualité, une surveillance de marché va être réalisée pour la première fois sur les vaccins en 2018 (in CR réunion CODIR CTROL 15/11/2017).

³²² Fréquence réunions variable selon les directions : de 1/mois à 1/an (DI)

[969] La direction CTROL relève qu'elle reçoit malgré ses sollicitations des DP, très peu de retours « à froid » à l'inverse des urgences où celles-ci les sollicitent spontanément. En 2018, CTROL a reçu des sollicitations de la direction produits CARDIO pour 4 familles de produits (patch trinitrine, ovules, luteran et génériques et nicorandil). Aucune autre demande n'est remontée des directions produits.

[970] En dépit des difficultés de l'exercice, il est important que la CTROL veille, notamment à travers ses correspondants produits, à développer des contacts étroits avec les directions de l'agence dans l'élaboration de son programme annuel. Proximité et réactivité doivent constituer la plus-value d'une activité de contrôle internalisée au sein d'une agence sanitaire.

3.1.2.2 Analyse de risques et ciblage du programme de contrôle

[971] Les principaux facteurs de priorisation des contrôles ont été établis au niveau européen par l'EDQM³²³ : matières premières, process de fabrication, vulnérabilité de la population exposée, schémas thérapeutiques et données de régulation (retrait marché, Pharmacopée modifiée...), pharmacovigilance, fabricant, existence de plan de santé publique (biotox, plan cancer...). Ces facteurs de risque et le *scoring* qui en découle ont été repris par l'EMA ainsi que par CTROL.

[972] La cotation systématique de l'ensemble des produits est toutefois jugée irréalisable par CTROL et elle n'a été utilisée que pour un premier tri sur les grandes catégories (ou famille) de produits « *l'analyse de risque par cotation stricte (reprise par l'EMA puis le HMA, Head of medicine agency) a été très utilisée initialement pour identifier les catégories à risque. Elle l'est également en cas de tris à faire après une sélection préalable (il n'est néanmoins pas concevable de réaliser cette cotation sur les 10000 spécialités). Elle n'est donc pas systématiquement et strictement utilisée puisque elle nous a permis de cibler des familles (injectables en particulier).* »³²⁴

[973] La sélection des programmes 2017 et 2018 est construite sur une nouvelle approche des pôles thématiques SURMAC (à Montpellier) et LISBIO (partie localisée à Lyon pour biotechs) : identification et requête sur la base de la pharmacopée CODEX pour en extraire les spécialités récentes et commercialisées³²⁵, sélection des familles n'ayant pas été contrôlées par CTROL ou un autre OMCL et jugées à risque élevé. En 2018, à cette liste de familles de produits à risque, ont été ajoutées les produits d'urgence vitale (injectables présentant un risque majeur et n'ayant pas été contrôlés).

3.1.2.3 Intégration des contraintes techniques

[974] L'analyse intègre aussi la « capacité à faire » des pôles techniques (volume de contrôle approché en nombre de lots et en fonction de la complexité de la/les techniques). « *Pour le volume de contrôle, nous le connaissons également (environ 500 lots/an) et le prenons en compte pour le nombre de lots pouvant être contrôlés, en gardant une marge d'environ 30% pour les urgences* ». ³²⁶

³²³ Risk Based Model for Targeting Medicinal Products for Market Surveillance Testing – Model, PA/PH/OMCL (07) 87 6R

³²⁴ CTROL, Note 13. Résumé choix programme du 25/04/2018 transmise à la mission d'audit

³²⁵ Les spécialités avec AMM centralisées sont exclues car traitées directement dans le cadre du programme CAP EMA/EDQM (cf. *infra*)

³²⁶ CTROL. Note 13. Ibid. cit.

3.1.2.4 Validation du programme de travail

[975] Le projet de programme de contrôle élaboré par SURMAC et LISBIO est soumis aux directions produits sur la partie qui les concerne.

[976] Un CODIR de fin d'année balaye toutes les propositions faites par les pôles thématiques SURMAC et LISBIO. L'objectif est d'échanger sur un programme le plus abouti possible. La plus-value de l'échange au sein de la direction (CODIR CTRL) est une validation d'ensemble (intensité et niveau des contrôles) avec si besoin, intégration des demandes éventuelles de la direction générale. Il est vérifié à ce stade que les produits et familles de produits contrôlés changent chaque année pour couvrir au mieux le champ de contrôle.

3.1.3 Elaboration du programme de travail d'origine externe

[977] L'activité de contrôle des produits par CTRL issue des demandes internationales s'insère dans le cadre de sa participation aux programmes de surveillance européens du médicament en procédure mutualisée dépendant de l'agence européenne du médicament (EMA en anglais) ou en procédure de reconnaissance mutuelle (MRP en anglais) et procédure décentralisée (DCP en anglais) reposant directement sur les *OMCLs*.

Tableau 67 : Origine et modalité de gestion du programme de contrôle externe de CTROL

Programme	Commanditaire/Gestionnaire / Opérateurs	Procédure/ instruction opératoire ou procédure EDQM/	Procédure/ instruction opératoire ou procédure dans SMQ CTROL
CAPs	EMA/ EDQM/ OMCLs	General procedure for Sampling and Testing of Centrally Authorised Products (PA/PH/CAP (05) 49 10R) ; General Procedure for Sampling and Testing of Generic Centrally-Authorised Products (PA/PH/CAP (12) 32 11R)	Procédure Q26PORG056 Organisation des contrôles dans le cadre de la surveillance de marche V02 du 22/12/2016 ; Processus Q26PDOC130 de surveillance du Marché Européen : contrôle des produits en CAP H/bio et H/Chem
Programme coordonné de contrôle des MRP/DCP	OMCLs/ EDQM/ OMCLs	Co-operation in post-marketing surveillance of Mutual Recognition/Decentralised Procedure Products (PA/PH/OMCL (06) 116 14R)	Procédure Q26PORG056 Organisation des contrôles dans le cadre de la surveillance de marche V02 du 22/12/2016 Processus Q26PDOC131 de surveillance du Marché Européen : contrôle des produits en MRP/DCP
Etudes de Surveillance de Marché (MSS)	.../ EDQM/OMCLs	Procédure ?	Procédure Q26PORG056 Organisation des contrôles dans le cadre de la surveillance de marche V02 du 22/12/2016 Autre ?

Source : EMA/EDQM/Entretiens CTROL ; synthèse IGAS

3.1.3.1 Programme de Tests CAPs

[978] Dans le cadre du programme dit CAPs³²⁷, l'EMA sélectionne sur proposition du CHMP, à partir d'une grille d'analyse de risques, une liste de 40 produits à tester bénéficiant d'une AMM centralisée³²⁸. En 2017, 1/3 des tests ont porté sur des produits déjà testés auparavant, l'EMA souhaitant suivre les produits tout au long de leur cycle de vie et notamment en cas de modification majeure dans le process de fabrication industrielle ou en cas de nombre élevé de demandes de variation d'AMM en lien avec la qualité du produit.

[979] Un contrat confie depuis 1999 à l'EDQM la coordination de l'échantillonnage et de la gestion des tests à conduire³²⁹. L'EDQM mobilise pour réaliser ce programme son réseau d'OMCLs avec le soutien d'un groupe de travail *ad hoc* l'« AdG-CAPs »³³⁰. En tant que membre de ce réseau, l'ANSM soumissionne chaque année et est retenue en moyenne pour un test en chimie et deux-trois en biotechnologies pour lesquels elle est rémunérée. Les résultats des tests sont mutualisés.

[980] Un bilan réalisé en 2013 par l'EDQM, portant sur plus de 1700 lots testés sur la période 1999-2012, fait état d'un très faible nombre de produits testés dont les résultats sont « hors

³²⁷ « Centrally Authorised Products Sampling & Testing Programme »

³²⁸ L'EMA est compétente pour les produits à destination humaine et vétérinaire. En 2017, 33 produits testés relevaient de la médecine humaine (12 biologiques et 21 chimiques).

