



Inspection générale
des affaires sociales

Audit d'organisation de l'ANSM

RAPPORT DEFINITIF :

TOME 2 : ANNEXES

Établi par

Simon ARAMBOUROU, Caroline GARDETTE et Anousheh KARVAR

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

- Février 2015 -

2014-017R-

ANNEXE 1 : ORGANISATION ET PILOTAGE DE L'ANSM

TABLE DES MATIERES

1	LA LOI DU 29 DECEMBRE 2011 REDEFINIT LES MISSIONS ET LA GOUVERNANCE DE L'ANSM	6
1.1	UNE REDEFINITION ET UNE EXTENSION DES MISSIONS DE L'AGENCE INSCRITES DANS LA LOI.....	6
1.1.1	Des missions originelles qui sont renforcées, notamment en matière de suivi du bénéfice/risque tout au long du cycle de vie des produits de santé.....	6
1.1.2	De nouvelles obligations en matière de transparence et de gestion des conflits d'intérêts.....	6
1.1.3	De nouvelles missions telles que la promotion de la recherche, le contrôle de la publicité <i>a priori</i> ou l'élaboration de recommandations temporaires d'utilisation.....	7
1.2	LA LOI INTRODUIT PAR AILLEURS DES EVOLUTIONS DANS LA GOUVERNANCE ET DANS LE MODE DE FINANCEMENT DE L'AGENCE	7
1.2.1	Un conseil d'administration davantage ouvert sur la société et dont les représentants de l'industrie sont exclus.....	8
1.2.2	Un financement désormais assuré par une subvention pour charge de service public afin de rompre tout lien avec l'industrie des produits de santé.....	8
2	POUR REpondre AUX DYSfonctionnements QUI CARACTERISAIENT L'AFSSAPS, LA DIRECTION DE L'ANSM A FAIT LE CHOIX D'UNE RUPTURE RADICALE REALISEE DANS UN TEMPS TRES COURT	10
2.1	UNE REORGANISATION DICTEE PAR LA NECESSITE DE REpondre AUX DYSfonctionnements DE L'ORGANISATION PRECEDENTE.....	10
2.2	L'ORGANISATION MATRICIELLE ET LA PRIMAUTE DONNEE A L'EXPERTISE INTERNE INTRODUISENT UNE RUPTURE SUR LE PLAN DE L'ORGANISATION COMME SUR CELUI DES METHODES DE TRAVAIL	10
2.2.1	Les principes directeurs de la réorganisation : décloisonnement, limitation des échelons hiérarchiques, pluridisciplinarité et constitution de directions de taille plus réduite	10
2.2.2	Des directions transversales et ressources renouvelées, dans le but d'améliorer notamment le respect des règles déontologiques, la communication, la maîtrise des flux et l'élaboration de la stratégie internationale.....	13
2.2.3	Une direction générale chargée des opérations organisée de façon matricielle, avec pour objectif d'harmoniser les pratiques, de favoriser le décloisonnement et de suivre les produits tout au long de leur cycle de vie.....	14
2.2.4	Une réorganisation à l'origine d'un profond renouvellement du comité de direction et de nombreux redéploiements et départs.....	17

2.2.5 Une redéfinition de la doctrine en matière d'expertise impliquant des modifications importantes pour les évaluateurs de l'agence ainsi qu'une restructuration profonde des commissions et groupes d'experts.....	18
2.3 UNE REORGANISATION DONT LES PRINCIPES ONT ETE ARRETES TRES EN AMONT ET QUI S'EST DEROULEE SUR UNE PERIODE RELATIVEMENT COURTE, EN S'APPUYANT SUR UN EFFORT IMPORTANT DE COMMUNICATION	19
2.3.1 Dix mois seulement séparent l'adoption de la loi du 29 décembre 2011 de la mise en place de la nouvelle organisation	19
2.3.2 Le calendrier de la réorganisation.....	19
2.3.3 Malgré de nombreuses réunions et la possibilité de se positionner sur les futurs postes, le processus de réorganisation a été critiqué, notamment par les organisations syndicales, pour son caractère directif et son mode de communication très descendant.....	20
3 DIX-HUIT MOIS APRES LA « BASCULE », L'AGENCE FONCTIONNE MAIS SON ORGANISATION N'EST PAS STABILISEE	21
3.1 SI LA REORGANISATION N'A PAS EMPECHE L'AGENCE DE FONCTIONNER, ELLE A NEANMOINS PESE SUR SON NIVEAU D'ACTIVITE.....	21
3.2 LA NOUVELLE ORGANISATION N'EST PAS STABILISEE	22
3.2.1 Une organisation matricielle qui reste très théorique à ce stade et qui peine à produire les effets escomptés.....	22
3.2.1.1 La plus-value du positionnement transverse de la direction des affaires juridiques et réglementaires est reconnue par l'ensemble des directions produits.....	22
3.2.1.2 Le positionnement dans la matrice de la direction de l'inspection et, dans une moindre mesure, de la direction des contrôles, reste encore en partie artificiel.....	23
3.2.1.3 Les directions de l'évaluation et de la surveillance, qui constituent pourtant la justification majeure de cette organisation matricielle, manquent de légitimité et d'outils pour assurer leur rôle.....	24
3.2.1.4 Des directions produits très autonomes, aux pratiques de travail peu harmonisées, dont le dimensionnement doit être ajusté	26
3.2.2 Des commissions consultatives qui n'ont pas encore trouvé leur place	26
3.2.3 La direction générale ne s'appuie pas suffisamment sur le conseil d'administration qui, par conséquent, n'est pas en mesure de jouer pleinement son rôle	27
3.2.4 L'association du conseil scientifique aux travaux de l'agence a progressé, mais sa taille et sa composition sont trop restreintes	28
4 UN MODE DE GOUVERNANCE NON PERENNE, CARACTERISE PAR DES ORIENTATIONS STRATEGIQUES TROP GENERALES ET PEU OPERATIONNELLES AINSI QU'UN SUIVI ET UN PILOTAGE INSUFFISANTS	30
4.1 UN MODE DE MANAGEMENT QUI POUVAIT SE JUSTIFIER AU MOMENT DE LA REORGANISATION, MAIS QUI SEMBLE INADAPTE UNE FOIS LA TRANSITION AFSSAPS/ANSM ACHEVEE	30
4.2 LES OBJECTIFS STRATEGIQUES RESTENT TRES GENERAUX ET NE SE TRADUISENT PAS CONCRETEMENT AU SEIN DES DIRECTIONS	30
4.2.1 Depuis sa création, l'agence fonctionne sans contrat d'objectifs	30
4.2.2 Les objectifs et priorités stratégiques sont seulement évoqués au niveau du programme de travail sous une forme très générale et sans déclinaison opérationnelle.....	31
4.3 UN PILOTAGE INSUFFISANT DE L'ACTIVITE.....	32
4.3.1 Un pilotage qui consiste essentiellement en une simple remontée d'indicateurs d'activités génériques et trop quantitatifs	32
4.3.2 Les fonctions support fournissent un apport limité au pilotage de l'agence.....	34

5 LA RELATION AVEC LES TUTELLES ET LA COMPLEXITE DE L'ENVIRONNEMENT DE L'ANSM NE FACILITENT PAS LE PILOTAGE ET LA GOUVERNANCE.....	35
5.1 UN CHAMP D'ACTIVITE TRES LARGE ET TRES HETEROGENE QUI LIMITE LA MISE EN PLACE D'UN PILOTAGE RATIONNEL.....	35
5.2 SI DES PROGRES DANS LA CAPACITE DE L'ANSM A COOPERER AVEC SES INTERLOCUTEURS DOIVENT ETRE NOTES, LE NOMBRE ELEVE DE CES DERNIERS ENGENDRE DES COUTS DE COORDINATION.....	36
5.2.1 Des avancées dans la capacité à coopérer et à faire preuve de transparence vis-à-vis de l'extérieur, mais des progrès restant à accomplir avec les CRPV notamment.....	36
5.2.2 La multiplicité des interlocuteurs avec lesquels l'agence doit travailler et la complexité de certains circuits entraînent d'inévitables coûts de coordination.....	37
5.2.2.1 Des interlocuteurs multiples avec lesquels le partage des compétences n'est pas toujours parfaitement clarifié.....	37
5.2.2.2 L'échelon européen, dont la montée en puissance semble sous-estimée par l'ANSM, ajoute un niveau de complexité supplémentaire.....	39
5.3 LA PRESSION MEDIATIQUE CROISSANTE CONTRAINT L'AGENCE DANS SES CHOIX ET DANS SA COMMUNICATION ET PESE SUR LE TRAVAIL DES AGENTS.....	41
5.4 UN DIALOGUE COMPLIQUE ET INSUFFISAMMENT FORMALISE AVEC LES ADMINISTRATIONS DE TUTELLE, QUI SE TRADUIT PAR UNE MEFIANCE RECIPROQUE	41
5.4.1 Les tutelles estiment que l'agence fait preuve d'une transparence et d'une coopération insuffisantes.....	41
5.4.2 L'ANSM déplore pour sa part les multiples saisines de la DGS ainsi que certains arbitrages défavorables qui ont durablement marqué les relations avec les administrations de tutelle.....	42
5.4.3 Il ressort des échanges entre l'ANSM et ses tutelles que ces dernières font preuve d'une implication limitée concernant les orientations stratégiques de l'agence.....	43
PIECE JOINTE N°1 : EVOLUTIONS DE L'ORGANIGRAMME DE L'AFFSAPS SURVENUES EN AVRIL 2011	43
PIECE JOINTE N°2 : ROLE DU POLE FLUX DE LA DQFR.....	45
PIECE JOINTE N°3 : EXTRAIT DE LA DECISION DG N°2012-237 DU 24 SEPTEMBRE 2012	47
PIECE JOINTE N°4 : NOMBRE DE DOSSIERS TRAITES PAR LES DIRECTIONS PRODUITS	51

1 LA LOI DU 29 DECEMBRE 2011 REDEFINIT LES MISSIONS ET LA GOUVERNANCE DE L'ANSM

1.1 Une redéfinition et une extension des missions de l'agence inscrites dans la loi

1.1.1 Des missions originelles qui sont renforcées, notamment en matière de suivi du bénéfice/risque tout au long du cycle de vie des produits de santé

- [1] La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a, notamment, créé l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et défini ses missions. Ainsi, la mission première de l'agence est de procéder à « *l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits à finalité sanitaire (...). Elle surveille le risque lié à ces produits et effectue des réévaluations des bénéfices et des risques* » (art L. 5311 du code de la santé publique).
- [2] Pour assurer cette mission plus efficacement, l'ANSM se voit reconnaître de nouvelles prérogatives. En matière d'évaluation par exemple, l'agence a désormais la possibilité de « *demande que les essais cliniques portant sur des médicaments soient effectués sous forme d'essais contre comparateurs actifs et contre placebo* » (art L. 5311 du code de la santé publique).
- [3] De même, pour renforcer la surveillance des médicaments, l'ANSM a, dorénavant, « *la possibilité de demander, au titulaire de l'AMM¹, au moment de l'octroi de l'AMM, des études supplémentaires telles que les études de sécurité et d'efficacité post-autorisation* » et peut « *solliciter la réalisation d'études de sécurité ou d'efficacité après délivrance de l'AMM par le titulaire de cette autorisation* » (art L. 5121-8 et L. 5121-8-1 du code de la santé publique). De plus, toujours dans le but d'assurer une meilleure surveillance des produits de santé tout au long de leur vie, l'ANSM « *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* » (art L. 5311-2). Enfin, les patients et les associations agréées de patients peuvent désormais signaler tout effet indésirable dont ils ont connaissance (art L. 5121-1 du code de la santé publique).
- [4] Enfin, les pouvoirs de police sanitaire de l'ANSM sont accrus puisque la loi prévoit que l'agence se voit désormais confier la possibilité de prononcer des « *amendes administratives qui peuvent être assorties d'astreintes journalières* » (art L. 5312-4-1 du code de la santé publique).

1.1.2 De nouvelles obligations en matière de transparence et de gestion des conflits d'intérêts

- [5] La loi du 29 décembre 2011 impose, pour l'ensemble des agences sanitaires, un dispositif ayant pour objet la transparence des liens d'intérêts ainsi que des règles déontologiques en matière d'expertise sanitaire. Le décret du 21 mai 2013 précise le contenu de la charte de l'expertise sanitaire. Le recours à l'expertise interne comme externe est davantage encadré².

¹ Autorisation de mise sur le marché.

² Des éléments plus détaillés sur les règles de déontologie et les obligations de l'ANSM en matière de transparence sont disponibles à l'annexe V « Expertise, déontologie, transparence », du présent rapport.

- [6] L'agence est également soumise à de nouvelles obligations en matière de transparence de ses travaux. Ainsi, « *l'ordre du jour et les comptes rendus, assortis des détails et explications des votes, y compris les opinions minoritaires, à l'exclusion de toute information présentant un caractère de confidentialité industrielle ou commerciale ou relevant du secret médical, des réunions des commissions, des comités et des instances collégiales d'expertise* » sont désormais rendus publics (art L. 5324-1 du code de la santé publique).

1.1.3 De nouvelles missions telles que la promotion de la recherche, le contrôle de la publicité *a priori* ou l'élaboration de recommandations temporaires d'utilisation

- [7] Par ailleurs, la loi du 29 décembre 2011 accroît significativement les missions de l'agence.
- [8] Ainsi, l'ANSM encourage désormais la recherche et met en place des études de suivi des patients et de recueil des données d'efficacité et de tolérance (art L. 5311-2 du code de la santé publique).
- [9] En matière de publicité sur les médicaments, l'ANSM effectue dorénavant un contrôle *a priori*, qu'il s'agisse des publicités à destination du grand public (pour lesquelles le contrôle *a priori* s'appliquait déjà) comme des publicités à destination des professionnels (art L. 5122-9 du code de la santé publique). De plus, le contrôle de la publicité est étendu aux dispositifs médicaux (DM), les DM les plus sensibles dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la Santé, faisant également l'objet d'un contrôle *a priori* (art L. 5213-4 du code de la santé publique).
- [10] S'agissant des prescriptions non conformes à l'AMM, dans le but d'assurer un meilleur encadrement de cette pratique, il est instauré un nouveau régime d'autorisation, nommé « recommandation temporaire d'utilisation » (RTU), dont la délivrance est assurée par l'ANSM pour une durée de trois ans (art L. 5121-12-1 du code de la santé publique).
- [11] Concernant les DM remboursés par l'Assurance maladie, l'ANSM « *peut effectuer ou faire effectuer par des organismes compétents un contrôle du respect des spécifications techniques auxquelles l'inscription sur la liste est subordonnée* » et prendre des décisions de police sanitaire à l'encontre du fabricant, dans le cas où ces spécifications techniques ne sont pas respectées par celui-ci (art L. 165-1-2 du code de la sécurité sociale)³.
- [12] L'agence est également chargée de mettre en œuvre, en liaison avec la Haute autorité de santé (HAS) et l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), une base de données publique du médicament.
- [13] Enfin, l'ANSM est désormais compétente pour diffuser des messages sanitaires aux professionnels de santé (art L. 5312-4 du code de la santé publique).

1.2 La loi introduit par ailleurs des évolutions dans la gouvernance et dans le mode de financement de l'agence

- [14] La loi du 29 décembre 2011 modifie profondément la gouvernance de l'agence afin de répondre aux critiques formulées quant à son fonctionnement. Ces modifications portent sur la composition de son conseil d'administration, mais aussi sur son mode de financement pour lequel tout lien direct avec l'industrie des produits de santé est désormais rompu.

³ Cette nouvelle mission, dont le but principal est de prévenir le remboursement indu de certains DM par l'Assurance maladie, est le fruit d'une demande de la DSS à laquelle l'agence était opposée (cf. §5.4.2 de la présente annexe).

1.2.1 Un conseil d'administration davantage ouvert sur la société et dont les représentants de l'industrie sont exclus

- [15] Le conseil d'administration est significativement remanié. En effet, il accueille dorénavant, outre les représentants de l'Etat, du personnel et les personnalités qualifiées déjà présents, des représentants d'associations d'usagers et de patients, des représentants des professionnels de santé, ainsi que des parlementaires. Autre évolution significative concernant la composition du conseil d'administration, les représentants de l'industrie n'y siègent plus.
- [16] La composition du conseil d'administration est désormais la suivante⁴ :
- neuf membres de droit représentant l'Etat (direction générale de la santé, direction générale de l'offre de soins, direction générale de la sécurité sociale, secrétariat général du ministère des affaires sociales, direction du budget, direction générale de la recherche et de l'innovation, direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, direction générale de la compétitivité, de l'industrie et des services, direction de l'Union européenne) ;
 - trois députés et trois sénateurs, désignés par le président de leur assemblée respective ;
 - deux représentants des régimes obligatoires de base d'assurance maladie, désignés sur proposition de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie ;
 - un représentant de l'Ordre national des médecins, un représentant de l'Ordre national des pharmaciens, désignés chacun sur proposition de leur ordre ;
 - deux représentants des associations d'usagers du système de santé, agréées au niveau national⁵ ;
 - deux personnalités qualifiées dans les domaines de compétence de l'agence ;
 - trois représentants du personnel de l'agence, élus par ce personnel selon les modalités définies par le règlement intérieur de l'agence.

1.2.2 Un financement désormais assuré par une subvention pour charge de service public afin de rompre tout lien avec l'industrie des produits de santé

- [17] Le mode de financement de l'agence est, quant à lui, profondément modifié dans le but de rompre tout lien direct avec l'industrie des produits de santé. Désormais, l'ANSM est essentiellement financée par une subvention pour charges de service public qui représente pour 2014, 92 % de ses recettes (en baisse de 4 % par rapport à l'année précédente), alors qu'auparavant, l'AFSSAPS était principalement financée par des taxes et redevances versées par les industriels, au sein desquelles le droit progressif sur les demandes d'autorisations de mise sur le marché (AMM) constituait la ressource principale. Pour parvenir à ce nouveau schéma de financement et le rendre neutre du point de vue budgétaire, l'ensemble de la fiscalité auparavant affectée à l'AFSSAPS a été transféré à la CNAMTS, tandis qu'une part de la TVA sectorielle (une fraction de la TVA brute collectée par les fabricants de lunettes) égale à l'ensemble du produit des taxes transférées a été redirigée de la CNAMTS vers l'État.

⁴ La liste détaillée des membres du conseil d'administration ainsi que leurs déclarations personnelles d'intérêts sont disponibles sur le site de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Gouvernance/Conseil-d-administration/Conseil-d-administration/Les-membres-du-conseil-d-administration>

⁵ Les deux représentants des associations d'usagers du système de santé sont respectivement membres de « Alliance maladies rares » et de « UFC Que Choisir ».

- [18] Les autres ressources de l'agence sont principalement constituées des prestations assurées par celle-ci pour le compte de l'EMA⁶ (instruction de dossiers d'AMM centralisées, avis scientifiques, inspections), le champ « autres ressources » correspondant majoritairement pour 2014 à des reprises sur provision d'interventions.

Tableau 1 : Budget prévisionnel de l'ANSM 2014 en €

Produits	Exécution 2012	BP 2013	Estimation 2013	BI 2014
Subventions de l'Etat	129 543 961	124 659 208	116 359 208	119 698 376
Autres subventions	88 951	0	15 000	0
Autres ressources	15 779 177	16 342 116	11 392 975	11 656 825
<i>Dont taxes et redevances</i>	7 226 171	5 900 000	1 000 000	500 000
<i>Dont EMA</i>	7 053 241	7 100 000	6 300 000	6 800 000
<i>Dont autres ressources</i>	1 499 765	3 342 116	4 092 975	4 356 825
Total	145 412 089	141 001 324	127 767 183	131 355 201

Source : Rapport d'activité 2013 de l'ANSM

- [19] Il convient de noter que cette évolution du mode de financement de l'agence présente l'inconvénient de rompre tout lien entre le niveau d'activité de l'agence et ses recettes. En outre, il n'a pas été prévu de dispositif permettant de mesurer une divergence éventuelle entre le montant de la subvention pour charges de service public et le montant des taxes précédemment affecté à l'ANSM. Dès lors, la capacité de l'ANSM à suivre l'évolution de son activité constituera un enjeu d'importance dans le dialogue budgétaire avec les tutelles.

⁶ European Medicines Agency.

2 POUR REpondre AUX DYSfonctionnements QUI CARACTERISAIENT L'AFSSAPS, LA DIRECTION DE L'ANSM A FAIT LE CHOIX D'UNE RUPTURE RADICALE REALISEE DANS UN TEMPS TRES COURT

2.1 Une réorganisation dictée par la nécessité de répondre aux dysfonctionnements de l'organisation précédente

[20] Si la loi du 29 décembre 2011 a renforcé le cadre juridique applicable aux produits de santé, certains des dysfonctionnements identifiés par les deux missions IGAS lancées à la suite de « l'affaire Mediator® » relevaient de l'organisation et du fonctionnement interne de l'AFSSAPS. En effet, si l'enquête sur le Mediator® et le rapport sur la pharmacovigilance et la gouvernance de la chaîne du médicament⁷ pointent « *la responsabilité première et directe* » des laboratoires Servier, ces deux rapports avaient également dressé les constats suivants à propos du fonctionnement de l'AFSSAPS :

- un manque d'indépendance des experts externes, de nombreux conflits d'intérêts ainsi qu'une expertise interne trop faible ;
- une accoutumance au risque et une culture insuffisante de la réévaluation du bénéfice/risque ;
- de graves défaillances dans les méthodes et l'organisation du système de pharmacovigilance de l'agence ;
- des départements de pharmacovigilance et de délivrance des AMM situés dans la même direction, au sein de laquelle la pharmacovigilance était cantonnée à un rôle second ;
- une surcharge de travail, ainsi qu'une crainte du contentieux, qui n'ont pas toujours permis de prendre des décisions de suspension ou de retrait d'AMM dans les temps ;
- un cloisonnement fort entre les différents départements de l'agence.

2.2 L'organisation matricielle et la primauté donnée à l'expertise interne introduisent une rupture sur le plan de l'organisation comme sur celui des méthodes de travail

2.2.1 Les principes directeurs de la réorganisation : décroissement, limitation des échelons hiérarchiques, pluridisciplinarité et constitution de directions de taille plus réduite

[21] Pour définir la nouvelle organisation, la direction de l'ANSM s'est donc attachée à établir les grands principes directeurs suivants :

- la constitution d'équipes pluridisciplinaires et le développement de regards croisés pour analyser les dossiers complexes ;
- l'identification d'un responsable unique pour instruire les dossiers, afin d'éviter la dilution des responsabilités ;
- la limitation des échelons hiérarchiques ;
- des directions produits de taille limitée (50 personnes maximum) pour éviter la création d'une direction hypertrophiée et autonome comme l'était l'ancienne direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB) composée de 345 personnes ;

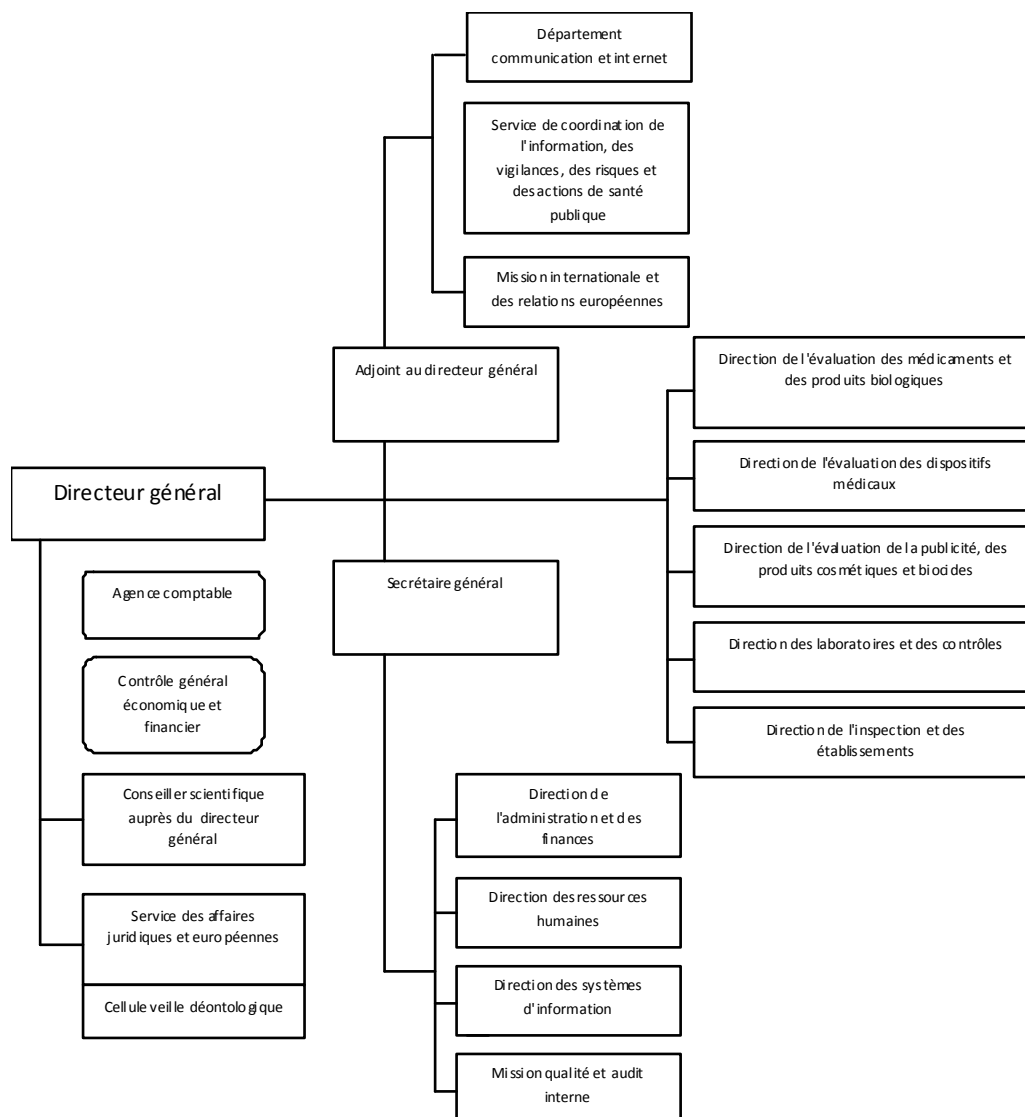
⁷ Anne-Carole Bensadon, Etienne Marie, Aquilino Morelle, « Enquête sur le MEDIATOR® », IGAS, janvier 2011 et Anne-Carole Bensadon, Etienne Marie, Aquilino Morelle, « Rapport sur la pharmacovigilance et la gouvernance de la chaîne du médicament », IGAS, juin 2011

- une capacité d'expertise interne renforcée pour assurer l'indépendance de l'agence lors de l'instruction des dossiers.

[22] Ces principes directeurs, ainsi que les constats et recommandations émanant des précédentes missions IGAS et des Assises du médicament⁸, ont abouti à l'organisation suivante :

- une direction générale chargée des ressources regroupant la direction des ressources humaines, la direction de l'administration et des finances, la direction des systèmes d'information et la direction de la qualité des flux et des référentiels ;
- une direction générale chargée des opérations organisée autour d'une matrice dont les lignes sont constituées par cinq directions métier et les colonnes par huit directions produits ;
- un service et des directions directement rattachés au directeur général.

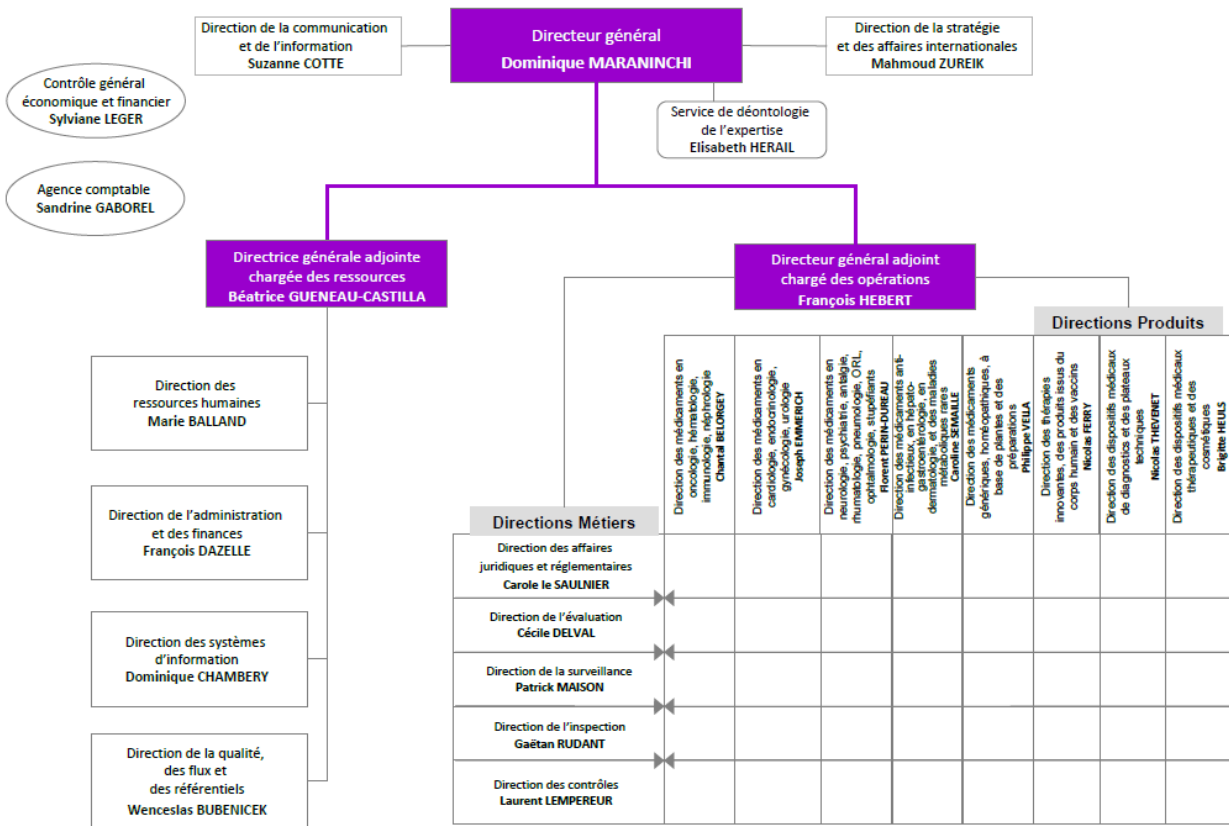
Schéma 1 : Organigramme de l'AFSSAPS (avril 2011)



Source : ANSM

⁸ <http://www.sante.gouv.fr/rapport-de-synthese-des-assises-du-medicament.html>

Schéma 2 : Organigramme de l'ANSM (2014)



Source : ANSM

[23] La répartition des effectifs au sein de cette nouvelle organisation est la suivante⁹ :

Tableau 2 : Répartition des effectifs dans les principales directions (ETP, décembre 2013)

Direction générale		5,9	5,9		
Directions transverses	Direction de la communication et de l'information	22,2	236,1		
	Direction de la stratégie et des affaires internationales	32			
	Service de déontologie de l'expertise	3			
Directions ressources	Direction des ressources humaines	27,2			
	Direction de l'administration et des finances	47,8			
	Direction des systèmes d'information	31,2			
	Direction de la qualité, des flux et des référentiels	56,7			
	Agence comptable	16			
Directions opérationnelles	Directions métiers	Direction des affaires juridiques et réglementaires		39,3	448,8
		Direction de l'évaluation		37,9	
		Direction de la surveillance	58,3		
		Direction de l'inspection	117,7		
		Direction des contrôles	195,6		
	Directions produits	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie	36,9	296,55	
		Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie	33,45		
		Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants	47,6		
		Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares	34,5		
		Direction des médicaments génériques, homéopathiques, à base de plantes et des préparations	33,4		
		Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins	35,3		
		Direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques	35,5		
		Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques	39,9		

Source : ANSM, traitement mission IGAS

2.2.2 Des directions transversales et ressources renouvelées, dans le but d'améliorer notamment le respect des règles déontologiques, la communication, la maîtrise des flux et l'élaboration de la stratégie internationale

[24] Cette nouvelle organisation ne s'est pas uniquement résumée à un réagencement des directions existantes, de nombreuses directions ayant été créées tandis que les processus de travail évoluaient.