³²⁹ CAP Advisory Group at the OMCL Network (AdG-CAP)

³³⁰ <https://www.edqm.eu/en/CAP-programme-613.html>

spécifications » de leur AMM (en moyenne 2 lots/an), d'une capacité renforcée des *OMCLs* à interroger la pertinence et la robustesse des méthodes proposées par les industriels pour leur produits et enfin, de l'effet d'entraînement et de maintien des compétences des *OMCLs* pour tester produits et méthodes innovants. Elle considère que les bénéfices plus globaux de ce programme sont aussi dans la capacité à conduire des évaluations sur l'ensemble du marché européen où les produits sont commercialisés, en mutualisant les ressources des différents *OMCLs*³³¹.

3.1.3.2 Procédures des Tests MRP/DCP

[981] Ces procédures s'inscrivent dans le même objectif que celui de la procédure amorcée par l'EMA et confiée à l'EDQM. S'agissant de deux procédures non centralisées, l'initiative est portée par les *OMCLs* également avec le soutien d'un groupe de travail ad hoc le « *testing group* » qui réunit des *OMCLs* volontaires. Il s'appuie de manière opérationnelle sur la mise à disposition d'une base de données gérée par l'EDQM (*cf. infra*). Ces programmes ont débuté à compter du début des années 2000 pour les médicaments en reconnaissance mutuelle (MRP) et 2005 pour les médicaments de procédure décentralisée (DCP)³³².

[982] Un premier bilan de ces deux programmes de test MRP/DCP a également été produit en 2013 par l'EDQM³³³. Il témoigne de l'adhésion d'un nombre croissant d'*OMCLs* à cette démarche volontaire : de 4 en début de programme, 20 à 25 en 2012³³⁴ pour 15 à 20 Etats. Environ 2% des produits testés ont été considérés comme « hors spécification » au regard de leur AMM. La mutualisation des résultats permet à une *OMCL* de bénéficier en moyenne de 9 fois plus de résultats qu'il n'a contribué à en produire³³⁵.

[983] Une base de données collaborative dédiée a été mise en place en 2007 pour faciliter la gestion partagée. En 2017 la base contenait 9900 résultats de tests, s'enrichissant de 500 à 700 nouveaux tests chaque année. La majorité des tests concernent des produits à usage humain (95%).

[984] Dans le cadre de ces procédures MRP/DCP, la direction CTROL saisit son programme de travail dans la base EDQM dédiée et le propose aux contrôles des autres *OMCLs* : la CTROL a reçu 21 lots à tester des autres *OMCLs* en 2017 à ce titre. Inversement elle regarde les programmes des autres *OMCLs* auxquels elle peut choisir d'adresser des produits pour bénéficier de leurs contrôles sur des sujets qu'elle n'a pas pu prioriser et qui l'intéressent (15 lots de produits adressés à ce titre en 2017). La direction CTROL ne sait pas comment les autres *OMCLs* élaborent leur programme de travail et notamment s'ils procèdent à une analyse de risque propre sur leur marché et comment. Elle souligne que les marchés diffèrent notamment pour les produits en MRP/DCP ainsi que les capacités de chacun des *OMCLs* à faire.

[985] Depuis 2017, la direction CTROL a hiérarchisé en deux temps son plan d'analyse (*screening* large sur un ou deux paramètres) puis contrôles approfondis dans un second temps. « *Cette approche devrait nous permettre de couvrir des gammes de génériques équivalentes aux années précédentes tout*

³³¹ EDQM, *OMCL Network of the Council of Europe. GENERAL DOCUMENT. The advantages and benefits of the CAP surveillance project. PA/PH/CAP (13) 32 2R. Position Paper. November 2013. 7 pages.*

³³² <https://www.edqm.eu/en/Postmarketing-surveillance-scheme-686.html>

³³³ EDQM, *OMCL Network of the Council of Europe. GENERAL DOCUMENT. History, results, and benefits of the post-marketing surveillance scheme for the testing of mutual recognition/decentralised procedure products PA/PH/OMCL (12) 57 3R. Position Paper. July 2013. 4 pages*

³³⁴ On décompte 28 *OMCLs* impliqués en 2017, et 38 ayant contribué entre 2000 et 2017.

³³⁵ *MRP/DCP Product Testing Database.*

en limitant nos consommations en produits de laboratoires et nos ressources (impact budgétaire 2017) »³³⁶.

3.1.3.3 Etudes de surveillance des marchés (MSS)

[986] Les études *Market Surveillance Studies (MSS)* sont menées sur les médicaments commercialisés, en particulier ceux qui disposent d'une autorisation nationale de mise sur le marché. Les produits sont contrôlés selon un protocole commun et sur la base des procédures nationales d'échantillonnage. Ces études sont multilatérales afin de garantir une qualité comparable pour un même type de médicament dans les différents Etats membres.

[987] Le pilotage des études revient ici à l'EDQM qui soit assure la consolidation d'études réalisées par les *OMCLs*, soit pilote la production d'études nouvelles, partagées entre *OMCLs* volontaires. Ce programme est limité en volume : CTROL est impliqué à concurrence d'une ou 2 études *MSS* chaque année qui représentent une dizaine de contrôle de lots.

3.1.3.4 Synthèse sur programme externe

[988] Au total, la part des contrôles réalisés au titre de ces programmes d'origine externe reste modeste (en nombre de lots) au regard de l'ensemble des contrôles réalisés par la direction au titre de la surveillance du marché (350 à 400/an). Mais la mutualisation qu'elle génère apparaît féconde.

3.2 Le recours limité à la sous-traitance des essais est maîtrisé

[989] Lorsqu'elle ne possède pas les équipements et/ou les compétences, la direction peut sous-traiter à un laboratoire externe tout ou partie des contrôles qui lui sont demandés. Une procédure Q26PORG005 Sous-traitance des demandes de contrôles V01 du 11 mai 2015 décrit ses principales règles de fonctionnement.

[990] Cette procédure ne concerne pas les contrôles réalisés par un autre *OMCL* dans le cadre de la surveillance de marché MRP/DCP. CTROL récupère alors les résultats comme si on les avait réalisés dans le cadre d'une reconnaissance mutuelle des *OMCLs* (*cf. supra*).

[991] Hors programme MRP/DCP, pour la chimie en surveillance de marché, le recours à la sous-traitance est ponctuel, uniquement en urgence si CTROL ne possède pas la technique ou en cas d'urgence.

[992] La direction sous traite par contre une partie de ses contrôles pour la libération de lots pour certains médicaments dérivés du sang et vaccins. Trois opérateurs sont mobilisés par convention (une par produit) ; deux opérateurs sont des *OMCLs*, le troisième un organisme universitaire :

- le PEI, *OMCL* Allemand (Produits : Protéine C, activité pour le Gammatetanos et vaccin anti-rage) ;
- l'*OMCL* Suisse Medic (Ig AntiD) ;
- l'Institut européen des membranes (université de Montpellier).

[993] La procédure Q26PORG005 prévoit que des audits peuvent être conduits sur les sous-traitants par l'ANSM. Ceci n'a pas été jugé nécessaire à ce jour car le PEI et Swiss Medic sont des