[25] Ainsi, pour répondre aux nouvelles obligations introduites par la loi en matière de déontologie de l'expertise et de transparence des décisions, et pour prémunir l'agence contre les situations de conflits d'intérêts, un service de déontologie de l'expertise, directement rattaché au directeur général, a été créé.

⁹ Le tableau 2 fait apparaître la répartition des effectifs en ETP sur postes permanents pour l'année 2013, dont le total est de 986,97 ETPT. L'effectif total (permanent/non permanent) pour l'année 2013 est de 1010 ETPT.

- [26] Par ailleurs, l'ancien département de la communication a été remplacé par une direction de la communication¹⁰, qui est également directement rattachée au directeur général. Celle-ci est non seulement chargée de la communication interne, des relations avec la presse et du site internet, mais aussi de la communication vers les professionnels de santé et de la veille documentaire interne en matière scientifique et juridique.
- [27] De même, la direction de la stratégie et des affaires internationales s'est substituée à l'ancienne mission internationale et des relations européennes, la création d'une direction à part entière ne s'étant toutefois accompagnée que d'une augmentation très limitée des effectifs¹¹ sur le périmètre concerné.
- [28] Enfin, s'agissant de la direction générale chargée des ressources, l'évolution la plus significative consiste en la création d'une nouvelle direction de la qualité, des flux et des référentiels (DQFR) afin, notamment, de doter l'agence d'une structure destinée à surveiller la totalité des flux entrants et sortants¹², et à prévenir la constitution de stocks de dossiers non traités, ce dernier point constituant un risque identifié au sein de l'agence, risque qui sera confirmé par la découverte de stocks importants en 2012¹³.

2.2.3 Une direction générale chargée des opérations organisée de façon matricielle, avec pour objectif d'harmoniser les pratiques, de favoriser le décloisonnement et de suivre les produits tout au long de leur cycle de vie

- [29] La rupture la plus significative dans l'organisation de l'agence concerne la direction générale chargée des opérations. En effet, cette dernière est organisée en une matrice dont les colonnes sont constituées de huit directions produits et dont les lignes correspondent à cinq directions métier. Si la direction des contrôles et la direction de l'inspection n'ont pas connu de modifications significatives à la suite de cette réorganisation, tel n'est pas le cas des anciennes direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB), direction de l'évaluation des dispositifs médicaux (DEDIM) et direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et biocides (DEPPCB) qui comprenaient 473 ETP et qui ont été dissociées et réparties entre trois directions métier (affaires juridiques et réglementaires, surveillance et évaluation), huit directions produits de la nouvelle organisation matricielle et une direction ressource (DQFR)¹⁴.

¹⁰ Les effectifs de cette direction ont été augmentés de façon significative, puisqu'elle comporte 22,2 ETP contre 10,4 ETP pour l'ancien département communication.

¹¹ La nouvelle direction de la stratégie et des affaires internationales est composée comprend 32 ETP répartis dans les quatre pôles suivants :

- le pôle coordination Europe et international
- le pôle d'animation scientifique
- le pôle de coordination conseils et commissions
- le pôle d'épidémiologie des produits de santé

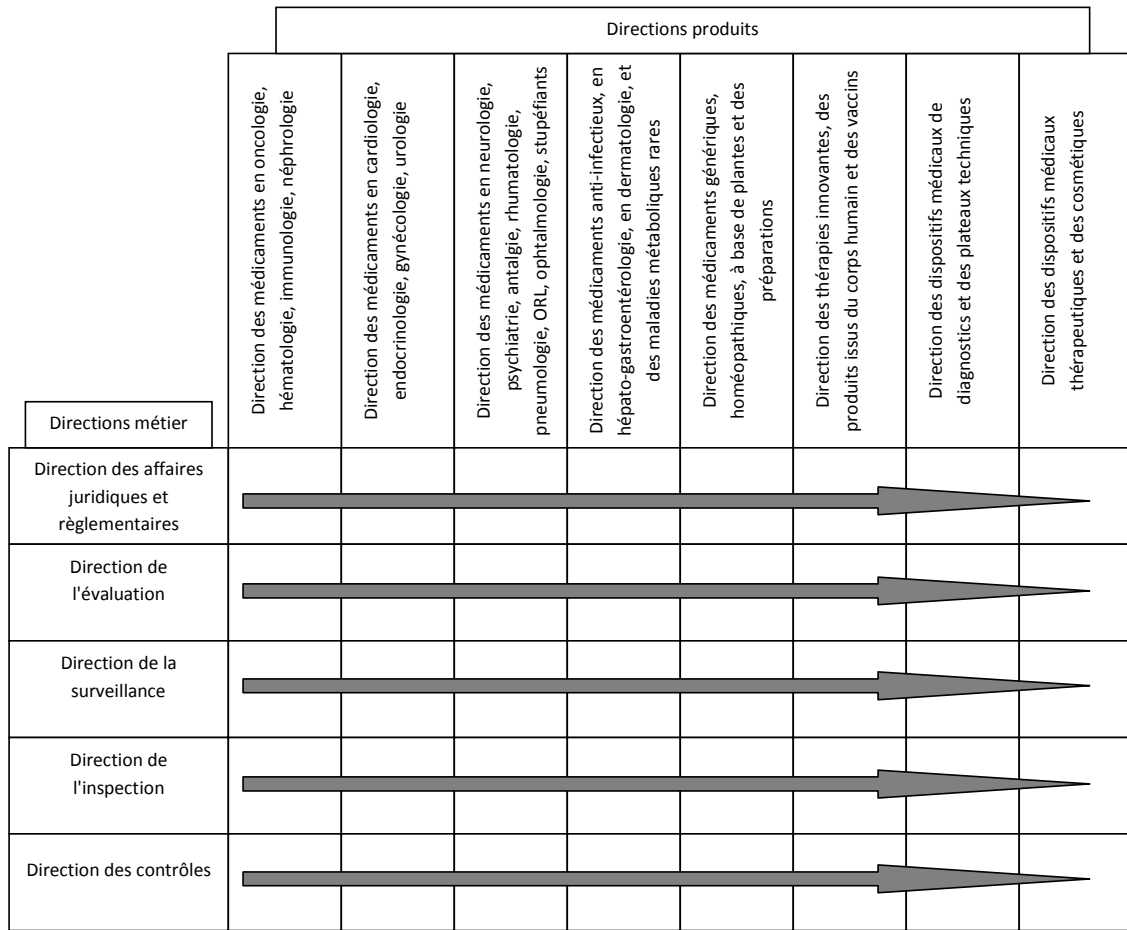
Or, le pôle coordination Europe et international qui couvre un périmètre équivalent à l'ancienne mission internationale et des relations européennes n'a été augmenté, hors fonctions administratives, que d'un ETP, passant de 3 ETP à 4 ETP.

¹² Les principales missions de la DQFR en matière de gestion des flux sont rappelées en pièce jointe n°2 de la présente annexe.

¹³ Courant 2012, l'ANSM a découvert un stock de 13 800 dossiers non enregistrés dont 10 200 dossiers de variation d'AMM. La partie 2.1 de l'annexe II « Mise sur le marché des produits de santé » fournit des éléments précis sur cet épisode.

¹⁴ En effet, une partie des effectifs chargés de la gestion des flux à la DQFR était auparavant répartie au sein de la DEMEB et de la DEDIM.

Schéma 3 : Organisation matricielle de la direction générale chargée des opérations



Source : ANSM

- [30] L'objectif d'une telle organisation matricielle était, selon la direction générale de l'ANSM :
- d'une part, d'instaurer un double regard en matière d'évaluation et de surveillance, de renforcer la sécurité juridique et d'éviter qu'une direction produits ne fonctionne en autarcie ;
 - d'autre part, d'harmoniser les pratiques et les méthodes de travail entre les différentes directions produits.
- [31] Dans ce nouveau schéma, le rôle des nouvelles directions métier est le suivant¹⁵ :
- Au sein de la direction de l'évaluation¹⁶ :
 - des référents par filière (qualité pharmaceutique chimique, analytique et biologique, de sécurité virale, de toxicologie...) assurent le rôle d'experts et sont chargés de « l'animation de la ligne », laquelle consiste en l'harmonisation des pratiques et en l'appui aux évaluateurs de ces filières, présents dans les directions produits ;

¹⁵ La direction des contrôles et la direction de l'inspection ne sont pas considérées comme de nouvelles directions. Un extrait de la décision DG n°2012-237 du 24 septembre 2012 portant organisation de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, détaillant les missions des différentes directions métier, est disponible en pièce jointe n°3 de la présente annexe.

¹⁶ Les compétences et le rôle de la direction de l'évaluation sont détaillés en annexe II « Mise sur le marché des produits de santé » du présent rapport.

- des « ressources rares », en nombre insuffisants pour être placées dans chaque direction produits, sont également regroupées dans la direction de l'évaluation (c'est le cas par exemple des trois évaluateurs pharmacocinétiques) et participent à l'évaluation conduite par les directions produits ;
- la direction de l'évaluation assure également la représentation de l'agence dans les groupes de travail de l'EMA : au comité des médicaments à usage humain (CHMP), au comité des médicaments orphelins (COMP), au comité des médicaments pédiatriques (PedCO), au groupe de travail sur les avis scientifiques (SAWP).
- La direction de la surveillance assure, quant à elle, de nombreuses fonctions qui participent à la sécurisation des produits de santé après leur mise sur le marché¹⁷ :
 - elle redirige les évènements indésirables issus de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et de la base européenne Eudravigilance vers les directions produits ;
 - elle assure la gestion de la BNPV au sein de l'agence ;
 - elle fournit un appui en pharmacovigilance aux directions produits grâce, notamment, aux ressources rares dont elle dispose dans le domaine des erreurs médicamenteuses et de la grossesse ;
 - elle assure l'animation et la coordination des réseaux régionaux ou locaux de vigilance ;
 - elle représente l'agence au niveau européen au PRAC (*Pharmacovigilance risk assessment committee*) ;
 - elle organise le contrôle de la publicité pour les médicaments, les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

[32] Il convient également de noter que la création d'une direction de la surveillance, par ailleurs responsable du pilotage du programme de réévaluation du bénéfice/risque et dotée, lors de sa mise en place, d'un nouveau pôle de pharmaco-épidémiologie (pôle désormais transféré au sein de la direction de la stratégie et des affaires internationales, rattachée au directeur général), répondait aux critiques concernant la faible culture de la réévaluation du bénéfice/risque et le manque de moyens consacrés au sein de l'AFSSAPS à la surveillance du médicament.

- La direction des affaires juridiques et règlementaires (DAJR) est pour sa part chargée de :
 - participer à l'activité normative de l'agence et fournir un conseil juridique aux autres directions ;
 - assurer l'information et la participation en matière juridique et règlementaire ;
 - examiner l'ensemble des décisions des directions produits susceptibles de faire grief aux industriels (par exemple une suspension d'AMM), mais aussi assurer des tâches plus administratives permettant de limiter la charge de travail des directions produits¹⁸ (gestion des demandes d'import/export, traitement des demandes de modification de type IA¹⁹ des AMM).

¹⁷ Les compétences et le rôle de la direction de la surveillance sont détaillés en annexe III « Sécurisation des produits de santé après leur mise sur le marché » du présent rapport.

¹⁸ Des éléments plus détaillés sont disponibles à la partie 3.2.1.1 de la présente annexe.

¹⁹ Il s'agit des modifications d'AMM ne nécessitant pas d'évaluation comme les modifications administratives (changement de nom et/ou d'adresse du titulaire, changement du nom et/ou d'adresse du fabricant de la substance active, changement de nom et/ou d'adresse du fabricant du produit fini, suppression d'un site de fabrication déjà autorisé pour la substance active ou le produit fini)

- [33] Concernant les directions produits, leur taille réduite et le fait qu'elles traitent les produits relevant de leur gamme durant toutes les étapes du cycle de vie²⁰ (phase pré-AMM, délivrance de l'AMM, mais aussi surveillance du produit après sa mise sur le marché) devaient notamment permettre de développer la culture du risque au sein des directions produits, et éviter ainsi l'introduction d'une séparation artificielle entre la phase d'évaluation pré-AMM et la surveillance post-AMM.
- [34] En effet, les directions produits sont chargées pour leur gamme de produits :
- de l'évaluation et de l'instruction, à des fins d'autorisation, de l'ensemble des demandes d'essais cliniques, d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU), d'AMM, de visas publicitaires et des demandes de modifications de ces autorisations ;
 - de l'évaluation et de l'élaboration des RTU ;
 - de la surveillance, en particulier du suivi du profil bénéfice/risque des produits relevant de leur gamme, y compris après leur mise sur le marché ;
- [35] S'agissant du choix de l'architecture de la nouvelle organisation, il convient de noter, outre la complexité connue liée au fonctionnement des organisations matricielles (partage des prérogatives entre lignes et colonnes, déstabilisation des agents qui doivent faire face à des responsables fonctionnels et à des responsables hiérarchiques), que cette organisation a pour conséquence de placer treize directeurs, exerçant pour certains des métiers très différents, sous la responsabilité directe du directeur général adjoint chargé des opérations.

2.2.4 Une réorganisation à l'origine d'un profond renouvellement du comité de direction et de nombreux redéploiements et départs

- [36] La composition des équipes de l'agence a été profondément renouvelée lors de cette réorganisation. Trois causes principales de ce renouvellement peuvent être identifiées. Tout d'abord, le choix effectué par la direction générale de proposer aux agents de se pré-positionner sur les postes de la future organisation a été source de nombreux redéploiements. Ensuite, les nouvelles règles applicables en matière de conflits d'intérêts ont pu créer des incompatibilités pour certains postes d'encadrement et de direction. Enfin, plusieurs départs sont à signaler durant cette période, certains domaines comme la pharmacovigilance ou l'inspection ayant été plus particulièrement touchés²¹.
- [37] Au total, 80 % du comité de direction a été renouvelé (sur les 19 membres du comité de direction de l'AFSSAPS, seuls 4 membres sont encore à l'ANSM) et 15,3 % des effectifs hors directions support ont été concernés par une mobilité fonctionnelle²², tandis qu'un peu moins de 80 % des agents ont vu le périmètre de leurs fonctions évoluer.

²⁰ Au sein de l'AFSSAPS, la DEMEB était, en effet, caractérisée par une séparation nette entre le département de l'évaluation thérapeutique des demandes d'AMM, le département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier et le service de l'évaluation et de la surveillance du risque et de l'information.

²¹ Sur la période 2011-2013, l'agence a notamment dû faire face à 67 démissions et 23 fins de contrat. Concernant le secteur de la pharmacovigilance, comme l'indique 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. Les difficultés pour pourvoir les nouveaux postes dans le secteur de la pharmacovigilance dépassent même le seul cas des managers, la DRH de l'agence reconnaissant que dans ce champ, le « *vivier interne des candidats issus de la pharmacovigilance était de fait fort limité* ».

La direction de l'inspection a dû faire face, pour sa part, à une diminution notable du nombre de ses inspecteurs, ceux-ci passant de 64 ETP à 58 ETP, entre 2011 et 2012, pour finalement atteindre le nombre de 43,5 ETP en 2013.

²² La notion de mobilité fonctionnelle au sens de l'ANSM, correspond à un changement de poste entrant dans l'une des quatre catégories suivantes :

- mobilité de métier suffisamment significative (profil métier différent, agent non opérationnel) ;
- mobilité de métier impliquant un changement de direction (arrivées/départs au sein de la direction de l'inspection pour l'essentiel) ;
- mobilité fonctionnelle des anciens managers repositionnés hors fonctions managériales ;

2.2.5 Une redéfinition de la doctrine en matière d'expertise impliquant des modifications importantes pour les évaluateurs de l'agence ainsi qu'une restructuration profonde des commissions et groupes d'experts

- [38] En matière d'expertise, la direction générale a affiché, dès la création de l'ANSM, la volonté d'en modifier la doctrine, le recours à l'expertise interne constituant désormais, dans son discours, la règle et le recours à l'expertise externe, l'exception. Bien que moins visible que les modifications organisationnelles telle que la mise en place d'une organisation matricielle, cette rupture dans le mode d'instruction des dossiers au sein de l'agence a profondément modifié la nature et les habitudes de travail des évaluateurs et a conduit l'agence à revoir l'organisation des commissions et des groupes d'experts.
- [39] En effet, dans la mesure où l'instruction des dossiers doit désormais se faire principalement en interne, le recours à l'expertise externe étant devenu facultatif, cette évolution s'est traduite par un renforcement des responsabilités et du niveau d'expertise requis au sein de l'agence. Si l'évolution du nombre de vacations rémunérées par l'agence à des experts externes tend à montrer que celle-ci est progressive²³, ce changement de doctrine a pu contribuer à déstabiliser une partie du personnel, compte tenu de la médiatisation croissante des questions liées aux produits de santé et du traumatisme lié à « l'affaire Mediator® ».
- [40] Concernant les commissions et les groupes d'experts, leur rôle et leur organisation ont été refondus, à la fin de l'année 2012, pour une mise en œuvre de cette nouvelle doctrine dès le début de l'année 2013. S'appuyant auparavant sur douze commissions (dont la commission d'AMM et la commission nationale de pharmacovigilance, qui jouaient un rôle prépondérant dans l'évaluation des dossiers et la surveillance des produits) et une centaine de groupes d'experts, leur nombre est désormais réduit à quatre commissions consultatives et 33 groupes d'experts.
- [41] Les quatre commissions consultatives qui sont des instances collégiales, dont le but est d'apporter un regard pluridisciplinaire, sont les suivantes :
- la commission d'évaluation initiale du bénéfice/risque des produits de santé ;
 - la commission de suivi du bénéfice/risque des produits de santé ;
 - la commission des stupéfiants et psychotropes ;
 - la commission de prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé.
- [42] Les règles applicables en matière de prévention des conflits d'intérêts et de transparence au sein de ces instances ont par ailleurs été renforcées puisque les candidatures ont été étudiées par le service de déontologie de l'expertise et que les comptes-rendus sont rendus publics²⁴.

– mobilité en termes de profil métier au sein des métiers du secrétariat et des fonctions d'appui.

²³ Entre 2010 et 2013, le nombre de vacations rémunérées a chuté de 37 %. Il conviendrait de pondérer ce chiffre par la diminution de l'activité qu'a connue l'agence à partir de 2012, mais celle-ci reste très difficile à calculer précisément (cf annexe II du présent rapport « Mise sur le marché des produits de santé »).

²⁴ Davantage de détails sur les règles applicables en matière de déontologie et de transparence sont fournis à l'annexe V « Expertise, déontologie, transparence » du présent rapport.

2.3 Une réorganisation dont les principes ont été arrêtés très en amont et qui s'est déroulée sur une période relativement courte, en s'appuyant sur un effort important de communication

2.3.1 Dix mois seulement séparent l'adoption de la loi du 29 décembre 2011 de la mise en place de la nouvelle organisation

[43] La transition entre l'ancien organigramme et le nouveau s'est faite en plusieurs étapes, mais dans un temps court, puisqu'il s'est écoulé moins de 18 mois entre le lancement du chantier de réorganisation et sa mise en place et que seulement dix mois séparent l'adoption de la loi du 29 décembre 2011 de la bascule organisationnelle. On peut noter par ailleurs que la nouvelle organisation matricielle a été approuvée, moins de huit mois après la nomination du nouveau directeur général.

2.3.2 Le calendrier de la réorganisation

- Mars 2011 : rédaction des livres blancs (l'un à l'initiative de la DEMEB, l'autre impliquant les organisations syndicales et la coordination de la DRH) ;
- Avril 2011 création d'une direction de la communication et deux postes de directeur général adjoint, l'un chargé des ressources et l'autre des opérations²⁵ ;
- 2 mai 2011 : réunion du personnel qui lance la réorganisation ;
- 5 et 23 mai 2011 : organisation de deux réunions de pilotage de la réorganisation au cours desquelles sont notamment créés trois groupes de travail pour lesquels la participation des agents relève du volontariat (60 personnes sont ainsi réparties entre le groupe 1 - cartographie, le groupe 2 - principes directeurs et le groupe 3 - accompagnement du changement) ;
- 7 octobre 2011 : lancement de la procédure de recrutement des préfigureurs, dont le rôle est de préparer l'installation des nouvelles directions ;
- 19 octobre 2011 : le conseil d'administration approuve le schéma matriciel ;
- 21 novembre 2011 : nomination des préfigureurs ;
- Loi du 29 décembre 2011 ;
- 3 avril 2012 : forum de positionnement sur les nouveaux postes ;
- 1er mai 2012 : l'ANSM se substitue à l'AFSSAPS ;
- 3 mai 2012 : nomination des directeurs et managers ;
- 24 septembre 2012 : bascule organisationnelle ;
- 28 septembre 2012 au 3 octobre 2012 : déménagement.

[44] Par ailleurs, de nombreuses réunions d'accompagnement au changement, consistant principalement en des présentations (présentation du chantier de la réorganisation, présentation des mesures de la future loi du 29 décembre 2011, présentation de la nouvelle organisation et de son fonctionnement, présentation du processus RH) ont été organisées durant l'année 2011 (cycle de quatre réunions en juin 2011, suivi d'un cycle de dix réunions à l'automne 2011).

²⁵ Les organigrammes avant et après cette évolution sont disponibles en pièce jointe n°1 de la présente annexe.

2.3.3 Malgré de nombreuses réunions et la possibilité de se positionner sur les futurs postes, le processus de réorganisation a été critiqué, notamment par les organisations syndicales, pour son caractère directif et son mode de communication très descendant

- [45] Le calendrier de la réorganisation montre qu'une attention certaine a été accordée à l'information du personnel, ainsi qu'à la possibilité accordée à celui-ci de s'exprimer. Cet effort de communication est fréquemment mis en avant par la direction générale pour démontrer la pleine association du personnel de l'agence au processus de réorganisation. Néanmoins, la rédaction d'un livre blanc, le lancement de groupes de travail et les nombreuses réunions d'information organisées durant l'année 2011 ne sauraient être assimilés à une forme de concertation ou d'élaboration participative ayant débouché sur la définition du futur schéma organisationnel²⁶. En effet, les principes de la nouvelle organisation, et notamment son organisation matricielle, étaient déjà « *couchés sur le papier* », pour reprendre l'expression d'un des acteurs de cette réorganisation, au moment du lancement des groupes de travail en mai 2011. Un membre des groupes de travail a par ailleurs signalé à la mission que la démarche de dialogue et d'écoute promue lors du lancement de ces groupes, a rapidement été abandonnée au profit d'un mode de fonctionnement laissant penser que « *tout était verrouillé* »²⁷. La direction générale maintient, pour sa part, qu'elle a fait preuve d'écoute et qu'elle a recherché à instaurer une démarche participative. Si la mission n'a pas été en mesure d'obtenir des éléments factuels permettant d'illustrer ces différentes affirmations, on ne peut que noter la forte divergence entre le discours de la direction générale et la perception de certains acteurs sur le terrain.
- [46] Il n'en demeure pas moins que cette période a permis aux agents de prendre la parole et d'être rassurés, dans un contexte particulier où, au-delà du traumatisme vécu à la suite de « l'affaire Mediator® », ces derniers pouvaient se poser des questions sur le devenir même de l'agence. Cette méthode retenue par la direction a permis de mobiliser le personnel au moment de la réorganisation et de lever certaines inquiétudes, mais elle a également suscité des critiques de la part des représentants du personnel. Ces derniers ont tout d'abord eu le sentiment d'être « *court-circuités* » par des actions de communication interne, sachant que la direction générale a reconnu qu'elle avait souhaité dès sa prise de fonction marquer sa différence par rapport au fonctionnement précédent qui s'apparentait trop, selon elle, à de la « *cogestion* ». Une communication directe vis-à-vis du personnel était sans doute nécessaire dans un contexte très tendu. Néanmoins, les deux organisations syndicales rencontrées ont regretté l'imposition d'un schéma organisationnel préétabli et la brièveté avec laquelle celui-ci a été mis en place, ce qui a donné le sentiment d'une réorganisation à « *marche forcée* ». Ces éléments, combinés à une charge de travail très importante, ont sans doute contribué à perturber le climat social et expliquent, dans une certaine mesure, la cristallisation des mécontentements sur la « *matrice* », que la mission a pu relever lors de ses entretiens.

²⁶ La mission n'a pas obtenu d'éléments démontrant une véritable association du personnel à la réorganisation de l'agence. Seuls le nombre de réunions d'informations et la création des trois groupes de travail en mai 2011, ont été évoqués par la direction générale.

²⁷ Outre les propos de représentants aux groupes de travail, la lecture des procès verbaux des CTP et CTE montre que les organisations syndicales regrettent, elles aussi, la faible association du personnel. Lors du CTP du 26 juillet 2011, la CGT-AFSSAPS déplore par exemple que les agents ne soient plus sollicités sur les propositions de réorganisation tandis que lors du CTE du 16 février 2012, à propos du chantier de préfiguration de la réorganisation, le SPAPS déplore le manque de transparence et d'information. Enfin, la CGT-AFSSAPS a refusé de participer au CTE du 24 septembre 2012, durant lequel l'organigramme devait être soumis au vote, au motif que « *tout est déjà joué d'avance* ».

- [47] Parallèlement à cette phase de communication sur la définition du futur schéma organisationnel, la direction a initié un processus de positionnement du personnel. L'ensemble des agents dont les directions d'appartenance devaient être transférées au sein de la matrice, ont été appelés à se positionner sur les futurs postes de la nouvelle organisation. Ainsi, un forum de positionnement a été organisé le 3 avril 2012, avec remise des vœux de positionnement par les agents à la fin du mois d'avril, les affectations individuelles ayant été communiquées le 12 juin 2012. Dans 71 % des cas, les affectations correspondaient au premier choix de l'agent (82 % des agents ont été affectés à un poste correspondant à l'un de leurs trois choix). Si ce processus de positionnement a offert à des agents des possibilités d'évolution professionnelle, les organisations syndicales tiennent à nuancer ces chiffres, indiquant que dans certains cas, les trois vœux émis par les agents n'étaient que des choix par défaut, du fait de la suppression de leur poste d'origine.

3 DIX-HUIT MOIS APRES LA « BASCULE », L'AGENCE FONCTIONNE MAIS SON ORGANISATION N'EST PAS STABILISEE

3.1 Si la réorganisation n'a pas empêché l'agence de fonctionner, elle a néanmoins pesé sur son niveau d'activité

- [48] Compte tenu du contexte et de l'ampleur de la réorganisation, il était légitime de craindre un certain temps de latence avant que l'agence ne soit pas en mesure d'assurer pleinement ses missions, qu'il s'agisse des celles déjà exercées par l'AFSSAPS ou des nouvelles missions confiées par la loi du 29 décembre 2011.
- [49] Concernant les nouvelles missions et obligations de l'agence, celles-ci sont progressivement assurées, mais de façon inégale. En effet, les obligations en matière de transparence et de déontologie sont partiellement respectées²⁸ (si la mise à jour des déclarations personnelles d'intérêts est satisfaisante, la situation est plus contrastée concernant la publication des ordres du jour et des comptes rendus des différentes instances). En revanche, le contrôle *a priori* de la publicité est pleinement assuré, puisque la totalité des dossiers de publicité destinés au grand public portant sur le médicament ont été revus en 2013 et qu'ils l'ont été, à hauteur de respectivement 86 % et 83 %, pour les dossiers à destination des professionnels et les dossiers portant sur les dispositifs médicaux. Enfin, l'ANSM a mis en place la base de données publique du médicament, en liaison avec la Haute autorité de santé (HAS) et l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM).
- [50] Concernant les activités déjà existantes avant la création de l'ANSM et pour lesquelles, il est de ce fait envisageable d'effectuer une comparaison quantitative entre les deux périodes, le constat est plus mitigé. Ainsi, l'agence a dû procéder à certains arbitrages entre les différentes activités, arbitrages qui se sont traduits par exemple, par la diminution de certaines activités de contrôle²⁹. On note par ailleurs, une diminution notable de l'activité de l'agence dans d'autres domaines. En effet, au niveau européen, l'ANSM n'a été rapporteur ou co-rapporteur que pour 10 % des dossiers d'AMM centralisée en 2013 (9 dossiers sur 90) contre 21,4 % en 2010 (24 dossiers sur 102). Plus globalement, on constate une diminution très significative des AMM délivrées par l'agence puisque leur nombre est passé de 1577 en 2010 à 1091 en 2012, pour finalement chuter à 600 en 2013³⁰. Ces chiffres illustrent une certaine difficulté de l'agence à faire face à son « activité de guichet » au cours de la phase de transition organisationnelle.

²⁸ Voir annexe V « Expertise, déontologie transparence » du présent rapport.

²⁹ Ainsi les contrôles de médicaments sont passés de 508 en 2012 à 382 en 2013 tandis que les contrôles des autres produits de santé ont reculé, passant de 346 à 223 sur la même période.

³⁰ Pour plus de détails, on se référera à l'annexe II « Mise sur le marché des produits de santé » du présent rapport.

- [51] À ce stade, le constat avancé par la mission d'une continuation de l'activité de l'agence malgré une diminution significative dans certains domaines se fonde exclusivement sur une évaluation quantitative des activités de l'ANSM. Ce constat ne préjuge en rien du niveau de qualité des livrables de l'agence, ni de la capacité de l'agence à maîtriser les risques inhérents à ses activités. Ces deux questions mériteraient, en soi, une investigation approfondie dans la suite de la mission actuelle d'audit de son organisation.

3.2 La nouvelle organisation n'est pas stabilisée

3.2.1 Une organisation matricielle qui reste très théorique à ce stade et qui peine à produire les effets escomptés

- [52] Dès sa première présentation, l'organisation matricielle retenue par la direction générale chargée des opérations a suscité le scepticisme, voire l'inquiétude des personnels de l'agence. Comme dit précédemment, elle a cristallisé, par la suite, une partie du mécontentement des représentants du personnel. Il convient toutefois de souligner que cette organisation n'est que partiellement matricielle. Certaines directions métier, comme la direction de l'inspection et la direction des contrôles fonctionnent encore de façon autonome, tandis que d'autres peinent à exercer le rôle de coordination et de supervision des opérations qui leur avait été confié et qui constituait l'un des fondements de ce choix d'organisation.