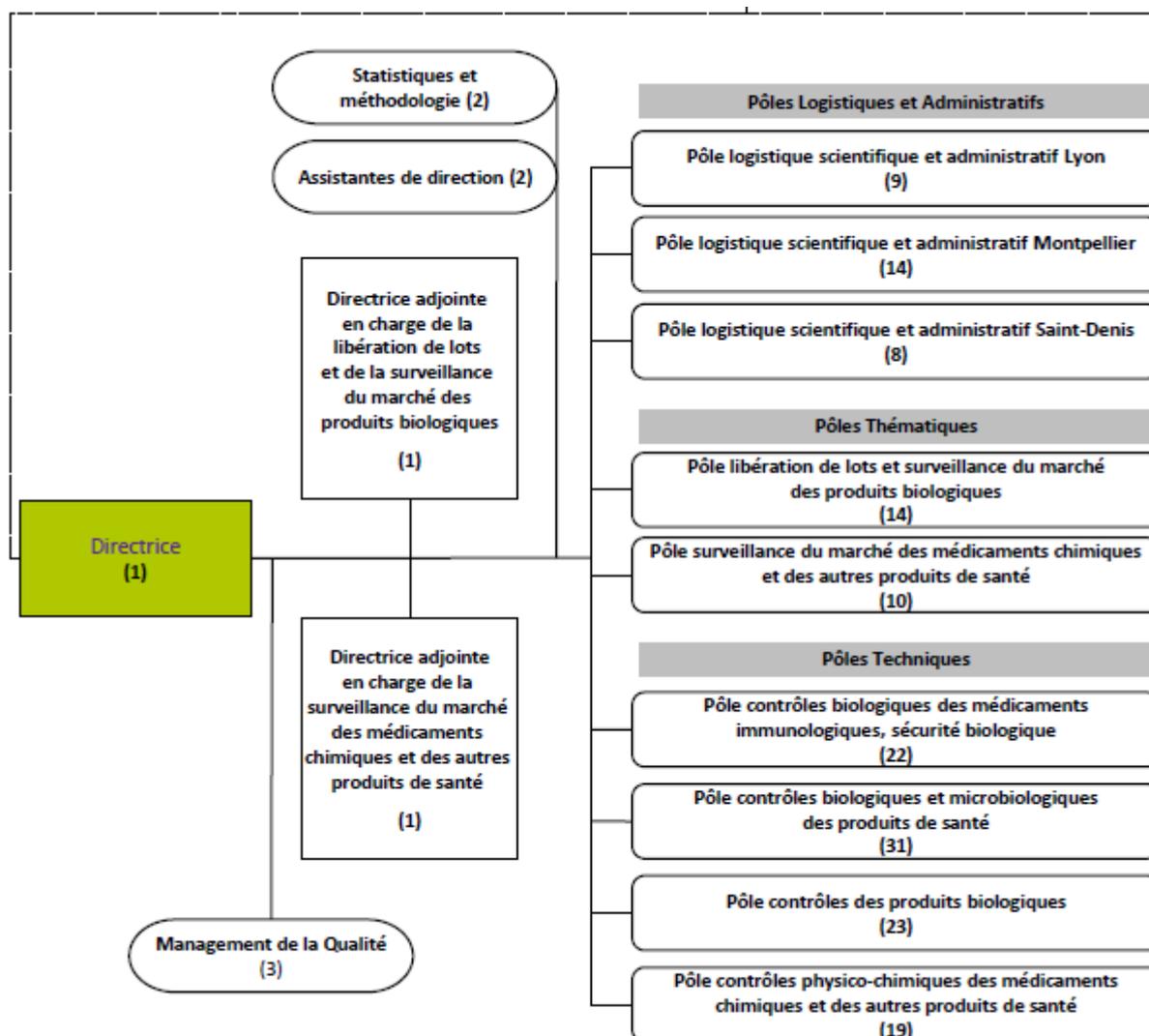
³³⁶ ANSM/CTROL Programme de contrôle 2017. Orientations et priorités. Janvier 2017. 9 pages.

OMCLs et sont audités à ce titre via les audits *MJA*. La direction CTROL a programmé de le faire en 2018 pour l'Institut européen des membranes.

[994] L'activité de sous-traitance des contrôles autre que celle confiée aux *OMCLs* dans le cadre des programmes MRP/DCP est limitée. Elle est au procédurée et repose pour deux opérateurs sur les trois retenus à ce jour, sur des *OMCLs* qui font l'objet d'audits externes au titre des procédures *MJA*, auxquels la CTROL est également soumise. Concernant le troisième opérateur, un audit externe sera conduit par l'agence en 2018. Au total l'activité de sous-traitance des contrôles apparaît globalement maîtrisée.

PIECE JOINTE : ORGANIGRAMME ET EFFECTIFS CTROL AU 31/12/2017 PAR EMPLOI REPERE

Schéma 8 : Organigramme au 31/12/2017



Source : ANSM/CTROL,

Tableau 68 : Effectifs par emploi repère au 31/12/2017

Nombre de emploi repère	Site			Total général	%
	ANSM Lyon	ANSM Montpellier	ANSM Saint Denis		
Agent administratif	1		1	2	1%
Agent administratif/technique		1		1	1%
Assistante		1	1	2	1%
Assistante de direction			2	2	1%
Attaché administratif	1	1		2	1%
Chargé de l'assurance qualité		1	1	2	1%
Chef de pôle	3	4	2	9	5%
Directeur			1	1	1%
Directeur adjoint	1		1	2	1%
Évaluateur scientifique et réglementaire			1	1	1%
Gestionnaire technique		1		1	1%
Méthodologiste/Statisticien	2			2	1%
Métrologue		1		1	1%
Personnel technique de laboratoire	16	30	17	63	38%
Personnel technique de logistique/administration	5	8	2	15	9%
Responsable management de la qualité	1	1		2	1%
Responsable scientifique			1	1	1%
Scientifique de laboratoire	15	27	9	51	31%
Scientifique logistique/administration	1	1	2	4	2%
Secrétaire			1	1	1%
Technicien supérieur de laboratoire		1		1	1%
Total général	46	78	42	166	100%

Source : ANSM/DGAO, traitement IGAS

ANNEXE 12 : AUTOEVALUATION DE LA MATURITE DU SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE

ANNEXE 12 : AUTOEVALUATION DE LA MATURITE DU SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE.....	299
1 AUTO-EVALUATION DE LA MATURITE DU SYSTEME GLOBAL DE LA QUALITE	303
1.1 Une démarche d’auto-évaluation co-construite, à déployer dans la durée	303
1.2 Des résultats largement cohérents avec les constats de l’audit	305
1.2.1 Constats généraux : une démarche incorporée mais pas encore appropriée.....	305
1.2.2 Constats par processus et/ou directions	308
2 RADARS DES MICROPROCESSUS ET PROCESSUS METIERS « SECURITE SANITAIRE ».....	309
2.1 Macro processus « Autoriser et/ou Enregistrer et/ou Donner un avis ».....	309
2.1.1 Radar général microprocessus « Autoriser et/ou Enregistrer et/ou Donner un avis ».....	309
2.1.2 Radar processus Autoriser les essais cliniques.....	310
2.1.3 Radar processus Autoriser les nouvelles demandes et modifications et/ou enregistrer les produits et/ou donner un avis.....	310
2.1.4 Radar processus Autoriser les établissements.....	311
2.2 Macroprocessus « Gérer le risque »	311
2.2.1 Radar général macroprocessus « Gérer le risque »	311
2.2.2 Radar processus Surveiller les produits de santé	312
2.2.3 Radar processus Traiter les situations à risques élevés.....	312
2.2.4 Radar processus Contrôler les produits de santé	313
2.2.5 Radar processus Inspecter.....	313

INTRODUCTION

[995] Bien que le présent audit ne porte pas sur l'organisation de l'agence mais sur l'appréciation de la maturité de son système de management du risque sanitaire, il est indispensable, pour approcher cette dernière, d'avoir une lecture de l'ensemble des chantiers engagés et de leur niveau d'avancement. Ces éléments ont en effet été pris en compte pour identifier les risques que la mission a décidé d'auditer et déterminer la nature et la profondeur des investigations effectuées pour chacun d'eux.

[996] L'ANSM est ainsi engagée dans un certain nombre de démarches visant à sécuriser le suivi de l'ensemble des activités dont elle a la charge. Ces démarches participent de la même finalité, présentée comme suit : doter l'agence et plus particulièrement ses instances de direction d'un appareillage de pilotage intégré, fiable et durable, de nature :

- En interne, à lui donner de la visibilité sur l'ensemble des actions qu'elle conduit (pilotage) ;
- A l'externe, à garantir et rendre compte de la qualité, de la maîtrise et du suivi de ses activités.

[997] Ces démarches n'ont pas toutes le même objet, le même périmètre ou la même chronologie mais se recouvrent néanmoins en partie. Elles coexistent et tendent à converger même si leur articulation n'est pas toujours aisée à appréhender. Fruits de l'histoire mais aussi de la nécessité ressentie par le directeur général de s'orienter vers un pilotage global de l'agence, la conduite et la coordination de ce qui peut être qualifié de « politique ou système de management intégré » de l'agence, ont été confiées à une mission de pilotage et de contrôle interne (MPCI).

[998] La présente annexe a pour objet de présenter les résultats du test d'autoévaluation que la mission d'audit a soumis à l'ANSM en marge de l'audit des 11 risques audités, en vue d'apprécier et restituer une image de la maturité globale du dispositif de maîtrise des risques déployé par l'agence.

1 AUTO-EVALUATION DE LA MATURITE DU SYSTEME GLOBAL DE LA QUALITE

[999] Afin de pouvoir évaluer le niveau de maturité du système global de management de la qualité déployé par l'agence, et plus particulièrement le niveau de maîtrise du risque sanitaire procuré par ce système, la mission a proposé à cette dernière de procéder à un exercice d'auto-évaluation.

1.1 Une démarche d'auto-évaluation co-construite, à déployer dans la durée

[1000] L'audit a pour objet d'apprécier le niveau de maturité du dispositif de maîtrise des risques sanitaires mis en place par l'ANSM pour le déploiement de l'ensemble de ses activités. Une douzaine de risques sanitaires, parmi les 47 identifiés lors de la phase préparatoire, ont été retenus et ont fait l'objet d'un examen plus ou moins approfondi selon les cas, assortis ou non de tests.

[1001] Au-delà des investigations conduites sur certains de ces 12 risques, la mission a souhaité faire procéder à une auto-évaluation administrée à l'échelle de toutes les directions de l'agence en vue de pouvoir se forger une opinion générale sur son niveau de maîtrise des risques, étant entendu que l'immense majorité de ses activités sont susceptibles d'avoir un effet, plus ou moins direct, sur la sécurité sanitaire.

[1002] Cet audit devrait par ailleurs permettre de comparer les constats et résultat des tests opérés sur les risques audités avec la propre perception par l'agence de sa maîtrise des risques.

[1003] Sur le plan méthodologique, un outil adapté d'une grille d'auto-évaluation utilisée par des entreprises dans le domaine du management de la santé et sécurité au travail a été bâti et proposé pour la circonstance. Les questions ont été modifiées pour tenir compte des risques inhérents identifiés pour l'élaboration de la matrice des risques lors de la préparation du présent audit. Elles ont été soumises à l'ANSM qui a accepté de rentrer dans la démarche à condition de pouvoir s'assurer, d'une part de la pertinence des questions au regard de ses activités particulières, d'autre part de l'accessibilité et de l'intelligibilité des terminologies utilisées dans les questions pour les personnes destinées à y répondre.

[1004] L'ANM a constitué sous l'égide de la MPC I un groupe de travail d'utilisateurs comprenant des agents familiers des démarches qualité, issus notamment de la direction de l'inspection et de la direction des contrôles. Elle a proposé de recaler l'organisation du questionnaire sur l'architecture de la norme ISO 9001 mise à jour en 2015 (publiée le 24.9.2015). La version 2015 de la norme, structurée selon le nouveau format des normes ISO de management, renforce en effet la prise en compte des risques dans le management de la qualité.

[1005] L'encadré suivant détaille les exigences de la Norme ISO 9001337 qui ont été retenues pour bâtir l'autoévaluation.

³³⁷ ISO 9001:2015 <https://www.iso.org/fr/standard/45481.html>

Encadré 12 : Exigences de la Norme ISO 9001 retenues pour l'autoévaluation

- Chapitre A.2. Compréhension des besoins et attentes des parties intéressées (4.2)
- Chapitre A.4. Système de management de la qualité (SMQ) et ses processus (4.4)
- Chapitre B.2. Politique Qualité (5.2)
- Chapitre B.3. Rôles, responsabilités et autorités au sein de l'organisme (5.3)
- Chapitre C.1. Actions à mettre en œuvre face aux risques et opportunités (6.1)
- Chapitre C.2. Objectifs qualité et planification des actions pour les atteindre (6.2)
- Chapitre D.2. Compétences (7.2)
- Chapitre D.3. Sensibilisation (7.3)
- Chapitre E.1. Planification et maîtrise opérationnelles (8.1)
- Chapitre E.2. Exigences relatives aux produits et services (8.2)
- Chapitre E.7. Maîtrise des éléments de sortie non conformes (8.7)
- Chapitre F.1. Surveillance, mesure, analyse et évaluation (9.1)
- Chapitre F.2. Audit interne (9.2)
- Chapitre F.3. Revue de direction (9.3)
- Chapitre G.2. Non-conformité et actions corrective (10.2)
- Chapitre G.3 Amélioration continue (10.3)

Source : ISO 9001:2015 <https://www.iso.org/fr/standard/45481.html>

[1006] Après validation conjointe du nouveau questionnaire par la mission IGAS et l'ANSM, un test a été réalisé avant envoi à toutes les directions. Conçue comme un « point zéro », l'autoévaluation a ainsi vocation à être administrée régulièrement à l'avenir, de manière à pouvoir observer les évolutions et devenir un véritable outil de pilotage.

[1007] Elle se présente sous la forme d'une série d'une ou plusieurs exigences énoncées au sein d'une batterie de 16 items. Les critères d'évaluation s'étalent, pour chaque exigence, sur une échelle de 0 (très bas) à 4 (très élevé) et permettent d'établir un score pour chaque item. Ainsi par exemple, dans l'item « cartographie des processus », l'exigence 1 énonce « *L'entité utilise une cartographie des processus pour identifier les processus clés de son système de management de la qualité* ».

[1008] Les critères d'évaluation qui peuvent être sélectionnés par le répondant sont :

Tableau 68 : Critères de cotation de l'autoévaluation

très bas = 0	bas = 1	moyen = 2	élevé = 3	très élevé = 4
Aucun signe de procédure, politique, pratiques, ou processus permettant de répondre aux exigences du référentiel ou de garantir la conformité réglementaire	Quelques éléments, formalisés dans la documentation ou identifiés dans les pratiques, témoignent d'une volonté de répondre aux exigences du référentiel.	Un dispositif formel est mis en œuvre pour répondre aux exigences du référentiel ; on en trouve les traces dans les procédures et dans les pratiques opérationnelles	La satisfaction des exigences au référentiel est mise sous contrôle, au travers d'un dispositif de revue et de traitement des écarts.	Le dispositif va au-delà des exigences. Il semble difficile de faire mieux.

Source : Mission IGAS

[1009] L'exploitation de toutes les réponses permet d'éditer un radar visualisant le score de chaque item et donnant à voir l'écart entre la cible et le résultat, qui s'étale de 0 à 4 (cf. *infra*).

[1010] L'autoévaluation a été réalisée par chaque direction de l'agence (soit 48 entités distinctes) sur le ou les processus qu'elle pilote parmi les 23 processus de la cartographie des microprocessus de l'agence (cf. paragraphe 1.2.2). On relève que si plusieurs processus peuvent dépendre d'une seule et même direction, certaines directions à l'inverse peuvent partager un même processus (ex. Essais cliniques ou AMM initiales ou modifications d'AMM)