3.2.1.1 La plus-value du positionnement transverse de la direction des affaires juridiques et réglementaires est reconnue par l'ensemble des directions produits

- [53] Au-delà de ses activités propres, telles que la participation à l'activité normative nationale, communautaire ou internationale, la formation en matière juridique et réglementaire, le traitement des contentieux, le traitement des réponses aux questions et courriers des parlementaires ou bien encore, la gestion des demandes d'accès aux documents administratifs, la direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR) interagit également, de façon plus approfondie, avec les directions produits à travers plusieurs types de missions :

- des missions relevant du périmètre juridique et réglementaire, ayant pour but de standardiser et de sécuriser les pratiques des différentes directions produits :
 - la DAJR est, tout d'abord, chargée d'informer l'ensemble des directions produits des évolutions réglementaires susceptibles d'avoir des conséquences sur leurs procédures de travail. Depuis 2014, la DAJR a commencé, sur demande de la direction générale, à pratiquer des sondages afin de vérifier que ces procédures sont bien révisées au sein des directions produits ;
 - elle examine également l'ensemble des décisions susceptibles de faire grief aux industriels, afin de minimiser le risque de contentieux. Une telle démarche permet, notamment, de lever les craintes des directions produits en matière de contentieux.
- des tâches plus administratives qui permettent, notamment, de limiter la charge de travail des directions produits :
 - la DAJR est chargée de la gestion des demandes d'importation et des différentes formalités d'exportation concernant le médicament³¹ (déclarations d'exportation, certificats de libre vente) ;
 - elle traite également les demandes de modifications mineures d'AMM (modifications de type IA³²).

³¹ Les certificats de libre vente (CLV) concernant les DM sont traités par la direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques.

- [54] Il convient de noter que la DAJR est la seule direction métier à avoir établi des conventions de services avec les directions produits pour formaliser le rôle et les responsabilités de chaque partie³³. Cette formalisation des échanges et des processus de travail avec les directions produits explique, en partie, le fonctionnement satisfaisant de cette ligne transversale de la matrice.
- [55] L'ensemble des directions produits interrogées par la mission reconnaît, en effet, l'intérêt du positionnement de la DAJR au sein de la matrice. On remarquera, toutefois, que le positionnement transversal de la DAJR est plus avancé dans le cas des directions chargées des médicaments que dans le cas des directions chargées des dispositifs médicaux, la DAJR laissant par exemple à ces dernières les activités de classification et de délivrance des certificats d'import/export, alors qu'elle s'en charge pour les directions produits médicaments.

3.2.1.2 Le positionnement dans la matrice de la direction de l'inspection et, dans une moindre mesure, de la direction des contrôles, reste encore en partie artificiel

- [56] L'intégration au sein de la matrice de la direction de l'inspection et de la direction des contrôles avait pour but de permettre une meilleure coordination et un plus grand partage de l'information avec les directions produits. Ce positionnement tient encore en grande partie de l'affichage, dans la mesure où, à l'heure actuelle, leur fonctionnement ne semble pas être sensible à leur place dans la matrice ou hors de celle-ci. Sans doute, la direction générale a-t-elle fait ce choix afin, d'une part, d'apporter davantage de visibilité et de cohérence à l'organisation matricielle et d'autre part, de favoriser une meilleure intégration de ces deux directions. Il n'en reste pas moins, qu'en dépit d'avancées, ces deux directions, et plus particulièrement la direction de l'inspection, sont encore vues par les directions produits comme des directions très autonomes avec lesquelles les échanges sont moins développés que dans le cas des trois autres directions métier.
- [57] S'agissant de la direction de l'inspection, si les directions produits sont davantage associées à l'élaboration du programme d'inspection, le nombre d'inspections initiées à la suite d'une demande des autres directions de l'agence reste limité. En effet, celles-ci s'élèvent pour 2013 à 31 sur un total de 623, soit 5 % des inspections. Plus généralement, comme l'ont reconnu plusieurs interlocuteurs de la mission, les échanges sont encore réduits avec les directions produits, qui sollicitent peu la direction de l'inspection, cette dernière se voyant reproché de ne transmettre qu'un nombre restreint de ses rapports d'inspection aux directions produits concernées³⁴.
- [58] En ce qui concerne la direction des contrôles, le rôle transversal et les interactions avec les directions produits sont davantage marqués. Ainsi, la direction des contrôles indique avoir des contacts fournis avec les directions produits, au sein desquelles elle dispose de correspondants identifiés et fait état d'une longue habitude de travail avec celles-ci. Ce constat est partagé par les directions produits, plus particulièrement dans le domaine du médicament.

³² Il s'agit des modifications d'AMM ne nécessitant pas d'évaluation comme les modifications administratives (changement de nom et/ou d'adresse du titulaire, changement du nom et/ou d'adresse du fabricant de la substance active, changement de nom et/ou d'adresse du fabricant du produit fini, suppression d'un site de fabrication déjà autorisé pour la substance active ou le produit fini).

³³ Une première convention datant du 2 décembre 2013 concerne les directions produits chargées des médicaments alors que la seconde, datant du 25 mars 2013, s'adresse aux directions produits chargées des dispositifs médicaux.

³⁴ La direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS) regrette notamment de ne pas être assez associée aux inspections. Elle souhaiterait, d'une part, être impliquée le plus tôt possible par la direction de l'inspection avant toute prise de décision, afin de mieux maîtriser les conséquences de celles-ci (c'est particulièrement le cas lorsque l'inspection risque de conduire à la suspension ou au retrait d'un produit). D'autre part, elle estime ne pas être destinataire, ou l'être trop tardivement, des constats établis par la direction de l'inspection, constats qui pourraient s'avérer utiles pour effectuer un meilleur ciblage de son activité de contrôle de marché.

[59] Par ailleurs, la direction des contrôles apporte désormais un appui aux directions produits en ce qui concerne l'évaluation. Si cet appui existait déjà dans le domaine des vaccins, il est nouveau pour les autres produits. Depuis la fin de l'année 2012, la direction des médicaments génériques bénéficie d'un tel support pour l'évaluation des dossiers de variation d'AMM. Ce nouveau mode d'organisation est non seulement apprécié par la direction produits concernée, mais aussi par le directeur des contrôles qui y voit un moyen de mieux cibler ses contrôles et d'entretenir les compétences de ses agents. Il reste, néanmoins, à formaliser ce nouveau dispositif, ainsi qu'à assurer sa montée en charge avec les autres directions produits, certaines ayant encore des liens très réduits avec la direction des contrôles, cette dernière reconnaissant de plus manquer de compétences dans certains domaines, les DM notamment.

3.2.1.3 Les directions de l'évaluation et de la surveillance, qui constituent pourtant la justification majeure de cette organisation matricielle, manquent de légitimité et d'outils pour assurer leur rôle

[60] La direction de l'évaluation et la direction de la surveillance constituent, parmi les cinq directions métier, les seules entièrement nouvelles. Plusieurs objectifs ont présidé à leur création. Ces « lignes transversales » devaient, tout d'abord, permettre d'éviter le cloisonnement et favoriser l'harmonisation des pratiques de travail entre les différentes directions produits. Il s'agissait, ensuite, de mettre à la disposition de ces dernières des ressources rares, en nombre trop restreint pour être placées dans chacune d'entre elles. Enfin, les directions de l'évaluation et de la surveillance devaient permettre d'apporter un double regard, notamment sur les dossiers complexes traités par les directions produits.

[61] Or, il s'avère que ces deux directions transverses sont encore loin de jouer le rôle qui leur avait été assigné dans la décision portant organisation de l'agence. Cette situation est reconnue et regrettée au sein de ces deux directions métier.

[62] S'agissant de la direction de l'évaluation les causes principales de cette situation sont les suivantes :

- une montée en charge trop laborieuse, liée notamment à l'absence de directeur durant les six mois ayant suivi la bascule³⁵ (« la direction de l'évaluation n'était pas prête au moment de la bascule ») ;
- à l'exception des référents RTU et ATU, les compétences des référents de cette direction sont parfois contestées par les directions produits ;
- les ressources rares de cette direction ne parviennent pas à faire face à l'ensemble des demandes qui leurs sont adressées et sont donc rarement disponibles ;
- concernant les procédures essais cliniques et variation d'AMM, rédigées par la direction de l'évaluation dans le but de standardiser les méthodes de travail, les avis des directions produits sont nuancés. Si certaines directions produits apprécient cet effort, d'autres trouvent les procédures trop complexes pour être appliquées dans les délais ;
- enfin, il est reproché à la direction de l'évaluation de ne pas jouer complètement son rôle de ligne transversale dans la matrice en concentrant l'essentiel de son activité sur le médicament sans prendre en compte les spécificités de produits tels que les dispositifs médicaux ou les vaccins³⁶.

³⁵ Le poste de directeur de l'évaluation n'a été pourvu qu'en avril 2013, soit 6 mois après la bascule organisationnelle.

³⁶ Ainsi la procédure essais cliniques ne traite pas des essais cliniques relatifs aux DM

- [63] Malgré ces critiques, le principe même d'une direction de l'évaluation transversale n'est pas remis en cause par les directions produits, bien que leur discours reste ambivalent³⁷. C'est surtout le caractère peu opérationnel de cette direction, ainsi que les moyens importants, à leurs yeux, qui y sont regroupés, que les directions produits regrettent le plus.
- [64] S'agissant de la direction de la surveillance, si la coordination avec les directions produits est jugée bonne pour le contrôle de la publicité et la gestion des stocks, la situation est beaucoup moins satisfaisante concernant la surveillance des produits de santé³⁸ :
- la direction de la surveillance n'est ni dotée de moyens suffisants, ni des prérogatives nécessaires pour être en mesure de porter un regard critique sur l'activité de pharmacovigilance des directions produits ;
 - la faible disponibilité des ressources rares est regrettée par les directions produits ;
 - concernant le programme de réévaluation du bénéfice/risque des anciennes AMM, la direction de la surveillance doit se contenter de suivre son évolution, les directions produits conservant la maîtrise du calendrier et du processus de réévaluation ;
 - les directions produits estiment que la priorisation des effets indésirables issus de la BNPV réalisée par la direction de la surveillance n'apporte pas de plus-value.
- [65] En fin de compte, ces deux directions souffrent d'un manque de légitimité vis-à-vis des directions produits, qui ont, de plus, une faible connaissance de leur activité. Or, dans un contexte tendu en matière de ressources, ceci conduit les directions produits à estimer que la direction de l'évaluation et la direction de la surveillance disposent de ressources importantes au regard du service rendu.
- [66] À la décharge de ces deux directions, la mission observe que leur positionnement purement fonctionnel dans l'organigramme n'a pas contribué à asseoir leur légitimité. Les évaluateurs des directions produits sont ainsi rattachés hiérarchiquement à leur direction, celle-ci étant libre de consulter, ou pas, les deux directions métier³⁹. De plus, quand les directions de l'évaluation et de la surveillance sont consultées, elles ne disposent pas pour autant de la possibilité de discuter l'évaluation conduite dans les directions produits. Cette organisation limite donc la possibilité de disposer d'un double regard, avec pour conséquence, un risque d'autonomisation totale des directions produits, laquelle reproduirait sur des entités de taille plus limitée, le cloisonnement et l'isolement reprochés à la DEMEB à l'époque de l'AFSSAPS.
- [67] La situation actuelle n'est donc pas satisfaisante et appelle, par conséquent, une évolution du positionnement de ces deux directions transverses, afin de les doter des leviers nécessaires à l'exercice des fonctions pour lesquelles elles ont été créées. Sans une telle évolution, l'organisation matricielle retenue mobilisera un trop grand nombre d'agents, sans apporter de plus-value par rapport à une organisation plus classique avec, de plus, un risque réel d'alimenter une situation de défiance, déjà latente, entre les directions produits et les directions de l'évaluation et de la surveillance.

³⁷ Les directions produits regrettent l'apport limité de la direction de l'évaluation mais sont dans le même temps très soucieuses de leur autonomie.

³⁸ Des éléments plus détaillés sont disponibles dans l'annexe III du présent rapport « Sécurisation des produits de santé après leur mise sur le marché ».

³⁹ Dans le cas de la direction de la surveillance, par exemple, ce sont les directeurs produits qui sont les responsables hiérarchiques des évaluateurs pharmacovigilance. Ainsi la décision de conduire la réévaluation du bénéfice/risque d'un produit revient à la direction produits, la direction de la surveillance n'étant pas toujours informée de ce type de décision.

3.2.1.4 Des directions produits très autonomes, aux pratiques de travail peu harmonisées, dont le dimensionnement doit être ajusté

- [68] Les difficultés des directions métier à jouer leur rôle transverse freinent par ailleurs l'harmonisation des pratiques de travail entre les directions produits. De fait, ces dernières sont très autonomes et ne dialoguent pas toujours entre elles, avec le risque déjà évoqué d'un fonctionnement en tuyaux d'orgues.
- [69] Deux causes principales sont avancées par les directions produits pour expliquer cette situation. D'une part, la montée en charge parfois trop lente des directions métier, certaines directions produits estimant que les directions de l'évaluation et de la surveillance n'étaient pas prêtes au moment de la « bascule » ; d'autre part, la qualité des livrables de ces directions métier, jugée inégale par les directions produits.
- [70] Face au flux important des dossiers à traiter, les directions produits ont donc souvent décidé de s'organiser elles-mêmes, sans attendre la montée en charge des directions métier. Dans la pratique, cela se traduit par une grande diversité dans les méthodes de travail des différentes directions produits et la mise en place de coopérations ponctuelles qui démontrent une capacité certaine d'adaptation mais qui s'est opérée sans le recours des directions transverses :
- ainsi, une direction produits a admis avoir déjà élaboré sa propre procédure relative aux essais cliniques, sans attendre l'avancée des travaux de la direction de l'évaluation ;
 - d'autres directions se sont organisées pour partager des ressources (les directions ONCOH et INFHEP se partagent par exemple leurs évaluateurs qualité chimie), tandis que les deux directions produits chargées des dispositifs médicaux (DM) disposent d'une convention bilatérale de coopération en matière de classification des DM, d'élaboration des certificats de libre vente (CLV), de traitement des essais cliniques, de surveillance des nouveaux DM et de gestion des retraits de marquage CE.
- [71] Ce dernier cas illustre l'hétérogénéité des processus entre médicaments et DM, l'élaboration des CLV se faisant par exemple au sein de la DAJR pour les médicaments et au sein des directions produits pour les DM, tandis que le traitement des essais cliniques ou la surveillance des nouveaux DM ne prévoient pas l'implication des directions de l'évaluation et de la surveillance.
- [72] Enfin, s'agissant du dimensionnement initial des directions produits, les premiers mois d'activité suivant la bascule ont démontré, malgré les difficultés à disposer facilement d'éléments objectifs en l'absence de comptabilité analytique, l'existence de disparités en matière de charge de travail, entre les différentes directions produits⁴⁰. Un travail de réflexion est actuellement engagé au sein de l'agence pour revoir le périmètre de certaines directions produits, afin de parvenir à un meilleur équilibre.

3.2.2 Des commissions consultatives qui n'ont pas encore trouvé leur place

- [73] Comme évoqué précédemment, quatre commissions consultatives ont été créées lors du passage à la nouvelle organisation. Il s'agit de :
- la commission d'évaluation initiale du bénéfice/risque des produits de santé ;

⁴⁰ Pour parvenir à cette conclusion, la direction générale a indiqué à la mission qu'elle s'était appuyée sur une évaluation fondée sur la typologie et le nombre de dossiers traités par les différentes directions produits. Si, compte tenu des limites de telles évaluations quantitatives (les différents essais cliniques ou les évaluations de dossiers d'AMM ne représentant pas la même charge de travail) et de l'état très parcellaire des données dont dispose l'agence (ce qui permet d'illustrer la difficulté soulevée par l'absence de comptabilité analytique), il convient de rester conscient des limites liées à ce type de comparaison, l'analyse des données disponibles en pièce jointe n°4 fait apparaître qu'en dépit d'un nombre d'agents supérieur, la direction produit NEUHRO doit faire face à un volume de dossiers relativement plus important que les autres directions produits.

- la commission de suivi du bénéfice/risque des produits de santé ;
- la commission des stupéfiants et psychotropes ;
- la commission de prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé.

[74] Elles ont pour mission d'apporter un éclairage pluridisciplinaire et collégial sur les dossiers présentant des enjeux importants en matière de sécurité sanitaire. Elles rendent, pour cela, des avis complémentaires de l'expertise scientifique interne, mais ne sont pas pour autant composées de spécialistes des produits de santé qui sont examinés.

[75] Il ressort des entretiens menés par la mission avec les directions produits que ces commissions, et plus particulièrement la commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, n'ont pas encore trouvé leur place. Ni comité d'experts, ni groupe de travail, elles font l'objet d'une appréciation pour le moins mitigée : si certaines directions produits leur reconnaissent une certaine utilité pour améliorer la présentation d'un dossier ou pour offrir des « *moments de respiration* » aux évaluateurs de l'ANSM, d'autres jugent bien plus sévèrement leur plus-value scientifique, les considérant davantage comme un outil de communication de l'ANSM avec les professionnels. De ce fait, certaines directions produits ne sont pas toujours enclines à soumettre des dossiers à ces commissions, d'autant plus que les règles de confidentialité sont contraignantes⁴¹. Dans le cas de la commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, le peu de souplesse dû au calendrier très strict imposé au niveau européen constitue une contrainte supplémentaire à l'origine des difficultés rencontrées pour la tenue des sessions.

3.2.3 La direction générale ne s'appuie pas suffisamment sur le conseil d'administration qui, par conséquent, n'est pas en mesure de jouer pleinement son rôle

[76] En vertu du décret 2012-597 du 27 avril 2012, le conseil d'administration doit délibérer sur les orientations stratégiques pluriannuelles, le programme de travail annuel, les contrats, marchés et conventions supérieurs à un seuil qu'il détermine, ou encore les programmes d'investissement. Or, l'examen des comptes rendus des conseils d'administration comme les entretiens conduits auprès des membres de cette instance montrent que le conseil d'administration est davantage un lieu d'information où les points soumis à délibération restent assez peu discutés sur le fond.

[77] Les causes de ce manque de discussion sont de plusieurs ordres :

- il est tout d'abord difficile pour les membres du conseil d'administration de disposer des informations suffisantes pour se prononcer sur des sujets complexes, et ceci d'autant plus que les informations transmises ne sont pas toujours exploitables (ainsi, si les priorités stratégiques de l'agence ou les nouvelles orientations sont présentées en conseil d'administration, les critères qui ont permis de les définir ne sont pas fournis⁴²) ;
- ensuite, l'implication des membres du conseil d'administration est inégale, certains n'étant pas particulièrement intéressés par les questions budgétaires ou la définition des orientations stratégiques, leur préférant des sujets portant sur les produits de santé, plus en lien avec l'actualité ou qui font l'objet de controverses ;
- enfin, et ceci n'est pas spécifique à l'ANSM, le fonctionnement habituel des établissements publics fait que les débats les plus importants ont lieu lors des réunions préparatoires au conseil d'administration, réservées aux seuls représentants de l'administration.

⁴¹ Ces règles rendent par exemple nécessaire la relecture des procès verbaux et le visionnage des vidéos des séances afin d'occulter la mention des noms commerciaux.

⁴² Mme Devictor, membre du CA en tant que personnalité qualifiée, a indiqué à la mission avoir effectué des demandes à la direction générale afin de disposer de telles indications sans qu'il ne lui ait été donné pour l'instant satisfaction.

- [78] Il en résulte un positionnement du conseil d'administration en-deçà des prérogatives énoncées dans les textes le régissant, des missions prévues dans la loi n'étant que partiellement assumées, tandis que d'autres non prévues et qui relèvent pour partie d'autres instances de l'agence sont exercées.
- [79] Ainsi, et plusieurs membres du conseil d'administration s'en sont plaints, le conseil d'administration est régulièrement le lieu d'expression des revendications des représentants du personnel, alors que les sujets abordés durant ces interventions devraient être normalement traités en comité technique d'établissement (CTE). Une telle situation est cependant symptomatique d'un dysfonctionnement du dialogue social au sein de l'ANSM, les représentants du personnel estimant que le conseil d'administration constitue le seul lieu où ils peuvent être écoutés. Face à cette situation, la présidente et le vice-président du conseil d'administration ont décidé, en septembre 2013, de rencontrer les différentes organisations syndicales afin d'établir un état des lieux des relations sociales au sein de l'agence.
- [80] Le conseil d'administration a par ailleurs introduit, en 2013, la tenue de séminaires, dont l'objet est d'approfondir certains sujets scientifiques d'actualité⁴³. Le séminaire du 13 février 2014⁴⁴ a, par exemple, traité de l'utilisation de sels d'aluminium dans les vaccins et du traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Si ce type de séminaire est apprécié par certains membres, notamment les représentants des associations, d'autres reprochent la confusion possible avec les missions d'autres instances. Ainsi, le traitement de sujets scientifiques relève davantage du conseil scientifique, tandis que l'écoute et le dialogue avec les associations de malades que permettent ces séminaires pourraient être assurés dans les comités d'interface ou lors de la journée des associations, organisée par la direction de la communication. Par ailleurs, la dénomination même de « séminaire scientifique » ainsi que les supports de présentation qui, selon la présidente du conseil scientifique, ne représentent que des points de vue partiels ne reflétant pas l'ensemble des positions scientifiques sur les sujets traités, entretiennent une certaine confusion.
- [81] Il convient néanmoins de souligner que ces initiatives du conseil d'administration qui se situent à la marge, voire en dehors de son périmètre, sont globalement appréciées, signe qu'elles répondent à un besoin auquel il n'est pas apporté de réponse au sein des instances de l'agence qui devraient pourtant être chargées de le faire.

3.2.4 L'association du conseil scientifique aux travaux de l'agence a progressé, mais sa taille et sa composition sont trop restreintes

- [82] Le conseil scientifique dont la mission est de « *veiller à la cohérence de la stratégie scientifique de l'agence* » et de « *donner un avis sur les orientations de recherche ainsi que sur la politique de partenariat et de programmation scientifique de l'agence* » et « *d'assister le directeur général de l'agence dans l'élaboration de la procédure d'appels à projets de recherche* » (**décret n° 2012-597 du 27 avril 2012 relatif à l'ANSM**), est, de l'avis de l'ensemble des personnes rencontrées par la mission, en train de trouver sa place après une période initiale de tâtonnement.

⁴³ Deux séminaires se sont tenus, le premier le 7 novembre 2013 et le second le 13 février 2014.

⁴⁴ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-a-reuni-son-conseil-d-administration-en-seminaire-Point-d-Information>

- [83] **Au début de son installation, l'agence a pu regretter que le conseil scientifique ne s'implique pas davantage, notamment sur la question des appels à projets, tandis qu'au sein du conseil, les représentants de l'agence étaient jugés trop interventionnistes. S'agissant du reproche relatif au manque d'implication du conseil scientifique, il convient cependant de signaler que celui-ci a dû faire face à quatre départs, entre décembre 2012 et juin 2013, et que ces départs n'ont été remplacés que tardivement. Par conséquent, le conseil scientifique a évolué avec douze membres pendant dix mois⁴⁵, au lieu des quinze membres initialement prévus⁴⁶.**
- [84] **Le conseil scientifique a toutefois été en mesure de se prononcer** sur la création et l'organisation générale des commissions, comités et groupes de travail (séance du 4 juillet 2012) et sur les appels à projets prévus pour les années 2013 et 2014 (séances du 5 décembre 2012 et du 13 novembre 2013). De plus, on constate une implication croissante du conseil scientifique, qui a notamment demandé à être davantage associé aux processus de passation des conventions hors appels à projets, en étant informé des modalités d'évaluation de ces projets, voire même à leur évaluation, lorsque le montant de financement prévu dépasse 200 000€ (séance du 27 février 2013). Par ailleurs, le conseil scientifique est également associé à la relecture de certains rapports, avant leur diffusion par l'agence. Enfin, il est prévu que l'ensemble des directions métier et produits viennent présenter leur programme de travail en séance (la direction de la surveillance, la direction de l'évaluation et la direction de l'inspection se sont déjà livrées à cet exercice).
- [85] Néanmoins, l'association entre le conseil scientifique et l'agence pourrait être améliorée. La présidente du conseil scientifique regrette ainsi le faible nombre de sessions (trois au cours de l'année 2013) et souhaiterait, pour y remédier, disposer de la possibilité d'organiser des réunions moins formelles afin d'examiner les projets en cours. Par ailleurs, le conseil scientifique pourrait être consulté plus en amont sur certains sujets complexes, ou exposant fortement l'agence, comme ce fut le cas avec la question des contraceptifs oraux combinés, sujet pour lequel le conseil scientifique n'a pu exprimer ses doutes quant à la validité scientifique de certaines informations, qu'après publication de celles-ci.
- [86] Enfin, il apparaît que la taille et la composition du conseil scientifique constituent des freins à une meilleure coopération et à une association plus poussée. La composition du conseil scientifique ne permet pas aujourd'hui de couvrir l'ensemble des sujets à traiter (aucun membre n'est spécialisé dans les dispositifs médicaux et la seule personne spécialiste de la pharmaco-épidémiologie est la présidente qui estime, de part ses fonctions, ne pouvoir s'exprimer autant que les autres membres), ceci d'autant plus que certains membres sont souvent absents (pour les quatre sessions de 2013 et 2014, les membres du conseil scientifique présents n'ont jamais été plus de huit).

⁴⁵ Deux des huit membres nommés sur proposition du directeur général, Bernard Bégaud et Denis Hemon ont respectivement démissionné le 6 décembre 2012 et le 21 mai 2013. Lors de cette démission, Bernard Bégaud a invoqué la « situation de confusion actuelle entre conflits et 'liens' d'intérêt » et a cité ses fonctions dans le cadre de la présidence d'une université et dans diverses associations et fondations pour le développement de la recherche, dont certaines rattachées à cette université. Denis Hamon a avancé, pour sa part, des raisons personnelles. M. Bégaud et M. Hemon ont été remplacés par Ziad Mallat (arrêté du 11 février 2014) et par Éric Ezan (arrêté du 11 février 2014).

Deux des quatre personnalités qualifiées scientifiques nommées sur avis du ministre chargé de la recherche, Sylvio Garattini et Philippe Moulrier ont respectivement démissionné le 21 janvier 2013 et le 3 juin 2013 (à la demande de l'ANSM pour des raisons de conflits d'intérêts dans le premier cas et pour cause de participation à la création d'une société de biotechnologie dont l'activité crée un conflit d'intérêts avec la participation au conseil scientifique dans le second cas). Ces deux membres ont été remplacés par Carine Giovannangeli (arrêté du 24 septembre 2013) et Maria Emilia Monteiro (arrêté du 29 avril 2013).

⁴⁶ Initialement composé de 15 membres, en vertu du décret n° 2012-597 du 27 avril 2012, le conseil scientifique a vu sa composition réduite à 12 membres par décret n° 2013-615 du 11 juillet 2013.

4 UN MODE DE GOUVERNANCE NON PERENNE, CARACTERISE PAR DES ORIENTATIONS STRATEGIQUES TROP GENERALES ET PEU OPERATIONNELLES AINSI QU'UN SUIVI ET UN PILOTAGE INSUFFISANTS

4.1 Un mode de management qui pouvait se justifier au moment de la réorganisation, mais qui semble inadapté une fois la transition AFSSAPS/ANSM achevée

[87] Le sentiment d'urgence perpétuelle, l'absence de priorisation des objectifs ou encore le flou dans les orientations stratégiques ont été regrettés par de nombreux interlocuteurs rencontrés par la mission. Il en est de même de la faible écoute des représentants du personnel⁴⁷ concernant la gestion de l'établissement. Ce mode de management pouvait éventuellement s'expliquer lors de la création de l'ANSM, dans une période difficile où l'agence et son personnel avaient été fortement ébranlés et durant laquelle il avait été décidé de remettre à plat l'organisation dans son ensemble, tout en assurant la continuité de service, ce qui supposait une transition rapide.

[88] Après le traumatisme Mediator®, des priorités stratégiques, quoique très générales, avaient été affichées par la direction, permettant de tracer une trajectoire et ce faisant, de mobiliser et de rassurer une partie du personnel. Il était, en effet, nécessaire de montrer que l'agence n'allait pas disparaître et qu'elle entendait mettre en œuvre un programme de travail ambitieux. Néanmoins, selon les responsables interrogés, il serait temps pour l'agence de dépasser cette phase de réorganisation souvent menée en mode « *commando* » et dans des conditions « *héroïques* »⁴⁸, afin d'entrer dans une nouvelle phase inaugurant un « régime de croisière » pérenne. En effet, la pression exercée sur les personnels par ce travail dans l'urgence, comme l'absence de compréhension et de visibilité pour les agents sur les priorités de l'agence, sont non seulement porteuses de risques pour la santé physique et mentale du personnel⁴⁹, mais peuvent également constituer un possible facteur de détérioration de la qualité du travail de l'ANSM.

4.2 Les objectifs stratégiques restent très généraux et ne se traduisent pas concrètement au sein des directions

4.2.1 Depuis sa création, l'agence fonctionne sans contrat d'objectifs

[89] Le dernier contrat d'objectifs et de performance (COP) conclu entre l'agence et ses administrations de tutelle remonte à la période 2007-2010. La séquence ouverte avec « l'affaire Mediator® », de par les incertitudes qu'elle faisait peser sur les évolutions de l'agence, a freiné le travail sur la définition d'un nouveau COP. De plus, compte tenu des modifications introduites par la loi du 29 décembre 2011 et de l'importante réorganisation qui a suivi en 2012, il n'était pas possible de reconduire le COP précédent.

⁴⁷ Ce manque d'écoute, dénoncé par les deux syndicats rencontrés par la mission (SPAPS et CGT) mais qui fait également partie des constats de la note rédigée par la présidente et le vice-président du CA après leur rencontre avec quatre organisations syndicales, se traduit, par exemple, par la présentation par la direction générale lors du CTE de février 2013 de propositions absolument identiques à celles qui avaient été rejetées à l'unanimité par les organisations syndicales lors du CTE de janvier 2013.

⁴⁸ Ces expressions ont été citées à plusieurs reprises au cours des entretiens menés par la mission.

⁴⁹ Ainsi lors du CHSCT du 4 avril 2013, le médecin de prévention évoque un grand nombre de visites occasionnelles, qu'elle attribue à de la souffrance au travail et remarque que de très nombreux agents sont fatigués, demandant à l'agence de tenir compte de cette situation dans les mois à venir. Lors du CHSCT du 10 octobre 2013, le médecin de prévention signale que les agents « *se plaignent de leur charge de travail, de leur charge mentale et du fait que leur poste ne leur correspond pas* ». Les entretiens menés par la mission ne peuvent que confirmer ces commentaires. Les personnes rencontrées sont apparues, dans de nombreux cas, épuisées et les managers ont évoqué spontanément plusieurs cas de « *burn out* » dans leurs services. La filière des évaluateurs coordonateurs de projet (ECP) apparaît à ce titre particulièrement exposée.