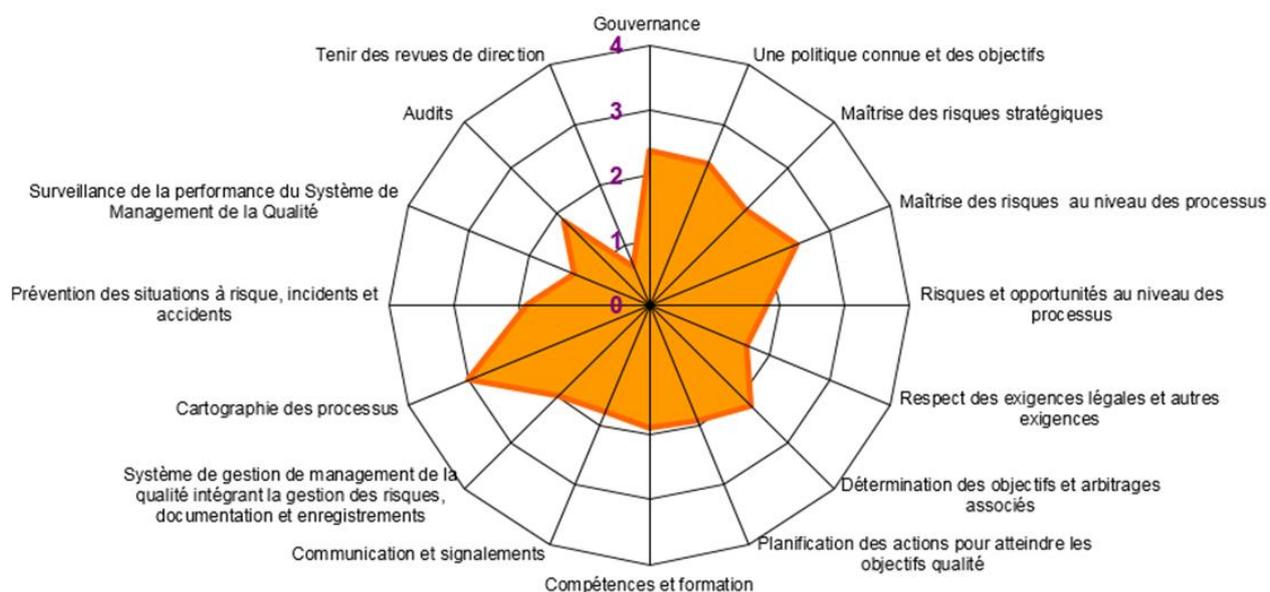
[1011] Les entretiens ont été menés par les délégués qualité auprès des directeurs et/ou directeurs adjoints de chaque direction. Au 23 avril 2018, 100% des autoévaluations, soit 48 radars, avaient été réalisées, reflétant le niveau de déploiement de la démarche qualité à cette date. Toutefois, cette démarche étant en plein déploiement et de nombreux items étant en passe d'évoluer dans les semaines suivantes, il a été convenu que l'exercice serait renouvelé au mois de juillet afin de rendre compte de l'état d'avancement des travaux au moment de la clôture de l'audit.

1.2 Des résultats largement cohérents avec les constats de l'audit

1.2.1 Constats généraux : une démarche incorporée mais pas encore appropriée

[1012] La mission, sans reprendre intégralement à son compte les réponses à un exercice dont les résultats relèvent de l'auto-déclaration, considère que le score et le radar général reflètent plutôt sa propre perception du niveau de maturité de l'agence. Elle ne repère pas de surévaluation notable. Elle retrouve bien en outre aux extrêmes, à travers la forme des radars des directions concernées, celles dont elle pouvait s'attendre à les trouver en meilleure ou au contraire en moins bonne position. Elle est également confortée, à travers la diversité parfois surprenante des graphiques entre certaines directions exerçant des activités proches (directions produits), dans sa perception de pratiques très différentes d'une direction à l'autre.

Schéma 9 : Moyenne générale issue de l'autoévaluation de tous les processus de l'agence



Source : ANSM/MPCI, avril 2018

[1013] Le schéma 1 ci-dessus correspond à un score général moyen de 1,9 sur 4 soit, aux yeux de la mission, un résultat cohérent avec ses constats à date.

[1014] Une approche globale des microprocessus et processus selon leur appartenance aux groupes "pilotage", "Métiers" et "Supports" est détaillée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 69 : Synthèse par microprocessus et processus

UNIVERS	Score	MACROPROCESSUS	Score	PROCESSUS	Score
PILOTAGE	1,8	Définir la stratégie et piloter l'établissement	1,6	Définir les orientations stratégiques de l'agence	1,7
				Piloter l'établissement	1,7
				Piloter la politique scientifique	1,6
				Piloter la politique européenne	1,6
		Assurer une sécurité juridique, réglementaire et déontologique	1,9	Assurer une sécurité juridique et réglementaire	1,6
				Veiller à une prise en compte de la déontologie dans les processus	2,2
Piloter la communication et l'information	2,1	Piloter la politique de communication	2,1		
METIERS	2,1	Maîtriser les flux	1,8	Piloter et prioriser les flux	1,8
				Conserver l'information	1,8
		Autoriser et/ou Enregistrer et/ou Donner un avis	2,2	Autoriser les essais cliniques	1,9
				Autoriser les nouvelles demandes et modifications et/ou enregistrer les produits et/ou donner un avis	1,8
				Autoriser les établissements	3,0
		Gérer le risque	2,2	Surveiller les produits de santé	1,8
				Traiter les situations à risques élevés	1,6
				Contrôler les produits de santé	2,4
				Inspecter	3,0
		SUPPORT	1,9	Gérer les ressources	2,0
Gérer les ressources techniques	1,8				
Gérer les finances	2,3				
Assurer la sûreté et la sécurité	1,7			Urbaniser les systèmes d'information	1,2
				Construire et maintenir les systèmes d'information	1,2
				Assurer la sûreté et la sécurité des sites	2,6
				Assurer la sécurité informatique	1,7

Source : ANSM/MPCI ; mise en forme IGAS

[1015] Au milieu du gué, on peut globalement qualifier la démarche qualité de l'agence de « chantier en construction ». Ses exigences sont incorporées mais pas encore vraiment appropriées par les différentes entités.

- Des exigences incorporées signifient une formalisation de la démarche qualité relativement avancée ou tout au moins programmée de manière explicite et à des échéances rapprochées selon les directions (quelques semaines ou quelques mois). Les acteurs sont conscients de ces échéances et ont intégré l'impact de la démarche sur leur pratique future. Ce travail de formalisation ne ressort pas comme un exercice formel déconnecté de leurs réalités.
- Des exigences non appropriées signifient en revanche un niveau d'effectivité ou d'opérationnalisation encore faible. Le pilotage par les risques et l'outillage qui en résulte ne sont pas encore un réflexe. Ce travail d'appropriation, néanmoins perceptible, est en cours. Ainsi, logiquement, le meilleur score est attribué au processus de cartographie des processus, qui constitue chronologiquement une étape fondatrice de toute démarche de qualité. Tout aussi logiquement, le moins bon score est attribué aux revues de direction, qui constitue l'aboutissement et un signe d'effectivité d'une telle démarche. Ces deux caractéristiques sont partagées par l'ensemble des directions et se traduisent, dans presque tous les radars, par l'apparition d'un pic de performance marqué dans un cas (quart sud-ouest du radar) et une dépression tout aussi marquée dans l'autre (quart nord-ouest du radar). Entre les deux, l'analyse et la maîtrise des risques sont en cours d'intégration. Le risque sanitaire n'est pas dissocié des risques inhérents à l'ensemble des activités de l'agence et des risques associés, tous concourant peu ou prou à la réalisation ou non de ce risque.

[1016] Plus précisément, il ressort, pour chaque item interrogé, les caractéristiques suivantes :

- **Le dispositif de gouvernance** nécessaire à la mise en œuvre du système de management de la qualité et du management des risques existe. Il est formalisé et fonctionne. Les actions de maîtrise de risque sont intégrées à l'approche qualité globale mais les entités sont encore en réaction aux évènements ;
- **La politique qualité**, formalisée et diffusée, s'engage explicitement à préserver la sécurité sanitaire. Elle fournit un cadre pertinent pour la détermination d'objectifs opérationnels dans les directions. Mais son niveau de compréhension et d'appropriation ne sont pas encore évalués ;
- **La planification et la maîtrise des risques stratégiques et au niveau des processus** donnent lieu à une cartographie élaborée selon une méthode documentée et tracée. La plupart des risques stratégiques sont déclinés en risques opérationnels sur les processus mais pas nécessairement sous l'angle du risque sanitaire, intégré à une approche globale des risques. En résumé, le travail d'identification des risques et de planification des actions à mettre en œuvre pour y faire face est formalisé. L'évaluation de l'impact de ces mesures n'est pas encore effective ;
- **Les exigences légales ou autres** sont formellement identifiées et connues mais les entités réalisent le plus souvent une évaluation informelle des écarts et non-conformités de leurs services et livrables avec ces exigences ;
- **Les objectifs qualité et la planification des actions** pour les atteindre sont définis et suivis formellement. Les situations à risque sont remontées au niveau du management approprié avec la plupart du temps des actions immédiates, à minima conservatoires ;
- **Les compétences et la formation** requises pour réaliser un travail conforme aux exigences de qualité sont formellement identifiées et vérifiées. En revanche, elles ne sont pas revues périodiquement. Des actions de formation sont néanmoins programmées, réalisées et enregistrées. La sensibilisation des agents aux risques identifiés et à la répercussion d'un non-respect des objectives qualités est informelle ;
- **Le signalement** des situations à risques élevés mais aussi des signaux faibles donne lieu à un *reporting* formalisé ;
- **Le système de management de la qualité intégrant la gestion des risques** est formalisé et la plupart des documents et enregistrements exigibles du SMQ existent au sein des entités ;