[90] Aujourd'hui, l'ANSM fonctionne toujours sans COP ce qui, de l'avis des directions de tutelle comme de la direction générale de l'agence, pose problème, notamment pour identifier les priorités de travail et permettre un dialogue plus formalisé et structuré entre l'agence et ses tutelles. Actuellement, l'agence établit seulement un programme de travail dans lequel sont affirmées les priorités stratégiques, discutées lors des réunions préparatoires au conseil d'administration et approuvées en conseil d'administration. Elle communique aux autorités de tutelle deux indicateurs (les délais de traitement des AMM au niveau national et au niveau européen), afin d'alimenter le programme annuel de performance du programme 204, qui ne reflètent que très partiellement les priorités stratégiques de son programme de travail.

4.2.2 Les objectifs et priorités stratégiques sont seulement évoqués au niveau du programme de travail sous une forme très générale et sans déclinaison opérationnelle

[91] Le programme de travail de l'ANSM identifie pour l'année 2014, les cinq axes stratégiques suivants :

- favoriser un accès rapide à l'innovation et à l'ensemble des produits de santé ;
- garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie ;
- informer et communiquer de façon transparente sur les décisions et leur processus d'élaboration ;
- renforcer la stratégie et l'engagement de l'ANSM à l'échelle internationale ;
- consolider la nouvelle agence.

[92] Pour l'année 2014, ces axes stratégiques sont déclinés en sous-activités. Or, si pour certaines d'entre elles, notamment celles liées à l'axe « favoriser un accès rapide à l'innovation et à l'ensemble des produits de santé », des objectifs quantitatifs sont indiqués, d'autres comme celles relevant de l'axe « garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie » restent beaucoup plus floues et ne comportent pas d'objectifs chiffrés⁵⁰.

[93] De plus, lorsque des objectifs chiffrés existent au niveau du programme de travail, ils ne se traduisent pas en priorités opérationnelles et chiffrables au sein des directions. En effet, les objectifs annuels des directeurs de l'agence sont très rarement associés à des données quantitatives⁵¹. Ce lien très ténu, voire l'absence de cohérence⁵², entre objectifs stratégiques et priorités de travail fixées aux directeurs limite donc fortement la portée opérationnelle des axes stratégiques énoncés au programme de travail.

⁵⁰ Il est, par exemple, indiqué que l'axe stratégique « garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie » se traduira par la « poursuite » du programme de réévaluation du bénéfice/risque et du programme d'études indépendantes de pharmaco-épidémiologie, sans qu'il ne soit possible de savoir en quoi consistera cette « poursuite » sur le plan quantitatif (nombre de substances réévaluées, objectif minimal d'études de pharmaco-épidémiologie pour l'année 2014). Dans une note du 6 décembre 2013 portant sur le projet de programme de travail 2014 de l'ANSM, la DGS a d'ailleurs demandé à l'agence de s'engager « sur des objectifs chiffrés pour 2014 concernant notamment le programme de réévaluation du bénéfice/risque des AMM anciennes, le renforcement de la pharmacovigilance européenne et la surveillance de l'évolution de la consommation des médicaments ».

⁵¹ Ainsi un directeur produits se voit assigner un objectif de « poursuite et d'amplification du programme de réévaluation B/R », tandis qu'un autre directeur a pour objectif de « poursuivre la résorption des stocks » sans aucun objectif chiffré dans les deux cas. Plus généralement, la lecture des objectifs annuels des directeurs produits et des directeurs de l'évaluation et de la surveillance fait apparaître que seules les instructions de dossiers d'ATU ou de RTU sont associées des objectifs chiffrés.

⁵² Alors que le programme de travail 2014 prévoit pour les AMM centralisées, « d'augmenter le nombre de désignations de rapporteurship en obtenant 1 ou 2 dossiers par mois », aucun directeur produit ne se voit assigner un objectif annuel de dossiers d'AMM centralisées sur lesquels il devra être rapporteur. S'agissant de l'activité de l'agence au sein du PRAC, une divergence apparaît entre le programme de travail 2014 qui annonce « une implication croissante au sein du PRAC » et un des objectifs du directeur de la surveillance à qui il est demandé de « maintenir l'engagement de la France au sein du PRAC ».

- [94] Compte tenu du grand nombre de sous-activités prioritaires inscrites dans le programme de travail, de leur absence de hiérarchisation, et de la difficulté à les traduire en objectifs précis au sein des directions, les agents, notamment dans les directions produits, éprouvent des difficultés à identifier les orientations stratégiques de l'agence et ne peuvent distinguer, parmi leurs nombreuses activités, celles qui sont les plus prioritaires. Cette situation les soumet à une charge de travail extrêmement lourde et à une forte tension psychologique.

4.3 Un pilotage insuffisant de l'activité

4.3.1 Un pilotage qui consiste essentiellement en une simple remontée d'indicateurs d'activités génériques et trop quantitatifs

- [95] Comme le montre le tableau ci-dessous, les directions qui ne se voient pas fixer des objectifs précis, alimentent des indicateurs génériques et simplement quantitatifs :

Tableau 3 : Indicateurs remontés mensuellement à la direction générale

Axes stratégiques	Indicateurs
Favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients	Nombre d'essais cliniques autorisés
	Nombre d'ATU de cohorte
	Nombre d'ATU nominatives
	Nombre d'AMM autorisées (nouvelles demandes)
	Nombre de modifications d'AMM
	Nombre de procédures centralisées pour lesquelles la France est rapporteur ou co-rapporteur
	Nombre de libération de lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang
Garantir la sécurité des produits de santé	Nombre de déclarations des cas d'effets indésirables en pharmacovigilance
	Nombre de déclarations des cas d'effets indésirables en matériovigilance
	Nombre de déclarations des cas d'effets indésirables en hémovigilance
	Nombre de signalement reçus en cosmétovigilance, réactovigilance et biovigilance
	Nombre de ruptures de stocks et nombre de retraits suite à un défaut qualité
	Nombre de dossiers de publicité à destination des professionnels reçus/traités
	Nombre de dossiers de publicité à destination du grand public reçus/traités
	Nombre d'inspections réalisées et nombre d'inspections inopinées
	Nombre de bulletins d'analyse
Informers de façon transparente sur les décisions	Nombre d'avis rendus par le service de déontologie
	Nombre de réunions des commissions consultatives et nombre de dossiers soumis dans ces commissions
	Nombre de consultations du site internet, nombre d'abonnés à la liste de diffusion et nombre de points d'information diffusés
Renforcer la stratégie et l'engagement de l'agence à	Nombre de jours de mission à Londres, Strasbourg et Bruxelles

l'international		
Consolider la nouvelle agence	Activité juridique et réglementaire	Nombre de réponses aux requêtes et mémoires
		Nombre d'échanges avec les ministères sur les projets de textes en cours
		Nombre de conseils et de notifications réglementaires
		Nombre d'autorisations ou de déclarations "import/export/qualification" délivrées
	Ressources humaines	ETPT
		Turn over
		Nombre de jours de formation
	Données budgétaires	Exécution de l'enveloppe de fonctionnement
		Exécution de l'enveloppe de personnel

Source : ANSM, traitement mission IGAS

- [96] Ainsi, pour l'axe stratégique « Garantir la sécurité des produits de santé », les indicateurs portent sur le nombre d'évènements indésirables reçus par l'agence, item sur lequel l'agence n'a qu'une influence limitée, puisqu'elle n'est que destinataire des évènements indésirables. *A contrario*, aucun indicateur n'est rattaché au nombre de réévaluations bénéfice/risque effectuées par l'agence.
- [97] Concernant l'axe « Informer de façon transparente sur les décisions », le nombre de points d'information diffusés par l'agence et le nombre d'abonnés à la liste de diffusion font partie des indicateurs communiqués à la direction générale, mais l'impact de la communication externe de l'agence n'est pas mesuré, ce qui ne permet pas de disposer d'une appréciation quant à l'efficacité des actions de communication de l'agence.
- [98] Concernant l'axe « Renforcer la stratégie et l'engagement de l'agence à l'échelle internationale », le seul indicateur demandé par la direction générale est celui du nombre de jours de mission à Londres, à Strasbourg et à Bruxelles. Un tel indicateur de gestion ne renseigne nullement sur la qualité et l'efficacité de la participation de l'agence au niveau international.
- [99] Par ailleurs, il convient de noter que les directions ne disposent aujourd'hui d'aucun retour de la direction générale sur ces indicateurs. Il leur est seulement demandé de les alimenter et de les transmettre à la direction de l'administration et des finances, cette dernière étant chargée de leur consolidation, avant envoi à la direction générale.
- [100] Si ces indicateurs d'activité mis en place peu après la « bascule », en 2013, devaient permettre de s'assurer que l'agence continuait d'assurer ses missions, ils ne peuvent servir, 18 mois après, d'indicateurs de pilotage stratégique ou d'outils de contrôle de gestion.

4.3.2 Les fonctions support fournissent un apport limité au pilotage de l'agence

- [101] L'état sinistré des systèmes d'information de l'agence⁵³ limite significativement la mise en place d'outils de pilotage automatisés. De même, en l'absence de comptabilité analytique, il est difficile d'assurer un pilotage fin des activités et de procéder à d'éventuels réajustements des objectifs et des moyens.
- [102] Ainsi, les redéploiements de personnel ou l'appui apporté par une direction à une autre pour faire face à la charge de travail donnent lieu à de nombreux échanges, sans qu'il ne soit toujours possible de fonder l'analyse des besoins et la réallocation des moyens sur des éléments objectifs. Autre illustration des difficultés causées par l'absence de comptabilité analytique, la direction de l'administration et des finances, est ponctuellement chargée d'établir des analyses de coûts *a posteriori* de certains événements, comme ce fut le cas lors de la « crise des pilules »⁵⁴. Au-delà de la surconsommation de ressources que de telles analyses peuvent susciter, les délais qu'elles induisent pèsent sur l'efficacité du pilotage. L'absence de comptabilité analytique est d'autant plus préjudiciable que l'ANSM s'est dotée d'une organisation matricielle qui, par nature, implique que des agents appartenant aux directions métier sont amenés à travailler sur des dossiers ne relevant pas de leur direction d'appartenance. Or, l'agence ne parvient pas à mesurer le temps consacré par ces agents à de telles tâches.
- [103] La difficulté actuelle des fonctions supports à fournir à la direction générale les moyens d'un pilotage fin de l'activité ne se limite pas à la question des systèmes d'informations ou à celle de la comptabilité analytique. D'autres activités normalement dévolues à des directions supports ne sont pas assurées que par le recours à de la sous-traitance. Ainsi :
- la direction des ressources humaines ne semble pas être en mesure de mettre en place un baromètre social ni de procéder à une gestion prévisionnelle de l'emploi et des compétences. Il est par conséquent prévu de faire appel aux services d'un prestataire externe pour doter l'agence de tels outils ;
 - au sein de la direction de la qualité, des flux et des référentiels, la cartographie des risques et des processus se fera, de même, à travers la passation de marchés ;
 - certaines directions produits estiment, pour leur part, nécessaire de disposer d'un budget pour bénéficier de l'appui d'un prestataire extérieur pour diagnostiquer leurs processus, rédiger leurs procédures de travail et définir des indicateurs d'activités plus pertinents que ceux qu'elles utilisent actuellement.
- [104] Dans l'état actuel de ses investigations, la mission n'a pas pu identifier clairement les raisons de cette externalisation. Il pourrait s'agir d'un manque de confiance ou d'une sous estimation des capacités des équipes en place, d'un manque de disponibilité lié à une charge déjà conséquente de travail, ou bien encore d'une insuffisance des compétences disponibles.

⁵³ Pour plus de détails, se référer à l'annexe VI « Systèmes d'information de l'ANSM » du présent rapport.

⁵⁴ En février 2013, l'ANSM a initié une demande d'arbitrage auprès du PRAC afin que les contraceptifs oraux combinés (COC) de 3^{ème} et de 4^{ème} générations ne soient plus prescrits qu'en deuxième intention. En septembre 2012, la ministre des Affaires sociales et de la santé avait annoncé le déremboursement de ces produits à partir de septembre 2013, déremboursement finalement avancé au mois de mars 2013. En octobre 2013, le PRAC a finalement décidé de ne pas suivre la position française consistant à réserver la prescription de ces COC en seconde intention.

5 LA RELATION AVEC LES TUTELLES ET LA COMPLEXITE DE L'ENVIRONNEMENT DE L'ANSM NE FACILITENT PAS LE PILOTAGE ET LA GOUVERNANCE

5.1 Un champ d'activité très large et très hétérogène qui limite la mise en place d'un pilotage rationnel

- [105] L'étendue des missions de l'ANSM constitue une source de complexité importante en matière de gestion, d'organisation et de pilotage. En effet, le spectre de produits très large couvert par l'agence entraîne une multiplication des compétences nécessaires, et ceci d'autant plus qu'au sein même d'une famille de produits, les sous-familles imposent un degré important de spécialisation. C'est le cas par exemple des vaccins et des thérapies innovantes, des médicaments, des dispositifs médicaux de diagnostics et de plateaux techniques ou encore des dispositifs médicaux.
- [106] De plus, l'agence ne contrôle pas une grande part des flux d'entrée qui constituent sa charge de travail, à l'image des variations d'AMM ou des effets indésirables (médicaments et dispositifs médicaux). Une telle situation rend donc difficile la planification de la charge de travail pour faire face aux fluctuations. Elle pourrait même exposer l'ANSM à un éventuel manque de moyens, sachant que son budget n'est désormais plus corrélé à son niveau d'activité (auparavant le budget de l'agence était en partie déterminé par les droits et redevances versés par les industriels des produits de santé, ce qui n'est plus le cas aujourd'hui).
- [107] Enfin, l'ANSM exerce des activités dont l'objet ne correspond que partiellement à ses missions, le plus souvent assurées à titre gratuit, et qui pourraient être effectuées par d'autres organismes. C'est, par exemple, le cas de la délivrance des certificats de libre vente (CLV) qui, pour les médicaments bénéficiant d'une AMM en France ainsi que pour les dispositifs médicaux, ne figure pas dans les missions confiées à l'ANSM dans le code de santé publique et qui s'apparente davantage à du soutien à l'activité économique qu'à une mission de sécurité sanitaire⁵⁵. À ce propos, les interlocuteurs de la mission ont évoqué un travail consistant en « *un coup de tampon administratif* » pour décrire cette activité. Le contrôle des spécifications techniques des dispositifs médicaux remboursés relève, pour sa part, davantage du contrôle des dépenses d'assurance maladie que de préoccupations de sécurité sanitaire. Enfin, s'agissant du contrôle des cosmétiques, l'administration douanière a le choix de faire appel au service commun des laboratoires (SCL, qui dépend de la DGCCRF et de la DGDDI) ou à l'ANSM⁵⁶. Or, la prestation de l'ANSM n'étant pas facturée, contrairement à celle du SCL, l'appel à l'ANSM est souvent privilégié sans autre justification. Aux dires des interlocuteurs de la mission, au sein de la DGCCRF comme de l'ANSM, la situation serait cependant en train de s'améliorer sur ce point⁵⁷.
- [108] Ce caractère non maîtrisable de la charge de travail limite les possibilités d'une allocation optimale des ressources, tandis que les multiples compétences ainsi que le niveau de qualification qu'elles requièrent ne permettent que peu de redéploiements et de lissage de la charge de travail entre directions. Par ailleurs, l'organisation matricielle retenue, avec ses nombreuses directions produits, peut également contribuer à limiter la mutualisation des moyens.

⁵⁵ Comme le rappelle la note du 27 mars 2014, disponible en pièce jointe n°3, seule l'exportation de médicaments sans AMM vers des pays tiers de l'UE est soumise à un régime de déclaration préalable par le code de la santé publique. Cette même note rappelle que « *Au total, l'ANSM a traité en 2013, à des fins exclusivement commerciales, plus de 13 000 demandes alors que cette activité n'a aucun lien avec sa mission régulatrice en matière de sécurité sanitaire* ».

⁵⁶ L'ANSM comme la DGCCRF ont indiqué à ce sujet que l'administration douanière avait tendance à solliciter prioritairement l'agence, dont les prestations sont exercées à titre gratuit, et non le SCL dont les prestations sont facturées. Si selon le directeur des contrôles de l'agence, la nouvelle doctrine consiste à vérifier que le SCL peut assurer la demande lorsque les douanes contactent en directement l'ANSM et à renvoyer, le cas échéant, les douanes vers le SCL, ce point n'apparaît pas clairement dans la nouvelle convention liant la DGCCRF et l'ANSM, qui est en cours d'écriture.

⁵⁷ Désormais, pour toute sollicitation directe de l'administration douanière, l'ANSM vérifie que le SCL peut répondre à cette demande. Dans le cas où le SCL peut effectivement assurer la prestation, l'ANSM renvoie l'administration douanière vers le SCL.

5.2 Si des progrès dans la capacité de l'ANSM à coopérer avec ses interlocuteurs doivent être notés, le nombre élevé de ces derniers engendre des coûts de coordination

5.2.1 Des avancées dans la capacité à coopérer et à faire preuve de transparence vis-à-vis de l'extérieur, mais des progrès restant à accomplir avec les CRPV notamment

- [109] Plusieurs interlocuteurs de l'ANSM ont signalé les progrès effectués par l'agence en matière d'ouverture et de coopération, des progrès jugés d'autant plus nécessaires compte tenu du peu d'ouverture dont faisait preuve l'AFSSAPS dans certains domaines.
- [110] Ainsi, la CNAMTS souligne un partenariat réel et des échanges de qualité en matière d'études de pharmaco-épidémiologie, avec le pôle de pharmaco-épidémiologie de l'ANSM. De même, la HAS reconnaît les bonnes conditions de la coopération, lors de l'identification des dispositifs médicaux devant faire l'objet d'une surveillance renforcée⁵⁸. La revue *Prescrire* a, pour sa part, constaté des progrès en matière de réactivité de l'agence à l'égard de ses demandes d'informations et de données portant sur des produits, ainsi qu'une plus grande transparence des décisions de l'agence. Enfin, les représentants des associations d'usagers du système de santé membres du conseil d'administration se montrent satisfaits du degré d'écoute et d'information dont ils bénéficient.
- [111] Il subsiste toutefois des marges de progrès concernant la coopération de l'agence avec les acteurs extérieurs.
- [112] La CNAMTS, tout d'abord, estime parfois difficile d'obtenir des réponses et des prises de décision de l'agence, citant en exemple l'épisode Soriatane®. En effet, à la demande de l'ANSM, la CNAMTS avait conduit une étude sur ce produit, étude qui révélait des conditions d'utilisation jugées inquiétantes, compte tenu du risque tératogène de ce produit. Un premier courrier d'alerte envoyé par la CNAMTS, le 4 avril 2013, est resté sans réponse. Il en a été de même d'un second courrier, le 1^{er} août 2013. Ce n'est finalement que plusieurs mois après, le 26 février 2014, que l'ANSM a procédé à une restriction de la prescription initiale aux dermatologues, ainsi qu'à un rappel des règles du bon usage de ce produit.
- [113] Par ailleurs, et ceci est plus problématique compte tenu de l'importance pour la sécurité sanitaire de ce sujet et du rôle de coordination que l'ANSM est chargée d'assurer, les relations avec les CRPV sont parfois difficiles. Ces derniers regrettent le manque de dialogue avec l'ANSM, ainsi que les difficultés pour identifier les bons interlocuteurs dans la nouvelle structure. La qualité de la pharmacovigilance au sein de l'ANSM est également sévèrement critiquée par certains responsables de CRPV. S'il convient de nuancer ces critiques qui ne sont pas toujours étayées, elles sont cependant révélatrices du mauvais climat qui règne entre l'ANSM et les CRPV, ces derniers reprochant de plus à l'agence de ne pas exercer sa mission de coordination.

⁵⁸ Il s'agit des cinq familles de dispositifs médicaux (DM) considérées à risque pour lesquelles la surveillance exercée par l'ANSM est renforcée. L'identification de ces cinq familles de DM a été effectuée en coopération avec la HAS. Des informations plus détaillées concernant ce programme de surveillance renforcée sont disponibles dans l'annexe III « Sécurisation des produits de santé après leur mise sur le marché » du présent rapport.

5.2.2 La multiplicité des interlocuteurs avec lesquels l'agence doit travailler et la complexité de certains circuits entraînent d'inévitables coûts de coordination

[114] Le grand nombre de produits traités et les différents niveaux de circuits (régional, national, supranational) ainsi que leur complexité, engendrent des coûts de coordination importants pour l'agence.

5.2.2.1 Des interlocuteurs multiples avec lesquels le partage des compétences n'est pas toujours parfaitement clarifié

[115] Pour mener à bien ses missions, l'ANSM est conduite à coopérer avec de nombreux acteurs avec lesquels, dans certains cas, le partage des compétences et le séquençage des interventions ne sont pas toujours parfaitement clarifiés.

Tableau 4 : Récapitulatif des entités avec lesquelles l'ANSM est conduite à se coordonner pour assurer ses missions

Domaine	Interlocuteur	Activités impliquant des échanges ou des interactions avec l'ANSM
Médicaments	HAS	Transmission par l'ANSM de fiches navettes relatives aux produits devant être examinés en commission de la transparence (CT). Prise en compte éventuelle des avis de la CT dans le cadre de la surveillance du médicament effectuée par l'ANSM.
	CNAMTS	Traitement par l'ANSM des données du SNIIRAM pour réaliser des études épidémiologiques. Commande d'études épidémiologiques à la CNAMTS. Réalisation d'études épidémiologiques conjointes.
	CRPV	Pilotage du CTPV, animation du réseau des CRPV, demande d'investigations aux CRPV, participation de certains CRPV au programme de réévaluation du bénéfice/risque des anciennes AMM.
	HCSP	Le comité technique des vaccinations du HCSP est chargé d'élaborer la stratégie vaccinale et de proposer des adaptations en matière de recommandations et d'obligations vaccinale.
	CNOP	Gestion et prévention des ruptures de stocks. Rappel de lots.
	CNOM	Transmission par l'ANSM des RTU, des informations de sécurité sanitaire et des messages sur le bon usage des produits de santé.
	Professionnels de santé	Diffusion de messages aux professionnels

		de santé (points d'informations, courriers d'information et mises en garde).
	Instances européennes (CHMP, CMDh, PRAC)	Demandes d'AMM (procédure centralisée, de reconnaissance mutuelle et décentralisée). Réévaluation du bénéfice/risque des substances bénéficiant d'une AMM européenne (PRAC).
Produits sanguins	EFS	L'ANSM inspecte l'EFS. Echange d'informations dans le cadre de l'activité d'hémovigilance dont l'ANSM est la responsable.
Produits biologiques	ABM	Octroi d'AMM par l'ANSM. Biovigilance.
Dispositifs médicaux	HAS	Prise en compte des avis de la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS).
	CNAMTS	Etudes épidémiologiques
	Groupes européens	Participation à différents groupes de travail qui ont notamment pour but d'harmoniser les pratiques via la rédaction de guides de bonne pratiques ⁵⁹ .
Cosmétiques	DGCCRF	L'ANSM et la DGCCRF constituant les deux autorités compétentes en matière de produits cosmétiques, ces deux entités sont amenées à coopérer à de nombreuses reprises (échange d'informations, conduite d'inspections communes, réalisation de contrôles en laboratoires).

Source : mission IGAS

- [116] Comme le montre le tableau ci-dessus, la coopération est parfois rendue complexe, du fait d'un enchevêtrement des compétences rendant difficile la coordination et la détermination du rôle et des missions de chaque entité. Ceci est plus particulièrement vrai dans les cas suivants :

⁵⁹ L'ANSM siège dans plusieurs groupes de travail :

les groupes de travail de la Commission européenne constitués du Medical devices expert group (MDEG) et de ses groupes techniques (Borderline, Vigilance, Clinical investigation and evaluation, IVD_Technical group, New emerging technologies) ;

Les groupes de travail des autorités compétentes constitué du CAMD (Competent authorities for medical devices) et ses sous-groupes (Notified bodies operation group, compliance and enforcement group).

➤ ANSM et HAS :

[117] Le partage des compétences entre l'ANSM et la HAS reste complexe à mettre en œuvre. Ainsi, la réévaluation du service médical rendu (SMR) d'un médicament n'est pas sans lien avec la réévaluation du bénéfice/risque menée par l'agence. De même, la détermination des conditions de prescription constitue, pour reprendre les mots d'un représentant de la HAS rencontré par la mission, « *un domaine de collision entre la HAS et l'ANSM* ». Or, il n'existe pas aujourd'hui de processus formalisé pour déterminer précisément les informations à échanger ainsi que les modalités de coordination entre ces deux entités, si bien que la qualité de ces échanges, notamment en ce qui concerne l'activité de pharmacovigilance de l'agence et la commission de la transparence de la HAS est très inégale⁶⁰ ;

➤ ANSM et ABM :

[118] Les produits issus du corps humain, la répartition des compétences entre l'ANSM et l'Agence de biomédecine (ABM) reste floue du fait des multiples croisements qui existent en biovigilance (l'ABM réceptionne une partie des signaux mais l'ANSM est responsable de la biovigilance) comme sur des produits pour lesquels l'ANSM octroie l'AMM après avis de l'ABM, ce qui peut conduire, dans certains cas, à des situations pour le moins délicates, nécessitant de multiples échanges ainsi que l'implication de la DGS comme ce fut le cas pour le produit Endocell®⁶¹.

➤ ANSM et DGCCRF :

[119] Concernant les produits cosmétiques, la coopération entre la DGCCRF et l'agence a pu notamment poser problème en matière de contrôles, l'ANSM estimant par exemple que le recours à ses laboratoires était trop systématique. Si l'actuel protocole de coopération liant l'ANSM et la DGCCRF⁶² est en cours de modification, le projet de protocole apporte peu de précisions concernant ce dernier point.

5.2.2.2 L'échelon européen, dont la montée en puissance semble sous-estimée par l'ANSM, ajoute un niveau de complexité supplémentaire

[120] Le niveau européen introduit une complexité supplémentaire, aussi bien dans le domaine du médicament que dans celui des DM.

⁶⁰ La rédaction d'une convention permettant de préciser ces échanges a bien été initiée, mais l'ANSM a préféré suspendre temporairement les discussions dans l'attente de la nomination du nouveau directeur général pour laisser à ce dernier le choix de décider de l'opportunité de placer ces discussions dans le cadre plus général de la coordination de l'ensemble des agences, initié par la DGS.

⁶¹ Au cours de l'année 2012, l'ANSM a dû statuer sur le renouvellement de l'AMM du produit Endocell® qui est destiné à la culture prolongée d'embryons en vue de leur utilisation en assistance médicale à la procréation (AMP) et qui appartient à la catégorie des produits thérapeutiques annexes (PTA). En l'absence de remontées de biovigilance sur ce produit, l'ANSM se prononçait pour un renouvellement de l'AMM tandis que l'ABM émettait, pour sa part, un avis réservé et refusait l'inscription d'Endocell® sur la liste des procédés biologiques utilisés en AMP, aboutissant à une situation pour le moins baroque où l'ANSM autorisait un produit qui pouvait être exporté pour être utilisé en AMP dans d'autres pays mais qui n'était pas reconnu par l'agence qui couvre le champ de l'AMP en France, en l'occurrence l'ABM. Une telle situation a non seulement conduit à de multiples échanges en interne à l'ANSM mais aussi entre l'ANSM et l'ABM puis entre l'ANSM et la DGS.

⁶² Ce protocole, datant de 2006, porte notamment sur les modalités d'échanges d'informations entre la DGCCRF et l'agence, la programmation concertée des inspections et des contrôles et la sous-traitance à la directions des contrôles de l'agence par la DGCCRF, d'analyses et d'essais en laboratoires.

- [121] Concernant le médicament, toute décision de réévaluation du bénéfice/risque d'un produit ayant obtenu une AMM sous procédure centralisée ou bien sous procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle entraîne un passage devant le PRAC (*Pharmacovigilance risk assessment committee*), qui émettra un avis, la décision finale revenant à la Commission européenne. Compte tenu de la proportion croissante de médicaments disposant d'une AMM qui n'est pas exclusivement nationale, les passages devant le PRAC sont donc amenés à se multiplier. Or, le formalisme imposé par cet échelon européen, ainsi que son mode de fonctionnement particulier (les décisions au PRAC se prennent à la majorité, ce qui nécessite outre la nécessaire excellence technique du dossier présenté, des capacités certaines d'influence⁶³), sont loin d'être négligeables et nécessitent l'élaboration d'une véritable stratégie européenne de la part de l'agence.
- [122] Concernant les DM, si ces derniers ne font pas partie des produits couverts par l'Agence européenne du médicament (EMA), les échanges et les travaux tendant à une meilleure harmonisation des pratiques au sein de plusieurs groupes de travail⁶⁴ n'en sont pas moins nombreux et chronophages.
- [123] Or, plusieurs éléments conduisent à penser que l'agence a sous-estimé la complexité induite par cet échelon européen ou bien qu'elle n'a pas été en mesure de se doter des moyens permettant de faire face à cette complexité.
- [124] Sur le plan des moyens humains tout d'abord, une comparaison à périmètre équivalent entre l'ancienne mission internationale et des relations européennes (MIRE) et l'actuel pôle coordination Europe et international de la direction de la stratégie et des affaires internationales, montre que les effectifs n'ont été augmentés, hors fonctions administratives, que de 1 ETP, passant de 3 à 4 ETP. Malgré la création d'une direction de la stratégie et des affaires internationales, les effectifs traitant spécifiquement de l'élaboration de la stratégie européenne et internationale n'ont donc que peu évolués.
- [125] En matière de doctrine ensuite, il n'a pas été défini de ligne claire concernant les dossiers « France destinataire » pour lesquels l'ANSM n'est, ni rapporteur, ni co-rapporteur, alors que leur nombre est appelé à croître. Dans ces conditions, ce sont les évaluateurs qui doivent décider du degré d'attention à porter à ces dossiers, sachant qu'une partie de l'encadrement de l'ANSM estime déjà trop élevé le temps consacré à la revue de ces dossiers au regard de la plus-value de telles analyses et des pratiques d'autres agences, en particulier de l'agence britannique, le MHRA⁶⁵.
- [126] Enfin, certaines demandes d'arbitrage récentes initiées par l'agence auprès du PRAC, comme celles portant sur les contraceptifs oraux combinés (COC) de 3^{ème} et de 4^{ème} générations ou sur Diane 35® et ses génériques, montrent des faiblesses dans l'appréhension des enjeux européens⁶⁶.

⁶³ Des informations plus détaillées concernant les contraintes qu'implique un passage devant le PRAC sont fournies dans l'annexe III « Sécurisation des produits de santé après leur mise sur le marché » du présent rapport.

⁶⁴ Concernant les DM, l'ANSM siège dans plusieurs groupes de travail :

- les groupes de travail de la Commission européenne constitués du Medical devices expert group (MDEG) et de ses groupes techniques (Borderline, Vigilance, Clinical investigation and evaluation, IVD_Technical group, New emerging technologies) ;

- les groupes de travail des autorités compétentes constitué du CAMD (Competent authorities for medical devices) et ses sous-groupes (Notified bodies operation group, compliance and enforcement group).