- **Une cartographie des macroprocessus incluant le risque sanitaire**, non achevée, est en cours de formalisation au sein des entités ;
- **La prévention des situations à risque, incidents et accidents** donne lieu dans les entités à un plan de continuité des activités dans une approche risques qui couvre les infrastructures, le personnel et le système informatique. Elles ont une expérience de la gestion de crise sanitaire, démontrée par plusieurs exemples, et ont adopté une approche et des procédures formalisées. Des procédures d'urgence formalisées existent mais ne sont vérifiées périodiquement que pour quelques opérations. Quelques dispositions formalisées existent pour définir les mesures à prendre en cas d'incident ou d'aléa ;
- **La surveillance de la performance du SMQ** n'est pas formalisée ;
- **Les audits** sont programmés et cette programmation est formalisée, dans la perspective de la certification visée en 2018. Les compétences et l'indépendance des auditeurs sont identifiés et connus et les recommandations d'actions correctives issues des audits sont formalisées ;
- **Les revues de direction**, lorsqu'elles existent, sont réalisées de manière informelle et sont incomplètes.

1.2.2 Constats par processus et/ou directions

[1017] Certains processus révèlent une maturité globalement supérieure à la moyenne. Ils correspondent sans surprise à des activités qui jouissent d'une antériorité importante dans les démarches de qualité et de maîtrise des risques ou qui ont fait l'objet d'une attention particulière depuis la réorganisation de l'agence suite au dossier du Médiateur.

[1018] C'est le cas au sein de la direction de la déontologie (processus « veiller à une prise en compte de la déontologie dans les processus »), qui font partie des risques audités par la mission, et dont le score et le radar révèlent une couverture plus large sur les champs de la politique, de la surveillance de la performance qualité, des audits, des signalements, de la planification ou de la prévention des situations à risque.

[1019] C'est également vrai, de manière nette et tout à fait logique au regard de leur expérience reconnue dans le domaine, pour la direction de l'inspection et les processus « autoriser les établissements » et « inspecter » ainsi que pour la direction des contrôles et le processus « contrôler les produits de santé », ce dernier processus étant nettement moins mature s'agissant de la surveillance des dispositifs médicaux par les directions produits qui en ont la charge. Ces constats sont corroborés par les audits réalisés par la mission.

[1020] C'est encore vrai, mais dans une moindre mesure, pour le processus « autoriser les essais cliniques », dont les scores pour la maîtrise des risques, la compétence et la formation, sont globalement plus élevés, ce qui s'explique par l'attention particulière portée dès 2016 sur ce processus. On note toutefois des différences notables de profils entre directions produits. De telles différences se retrouvent aussi entre directions produits, et, de manière encore plus marquée, pour le processus « autoriser les nouvelles demandes et modifications et/ou enregistrer les produits » ou le processus « surveiller les produits de santé » ce dernier étant « tiré » par une plus grande maturité de la direction métier de la surveillance.

[1021] Enfin, bien que n'entrant pas dans le périmètre de l'audit de la maîtrise des risques sanitaires, la mission se doit de relever le faible niveau de maturité des processus pilotés par la direction des systèmes d'intervention (DSI).

2 RADARS DES MICROPROCESSUS ET PROCESSUS METIERS « SECURITE SANITAIRE »

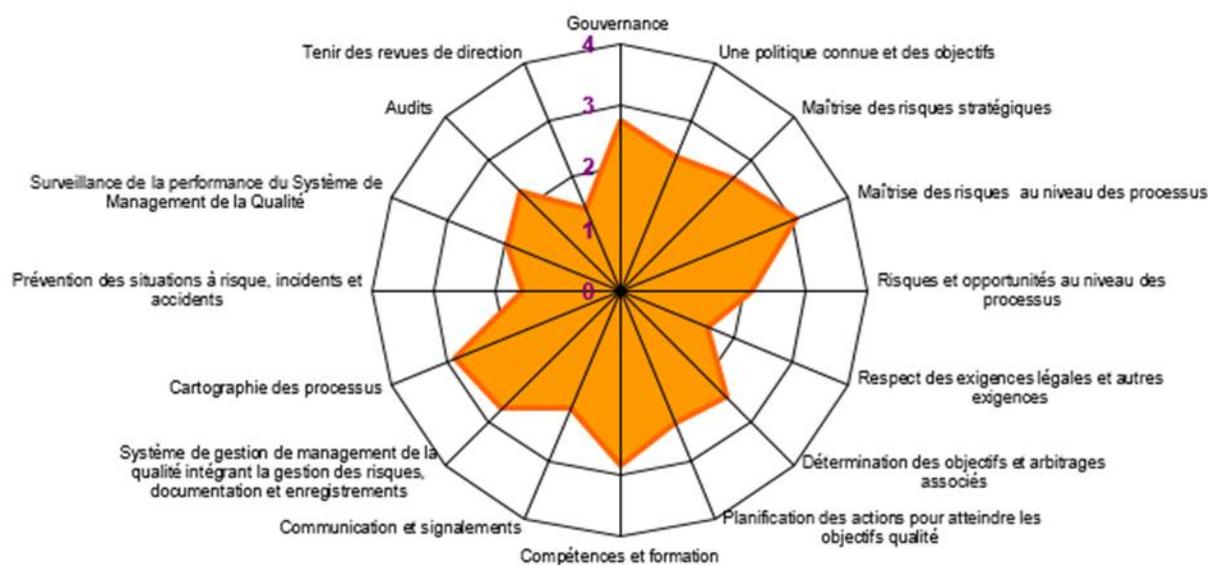
[1022] Les données suivantes détaillent les radars des processus associés aux deux microprocessus métiers « gérer le risque » et « Autoriser et/ou Enregistrer et/ou Donner un avis » sur lesquels reposent principalement la maîtrise du risque sanitaire de l'agence.

2.1 Macro processus « Autoriser et/ou Enregistrer et/ou Donner un avis »

[1023] Le microprocessus comporte trois processus.