⁶⁵ Il a été indiqué à plusieurs reprises à la mission que les évaluateurs du MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) ne revoyaient pas de tels dossiers, sans que la mission n'ait été en mesure de vérifier cette affirmation.

⁶⁶ Des éléments plus détaillés sur ces demandes d'arbitrage sont disponibles en partie 2.3 de l'annexe III « Sécurisation des produits de santé après leur mise sur le marché » du présent rapport.

5.3 La pression médiatique croissante contraint l'agence dans ses choix et dans sa communication et pèse sur le travail des agents

- [127] La médiatisation grandissante des questions de sécurité sanitaire, et plus particulièrement des sujets portant sur les risques liés aux médicaments, constitue une autre source de difficultés pour l'agence.
- [128] Cette médiatisation pèse sur les décisions de l'agence allant même jusqu'à interférer avec d'autres considérations plus scientifiques. Ainsi, plusieurs des interlocuteurs extérieurs à l'agence rencontrés par la mission ont reproché à celle-ci de ne pas savoir résister à la pression médiatique, illustrant leurs propos à travers la décision de demander une réévaluation du bénéfice/risque des contraceptifs oraux de 3^{ème} et de 4^{ème} générations, où selon les témoignages recueillis auprès de l'agence, la pression médiatique a été doublée d'une attente du ministère, quand bien même des doutes quant à l'opportunité d'une demande d'arbitrage existaient au sein de l'ANSM.
- [129] L'exposition médiatique influe aussi négativement sur le travail quotidien des agents de l'ANSM. En effet, les changements de priorité induits par l'actualité engendrent une désorganisation du travail dans un climat devenu anxiogène à la suite d'affaires comme Mediator® ou PIP®, conduisant les évaluateurs, selon les dires de certains directeurs, à faire preuve de « *sur-qualité* » lors du traitement des dossiers, de peur de se voir accusés d'avoir « *raté quelque chose* ». Sur ce dernier point, les effets potentiels du procès Mediator®, attendu en 2015, ne devront pas être perdus de vue.

5.4 Un dialogue compliqué et insuffisamment formalisé avec les administrations de tutelle, qui se traduit par une méfiance réciproque

- [130] Comme précisé auparavant, l'agence fonctionne depuis sa création sans contrat d'objectifs et de performance (COP), ce qui nuit à l'établissement d'un dialogue sur des bases objectives entre l'ANSM et ses administrations de tutelle. Néanmoins, l'absence d'un COP ne permet pas, à elle seule, d'expliquer les relations compliquées qu'entretient l'agence avec ses tutelles.

5.4.1 Les tutelles estiment que l'agence fait preuve d'une transparence et d'une coopération insuffisantes

- [131] Les reproches des tutelles portent principalement sur les difficultés qu'elles éprouvent pour disposer d'informations précises de la part de l'agence.
- [132] Ainsi la direction générale de la santé (DGS) rappelle qu'elle n'a jamais pu obtenir de quantification précise du nombre d'ETP affectés à chaque grande mission de l'agence. Par ailleurs, s'agissant des demandes d'informations que la DGS peut être amenée à adresser à l'ANSM, les échanges ont longtemps été qualifiés de « *peu fluides* » par la DGS, l'ANSM estimant notamment que l'on empiétait sur ses prérogatives⁶⁷. La DGS observe toutefois certaines améliorations depuis la mise en place, en mai 2013, d'audioconférences mensuelles destinées à traiter des « *sujets scientifiques d'intérêt* ».

⁶⁷ Ce fut le cas notamment quand la direction générale de la santé (DGS) a demandé à l'automne 2012 des éléments relatifs aux essais cliniques. Il est par ailleurs indiqué dans le compte-rendu d'une réunion bilatérale ANSM/DGS du 20 juin 2013 que « *L'ANSM s'interroge sur les saisines relatives à ses décisions et souhaite que soient mieux respectées les frontières de champ de compétence au regard de ses responsabilités* ».

- [133] La direction générale de l'offre de soins (DGOS) reproche, pour sa part, à l'ANSM de ne pas être prévenue assez en amont de futures décisions de police sanitaire pouvant avoir un impact sur le fonctionnement de l'hôpital, citant l'exemple du classement en réserve hospitalière des spécialités à base de fer pour injection intraveineuse. Sur ce point, il est toutefois permis de se demander si ce n'est pas au moins autant un problème de coordination entre la DGS et la DGOS, qu'un manque de communication de l'agence, qui serait à mettre en cause.
- [134] Enfin, s'agissant de la direction du budget (DB), celle-ci estime que les documents présentés par l'ANSM manquent de précision par rapport à leurs équivalents fournis par d'autres agences comme l'ABM. Cela se traduit, par exemple, par une incapacité de l'agence à avancer des éléments précis concernant l'évolution de son activité. Il en résulte un manque de confiance global de la DB à l'égard de l'ANSM⁶⁸, la DB estimant de plus que l'agence invoque trop souvent l'argument de la nécessaire phase de stabilisation post-bascule pour remettre à plus tard la « *nécessaire optimisation de son fonctionnement* ».
- [135] Une telle situation pèse sur la qualité du dialogue avec entre l'agence et ses tutelles, la DGS estimant, par exemple, que les discussions budgétaires sont bien plus conflictuelles et difficiles qu'avec les autres agences dont elle assure la tutelle.

5.4.2 L'ANSM déplore pour sa part les multiples saisines de la DGS ainsi que certains arbitrages défavorables qui ont durablement marqué les relations avec les administrations de tutelle

- [136] La direction de l'ANSM estime, quant à elle, que les saisines de la DGS ou du cabinet désorganisent le travail de ses agents, du fait de leur nombre élevé, de leur absence de hiérarchisation et du « *caractère d'urgence qu'elles revêtent fréquemment* ». Si l'on s'en tient à l'évolution quantitative de ces saisines, la situation s'améliore plutôt, puisque le nombre de saisines de la DGS est passé de 34 dont 10 urgentes à 15 dont 5 urgentes entre 2012 et 2013. Néanmoins, le nombre de saisines enregistrées dans l'outil commun DGS à partir desquels ces chiffres sont avancés, ne reflète pas la totalité des saisines réellement reçues par l'agence. Ainsi, l'ANSM estime avoir reçu 82 saisines DGS en 2012 et 141 en 2013.
- [137] Au chapitre des décisions qui pèsent sur le climat des relations entre l'agence et les administrations représentées au conseil d'administration, il convient de signaler deux événements particulièrement mal vécus au sein de l'agence.
- [138] Il s'agit, tout d'abord, de la décision de revenir sur l'arbitrage du 21 juillet 2011, qui avait conduit à planifier une augmentation significative des moyens humains et budgétaires de l'agence, pour lui permettre de faire face aux nouvelles missions de la future loi du 29 décembre 2011. En effet, si l'augmentation des moyens budgétaires n'a pas été remise en cause, les 80 ETP supplémentaires annoncés lors de cet arbitrage et qui devaient se répartir en 40 ETP supplémentaires en 2012 et 40 ETP supplémentaires en 2013, n'ont pas été obtenus. Si, pour l'année 2012, le plafond d'emplois a été relevé de 25 ETP (40 ETP auxquels ont été retranchés 15 ETP correspondant à l'évolution tendancielle triennale), il n'a jamais atteint 40 ETP en 2013, et l'agence a dû intégrer, de surcroît, 10 emplois auparavant placés hors plafond. L'agence estime donc n'avoir obtenu *in fine* qu'un relèvement réel de son plafond d'emplois de 15 ETP, alors que ses missions ont été significativement étendues dans le même temps et qu'elle avait défini sa nouvelle organisation en s'appuyant sur ces 80 ETP supplémentaires.

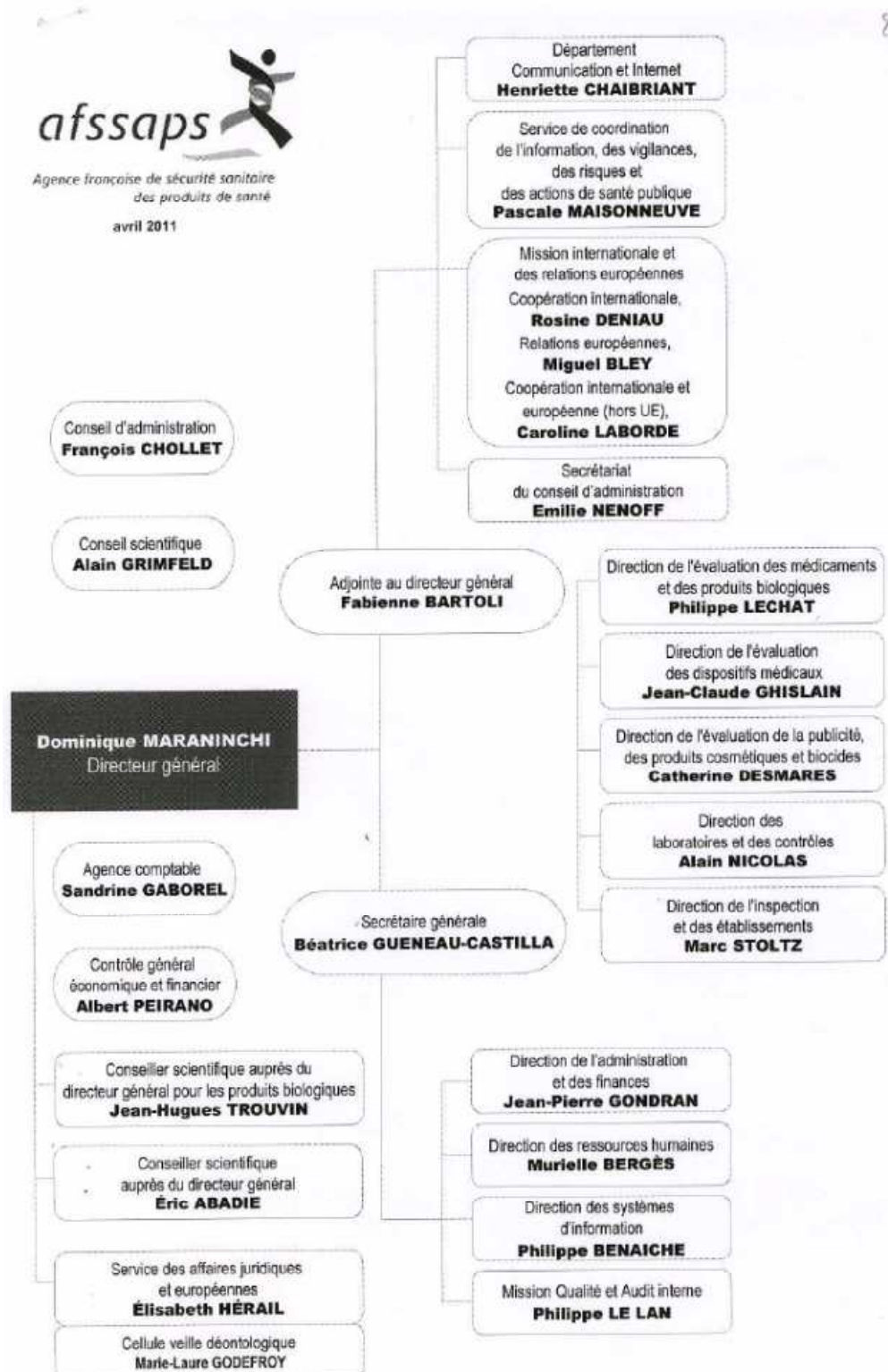
⁶⁸ Les échanges entre la direction du budget (DB) et l'ANSM au moment de la mise en place de la *task force* permettent notamment d'illustrer cette situation. Ainsi, la DB n'a accordé qu'un nombre d'ETP hors plafond très limité au regard des besoins exprimés par l'agence et ceci sur un temps réduit, puisque cet accord de la DB était conditionné à un engagement de traitement de tout le stock de dossiers avant la fin de l'année 2013, condition peu réaliste qui s'est traduite par la persistance d'un niveau de stock important au moment où la *task force* a été supprimée (voir annexe II « Mise sur le marché des produits de santé » du présent rapport).

- [139] Dans ces conditions, la direction de l'ANSM comprend difficilement une autre décision, résultant d'une demande de la direction de la sécurité sociale (DSS), consistant à intégrer dans la loi du 29 décembre 2011, au titre des missions exercées par l'ANSM, le contrôle des spécifications techniques des DM remboursables. L'attribution de cette mission qui relève davantage du contrôle des dépenses d'assurance maladie et non de préoccupations de sécurité sanitaire, n'a pas donné lieu à l'allocation de ressources supplémentaires à l'agence.

5.4.3 Il ressort des échanges entre l'ANSM et ses tutelles que ces dernières font preuve d'une implication limitée concernant les orientations stratégiques de l'agence

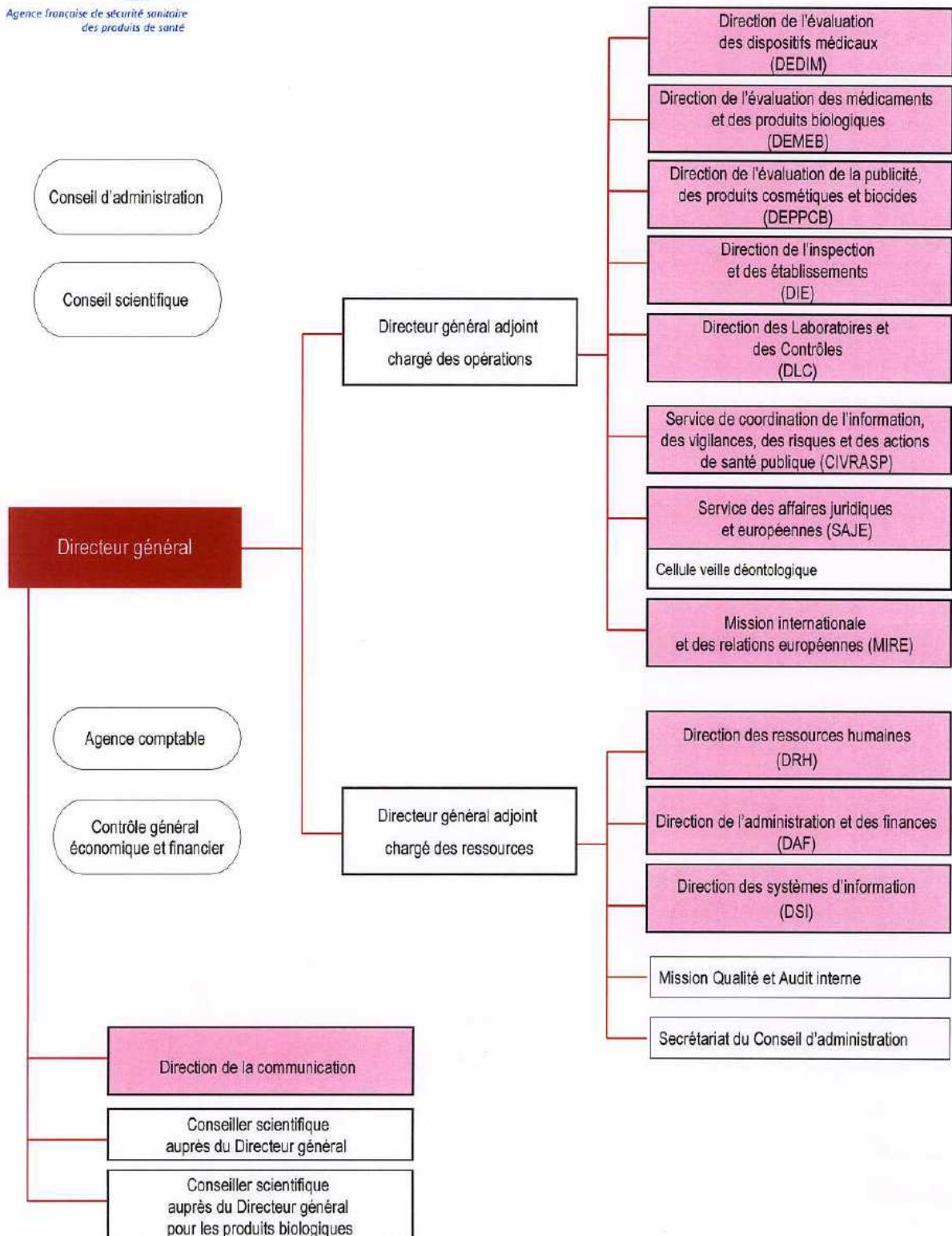
- [140] Au-delà de la qualité inégale des relations entre l'ANSM et ses administrations de tutelles, il ressort de l'analyse comptes rendus des réunions préparatoires au conseil d'administration, que les tutelles prennent peu position sur les orientations stratégiques de l'agence et ne font pas toujours preuve d'une vision de long terme.
- [141] Ainsi, le programme de travail de l'agence est peu discuté et l'agence est, par exemple, peu questionnée sur le futur schéma directeur des systèmes d'information qui constitue pourtant un élément important pour la « *nécessaire optimisation des moyens de l'agence* », que la DB appelle de ses vœux. Les remarques et questions de la DGS portent davantage sur des sujets de produits ou d'actualité, tandis que les rares interventions de la DSS concernent très majoritairement la mise en œuvre par l'agence du contrôle des spécifications techniques des DM remboursables.
- [142] Les réunions bilatérales avec la DGS, intitulées « comités de liaison », illustrent également la prééminence des sujets produits ainsi que le caractère parfois superficiel des échanges. Les points effectués par l'agence sur l'état des lieux de la réorganisation y sont très succincts et apportent peu d'information. De même, il peut sembler étonnant que la DGS attende le comité de liaison du 18 avril 2013 pour demander un organigramme détaillé incluant les effectifs pour chaque structure de l'agence.

PIECE JOINTE N°1 : EVOLUTIONS DE L'ORGANIGRAMME DE L'AFSSAPS SURVENUES EN AVRIL 2011



Structure de l'Afssaps après réorganisation

Avril 2011 (v4)



PIECE JOINTE N°2 : ROLE DU POLE FLUX DE LA DQFR

La DQFR est chargée (en matière de gestion des flux) :

- d'assurer la réception centralisée des dossiers et documents entrants à l'agence et destinés aux directions « métiers », aux directions « produits », à la direction de la stratégie et des affaires internationales et à la DQFR ;
- d'assurer le contrôle de la conformité administrative et électronique des dossiers entrants, conformément à la réglementation y afférente ;
- d'assurer l'orientation et la mise à disposition des dossiers et des documents entrants à l'agence aux directions concernées ;
- d'assurer l'envoi et l'enregistrement des décisions confiées au pôle gestion des flux ;
- d'assurer la traçabilité des dossiers et courriers traités au pôle gestion des flux ;
- d'assurer l'archivage des documents reçus par l'agence ;
- de piloter les projets de développement des outils de gestion des flux en relation avec la DSI ; les directions produits (DP) et les directions métiers (DM) afin de leur permettre la saisie et l'exploitation des données relatives aux indicateurs d'activité et de performance ;
- de participer à la conception, au développement et à l'évolution des outils de gestion des flux, notamment en vue de rationaliser les outils de traçabilité du flux et de pilotage existants.

Source : Décision du directeur général n°2012-237 du 24 octobre 2012

PIECE JOINTE N°3 : EXTRAIT DE LA DECISION DG N°2012-237 DU 24 SEPTEMBRE 2012

Article 7 : La Direction des affaires juridiques et réglementaires est rattachée au directeur général adjoint chargé des opérations.

Elle est chargée :

- de la participation à l'activité normative nationale, communautaire et internationale en liaison avec la Direction de la stratégie et des affaires internationales ;
- du conseil juridique et réglementaire auprès de l'ensemble des directions de l'Agence ;
- du traitement des contentieux ;
- de la coordination des actions judiciaires, notamment pénales et des sanctions disciplinaires ;
- de la qualification des produits de santé ;
- de la gestion des demandes d'importation et d'exportation des médicaments ainsi que des pâtes plasmatiques destinées à la fabrication de médicaments dérivés du sang ;
- de la gestion des transferts des autorisations de mise sur le marché des médicaments (AMM) et des changements d'exploitant ;
- de la gestion de certaines demandes de modifications administratives de type IA des AMM (changement du nom et/ou adresse du titulaire, changement du nom et/ou adresse du fabricant de la substance active, changement du nom et/ou adresse du fabricant du produit fini, suppression d'un site de fabrication déjà autorisé pour la substance active ou le produit fini) ;
- de la coordination des conditions de prescription et de délivrance des médicaments
- du traitement des demandes d'accès aux documents administratifs ;
- de l'information juridique et réglementaire ainsi que de la participation à la formation en matière juridique et réglementaire.

La Direction des affaires juridiques et réglementaires comprend :

- le pôle juridique ;
- le pôle réglementaire ;
- le pôle importation, exportation, qualification des produits de santé.

Article 8 : La Direction de l'évaluation est rattachée au directeur général adjoint chargé des opérations.

Elle est chargée d'assurer pour l'ensemble des produits relevant de la compétence de l'Agence :

- la cohérence et la pertinence des évaluations scientifiques du bénéfice et des risques liés à l'utilisation des produits de santé avant ou lors leur mise sur le marché, dans les domaines de compétence de la direction relatifs à l'évaluation de la qualité pharmaceutique chimique et biologique, de la sécurité virale, l'évaluation non clinique et clinique ;
- les évaluations des dossiers transversaux dans les domaines de compétence de la direction de l'évaluation ;
- la formalisation et l'actualisation de procédures et référentiels d'évaluation harmonisés en relation avec l'ensemble des directions concernées ;
- la coordination des actions de formation et de suivi des évaluateurs des directions produits, dans les domaines de compétence de la direction de l'évaluation ;

8

- la représentation de l'Agence au niveau des instances européennes dans les domaines de compétences de la direction de l'évaluation, en cohérence avec les objectifs stratégiques de l'Agence ;
- l'organisation et le suivi des avis scientifiques au niveau national et européen en collaboration avec l'ensemble des directions concernées.

La Direction de l'évaluation comprend :

- le pôle qualité pharmaceutique, sécurité virale et non clinique ;
- le pôle clinique Autorisation de Mise sur le Marché ;
- le pôle accès à l'innovation, développement.

Article 9 : La Direction de la surveillance est rattachée au directeur général adjoint chargé des opérations.

Elle est chargée de :

- surveiller les signaux/alertes pour tous les produits de santé par les systèmes de vigilances et par des systèmes de surveillance active ;
- assurer l'animation, la structuration et la coordination des réseaux régionaux ou locaux de vigilance ;
- organiser l'évaluation des signaux/alertes et la gestion du risque ;
- piloter et coordonner la gestion des ruptures de stocks ;
- mobiliser l'expertise interne et externe pour apporter aux directions métiers une aide à la décision dans le domaine de la sécurité ;
- organiser la délivrance des autorisations, le contrôle de la publicité pour les médicaments, dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et la cohérence de l'instruction à des fins d'autorisation des visas publicitaires ;
- assurer le contrôle de la qualité et de la conformité des produits de santé ;
- analyser le marché des produits de santé du point de vue médico-économique à des fins de sécurité sanitaire ;
- représenter l'Agence dans les instances européennes et internationales pour ce qui concerne la sécurité des produits de santé (dont la représentation à l'EMA au sein du PRAC) ;
- organiser la veille internationale et documentaire sur les questions de sécurité des produits de santé et la production d'informations scientifiques relative à ces questions.

La direction de la surveillance comprend :

- le pôle contrôle du marché ;
- le pôle plateforme de réception et d'orientation des signalements ;
- le pôle matériovigilance, réactovigilance, cosmétovigilance, hémovigilance, biovigilance ;
- le pôle pharmacovigilance, addictovigilance.

Article 10 : La Direction de l'inspection est rattachée au directeur général adjoint chargé des opérations.

Elle est chargée de :

- l'établissement et la mise en œuvre de la stratégie de l'Agence en matière d'inspection des établissements ou activités liés aux produits de santé relevant de la compétence de l'Agence ;

- la gestion (autorisation, agrément, habilitation, enregistrement des déclarations et des cessations d'activité, délivrance des certificats de bonnes pratiques ainsi que les modifications et sanctions y afférent) :
 - des établissements pharmaceutiques ;
 - des établissements de transfusion sanguine ;
 - des banques de tissus ou cellules ;
 - des établissements de thérapie cellulaire ou génique ;
 - des opérateurs réglementés pour les matières premières à usage pharmaceutique ;
 - des opérateurs réglementés pour les dispositifs médicaux ;
 - des opérateurs réglementés pour les dispositifs médicaux de diagnostic in-vitro ;
 - des opérateurs réglementés pour les produits cosmétiques ;
 - des opérateurs réglementés pour les produits de tatouage ;
 - des organismes habilités pour les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ;
 - des établissements réglementés mettant en œuvre des micro-organismes et toxines.
- la coordination de la lutte contre les fraudes, la contrefaçon, les trafics illicites et les dysfonctionnements de la chaîne de distribution de produits de santé ;
- la représentation nationale, européenne et internationale de l'Agence pour porter ses positions sur les dossiers relevant de la direction ;
- la liaison avec les autres services d'inspections et d'enquêtes intervenant en France ;
- la participation, dans les domaines cités au présent article, à l'activité normative nationale, communautaire et internationale en liaison avec la direction de la stratégie et des affaires internationales et la direction des affaires juridiques et réglementaires ;
- la production d'informations relatives aux activités dans les domaines cités au présent article.

La Direction de l'inspection comprend :

- le pôle méthodologie et moyens de l'inspection ;
- le pôle inspection des produits biologiques 1 ;
- le pôle inspection des produits biologiques 2 ;
- le pôle inspection des produits pharmaceutiques et lutte contre les fraudes 1 ;
- le pôle inspection des produits pharmaceutiques et lutte contre les fraudes 2 ;
- le pôle inspection des matières premières ;
- le pôle inspection des essais et des vigilances ;
- le pôle inspection en surveillance du marché.

Article 11 : La Direction des contrôles est rattachée au directeur général adjoint chargé des opérations.

Elle est chargée de développer la stratégie du contrôle en laboratoire des produits de santé dans une approche de surveillance du marché, y compris en urgence, en tenant compte des programmes de surveillance européens et internationaux en relation avec la direction de l'évaluation de la qualité du médicament (DEQM) et l'OMS. La direction exerce également le contrôle et la libération des lots de médicaments immunologiques et des médicaments dérivés du sang avant leur mise sur le marché, pour le marché français mais aussi pour le marché européen dans le cadre des procédures pilotées par la DEQM pour le réseau des laboratoires officiels de contrôles (OMCLs) dont l'ANSM fait partie, et pour les marchés internationaux dans le cadre de la procédure de préqualification de l'OMS. Elle participe à l'élaboration des pharmacopées française et européenne et des référentiels de qualité des substances pour usage pharmaceutique et des formes

galéniques. Elle contribue au développement de méthodes et/ou à la qualification de substances de référence et à l'élaboration de référentiels en coopération avec des structures de normalisation ou de standardisation. Elle contribue également par son expertise aux activités d'évaluation de l'Agence.

La Direction des contrôles comprend :

- 1) Trois pôles dédiés aux activités support de la direction dont la gestion centralisée des échantillons soumis au contrôle et la gestion administrative avec notamment le suivi budgétaire et l'acquisition de l'ensemble des besoins en fonctionnement et en investissement de la direction des contrôles. Ces pôles sont répartis sur les trois sites de la direction des contrôles :
 - le pôle logistique scientifique et administratif Saint-Denis ;
 - le pôle logistique scientifique et administratif Lyon ;
 - le pôle logistique scientifique et administratif Montpellier ;
- 2) Trois pôles thématiques dédiées au pilotage des missions rattachées à la DC (surveillance du marché, libération de lots, standardisation) en garantissant une stratégie cohérente et adaptée aux priorités de l'ANSM et aux besoins des autres directions (interaction avec les directions produits notamment) :
 - le pôle surveillance du marché des médicaments chimiques et des autres produits de santé ;
 - le pôle libération de lots et surveillance du marché des produits biologiques ;
 - le pôle standardisation, pharmacopée, normalisation ;
- 3) Cinq pôles techniques dédiés à la réalisation des contrôles et à leur validation, mais également à la garantie du maintien des compétences ainsi que de l'évolution vers de nouvelles méthodes de contrôle :
 - le pôle contrôles physicochimiques des médicaments chimiques et autres produits de santé ;
 - le pôle pharmacotoxicologie, contrôles microbiologiques des médicaments chimiques et des autres produits de santé ;
 - le pôle contrôles physicochimiques des produits biologiques et des plantes ;
 - le pôle contrôles biologiques des produits biologiques et des plantes ;
 - le pôle contrôles biologiques des médicaments immunologiques, sécurité biologique.

PIECE JOINTE N°4 : NOMBRE DE DOSSIERS TRAITES PAR LES DIRECTIONS PRODUITS

	DP1	DP2	DP3	DP4	DP5	DP6	DP3 par rapport aux autres DP		
	ONCOH	CARDIO	NEURHO	INFHEP	GENER	BIOVAC	DP3/DP1	DP3/DP2	DP3/DP4
Nombre d'essais cliniques autorisés (données janvier 2013 à décembre 2013 sauf pour ONCOH dont les données correspondent à avril-décembre 2013)	465	229	572	209	NA	61	23,0%	149,8%	173,7%
<i>Nbre d'AMM centralisées délivrées</i>	39	29	28	8	-	12			
<i>Nbre d'AMM décentralisées délivrées</i>	0	13	21	2	109	1			
<i>Nbre d'AMM nationales délivrées</i>	2	0	1	4	135	1			
<i>Nbre d'AMM en reconnaissance mutuelle délivrées</i>	1	0	3	0	14	1			
Nombre total d'AMM délivrées (données juillet-décembre 2013)	42	42	53	14	258	15	26,2%	26,2%	278,6%
Nombre de modifications d'AMM (données juillet-décembre 2013)	222	311	551	311	2 211	65	148,2%	77,2%	77,2%
Nombre d'ATUn octroyées (année 2013)	3 719	3 799	10 760	8 915	NA	356	189,3%	183,2%	20,7%
Nombre d'ATUn refusées (année 2013)	210	10	54	43	NA	21	-74,3%	440,0%	25,6%
Données février 2014 à juin 2014	DP1	DP2	DP3	DP4	DP5	DP6	DP3/DP1	DP3/DP2	DP3/DP4
Nombre de cas sélectionnés (1) transmis aux DP (initiaux et follow-up) issus de la BNPV :	1449	2225	2662	1588	NA	513	83,7%	19,6%	67,6%
Nombre de cas graves survenus en France envoyés par les laboratoires (initiaux et follow up) :	2572	2699	3497	1403	NA	464	36,0%	29,6%	149,3%
ETP par direction produits	36,9	33,45	47,6	34,5	33,4	35,3	29,0%	42,3%	38,0%

PIECE JOINTE N°5 : NOTE DU 27 MARS 2014 SUR LA DELIVRANCE DE CERTIFICATS D'EXPORTATION



Direction des affaires juridiques et réglementaires

Dossier suivi par Carole LE-SAULNIER

Tél. 01 55 87 31 15

Fax : 01 55 87 31 10

E-mail carole.le-saulnier@ansm.sante.fr

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Saint-Denis, le 27 MARS 2014

NOTE

Pour Monsieur Benoît VALLET
Directeur général de la Santé
A l'attention de Madame Catherine CHOMA
Sous-directrice politique des pratiques et des produits de santé

Objet : Délivrance de Certificats d'exportation de médicament et DM-DM/DIV par l'ANSM.