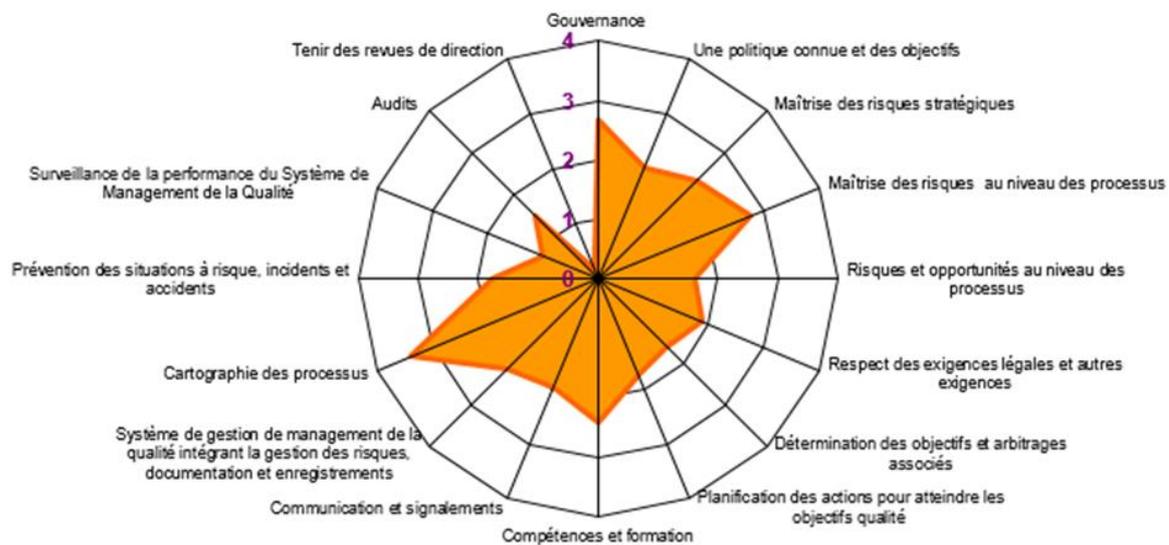
Autoriser et/ou Enregistrer et/ou Donner un avis	2,2	Autoriser les essais cliniques	1,9
		Autoriser les nouvelles demandes et modifications et/ou enregistrer les produits et/ou donner un avis	1,8
		Autoriser les établissements	3,0

2.1.1 Radar général microprocessus « Autoriser et/ou Enregistrer et/ou Donner un avis »

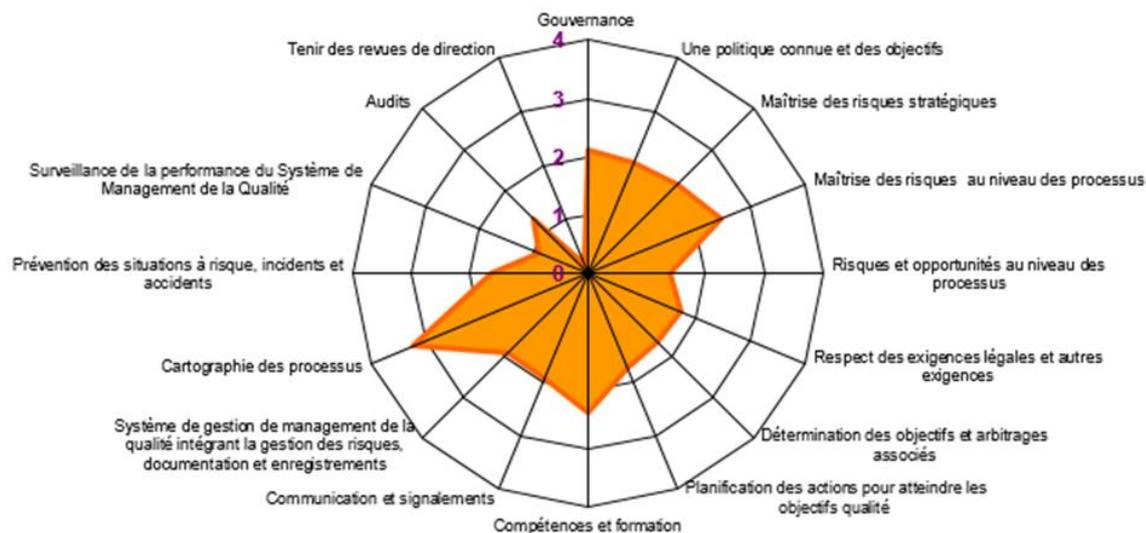


2.1.2 Radar processus Autoriser les essais cliniques

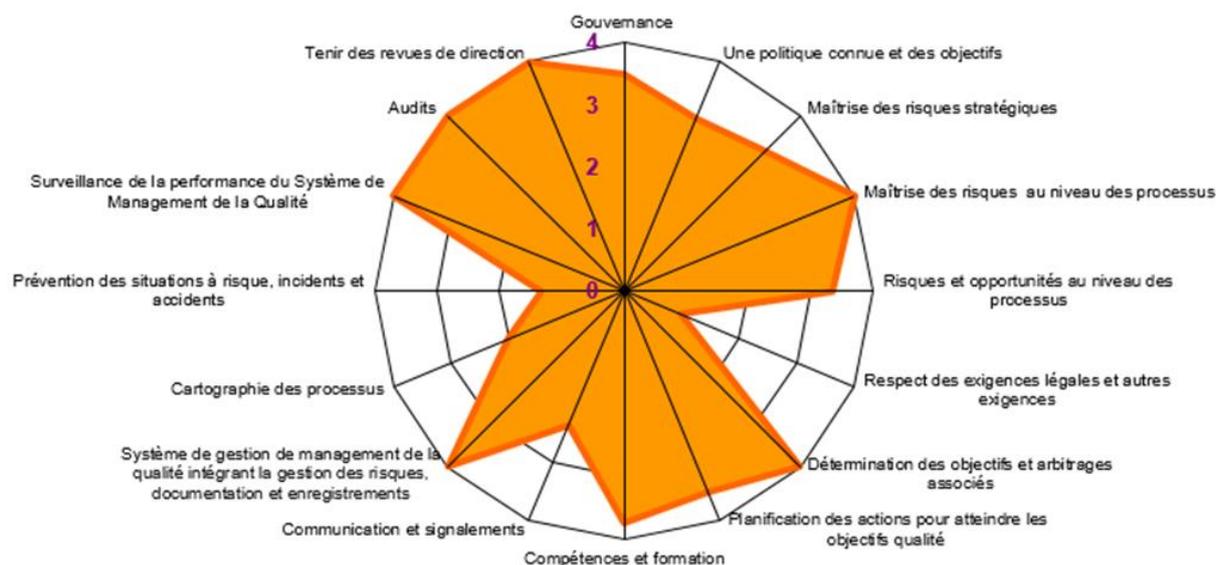
2.1.3 Radar processus Autoriser les nouvelles demandes et modifications et/ou