En vue de l'exportation des médicaments à usage humain ainsi que des DM et DM-DIV, l'ANSM établit ou vise différents documents destinés aux autorités sanitaires des pays tiers à l'Union européenne (UE).

Si certains documents sont expressément prévus par le code de la santé publique (CSP) pour les médicaments qui ne disposent pas en France d'une AMM ainsi que pour les médicaments stupéfiants et psychotropes, en revanche, pour les médicaments bénéficiant d'une AMM ainsi que les DM et DM-DIV, l'ANSM délivre à la demande des industriels un certain nombre d'attestations en vue uniquement de faciliter, à des fins économiques, l'exportation de ces produits, sans que cette mission soit expressément prévue par le CSP.

1) Missions de l'ANSM en matière d'exportation prévues par le CSP :

Seule l'exportation de médicaments sans AMM vers des pays tiers à l'UE est soumise à un régime de déclaration préalable (Articles L.5121-11 et R.5121-135 du CSP).

Ainsi, en pratique, l'établissement pharmaceutique exportateur situé en France doit fournir à l'ANSM, préalablement à la première exportation du médicament vers un pays tiers donné, une déclaration d'exportation expliquant les raisons pour lesquelles l'AMM n'est pas disponible et l'ANSM communique ensuite ces raisons au ministère chargé de la santé du pays importateur, en lui adressant un exemplaire de la déclaration d'exportation visée l'ANSM.

Dans ce cadre, l'exportation de médicament dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été suspendue ou retirée pour des raisons de santé publique ou dont l'AMM n'a pas été renouvelée pour les mêmes raisons est interdite. En outre, l'ANSM peut également, pour des raisons de santé publique, interdire l'exportation de médicaments sans AMM ou de médicaments qui bien que faisant l'objet d'une telle autorisation, sont susceptibles de faire courir aux patients concernés des risques non proportionnés aux bénéfices escomptés.

En 2013, l'ANSM a délivré 642 déclarations d'exportation (contre 422 en 2012).

2) Délivrance de documents d'exportation non prévus par la CSP :

2.1- Pour les médicaments à usage humain.

L'exportation, par un établissement pharmaceutique de médicaments qui bénéficient en France d'une AMM n'est soumise par le code de la santé publique à aucune formalité particulière, à l'exception des médicaments classés comme stupéfiants et psychotropes, pour lesquels une autorisation d'exportation est requise au préalable.

Toutefois, en pratique, afin de faciliter la commercialisation de médicament dans le pays importateur l'ANSM délivre à la demande des industriels, des documents destinés à l'exportation tels que Certificats de libre vente (CLV), certificats de médicaments (CM) et attestations d'exportation (AE).

Le choix de solliciter un visa pour un certificat de médicament ou un certificat de libre vente appartient aux industriels en fonction des exigences des autorités sanitaires du pays importateur.

- Certificat de libre vente (CLV)

Le certificat de libre vente ne concerne que les médicaments qui bénéficient d'une AMM en France délivrée par l'ANSM. Il atteste uniquement de l'existence d'une part d'une AMM en France pour le produit exporté et d'autre part d'une autorisation d'établissement pharmaceutique pour l'exportateur du produit. Il s'agit ainsi d'un document à visée uniquement reconnaitive (et non d'une nouvelle autorisation) délivré au vu de l'AMM en vigueur (figurant dans la base de données des médicaments mise en ligne sur le site internet de l'Agence) et de l'autorisation d'établissement pharmaceutique du fabricant (consultable dans une base de données de l'Agence ou sur le site internet européen Eudra GMP).

En 2013, l'ANSM a délivré 5030 CLV contre 3934 en 2012 (soit une augmentation de 28 %)

- Certificat de médicament

Dans le cadre de sa participation au système de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de certification de la qualité des médicaments à usage humain entrant dans le commerce international, l'ANSM vise des certificats de médicaments (CM) établis selon une présentation standard harmonisée au niveau international conformément aux recommandations de l'OMS.

Le certificat de médicament est aussi connu sous le nom de :

- certificat OMS,
- certificat de produit pharmaceutique (CPP).

Ce certificat concerne les médicaments bénéficiant ou non d'une AMM délivrée par l'ANSM. Il s'agit ainsi d'un document délivré au vu de l'AMM en vigueur lorsqu'elle existe et sinon au vu de la déclaration d'exportation déjà validée par l'ANSM.

En 2013, l'ANSM a délivré 6822 certificats de médicament contre 6046 en 2012 (soit une augmentation de 13 %)

- Attestation d'exportation (AE)

L'attestation d'exportation concerne les médicaments ayant fait l'objet d'une déclaration d'exportation en vue de faciliter l'exportation, en plus, de l'existence d'une déclaration d'exportation. L'Agence en a délivré 28 en 2013.

2.2- Pour les DM et DM-DIV

L'ANSM délivre des CLV pour les DM et DM-DIV à la demande des fabricants français sur la base des déclarations de conformité aux exigences essentielles des directives européennes réalisés par les fabricants, ainsi que sur la base pour les dispositifs de la plupart des classes de risques, des certificats de marquage CE délivrés par un organisme tiers. A ce titre, l'ANSM a traité 1205 demandes de CLV en 2013 (909 en 2009, 1211 en 2012). Il est à noter qu'une demande d'un fabricant peut comporter plusieurs exemplaires de plusieurs types de CLV (3 en moyenne) mentionnant en général un nombre de dispositifs importants dans chacun d'entre eux.

3) Transfert de cette activité :

Au total, l'ANSM a traité en 2013, à des fins exclusivement commerciales, plus de 13.000 demandes, alors que cette activité n'a aucun lien avec sa mission régulatrice en matière de sécurité sanitaire.

Sont affectés à cette activité 3 agents dont deux en CDD et dont les contrats viennent à échéance au 31 mai 2014, et qui compte tenu du contexte budgétaire ne pourront être renouvelés. A ce titre, je souhaite attirer votre attention sur le fait que cette mission non prévue par le CSP ne pourra plus être assurée par l'Agence dans les conditions actuelles et au regard des exigences de réduction des effectifs. Or, c'est une activité de soutien importante pour l'économie française

Dans le prolongement des discussions entamées sur ce sujet avec vos services, je réitère ma proposition de confier cette mission, dans la mesure où il s'agit uniquement d'une activité de valorisation des exportations françaises, à des structures dédiées au soutien économique des entreprises françaises.

Dans ce cadre, et pour permettre à celles-ci d'exercer cette activité, l'Agence mettra directement à disposition de celles-ci ses bases de données (base de données du médicament/Base de données TIGRE sur les établissements pharmaceutiques). Par ailleurs, une formation des agents qui seront en charge cette nouvelle activité pourra bien évidemment être dispensée par l'ANSM.

Enfin, il est proposé qu'une convention soit conclue entre l'ANSM et ces structures afin d'organiser ce transfert d'activité. De même, une information des opérateurs et des autorités sanitaires étrangères sera effectuée par l'ANSM.

Mes services restent à votre disposition pour toute question complémentaire sur cette proposition.

Une solution de transfert de cette activité doit être trouvée à court terme, l'ANSM ne pouvant plus l'assurer dans la durée au regard des contraintes en matière d'effectifs et de sa nécessité de recentrage sur ses missions réglementaires.

François HEBERT

Directeur général adjoint

ANNEXE 2 :

MISE SUR LE MARCHÉ DES PRODUITS DE SANTÉ

Sommaire

1	L'ACCES A L'INNOVATION ET LA MISE SUR LE MARCHÉ DES PRODUITS DE SANTÉ EST UNE ACTIVITÉ CENTRALE DE L'AGENCE QUI RECOUVRE UN GRAND NOMBRE D'AUTORISATIONS	61
1.1	Les autorisations délivrées par l'agence préalablement à la mise sur le marché des produits sont globalement en augmentation.....	61
1.1.1	L'ANSM a une activité limitée en matière d'avis scientifiques.....	61
1.1.2	Les autorisations d'essais cliniques délivrées par l'agence sont en augmentation mais l'agence française est beaucoup moins présente sur les essais multicentriques relevant de la procédure européenne	63
1.1.3	Les autorisations temporaires d'utilisations (ATU) sont en augmentation	66
1.1.4	La procédure nouvelle de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est peu utilisée..	67
1.2	L'activité de l'agence en matière d'évaluation de demandes d'autorisation de mise sur le marché est en forte diminution et concerne à 80% des médicaments génériques.....	69
1.2.1	L'évaluation préalable à la délivrance d'une AMM est complexe	69
1.2.2	Si l'octroi de l'AMM est caractérisé par la coexistence de 4 procédures, le circuit européen prédomine	69
1.3	Au total, la charge de travail en matière d'activité « de guichet » de l'agence est en diminution mais l'écart entre les flux entrants et sortants augmente.....	76
1.4	Des délais de traitement mal connus et mal maîtrisés par l'agence	78
1.4.1	L'agence ne mesure que le délai de traitement des AMM qu'elle délivre	78
1.4.2	Le LEEM est communiqué sur d'autres délais de traitement des autorisations, qui sont contestés par l'agence.....	80
1.4.3	Quel que soit l'indicateur considéré, les délais prévus par les textes sont largement dépassés.....	81
1.5	Le traitement de ces demandes d'autorisation a été fortement impacté par les choix structurants l'ANSM	82
1.5.1	Un impact fort de la diminution du recours à l'expertise externe et de l'élargissement du champ de compétence des évaluateurs	82
1.5.2	La création d'une porte d'entrée unique (ou presque) : le pôle gestion des flux	84
1.5.3	Les directions produits effectuent l'essentiel du traitement de ces demandes d'autorisation	85
1.5.4	La direction des affaires juridiques et réglementaires traite certains types de décision et apporte un appui juridique sur les sujets complexes.....	86
1.5.5	La direction de l'évaluation n'a que partiellement trouvé sa place en matière d'appui technique et de coordination	87
2	LA « TASK FORCE » ILLUSTRE LA DIFFICILE MAÎTRISE PAR L'AGENCE DE SA PRODUCTION	88
2.1	La découverte par l'agence en 2012 d'un stock de dossiers non enregistrés au moment de leur réception à l'agence	88
2.1.1	Une chronologie qui s'étale sur plus de 18 mois, pour un épisode toujours en cours de gestion.....	89
2.1.2	Analyse de la séquence « task force » par la mission.....	94
2.2	Les mesures correctives prises par l'agence ne permettent de gérer qu'une partie du risque.....	96

2.2.1	La création d'un pôle « gestion des flux » en octobre 2012 pour mieux mesurer les flux entrants et sortants de l'agence.....	96
2.2.2	Le développement du dépôt électronique des dossiers pour une partie des procédures : une piste pour suivre et accélérer l'instruction des dossiers	97
3	LE SUIVI DE L'ACTIVITE AINSI QUE LE PARTAGE ET L'OPTIMISATION DES PROCESSUS NE SONT QUE PARTIELLEMENT ENGAGES.....	98
3.1	Le suivi de l'activité comporte des angles morts qui rendent difficile l'évaluation de la performance de l'agence.....	98
3.1.1	Le contrôle de gestion est limité, faute de données, à des indicateurs de production quantitatifs de production « sortante » de l'agence.....	98
3.1.2	Afin d'éviter la constitution d'un « stock caché » à son niveau, la DQFR suit des indicateurs d'activité détaillés mais qui font peu sens pour l'ensemble de l'agence.....	99
3.1.3	Le rôle des directions produits en matière de suivi de l'activité de production reste à définir et à implémenter.....	100
3.2	Un pilotage des processus qui s'avère complexe et peu lisible.....	101
3.2.1	Malgré des moyens qui semblent conséquents, le pôle qualité de la DQFR peine à animer une politique qualité créant une dynamique au-delà de son propre réseau.....	101
3.2.2	Le rôle des directions produits et le rôle de la direction de l'évaluation ne sont clairs ni dans les textes d'organisation, ni au regard des projets lancés récemment par l'agence	102

1 L'ACCES A L'INNOVATION ET LA MISE SUR LE MARCHE DES PRODUITS DE SANTE EST UNE ACTIVITE CENTRALE DE L'AGENCE QUI RECOUVRE UN GRAND NOMBRE D'AUTORISATIONS

[143] La présente annexe a pour objet de décrire les activités de l'agence préalables à la mise sur le marché des produits qui relèvent de sa compétence, soit en ce qui concerne le médicament, les procédures d'avis scientifiques, d'autorisation d'essais cliniques, d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) et d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

[144] Les dispositifs médicaux font l'objet, du fait de la réglementation européenne actuelle, d'un contrôle préalable à leur mise sur le marché beaucoup plus limité. Les autorisations d'essais cliniques pour certains dispositifs médicaux constituent l'essentiel de l'activité de l'agence en la matière (le contrôle du respect du marquage CE étant effectué par les organismes notifiés).

[145] Il est à noter que certains indicateurs sont comptabilisés en nombre de spécialités pharmaceutiques, d'autres en nombre de dossiers (un dossier pouvant comporter plusieurs spécialités différentes par exemple des formes pharmaceutiques ou des dosages différents pour un même produit). Les données suivies sont donc hétérogènes et il n'est pas possible, sauf pour les nouvelles demandes d'AMM, de comparer le flux entrant à l'agence (compté en flux, c'est-à-dire en nombre de courriers, tous supports) et le flux sortant, compté par autorisation pour la plupart (sauf pour les modifications d'AMM pour lesquelles le compte s'effectue par numéro dit NL⁶⁹).

1.1 Les autorisations délivrées par l'agence préalablement à la mise sur le marché des produits sont globalement en augmentation

1.1.1 L'ANSM a une activité limitée en matière d'avis scientifiques

1.1.1.1 Un rôle limité en matière d'avis scientifique européen

[146] Les activités de soutien à la recherche et au développement sont un des axes stratégiques de l'agence européenne du médicament (EMA). Les avis scientifiques sont un des outils majeurs de cette politique.

[147] Les avis scientifiques⁷⁰ sont délivrés par le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) sur la recommandation du Scientific Advice Working Party (SAWP). Sont actuellement membres du SAWP trois représentants français travaillant à l'agence. Pour chaque demande d'avis scientifique effectuée par un industriel, deux membres du SAWP sont nommés, sur candidature, coordinateurs de l'avis et effectuent le travail technique.

⁶⁹ Ou numéro « nouvelle législation » : ce numéro est généré par l'agence au moment de l'enregistrement du dossier de demande pour chaque présentation d'une spécialité (par exemple par dosage).

⁷⁰ Ainsi que les « protocol assistance » qui sont un type d'avis scientifique pour les industriels développant des médicaments orphelins.

- [148] Un avis scientifique peut être sollicité par l'industriel auprès de l'EMA à tout stade du développement d'un médicament, qu'il soit ou non éligible pour une AMM centralisée. L'avis scientifique répond aux questions posées par la firme pour s'assurer qu'elle réalise les essais et les études appropriées, afin que leurs résultats soient considérés comme pertinents lors de l'instruction du dossier d'AMM. L'objectif de cette procédure est de faciliter le développement et la disponibilité de médicaments répondants aux critères de qualité, d'efficacité et de sécurité afin de répondre aux besoins des patients. Ces avis sont payants selon une grille complexe qui varie en fonction des questions posées et de la taille de la firme (à titre d'exemple, le tarif de base se situe entre 41 700 euros et 83 600 euros). Les petites et moyennes entreprises représentent 24% des demandes d'avis scientifique et 45 % des demandes de protocoles d'assistance reçues par l'EMA en 2013.
- [149] L'agence a produit, en 2013, 365 avis scientifiques (108 protocoles d'assistance). Ils portent pour 61 % d'entre eux sur des essais de phase II et pour 25 % sur des essais de phase III.
- [150] En 2013, l'ANSM a été coordinateur de 69 avis soit 15 % des avis scientifiques émis par l'agence européenne. Il est à noter que le travail de coordinateur fait l'objet d'une rémunération versée à l'agence (la moitié du tarif payé par la firme étant réparti entre les deux pays coordonnateurs)⁷¹.

Tableau 5 : Activité de l'ANSM en matière d'avis scientifique

	2009	2010	2011	2012	2013
Tous avis EMA	388	400	433	420	473
Avis français	47	80	68	54	69
FR/Tous	12%	20%	16%	13%	15%

Source : ANSM

1.1.1.2 L'activité en matière d'avis scientifique national est résiduelle

- [151] L'ANSM indique sur son site que les avis scientifiques ont été mis en place pour aider le développement de nouveaux médicaments en s'appuyant sur les spécificités du produit en développement et les connaissances les plus récentes (pathologie, population cible, traitements existants...). Elle précise : « *assurer une activité d'aide scientifique est une orientation forte qui ne donne pas lieu à redevance* ».
- [152] Les demandes d'avis scientifiques sont facultatives tant pour la firme que pour l'agence, qui peut accepter ou refuser une demande. La priorité est donnée par l'agence aux médicaments ayant au moins l'une des trois caractéristiques suivantes : médicaments innovants, répondant à un besoin thérapeutique non couvert ou développés par des petites structures.
- [153] En 2013, l'ANSM a émis 35 avis scientifiques nationaux dont 9 dans le domaine de l'hématologie et de la cancérologie. Le rôle des avis scientifiques nationaux est aujourd'hui considéré par la direction de l'évaluation comme non prioritaire. Il a été indiqué à la mission qu'une forte réduction de l'activité était prévue en la matière.
- [154] Il est à noter que si d'autres agences européennes ont une procédure d'avis scientifique national, celle-ci est payante pour les firmes.

⁷¹ Cette activité repose sur les 3 membres français (6% des participants du SAWP) ont cette activité de 2009 à 2013.

1.1.2 Les autorisations d'essais cliniques délivrées par l'agence sont en augmentation mais l'agence française est beaucoup moins présente sur les essais multicentriques relevant de la procédure européenne

1.1.2.1 Le champ couvert par l'autorisation d'essais cliniques délivrée par l'ANSM est large

[155] Les essais cliniques⁷² soumis à l'autorisation de l'ANSM sont :

- les essais portant sur les médicaments ;
- les essais portant sur les recherches biomédicales interventionnelles en matière de dispositifs médicaux et de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ;
- les essais dits hors produits de santé depuis la loi du 15 avril 2008⁷³.

[156] Avant de pouvoir débiter un essai clinique figurant dans la liste ci-dessus, son promoteur⁷⁴ doit disposer de l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes⁷⁵ (CPP) et de l'autorisation d'essai clinique de l'ANSM.

[157] L'évaluation d'un essai clinique est différente dans son contenu, de l'évaluation d'une demande d'AMM. En effet, lors de l'évaluation technique de l'essai clinique, s'agissant des essais portant sur les produits de santé, l'ANSM se prononce sur :

- la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche ;
- la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que des modalités prévues pour le suivi des personnes.

[158] Pour ce faire, l'agence examine : les critères d'inclusion, les modalités prévues pour la surveillance des personnes participant à l'essai, les critères d'arrêt de l'utilisation d'un produit ou d'un médicament ou des actes pratiqués dans le cadre de l'essai, les données documentant la qualité du ou des produits testés ou utilisés dans le cadre de la recherche, les conditions d'utilisation des produits, les modalités de déclaration des effets indésirables, etc.⁷⁶ En 2013, l'agence a autorisé au total 1948 essais soit une augmentation d'activité de 15 % par rapport à 2012.

Tableau 6 : Autorisations d'essais cliniques (AEC) instruites et délivrées par l'agence

Essais cliniques médicaments						
	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Essais cliniques soumis	1000	920	903	871	895	ND ⁷⁷
Essais cliniques autorisés	790	753	723	704	705	899
Essais cliniques "hors produits de santé"						
Essais cliniques soumis	333	598	587	768	721	ND
Essais cliniques autorisés	270	547	541	641	640	724

Source : Mission à partir des rapports d'activité de l'ANSM

⁷² Un essai clinique se déroule 4 phases successives : la phase 1 a pour but d'évaluer la tolérance de la molécule par l'organisme, la phase 2 permet d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la molécule, la phase 3 a pour but d'apporter la preuve de l'intérêt thérapeutique et la phase 4 se déroule après la mise sur le marché : elle permet de préciser dans des conditions réelles les doses à utiliser.

⁷³ Les 4 domaines faisant l'objet du plus grand nombre de demandes d'autorisation en matière d'essais cliniques hors produits de santé sont la physiopathologie, la physiologie, les stratégies thérapeutiques et préventives et les stratégies diagnostiques.

⁷⁴ Le promoteur est la personne physique ou morale qui prend la l'initiative de l'essai clinique.

⁷⁵ Le rôle des CPP est défini dans la loi du 9 août 2004, modifiée par la loi du 5 mars 2012 relatives « aux recherches impliquant la personne » humaine dite loi Jardé.

⁷⁶ Cf. avis aux promoteurs d'essais cliniques – 1^{er} janvier 2009.

⁷⁷ Donnée non disponible en 2013.

- [159] Les essais cliniques autorisés sont très majoritairement des essais sur les médicaments et des essais « hors produit de santé » (46 % des autorisations d'essais cliniques (AEC) concernent les médicaments et 37 % les essais hors produits de santé).

Tableau 7 : Répartition des autorisations d'essais cliniques (AEC) accordées en 2013

Type d'essai clinique	2013	% du total des AEC
Médicaments	899	46,15%
DM DMDIV	301	15,45%
Produits cosmétiques	5	0,26%
Produits de thérapie cellulaire	10	0,51%
Produits de thérapie génique	8	0,4%
Autres produits de santé (PSL, tissus, organes)	1	0,05%
Hors produits de santé	724	37,2%
Nombre total d'essais cliniques autorisés	1948	

Source : ANSM

- [160] Les modifications substantielles dans les conditions de réalisation d'un essai clinique doivent également faire l'objet d'une autorisation de l'agence. Ces demandes ne font pas l'objet d'une remontée dans les tableaux de bord de pilotage de l'activité de l'agence.
- [161] La direction de la qualité, des flux et des référentiels (DQFR) indique, en 2013, que l'agence a reçu environ 1 800 demandes de modifications substantielles pour autorisation (MSA) en matière de médicament et 400 demandes de MSA pour les essais hors produits de santé. S'agissant des modifications substantielles pour information (MSI), l'agence en a reçu environ 1 700 pour des essais portant sur des médicaments et 450 pour des essais hors produits de santé.

1.1.2.2 La participation de la France à la procédure d'harmonisation volontaire européenne (VHP) ne porte plus que sur 4 % des essais impactant la France

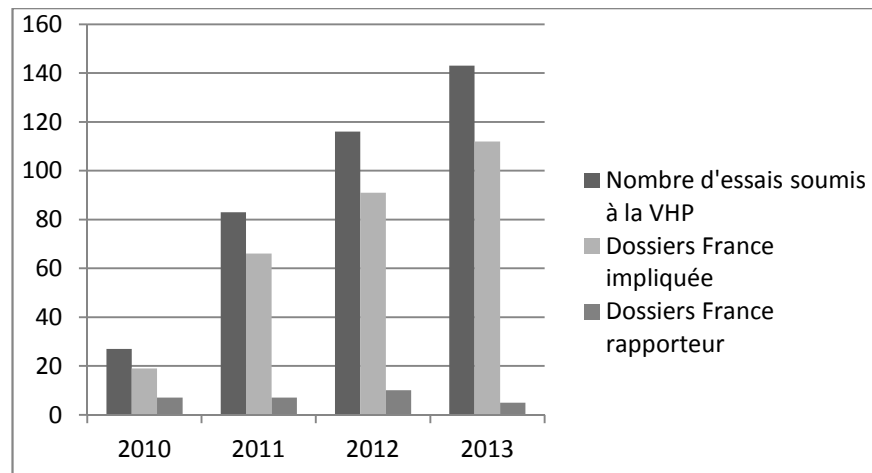
- [162] Dans le cadre de leur groupe de travail, les chefs⁷⁸ des différentes agences européennes compétentes ont décidé, en 2004, de mettre en place un groupe de travail⁷⁹ pour coordonner la mise en œuvre dans les différents États membres de l'Union européenne de la directive 2001/20 EC sur les essais cliniques. Il est composé des responsables des unités essais cliniques de médicaments des différentes autorités compétentes nationales. Il ne comporte actuellement plus de représentant de l'ANSM.⁸⁰
- [163] Depuis 2009, le CTFG propose aux promoteurs une évaluation coordonnée et simultanée des essais cliniques multinationaux par les autorités compétentes nationales, sur une base volontaire via la « Voluntary Harmonisation Procédure » (VHP). L'agence française a joué un rôle moteur dans la mise en œuvre de cette procédure d'harmonisation qui apparaît beaucoup plus adaptée aux essais multicentriques.
- [164] Le nombre d'essais utilisant la VHP est en forte augmentation : il est passé de 27 en 2010 à 143 en 2013. En moyenne sur les quatre dernières années, près de 80 % de ces essais impliquent la France, comme le montre le tableau ci-après.

⁷⁸ Heads of Medicines Agencies – HMA

⁷⁹ Clinical Trials Facilitation Group (CTFG)

⁸⁰ Le choix d'un traitement des autorisations d'essais cliniques dans chacune des directions produits rend plus difficile la désignation d'un représentant français disposant de l'ensemble des informations pertinentes.

Tableau 8 : Nombre d'essais soumis à la VHP



Source : Mission à partir des rapports d'activité de l'ANSM

[165] Néanmoins, la part des dossiers pour laquelle la France est pays rapporteur est en forte diminution : en 2013 l'ANSM n'est plus rapporteur que de 4 % des dossiers d'essais soumis à la VHP et impactant la France.

Tableau 9 : Part des dossiers d'essais cliniques instruits par la France par rapport aux dossiers d'essais passant par la VHP

	2010	2011	2012	2013
Nombre d'essais soumis à la VHP	27	83	116	143
Dossiers France impliquée	19	66	91	112
Part des dossiers France impliquée/total Europe	70%	80%	78%	78%
Dossiers France rapporteur	7	7	10	5
Part des dossiers France rapporteur/total des dossiers France impliquée	37%	11%	11%	4%

Source : Mission à partir des rapports d'activité ANSM

[166] Cette évolution est d'autant plus préoccupante que le nouveau règlement européen sur les essais cliniques va renforcer la collaboration entre États dans l'évaluation des dossiers d'autorisation.

[167] Le nouveau règlement européen sur les essais cliniques remplaçant la directive 2001/20/EC a été adopté le 14 avril 2014. Une période de 2 ans a été fixée pour sa transposition par les États membres. Durant ce délai, l'EMA devra mettre en place un portail unique par lequel transiteront les demandes d'essais envoyés par les promoteurs ainsi que tous les échanges entre le promoteur, les autorités administratives des États participant à ces essais et les comités d'éthique de ces pays. Elle devra également mettre en place une base de données comportant les essais déposés. Les rapports d'essais devront être intégralement publiés. Les États membres auront 45 jours pour se prononcer sur la validité d'un essai clinique, à l'issue de ce délai l'accord sera tacite.

[168] De plus, à l'entrée en vigueur de ce nouveau règlement, l'analyse de la pertinence de la méthodologie utilisée lors de l'essai clinique relèvera alors de l'ANSM⁸¹. Ce travail d'évaluation est important et nécessite des compétences aujourd'hui peu présentes au sein de l'agence⁸².

1.1.3 Les autorisations temporaires d'utilisations (ATU) sont en augmentation

[169] Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) concernent les médicaments qui n'ont pas d'AMM en France, soit parce qu'ils sont en cours de développement soit parce qu'ils sont uniquement autorisés à l'étranger. Pour être délivrées, elles doivent répondre aux conditions suivantes :

- la maladie qui doit être traitée est grave ou rare ;
- il n'existe pas de traitement approprié ;
- l'efficacité et la sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.

[170] Il existe deux type d'ATU : les ATU nominatives et les ATU de cohorte.

1.1.3.1 Délivrées dans des délais très courts, les ATU nominatives, compassionnelles, sont en augmentation

[171] L'ATU nominative (ATUn) concerne un seul malade, désigné dans la demande d'autorisation, ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elle est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur. Certaines spécialités faisant l'objet d'ATU nominatives sont soumises à un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).

[172] L'agence précise dans son rapport d'activité 2012 que les ATUn sont toujours délivrées à titre compassionnel. En 2013, 19 277 personnes ont bénéficiés d'une ATUn (27 550 ATUn délivrées). L'ensemble de ces ATUn portait sur 241 médicaments différents. Le nombre d'ATUn est en légère augmentation chaque année depuis 2011. Le délai moyen de traitement des ATUn est de 3,9 jours

[173] Le nombre d'ATUn délivrées par l'agence a augmenté de plus de 20 % entre 2010 et 2013 (alors que le nombre de médicaments mis à disposition dans le cadre d'ATUn est stable autour de 240). L'objectif, que s'est fixé l'agence de diminution des ATUn, apparait donc difficile à atteindre.

[174] Le traitement des ATUn est présenté comme chronophage et impactant l'organisation des directions produits, compte tenu de la très grande réactivité nécessaire. Il est à noter que la demande d'ATUn s'effectue sur papier et est adressée à l'agence par fax. Pour faire face à cela, les directions produits ont adopté des modalités de traitement diverses : rotation des évaluateurs cliniques qui traitent des ATU un jour par semaine ou répartition par domaine thérapeutique. Ceci explique que cette activité ait été choisie comme pilote dans le cadre du travail d'optimisation des processus faisant l'objet du marché passé avec le cabinet Kurt Salmon (*cf.* partie 3 de la présente annexe).

[175] Pour les médicaments et les situations thérapeutiques faisant l'objet de nombreuses demandes d'ATU nominatives, l'agence encourage les industriels à déposer une demande d'ATU de cohorte, avec pour objectif une demande d'AMM.

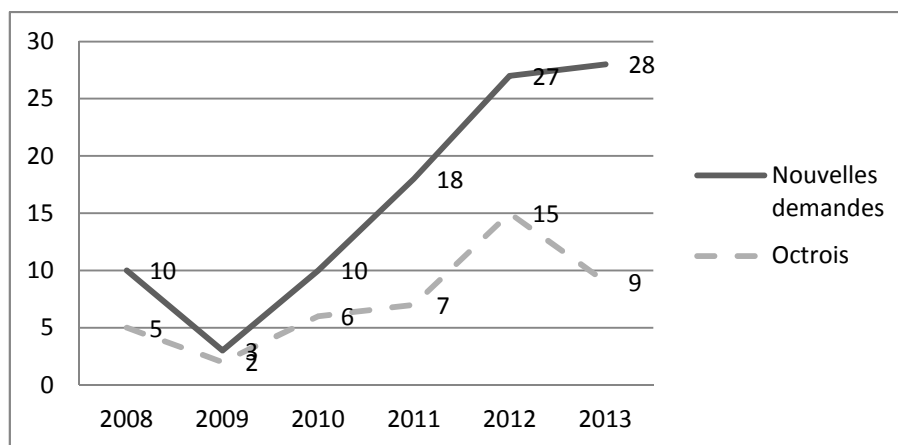
⁸¹ Ce règlement nécessitera une adaptation des textes français en matière d'essais cliniques ainsi que la mise en place d'outils adaptés. Ainsi, la mise en œuvre du portail de dépôt des demandes d'autorisations d'essais cliniques est un des éléments clés de la bonne mise en œuvre de ce règlement (*cf.* rapport IGAS 2013-103R sur l'évolution des comités de protection des personnes).

⁸² L'agence dispose d'un unique biostatisticien. Cette compétence est en particulier indispensable pour évaluer la pertinence de la méthodologie choisie dans un essai clinique.

1.1.3.2 En matière d'ATU de cohorte, l'écart se creuse entre les ATU demandées et les ATU délivrées par l'agence

- [176] Créée en 1994, l'ATU de cohorte (ATUc) concerne un groupe de patients qui est traité et surveillé suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique. Elle est délivrée à la demande du producteur⁸³ du médicament concerné par l'autorisation. Le demandeur s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé. Elle permet la mise à disposition précoce de traitement pour des patients atteints d'une pathologie grave et en échec thérapeutique.

Graphique 1 : ATUc demandées et ATUc octroyées par an



Source : Mission à partir des rapports d'activité de l'ANSM

- [177] L'écart entre les ATUc demandées et les ATUc octroyées s'accroît depuis 2010. En juin 2014⁸⁴, 19 ATU de cohorte sont en cours d'instruction (pour 20 ATU en cours de validité). Les délais d'instruction des ATU ne font pas l'objet d'un suivi par l'agence. Il a été indiqué à la mission que le niveau de priorité donné aux ATU de cohorte est assez différent entre les directions produits.

1.1.4 La procédure nouvelle de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est peu utilisée

1.1.4.1 Un cadre juridique donnant un rôle clé aux RTU pour réguler les prescriptions hors AMM

- [178] Les recommandations temporaires d'utilisation sont un dispositif créé par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. L'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique fait de la RTU l'un des deux cas possible de prescription non conforme à l'AMM d'un médicament : « une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation, sous réserve :

1° que l'indication ou les conditions d'utilisation aient fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation établie par l'ANSM, cette recommandation ne pouvant excéder trois ans ;

⁸³ Titulaire des droits d'exploitation

⁸⁴ Le tableau de bord des ATU de juin 2014

2° ou que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer l'état clinique du patient. »⁸⁵.

- [179] Le décret de mai 2012 précise qu'une RTU ne peut intervenir qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée, par exemple lorsque des patients sont en situation d'échec thérapeutique.
- [180] Le dispositif de RTU s'est substitué aux Protocoles thérapeutiques temporaires (PTT - article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale) pour l'hôpital et le dispositif dit de l'article 56 (article 56 de la loi de financement de la sécurité sociale de 2007) pour la ville. Ces deux dispositifs avaient pour principal objet de permettre le remboursement, sous certaines conditions des prescriptions hors AMM.
- [181] Les PTT ayant une durée de validité de 4 ans, la réévaluation d'environ 50 situations de prescription ayant donné lieu à un protocole thérapeutique temporaire est en cours à l'ANSM. Elle nécessite des échanges avec les laboratoires pour savoir s'ils vont déposer une demande d'extension d'indication et pour actualiser les données permettant l'évaluation.
- [182] La question de la suite donnée aux autorisations délivrées dans le cadre de l'article 56 est en cours d'évaluation à l'agence. L'existence d'une RTU conditionne, pour les maladies rares et les affections de longue durée, le remboursement du médicament par l'assurance maladie.

1.1.4.2 Seules quelques RTU ont été accordées ou sont en cours d'instruction

- [183] Une RTU peut être accordée pour plusieurs produits dans une indication ou pour plusieurs indications pour un seul produit. L'agence recherche la solution la plus simple pour le prescripteur. En général l'indication est la clé d'entrée qui est privilégiée. Il est à noter que l'agence ne peut instruire une RTU que quand le laboratoire détenteur de l'autorisation lui a transmis les données nécessaires à l'évaluation du dossier.
- [184] Les deux premières RTU ont été notifiées par l'agence au printemps 2014. Il s'agit des RTU Baclofène® (17 mars 2014) et Roactemra® (2 avril 2014).
- [185] Quatre autres RTU sont assez avancées dans leur instruction : elles ont été examinées par la commission initiale bénéfice risque et devraient donc donner lieu à une décision d'ici le mois de septembre. Elles portent sur l'utilisation dans certaines indications hors AMM des produits suivants : Thalidomide®, Rémicade® et Velcade® ainsi que sur l'utilisation hors AMM de certains vaccins chez des immunodéprimés, à la suite d'un avis du haut conseil de santé publique (HCSP). Enfin, 9 RTU sont actuellement en cours d'instruction dans les directions produits de l'agence. Trois de ces RTU en cours d'instruction donnaient lieu auparavant à une décision « *article 56* » ou à un PTT. Le temps nécessaire pour l'instruction d'une RTU est d'au minimum 6 mois, et reste très variable selon le produit et l'indication concernés.
- [186] En matière de RTU, les priorités de travail restent à définir. Selon les interlocuteurs de la mission, la RTU doit prioritairement servir à encadrer la prescription hors AMM quand elle pose un enjeu de sécurité pour le patient. Cette priorisation est d'autant plus indispensable que le rythme de production des RTU a été fixé dans le programme de travail de l'agence à 1 à 2 par mois. Quand bien même ce résultat serait atteint, cela est loin de permettre de couvrir l'ensemble des prescriptions hors AMM (20 % des prescriptions ne sont pas conformes aux dispositions de l'AMM).

⁸⁵ La Loi du 19 décembre 2012 a ajouté un V à cet article afin de rendre possible les RTU dites économiques. « *Par dérogation au I et à titre exceptionnel, en présence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation [...]* ». Cette RTU « *ne peut être établie que dans l'objet soit de remédier à un risque avéré pour la santé publique, soit d'éviter des dépenses ayant un impact significatif sur les finances de l'assurance maladie.* »

[187] Suite à une demande de la direction générale de l'offre de soins, les centres de référence dans le traitement des maladies rares ont adressé à l'agence plus de 500 signalements susceptibles de donner lieu à une RTU. Après une demande de compléments d'information auprès de ces centres, il reste toujours près de 80 dossiers susceptibles de déboucher sur une RTU pour les seules maladies rares.

1.2 L'activité de l'agence en matière d'évaluation de demandes d'autorisation de mise sur le marché est en forte diminution et concerne à 80% des médicaments génériques

1.2.1 L'évaluation préalable à la délivrance d'une AMM est complexe

[188] Pour être commercialisé, un médicament doit obtenir préalablement une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette autorisation est demandée par un laboratoire pharmaceutique, pour chaque spécialité⁸⁶, sur la base d'un dossier comportant, dans l'indication revendiquée, des données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité.

[189] La demande d'AMM est évaluée au regard des données, figurant dans le dossier, de qualité, d'efficacité et de sécurité :

- la qualité est évaluée sous plusieurs aspects : chimique, biologique, pharmacocinétique...
- l'efficacité est évaluée sur la base des résultats des essais cliniques qui permettent d'évaluer le rapport bénéfice/risque du produit ;
- la sécurité est également évaluée sur la base de données expérimentales. Les données précliniques, issues des essais chez l'animal, renseignent sur la toxicité de la spécialité. Elles sont complétées par l'analyse des effets indésirables survenues lors des essais cliniques.

[190] Un libellé d'AMM comporte les indications thérapeutiques, les modalités d'administration, les précautions d'emploi et les contre-indications de la spécialité. Sont également jointes les annexes suivantes : le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice d'utilisation pour le patient, et l'étiquetage. L'AMM précise également les conditions de prescription et de délivrance qui sont une prérogative des États (prescription médicale obligatoire, prescription médicale spéciale ou restreinte...).

[191] Les autorisations sont délivrées pour une durée de cinq ans et renouvelées ensuite sans limitation de durée sauf nécessité de réévaluation du rapport bénéfice/risque. Dans ce cas, un renouvellement supplémentaire du délai de 5 ans peut être demandé.

1.2.2 Si l'octroi de l'AMM est caractérisé par la coexistence de 4 procédures, le circuit européen prédomine

[192] L'AMM peut être délivrée selon une procédure nationale ou européenne. La procédure qui sera retenue dépend des caractéristiques du médicament et du choix de l'industriel. L'ANSM est l'autorité compétente pour la France et est chargée de sa représentation dans tous les comités de l'EMA.

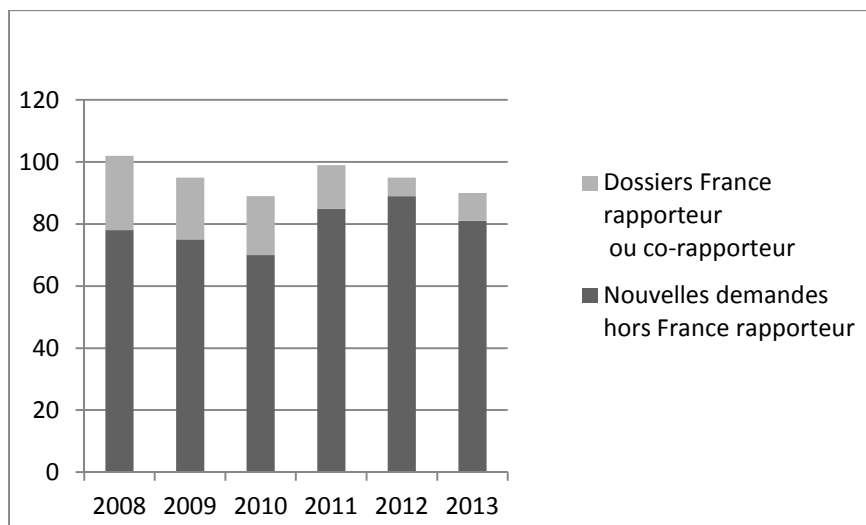
⁸⁶ Une spécialité pharmaceutique est « un médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spécialisée » (Art. L. 5111-2 du code de la santé publique).

1.2.2.1 Si le nombre d'autorisations utilisant la procédure centralisée est stable depuis plusieurs années, le rôle de l'agence française a fortement décliné

- [193] La procédure centralisée, qui existe depuis 1995, est définie par le règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments.
- [194] Elle est obligatoire pour certains médicaments (les plus « innovants ») :
- médicaments de thérapie innovante ou issus des biotechnologies ;
 - médicaments contenant une nouvelle substance active, utilisés dans certaines maladies (maladies virales, cancer, maladies neurodégénératives, diabète, maladies auto-immunes...) ;
 - médicaments orphelins.
- [195] Elle est optionnelle lorsque le médicament contient une nouvelle substance active⁸⁷, s'il s'agit d'une innovation thérapeutique, scientifique ou technique significative ainsi que dans le cas où le demandeur démontre que la procédure centralisée présente pour les patients un intérêt au niveau communautaire.
- [196] L'AMM est alors octroyée par la Commission européenne (CE), après évaluation par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA. Les décisions du CHMP sont prises par un vote à la majorité (28 pays votants, 2 non votants et 5 membres cooptés). Un État membre peut solliciter le « Standing Committee » de la commission européenne en cas de désaccord.
- [197] L'évaluation du CHMP s'effectue sur la base du rapport effectué par deux États membres nommés rapporteur et corapporteur du dossier de demande d'AMM. Ils sont choisis par l'EMA sur la base des candidatures des États membres. L'évaluation doit s'effectuer dans un calendrier de 210 jours qui comporte de nombreux délais intermédiaires, notamment pour l'élaboration du rapport ainsi que celle de la position du CHMP.
- [198] En 2013, 81 médicaments ont bénéficié d'une AMM centralisée dont 21 en immunothérapie et oncologie, 14 anti-infectieux et 13 en neurologie.
- [199] Dans ce contexte, le rôle de l'agence française, en matière d'évaluation des dossiers utilisant la procédure centralisée, est en très forte diminution :
- en 2010, elle était rapporteur de 21,3 % des dossiers examinés au moyen de la procédure centralisée (soit 19 dossiers sur 89) ;
 - en 2013, elle n'est plus rapporteur que de 10 % des dossiers (9 sur 90).

⁸⁷ C'est-à-dire une substance qui, en 1995, date d'entrée en vigueur du 1er règlement en la matière, n'était pas autorisée dans l'Union Européenne.

Graphique 2 : Évolution annuelle du nombre de nouvelles demandes d'AMM en procédure centralisée

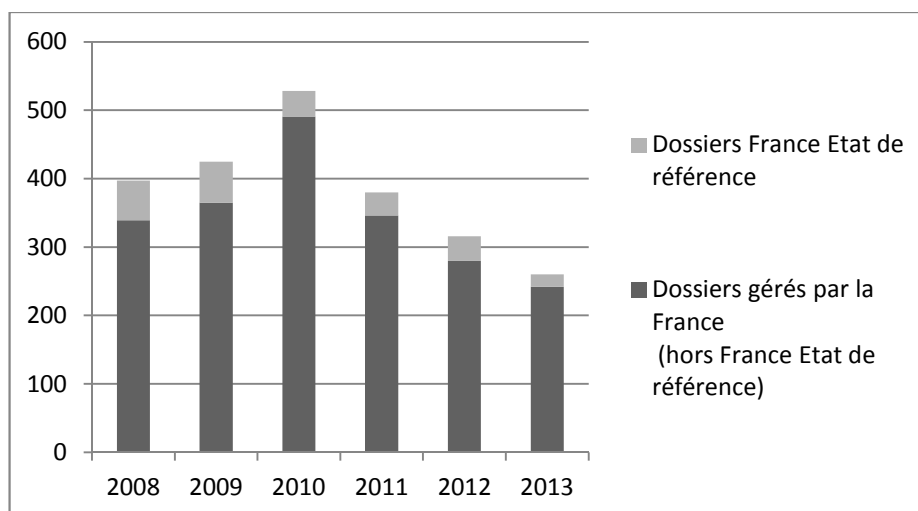


Source : Mission à partir des rapports d'activités de l'ANSM

1.2.2.2 La procédure de reconnaissance mutuelle est en déclin

- [200] La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP pour Mutual Recognition Procedure) est définie par la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Elle est possible depuis 1995, obligatoire depuis 1998, dès lors que le demandeur détient déjà une AMM dans un État membre (État membre de référence ou RMS) et qu'il souhaite obtenir une AMM dans au moins un autre État membre (États membres concernés ou CMS).
- [201] Dans ce cas, l'État qui a déjà octroyé une AMM (RMS), transmet le rapport d'évaluation du médicament ainsi que le RCP, l'étiquetage et la notice qu'il a approuvés, aux autres États dans lesquels la nouvelle demande d'AMM est faite (CMS). Ces derniers, sur la base de ces documents, reconnaissent l'AMM précédemment délivrée par l'État membre de référence et délivrent chacun une AMM nationale.
- [202] L'évaluation nationale du RMS s'effectue en 210 jours. Les CMS ont, quant à eux, 90 jours pour préparer le rapport d'évaluation. Si l'ensemble des États sont d'accord, l'autorisation est accordée dans les 30 jours.
- [203] Un État peut cependant refuser de reconnaître l'AMM au motif qu'il existe un risque potentiel grave pour la santé publique. Les États membres, représentés par les différentes agences nationales, se réunissent alors au sein du groupe de coordination européen (CMDh) afin de régler le différend. Si le désaccord persiste, il fait l'objet d'un renvoi à l'EMA, pour avis du CHMP via une procédure d'arbitrage. Cet avis sera ensuite transmis à la Commission européenne, qui prendra une décision contraignante pour l'ensemble des pays concernés par cette procédure.

Graphique 3 : Évolution annuelle du nombre de nouvelles demandes d'AMM en procédure de reconnaissance mutuelle et décentralisée



Source : Mission à partir des rapports d'activité de l'ANSM

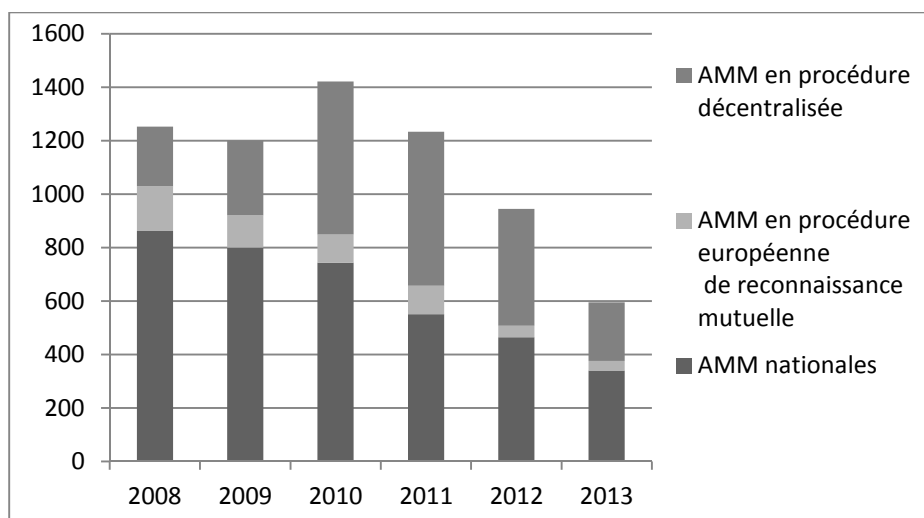
[204] Le nombre de nouvelles demandes d'AMM, en procédure de reconnaissance mutuelle et en procédure décentralisée, est en diminution régulière depuis 2010. En 2010, 528 nouvelles demandes d'AMM étaient autorisées en France via ces deux procédures, dont 37 pour lesquelles la France était le pays rapporteur. Le nombre d'autorisations délivrées est de 260 en 2013 dont 18 pour lesquelles la France était rapporteur. La part des dossiers pour lesquels la France est rapporteur reste d'environ 7 %. Le choix du pays rapporteur est conditionné, pour les procédures de reconnaissance mutuelle, par le pays dans lequel le médicament a eu sa première autorisation.

1.2.2.3 Le nombre de procédures décentralisées a été divisé par plus de deux en 5 ans

[205] La procédure décentralisée (DCP pour DeCentralized Procedure) est définie par la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Depuis novembre 2005, elle s'applique aux médicaments qui n'ont pas encore été autorisés dans l'Union européenne et qui sont destinés à obtenir une AMM dans au moins deux États membres. Dans ce cas, un laboratoire choisit un des États (RMS), auquel il demande de procéder à l'évaluation de son dossier. Au terme de cette évaluation, qui doit être effectuée en 120 jours, une AMM harmonisée est délivrée par chacune des autorités nationales concernées.

[206] Comme en matière de reconnaissance mutuelle, et selon une procédure identique, un État peut cependant refuser de délivrer l'AMM au motif qu'il existe un risque potentiel grave pour la santé publique.

Graphique 4 : Répartition annuelle des AMM délivrées par l'ANSM par type de procédure



Source : Mission à partir des rapports d'activité de l'ANSM

- [207] Depuis 2010, le nombre global d'AMM délivrées par l'agence française diminue : il est passé de 1577 en 2010 à 600 en 2013. En 2013, les AMM nationales ont représenté 57 % des AMM délivrées par l'agence française, 37 % pour les AMM en procédure décentralisée et 6 % pour les AMM en reconnaissance mutuelle.
- [208] La diminution des AMM octroyées par l'agence est particulièrement forte entre 2012 (1091 autorisation) et 2013 (600 autorisations), ce qui représente une diminution de 45 %. De plus, contrairement à ce qui s'est produit entre 2011 et 2012⁸⁸, le nombre de demandes déposées à l'agence n'a pas diminué dans les mêmes proportions entre 2012 et 2013 : il est de 971⁸⁹ en 2013 soit une diminution de 16,4 % par rapport à 2012.
- [209] Il y a donc, pour la seule année 2013, un différentiel de près de 400 dossiers entre le nombre de demandes d'AMM déposées et le nombre d'AMM délivrées par l'agence. Cet écart représente 62 % des autorisations délivrées en 2014 et un quart du différentiel total entre les dépôts et les autorisations sur la période 2008-2013.
- [210] Pour les années pour lesquelles la mission dispose des données, soit de 2008 à 2012, l'écart entre le nombre de demandes d'AMM déposées et le nombre d'AMM octroyées est de 13% soit un millions de dossiers⁹⁰.
- [211] L'agence fait donc difficilement face à son activité de guichet, au moins en matière d'AMM⁹¹, quand bien même celle-ci est en diminution. Cette difficulté est particulièrement importante en 2013.

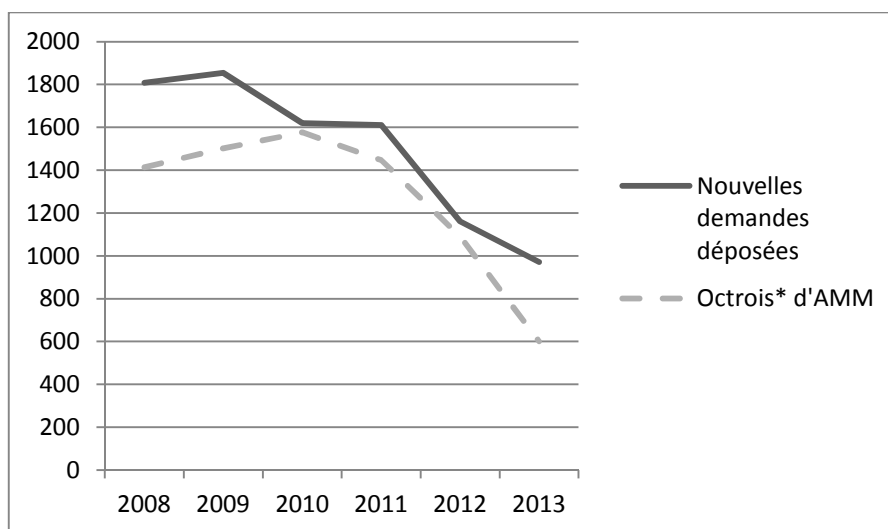
⁸⁸ Entre 2012 et 2013 la diminution du nombre d'AMM délivrées par l'agence était de 24% pour une diminution du nombre de dépôts de 27%.

⁸⁹ Il est à noter que cette donnée, qui figurait dans le rapport d'activité 2012 de l'agence, est absente du rapport d'activité 2013.

⁹⁰ Le nombre de demandes ayant fait l'objet d'un rejet est annuellement très faible et n'explique pas cet écart.

⁹¹ Le nombre de demandes déposées à l'agence n'est pas disponible ni pour les demandes d'autorisations d'essais cliniques ni pour les demandes de modifications d'AMM.

Graphique 5 : Évolution des demandes d'AMM et des AMM octroyées par l'ANSM depuis 2008



Source : Mission à partir des rapports d'activité et des données communiquées par l'ANSM

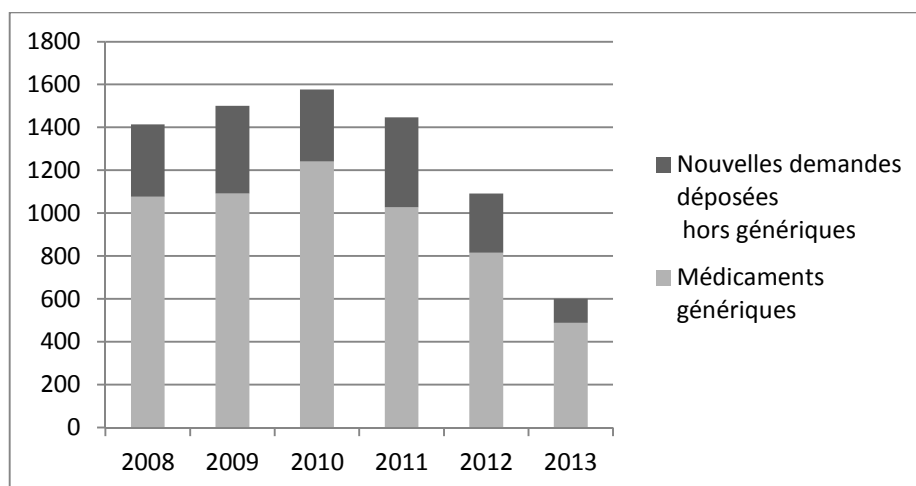
1.2.2.4 Les médicaments génériques représentent 80% des AMM délivrées par l'agence

[212] La part des génériques dans les AMM octroyées par l'agence est de 84 % en 2013 (ce chiffre est quasi identique - 82 % - quand on considère la moyenne des 6 dernières années). L'évaluation des médicaments génériques comporte des spécificités fortes et est assez différente de l'évaluation d'un dossier de médicament princeps :

- l'agence doit s'assurer que le RCP du générique ne comporte pas de différence avec le princeps ;
- l'évaluation de la demande d'AMM porte essentiellement sur la qualité pharmaceutique et la bioéquivalence du médicament générique. Il est à noter que la bioéquivalence relève de la compétence des évaluateurs en pharmacocinétique, qui constituent une ressource rare à l'agence (3 évaluateurs), gérée par la direction de l'évaluation ;
- une demande d'AMM de médicament générique ne fait pas l'objet d'une évaluation clinique⁹², celle-ci ayant été faite au moment de l'évaluation du médicament princeps.

⁹² Il est à noter que l'absence d'évaluation clinique ne vaut que pour les nouvelles demandes d'AMM. Pour les modifications, la direction en charge des génériques indique qu'elle doit évaluer « au fond » les modifications dites « thérapeutiques » mais qu'elle a de grandes difficultés à évaluer ce type de variation, car elle ne possède pas les compétences métier nécessaires.

Graphique 6 : Part des génériques dans les AMM autorisées par l'agence



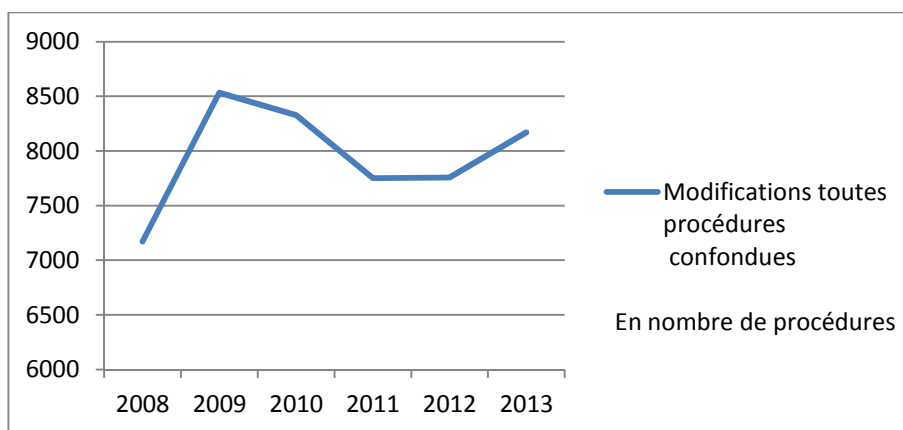
Source : Mission à partir des rapports d'activité de l'ANSM

- [213] La procédure nationale ne concerne que les spécialités dont la commercialisation n'est demandée que dans un seul État membre et pour lesquelles les critères de délivrance de l'AMM centralisée ne sont pas remplis. Cette AMM n'est valable que dans l'État membre qui l'a délivrée.
- [214] Les nouvelles demandes d'AMM nationales portent essentiellement des principes actifs connus et, pour leur très grande majorité, sur des médicaments génériques. Les autres demandes concernent essentiellement les extensions de gamme d'un produit déjà sur le marché français et les nouvelles combinaisons (associations fixes de produits actifs).

1.2.2.5 Les demandes de modifications d'AMM constituent un volume d'autorisation important et insuffisamment maîtrisé

- [215] Quel que soit le type d'AMM délivrée, celle-ci doit faire l'objet d'une demande de modification dès lors que le détenteur de l'AMM souhaite modifier son produit. Ces demandes de modifications peuvent porter sur :
- des modifications « administratives », par exemple, l'adresse du détenteur de l'AMM ;
 - des modifications purement pharmaceutiques, par exemple, les changements de procédé de fabrication, nouveau fabricant, nouveaux excipients ;
 - des modifications thérapeutiques portant sur les indications, contre-indications, interactions, précaution d'emploi, etc.

Graphique 7 : Nombre de modifications d'AMM traitées par l'agence par an



Source : Mission à partir des rapports d'activité de l'ANSM

- [216] En 2013, l'agence a évalué 8169 demandes de modifications d'AMM dont 4591, soit 56 %, portent sur des médicaments génériques. Le nombre de modifications d'AMM ne peut être rapproché du nombre d'autorisations nouvelles délivrées : en effet, si les modifications d'AMM font l'objet d'un décompte par nombre de décision (ou procédures), les nouvelles demandes d'AMM font l'objet d'un décompte par dossier ou spécialité. Un dossier peut ainsi donner à plusieurs dizaines de décisions, par exemple en fonction des différents dosages.
- [217] 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 (*cf. infra*) et la part des dossiers de variations dans les stocks de dossiers non enregistrés identifiés par l'agence fin 2012 (*cf. partie 2*).

1.3 Au total, la charge de travail en matière d'activité « de guichet » de l'agence est en diminution mais l'écart entre les flux entrants et sortants augmente

- [218] La mission est consciente des limites d'une analyse strictement quantitative de l'activité d'évaluation des dossiers de demande d'autorisation. Il n'est par ailleurs pas possible de définir un indicateur global rendant compte de l'évolution de cette charge de travail. Néanmoins, le tableau ci-après permet de mesurer les évolutions entre 2010 et 2013.

Tableau 10 : Évolution du nombre d'autorisations délivrées par l'agence entre 2010 et 2013

	2010	2013	Évolution 2013/2010
Essais cliniques			
Essais cliniques médicament	723	899	24,34%
Essais cliniques HPS	541	724	33,83%
ATU			
Nombre de médicaments mis à disposition en ATUn	244	241	-1,23%
Nombre d'ATUn	22858	27550	20,53%
ATUc demandées	10	28	180,00%
ATUc octroyées	6	9	50,00%
AMM centralisée			
Nouvelles demandes d'AMM procédure centralisée total	89	90	1,12%
Dossiers ANSM rapporteur ou corapporteur	19	9	-52,63%
Procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée			
Dossiers France État de référence	37	18	-51,35%
Dossiers gérés par la France	528	260	-50,76%
Médicaments autorisés par l'ANSM			
Nouvelles demandes déposées	1620	971	-40,06%
Octrois* d'AMM	1577	600	-61,95%
dont AMM nationales	743	340	-54,24%
Dont AMM en procédure européenne de reconnaissance mutuelle	106	36	-66,04%
dont AMM en procédure décentralisée	572	224	-60,8%
dont Médicaments génériques	1241	488	
Évolution de la part des génériques	78,69%	81,33%	3,35%
Modifications toutes procédures confondues (comptées sur la base des numéros « nouvelle législation »)	8328	8169	-1,91%

Source : Mission sur la base des données des rapports d'activité de l'ANSM

[219] Entre 2010 et 2013, l'activité de l'agence augmente de façon notable en matière d'autorisations d'essais cliniques⁹³ (près de 25 % d'augmentation pour les AEC en matière de médicament et 34 % pour les essais cliniques hors produits de santé) et en matière d'ATU (augmentation de 20 % en matière d'ATUn).

⁹³ Il est à noter que le nombre de demandes d'autorisation d'essais cliniques reçues par l'agence en 2013 n'est pas connu.