enregistrer les produits et/ou donner un avis



2.1.4 Radar processus Autoriser les établissements

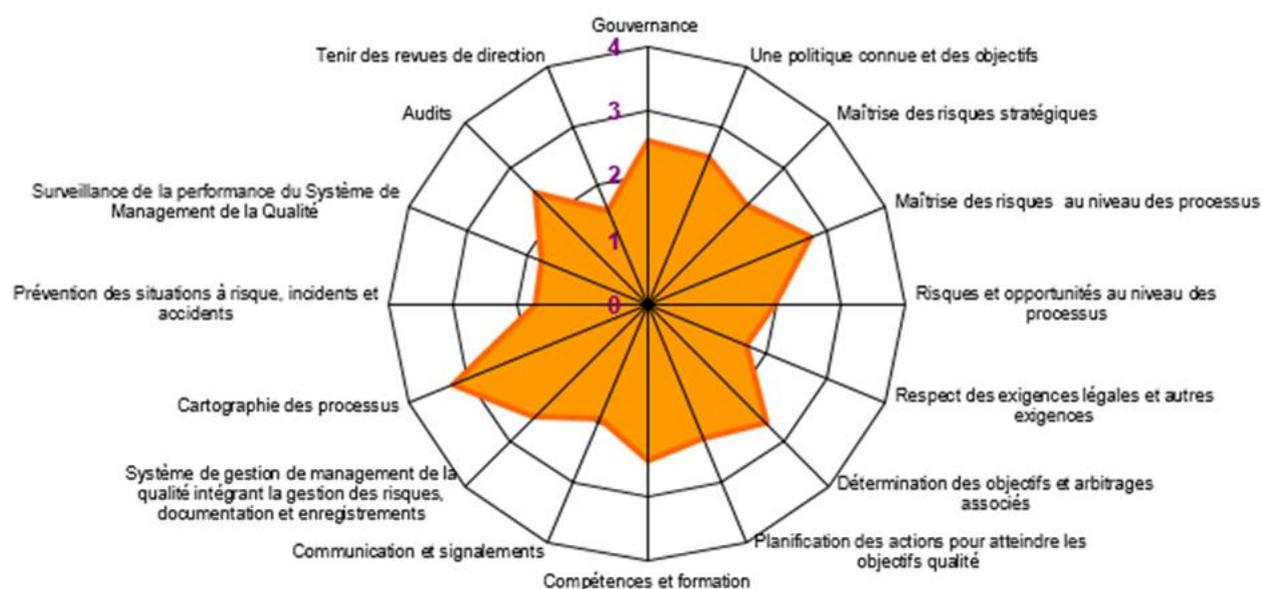


2.2 Macroprocessus « Gérer le risque »

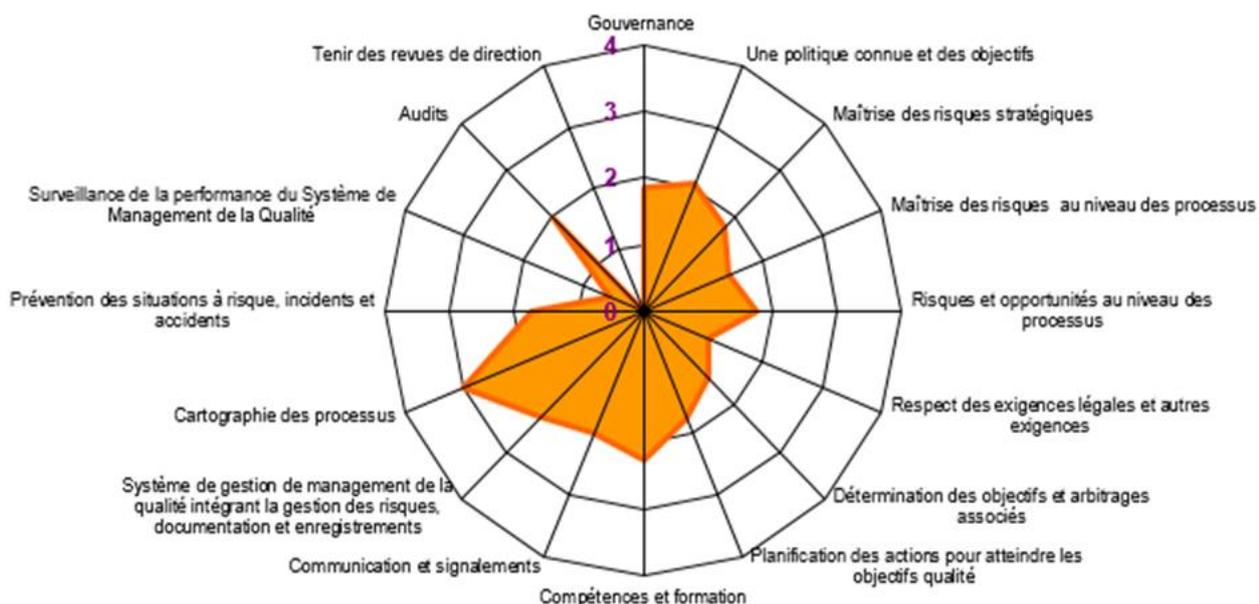
[1024] Le macroprocessus comporte quatre processus

Gérer le risque	2,2	Surveiller les produits de santé	1,8
		Traiter les situations à risques élevés	1,6
		Contrôler les produits de santé	2,4
		Inspecter	3,0

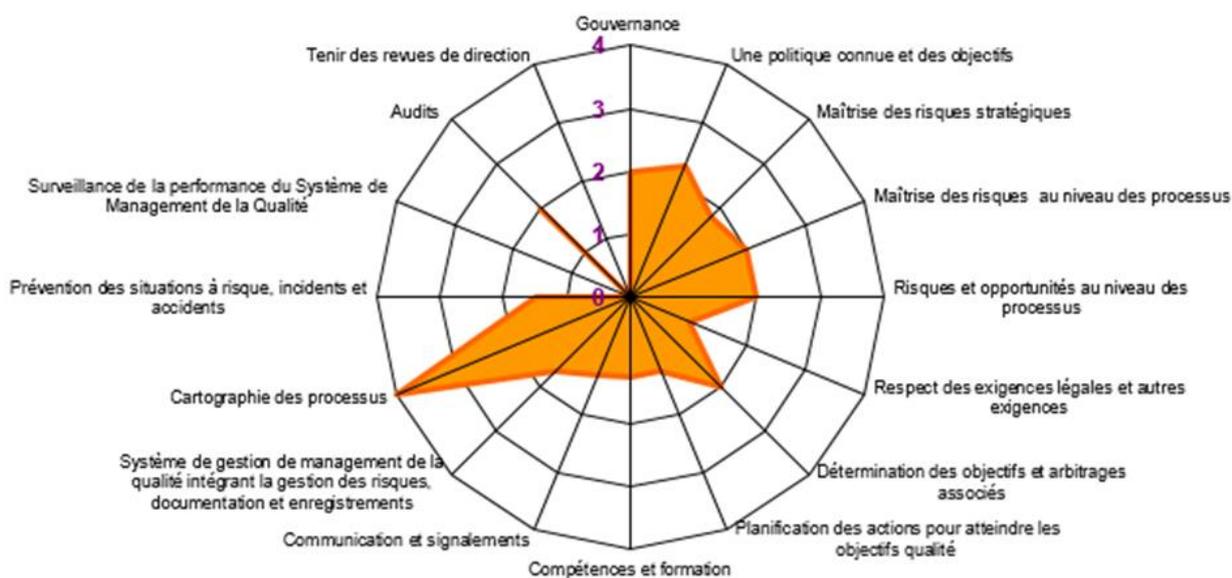
2.2.1 Radar général macroprocessus « Gérer le risque »



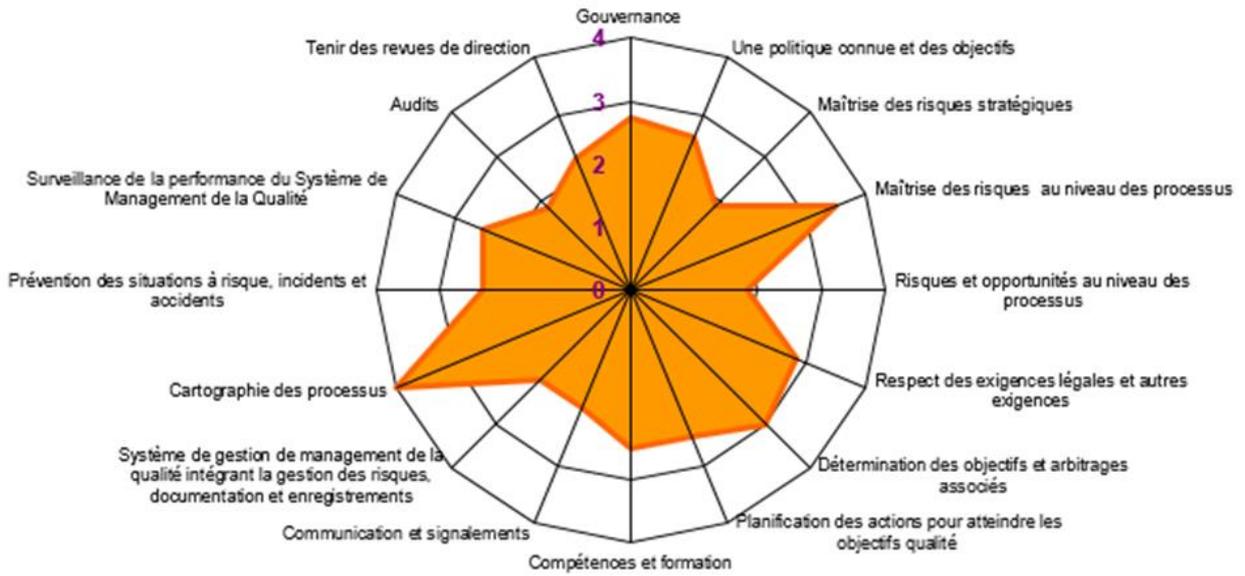
2.2.2 Radar processus Surveiller les produits de santé



2.2.3 Radar processus Traiter les situations à risques élevés



2.2.4 Radar processus Contrôler les produits de santé



2.2.5 Radar processus Inspecter