- [220] En matière d'AMM, la diminution d'activité est particulièrement marquée :
- en matière de procédures centralisées : alors que le nombre de procédures est stable sur la période, le nombre de dossiers pour lesquels l'ANSM est rapporteur ou corapporteur est divisé par deux. Cette diminution résulte en partie causée par un « repli » volontaire de l'agence qui indique avoir priorisé d'autres activités comme la réévaluation de certaines AMM. Néanmoins, les délais d'instruction longs de la France ainsi que la perte d'influence française à Londres (Médiateur, turn-over de représentants français, perte d'arbitrages) ont également été cités comme des facteurs explicatifs de cette diminution par une grande partie des interlocuteurs de la mission ;
 - en matière d'AMM délivrées par l'ANSM :
 - l'activité de l'agence est totalement dépendante des demandes déposées par les industriels, or le nombre de demandes déposées chaque année est en diminution de 40 % entre 2010 et 2013 ;
 - les AMM délivrées par l'agence diminuent sur la même période de façon encore plus importante (-62 %), ce qui interroge la capacité de l'agence à faire face au flux entrant ;
 - la part des génériques dans les autorisations délivrées par l'agence est élevée et stable sur la période (80 % environ).
 - le nombre d'autorisations de modifications d'AMM⁹⁴ accordées par l'agence toutes procédures confondues est stable entre 2010 et 2013.

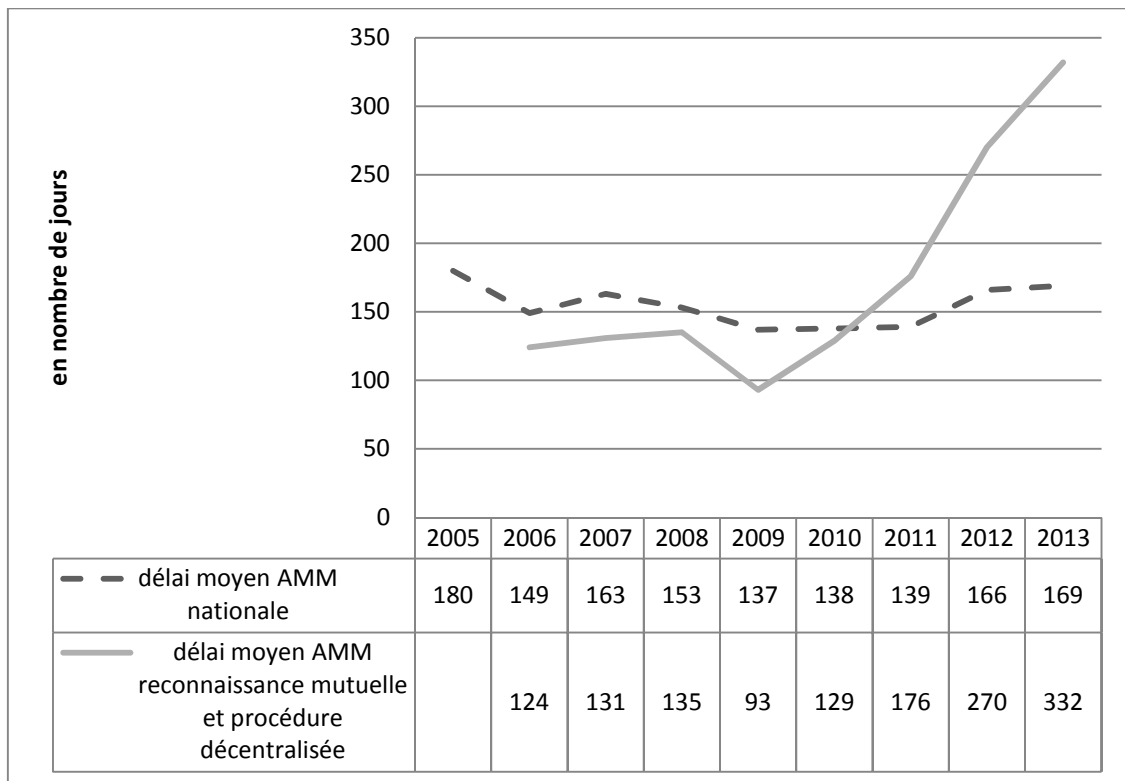
1.4 Des délais de traitement mal connus et mal maîtrisés par l'agence

1.4.1 L'agence ne mesure que le délai de traitement des AMM qu'elle délivre

- [221] L'ANSM publie chaque année, dans le cadre des indicateurs prévus par le programme 204 de la loi de finances, deux indicateurs de délai de traitement. Ils portent sur :
- le délai moyen des autorisations de mise sur le marché nationales ;
 - le délai moyen des AMM en procédure de reconnaissance mutuelle et en procédure décentralisée.
- [222] Ces délais sont actuellement calculés par l'agence sur la base d'un traitement manuel des bases de données : au délai global d'instruction est appliqué un délai moyen d'arrêt de procédures pour complément de dossier (arrêt d'horloge ou « *clockstop* »).

⁹⁴ Le nombre de demandes de modifications déposées n'est pas connu.

Graphique 8 : Délai de traitement des AMM



Source : Mission sur la base des données ANSM pour 2013 et des rapports sur les objectifs et indicateurs de performance accompagnant le PLF

- [223] Les délais de traitement des demandes d'AMM en reconnaissance mutuelle et en procédure décentralisée se sont fortement allongés à partir de 2009 : ils sont passés de 93 jours en 2009 à 332 jours en 2013. Les délais de traitement des AMM nationales se sont également allongés mais dans une moindre mesure : ils sont passés de 137 jours en 2009 à 169 jours en 2013.
- [224] Il est à noter que le volume de dossiers instruits chaque année a, pour sa part, significativement diminué (*cf. supra*) alors que les effectifs de l'agence sont globalement stables sur la période⁹⁵.
- [225] S'agissant de cet allongement important des délais moyens de traitement des AMM, les interlocuteurs de la mission ont peu d'éléments explicatifs si ce n'est la priorité donnée aux procédures centralisées pour lesquelles les délais « *sont impératifs* ».
- [226] L'impact de la modification de l'organisation de l'agence et du changement de méthode d'instruction (diminution forte du recours à l'expertise externe) sont des éléments explicatifs possibles la poursuite de cet allongement des délais d'évaluation des dossiers à partir de 2012. Cet impact est difficile à évaluer (*cf. infra*).

⁹⁵ Plafond d'emploi de 1 000 ETP en 2009 et de 1 003 ETP en 2013.

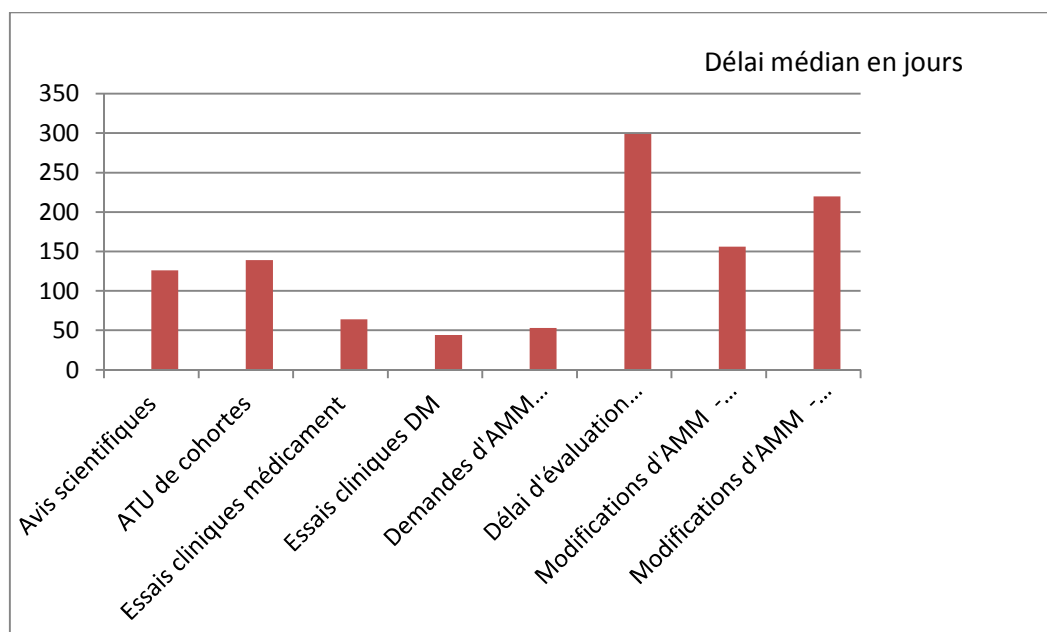
1.4.2 Le LEEM est communicé sur d'autres délais de traitement des autorisations, qui sont contestés par l'agence

- [227] Le LEEM⁹⁶ a décidé la mise en œuvre de son propre outil de suivi des délais d'évaluation des demandes d'autorisation par l'ANSM. Il s'agit d'une base de données, alimentée par les déclarations des adhérents du LEEM, 160 entreprises du secteur qui représentent 90 % du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique en France selon le LEEM. Cette base de données, baptisée OSCAR⁹⁷, a été lancée fin avril 2012.
- [228] Les résultats d'OSCAR portent sur les données cumulées de 2012 à 2014 (à partir d'août 2014 un rapport annuel sera publié). Outre un suivi du nombre d'autorisations, ils comportent également les délais moyens et médians de traitement qui ne figurent pas dans les tableaux de bord que l'ANSM fournit à son conseil d'administration.
- [229] Selon les données qui figurent dans OSCAR, les délais d'évaluation des dossiers par l'ANSM sont les suivants :
- en matière d'avis scientifiques, les délais apparaissent importants : le délai médian total pour un avis scientifique est de 126 jours (le délai d'organisation d'une réunion étant de 96 jours). Cet indicateur est obtenu sur un petit nombre de dossiers ;
 - en matière d'ATU de cohorte les 12 demandes présentées et acceptées l'ont été dans un délai de traitement médian de 4,6 mois (139 jours) ;
 - en matière d'essais cliniques, le délai médian de traitement (recevabilité et évaluation) est de 64 jours pour les essais cliniques portant sur un médicament et de 44 jours pour les essais cliniques concernant les dispositifs médicaux. En matière d'essais dans le domaine des médicaments, le LEEM indique également des différences significatives dans les délais d'instruction entre les directions produits de l'ANSM : le délai moyen de traitement va de 35 jours pour les maladies infectieuses à 64 jours en matière d'antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, stomatologie, ophtalmologie et allergie ;
 - en matière de demandes d'AMM, pour les AMM nationales le délai médian de traitement est de 352 jours (en additionnant les délais de recevabilité et d'évaluation) et de 221 jours pour les procédures européennes (MRP/DCP) ;
 - en matière de demandes de modification des autorisations de mise sur le marché, le délai est moins long quand la France est État membre de référence (127 jours) que lorsque la France est État destinataire (162 jours).

⁹⁶ Les entreprises du médicament (LEEM) est une organisation représentative qui regroupe 270 entreprises adhérentes du secteur de l'industrie pharmaceutique en France.

⁹⁷ L'Observatoire de Suivi et de Coordination des Activités Règlementaires et scientifiques, OSCAR, suit les autorisations suivantes : les avis scientifiques, les ATU de cohorte, les demandes d'essais cliniques, les demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM), les demandes de modification des autorisations de mise sur le marché, les dossiers de réévaluation du rapport bénéfice risque, les demandes de visas publicitaires pour les professionnels de santé et grand public, les ouvertures et modifications des établissements pharmaceutiques et les inspections.

Graphique 9 : Délais médians figurant dans OSCAR



[230]

Source : Mission sur la base des données du LEEM – Base de données OSCAR

[231] Il est à noter que les indicateurs du LEEM sont fortement contestés par l'ANSM⁹⁸. Ils sont à la fois récents et portent sur une période de 24 mois, sur la base d'un échantillon déclaratif. Ils montrent néanmoins, comme les données produites par l'agence, un non respect des délais réglementaires, même si ils comportent des différences significatives.

1.4.3 Quel que soit l'indicateur considéré, les délais prévus par les textes sont largement dépassés

[232] L'agence considère que les données du LEEM sont déclaratives et incomplètes. Le LEEM, quant à lui, indique que l'agence ne comptabilise pas les dossiers avec leur « vraie » date d'arrivée (T0) et conteste son mode de prise en compte des arrêts dans la procédure pour compléments de dossiers.

[233] Quel que soit l'indicateur considéré, les délais sont bien supérieurs aux délais réglementaires (60 jours pour les AMM en reconnaissance mutuelle pour lesquelles la France est pays concerné etc.).

[234] La capacité de l'ANSM à faire face aux évolutions de la réglementation européenne ayant un impact sur les délais de traitement est fortement en question. Cette question se pose tant pour les évolutions d'ores et déjà en vigueur (modifications d'AMM) que pour celles à venir (entrée en vigueur dans deux ans du nouveau règlement sur les essais cliniques *cf. supra*).

[235] Concernant les modifications d'AMM, le règlement (UE) N° 712/2012 du 3 août 2012 est entré en application le 4 août 2013. En matière de délai, il prévoit :

- un avis rendu en 30 jours pour les variations de type IA (sans possibilité d'arrêt d'horloge) et une notification de la modification d'AMM dans les 6 mois (y compris en cas de décision tacite) ;

⁹⁸ L'agence a en effet indiqué à la mission que ces données ne sont pas vérifiables et portent sur les déclarations d'industriels volontaires.

- pour les variations d'AMM de type IB, un avis rendu en 30 jours, avec possibilité d'arrêt d'horloge de 30 jours (le titulaire a la possibilité de compléter son dossier pendant ce délai si l'avis est négatif) et une notification de la décision dans les 6 mois (y compris en cas de décision tacite) ;
- pour les variations de type II, le calendrier est de 60 jours (sauf extension d'indications ou urgence justifiée) : le titulaire doit être informé dans les 30 jours suivant la fin de la période d'évaluation de l'avis rendu et le délai de notification est de 2 mois.

[236] Au-delà du respect des délais règlementaires, la capacité à traiter les modifications d'AMM dans un délai rapide est également motivée par leur impact sanitaire, notamment quand ces modifications font suite à une décision du PRAC portant sur une classe thérapeutique dans laquelle les médicaments sont nombreux.

1.5 Le traitement de ces demandes d'autorisation a été fortement impacté par les choix structurants l'ANSM

1.5.1 Un impact fort de la diminution du recours à l'expertise externe et de l'élargissement du champ de compétence des évaluateurs

1.5.1.1 Il est très difficile de mesurer l'évolution des ETP de l'agence consacrés à cette activité

[237] De nombreux acteurs interviennent à l'agence dans les processus de traitement de ces dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché à savoir : une direction support, la direction de la qualité des flux et des référentiels (DQFR), deux directions métier, la direction de l'évaluation (DE), la direction des affaires juridiques et de la réglementation (DAJR), les 8 directions produits (même si cette activité est plus limitée pour les deux directions en charge des dispositifs médicaux) ainsi que la direction de la stratégie.

[238] Selon les calculs de la mission, 265 ETP participent aux processus d'accès à l'innovation et de mise sur le marché des produits de santé⁹⁹. Ils représentent 34% des effectifs hors fonctions support et transverses et 26% des effectifs totaux de l'agence. Il n'a pas été possible à la mission, faute de données, de retracer l'évolution, ces dernières années, des ETP consacrés à mission.

1.5.1.2 Un impact significatif mais impossible à chiffrer de façon précise du fait du changement de mode de recours à l'expertise

[239] Il a été à plusieurs reprises indiqué à la mission que l'un des facteurs explicatifs majeurs des difficultés de l'agence à traiter le flux des demandes d'autorisations se trouve dans le passage de l'expertise externe à l'expertise interne. Pour les interlocuteurs de la mission, il ne s'agit, en aucune façon, de remettre en cause l'intérêt de ce changement en matière d'indépendance scientifique, mais d'en décrire les conséquences organisationnelles.

⁹⁹ Ce chiffre correspond à une évaluation faite par la mission sur la base des effectifs des directions produits 1 à 6 (hormis les évaluateurs en charge de la pharmacovigilance), les ETP des directions produits 7 et 8 consacrés aux essais cliniques, de la direction de l'évaluation, auxquels s'ajoutent le pôle flux de la DQFR et les ETP de la direction des contrôles consacrés à l'évaluation.

- [240] Néanmoins, l'impact quantitatif de ce changement semble être à relativiser au regard des chiffres globaux donnés par la DRH. En effet, entre 2009 et 2013, le nombre de vacations d'experts externes a diminué globalement de 28 %, ce qui est une évolution significative mais de moindre ampleur qu'attendue. La diminution des vacations versées au titre de rapports d'expertise est plus importante (-37 %). Le nombre d'experts externes ponctuels auxquels l'agence fait appel a diminué de façon beaucoup plus significative (- 79 %) passant de 1245 experts rémunérés par l'agence en 2011 à 222 en 2013¹⁰⁰.
- [241] Tous les interlocuteurs de la mission ont par ailleurs indiqué qu'il était aujourd'hui plus chronophage et plus difficile de faire appel à l'expertise externe, compte tenu des règles en matière de conflits d'intérêts.

Tableau 11 : Évolution du nombre de vacations rémunérées entre 2009 et 2013

	2009	2010	2011	2012	2013
Présidents d'instance	2 229	214	2 113	1 514	ND
Rapports d'expertise	4 846	5 438	5 962	4 073	3 440
Présences aux réunions de travail	252	245	405	278	190
Études préparatoires aux réunions de travail	ND	ND	ND	ND	464
	5 098	5 683	6 367	4 351	4 094

Source : ANSM-DRH

- [242] Cette diminution de près de 40 % du recours à l'expertise externe en matière d'évaluation des dossiers d'autorisation a eu sans conteste des conséquences importantes sur le travail des évaluateurs de l'agence. La mission n'a pas été en mesure de les chiffrer, aucun des interlocuteurs de la mission n'ayant été en mesure d'évaluer l'impact de la diminution du recours à l'expertise externe sur la charge de travail des évaluateurs¹⁰¹. Pour certains types de dossiers (l'exemple des génériques a souvent été donné à la mission), le recours quasi systématique à l'expertise externe donnait une dimension très « administrative » au travail d'une partie des évaluateurs, qui étaient surtout chargés de solliciter les avis d'experts externes sur les différentes parties du dossier d'autorisation, d'évaluer ces avis et de les assembler.
- [243] Aujourd'hui, les évaluateurs doivent, de façon plus fréquente, produire cette évaluation scientifique et technique, ce qui est assez différent d'un travail de validation d'une expertise externe. Les modes de recours à l'expertise externe étaient, et semblent en partie demeurer, variables en fonction de l'évaluateur et des caractéristiques techniques du produit.
- [244] Le domaine pour lequel cet impact est sans doute le plus clair est celui de l'évaluation des médicaments génériques qui était, selon les interlocuteurs de la mission, totalement externalisée. Le changement de mode de traitement de ces dossiers participe sans doute de la pression sur les « ressources rares » de l'agence, notamment en matière de qualité pharmaceutique et de pharmacocinétique¹⁰².

¹⁰⁰ Source : bilan social 2013 de l'ANSM.

¹⁰¹ Les interlocuteurs rencontrés par la mission indiquent que cet impact est assez différent selon les évaluateurs et les dossiers qu'ils traitent.

¹⁰² Il a été indiqué à la mission que les évaluations dans ces domaines reposaient précédemment largement sur des groupes de travail et des experts externes.

1.5.1.3 Le champ technique couvert par les évaluateurs est plus large

- [245] De plus, le champ technique couvert par les évaluateurs s'est élargi à différents types d'autorisations : au sein de l'AFSSAPS, un évaluateur travaillait sur un type d'autorisation (ATU, essais cliniques ou AMM). Dans le cadre de la mise en place de l'ANSM, les évaluateurs sont spécialisés par classe thérapeutique et doivent, désormais, évaluer ces trois types de dossiers qui requièrent des modes d'évaluation et des niveaux de preuve différents.
- [246] Si l'ensemble des évaluateurs rencontrés par la mission ont indiqué trouver dans cette évolution un enrichissement professionnel, ils ont également indiqué, 18 mois après l'entrée en vigueur de cette nouvelle organisation, ne pas encore maîtriser pleinement l'ensemble des procédures qu'ils ont à instruire.
- [247] Cela a pu avoir pour conséquence un travail d'évaluation inutilement long ou inadaptée¹⁰³ à certains types de décisions, notamment en matière d'autorisations d'essais cliniques qui ne sont pas accordées sur les mêmes éléments que les AMM (*cf. supra* partie 1).
- [248] Cette complexité est renforcée par les différents délais existants pour délivrer les autorisations : les ATU nominatives, qui doivent être instruite sans délai, sont présentées par toutes les directions produits concernées comme ayant un impact très négatif sur l'organisation au quotidien.
- [249] Ces difficultés d'adaptation à la nouvelle organisation ont été renforcées par le turnover et la mobilité professionnelle permise à l'occasion de la réorganisation : si cette mobilité a été une opportunité, elle a aussi renforcé ce phénomène (*cf. annexe 1*). Les formations et les tutorats mis en place par l'agence ne semblent pas avoir permis de compenser ces phénomènes. Il a été ainsi indiqué à la mission : « *ceux qui s'en sortent le mieux sont ceux qui continuent à faire ce qu'ils faisaient avant* ».
- [250] Cette situation devrait s'améliorer au fil du temps sous réserve de réussir à faire partager les connaissances et les processus. Ce n'est pas sans difficulté dans une agence où chacune des directions produits a pris l'habitude de se « débrouiller », pour faire face à ses problématiques. Cela nécessite une très forte animation de la direction générale et du CODIR.

1.5.2 La création d'une porte d'entrée unique (ou presque) : le pôle gestion des flux

- [251] Le pôle gestion des flux de la DQFR a pour objet d'être le point d'entrée et de sortie unique de tous les flux « métiers » entrants et sortants de l'agence. Il était initialement conçu pour être également le point d'entrée unique des flux destinés aux fonctions support et la question d'une éventuelle extension de son périmètre se pose, la DQFR indiquant qu'il s'agit pour elle d'une cible de moyen terme, qu'elle n'est pas aujourd'hui en capacité d'atteindre faute de moyens.
- [252] Les missions de la DQFR en matière de gestion des flux sont détaillées dans le tableau ci-après. Les deux pôles (AMM et publicité, DM et autres flux) comptent 28 ETP. Il est à noter que certains flux métiers parviennent directement aux directions produits ou à la direction de la surveillance : il s'agit des flux nécessitant un traitement dans l'urgence, en particulier les autorisations temporaires d'utilisation et signaux de surveillance.

¹⁰³ Par inadaptée on entend une évaluation qui examine des éléments des dossiers qui ne sont pas pertinents pour l'évaluation de l'autorisation considérée.

Tableau 12 : Rôle du pôle flux de la DQFR

<p>La DQFR est chargée (en matière de gestion des flux) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'assurer la réception centralisée des dossiers et documents entrants à l'agence et destinés aux directions « métiers », aux directions « produits », à la direction de la stratégie et des affaires internationales et à la DQFR ; - d'assurer le contrôle de la conformité administrative et électronique des dossiers entrants, conformément à la réglementation y afférente ; - d'assurer l'orientation et la mise à disposition des dossiers et des documents entrants à l'agence aux directions concernées ; - d'assurer l'envoi et l'enregistrement des décisions confiées au pôle gestion des flux ; - d'assurer la traçabilité des dossiers et courriers traités au pôle gestion des flux ; - d'assurer l'archivage des documents reçus par l'agence ; - de piloter les projets de développement des outils de gestion des flux en relation avec la DSI, les directions produits (DP) et les directions métiers (DM) afin de leur permettre la saisie et l'exploitation des données relatives aux indicateurs d'activité et de performance ; - de participer à la conception, au développement et à l'évolution des outils de gestion des flux, notamment en vue de rationaliser les outils de traçabilité du flux et de pilotage existants.
--

Source : Décision du directeur général n°2012-237 du 24 octobre 2012

- [253] Le volume de flux arrivant à la DQFR est extrêmement conséquent : la DQFR traite 130 000 flux courriers « physiques » par an, dont 80 000 à 90 000 concernent des autorisations de mise sur le marché (AMM) et 20 000 à 30 000 concernent les dispositifs médicaux et les autres flux. Les flux dématérialisés sont au nombre de 90 000 en 2013 pour les AMM et 90 000 également pour les essais cliniques sur la même période.
- [254] Une partie des dossiers fait l'objet d'une soumission électronique (via le dépôt d'un CD-ROM), soit 1 600 dossiers relatifs aux nouvelles demandes d'AMM (nouveaux dossiers et compléments de dossiers). 50 % des flux concernant les variations d'AMM sont déposés au format électronique soit 15 000 dossiers. 15 000 dossiers sont toujours déposés au format papier.
- [255] Depuis octobre 2013, via le portail européen CESP (Common European Submission Platform), un dépôt totalement dématérialisé est possible pour certains types de dossiers (*cf. infra*).
- [256] Les applications permettant à la DQFR d'enregistrer les dossiers sont nombreuses, peu intégrées, voire se chevauchent et posent des problèmes de fiabilité¹⁰⁴ (*cf. annexe 5 sur les systèmes d'information*).
- [257] La DQFR effectue l'examen de la recevabilité administrative du dossier (et vérifie notamment si la quittance prouvant que la taxe a été acquittée figure bien dans le dossier, pour le bon montant). Si le dossier est complet, il est transmis aux directions en charge de le traiter : directions produits le plus souvent ou direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR) pour certains types de variations d'AMM.

1.5.3 Les directions produits effectuent l'essentiel du traitement de ces demandes d'autorisation

- [258] Les directions dites produits effectuent l'évaluation des dossiers des produits qui relèvent de leur « portefeuille »¹⁰⁵.

¹⁰⁴ Il s'agit des applications EURS, OTES, CESAR, Base de recevabilité des nouvelles demandes et PUBLICARE.

¹⁰⁵ Pour rappel DP1 : oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie ; DP2 : cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie ; DP3 : neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie et stupéfiants ; DP4 : hépato-gastro-entérologie, dermatologie et maladies métaboliques rares ; DP5 : génériques,

Tableau 13 : Rôle des directions en matière d'accès à l'innovation et de mise sur le marché

<p>Les directions produits sont chargées, chacune pour les produits qui relèvent de son champ, de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'évaluation et de l'instruction à des fins d'autorisation de l'ensemble des demandes d'essais cliniques, d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU), d'AMM, de visas publicitaires et des demandes de modifications de ces autorisations ; - de l'évaluation et de l'élaboration des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) - de la surveillance (...) - de la représentation nationale et européenne de l'Agence pour porter ses positions sur les dossiers relevant de la direction - de la veille et de la production d'informations scientifiques (...) <p>La direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques ainsi que celle en charge des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques interviennent essentiellement, avant la mise sur le marché, sur les demandes d'autorisations d'essais cliniques.</p>

Source : Décision du directeur général n°2012-237 du 24 octobre 2012

- [259] En pratique, après réception du dossier au sein de la direction produits compétente, un des évaluateurs coordonnateur de projet (ECP) de la direction produits répartit le dossier entre différents évaluateurs de la direction et assure ensuite la coordination de son évaluation. Il peut, si nécessaire, faire appel à des évaluateurs de la direction de l'évaluation pour certains aspects de l'évaluation du dossier (pharmacocinétique pour laquelle les ressources sont rares par exemple).
- [260] Les évaluateurs coordonnateurs de projet ont un rôle clé dans le fonctionnement des directions produits de l'agence. Ils sont en effet en charge des missions suivantes :
- le suivi de l'instruction des dossiers de demandes d'AMM, de renouvellements ou de modifications d'AMM soumises selon les procédures européenne et nationale des médicaments ;
 - la conformité réglementaire des décisions prises ;
 - la notification des décisions et des annexes ;
 - les échanges sur le dossier (échanges « réglementaires » dans le vocabulaire de l'agence) avec les autres états membres, l'EMA et les laboratoires pharmaceutiques ;
 - la recevabilité technico-réglementaire des dossiers d'essais cliniques et suivi de l'instruction ;
 - la notification des autorisations d'essais cliniques ;
 - l'évaluation des essais de phase IV et hors produits de santé.
- [261] Ils ont également comme fonction, le contrôle qualité de la production de l'agence adressée aux autorités compétentes et aux laboratoires pharmaceutiques.

1.5.4 La direction des affaires juridiques et réglementaires traite certains types de décision et apporte un appui juridique sur les sujets complexes

- [262] La DAJR est notamment chargée d'activités de production en matière d'autorisation. Il s'agit :
- de la gestion des transferts des autorisations de mise sur le marché des médicaments (AMM) et des changements d'exploitants ;

médicaments à base de plantes et homéopathiques et préparations ; DP6 : thérapies innovantes, produits issus du corps humain et vaccins ; DP7 : dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques et DP8 : dispositifs médicaux thérapeutiques et cosmétiques.

- de la gestion de certaines demandes de modifications d'AMM (modifications de type IA¹⁰⁶).

[263] Au titre de cette activité, la DAJR a instruit d'octobre 2012 à février 2014, 3295 autorisations soit :

- 1 829 variations d'AMM de type IA (dont 10 refus pour mauvais positionnements) ;
- 1 466 transferts de titulaire ou d'exploitant (dont 16 refus).

[264] L'activité de la DAJR en matière d'instruction est marginale au regard de la masse traitée par l'agence. La DAJR¹⁰⁷ apporte par ailleurs un appui juridique et réglementaire aux directions produits sur les dossiers juridiquement complexes et en matière de contentieux.

1.5.5 La direction de l'évaluation n'a que partiellement trouvé sa place en matière d'appui technique et de coordination

[265] La direction de l'évaluation intervient dans l'évaluation des différentes demandes d'autorisation, essentiellement à la demande des directions produits : elle n'est destinataire des dossiers (ou de parties de dossiers) que si la direction produits a besoin de son expertise et de son appui technique.

[266] La direction de l'évaluation intervient actuellement très peu en matière de dispositifs médicaux (même si le texte organisant l'agence semble lui donner une compétence générale). Elle est organisée en 3 pôles : le pôle qualité pharmaceutique, sécurité virale et non clinique, le pôle clinique et AMM ainsi que le pôle accès à l'innovation et développement.

[267] Au 31 décembre 2013, la direction de l'évaluation comptait 37,9 ETP (soit 3,8 % des effectifs totaux de l'agence et 4,9 % des effectifs hors fonctions support et transverses). Il est à noter que la direction de l'évaluation regroupe des évaluateurs expérimentés ayant, pour beaucoup d'entre eux, une ancienneté importante au sein de l'agence.

Tableau 14 : Mission de la direction de l'évaluation

<p>La direction de l'évaluation est chargée d'assurer pour l'ensemble des produits relevant de la compétence de l'agence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la cohérence et la pertinence des évaluations du bénéfice et des risques liés à l'utilisation des produits de santé avant leur autorisation ou leur mise sur le marché, dans les domaines d'activité de la direction : qualité pharmaceutique chimique et biologique, évaluation non clinique (toxicologie clinique), évaluation clinique (essais cliniques, ATU, RTU, efficacité, sécurité) ; - la création et la mise à jour des référentiels d'évaluation en relation avec la DQFR ; - la formation et le suivi des évaluateurs dans les domaines de compétence de la direction - la représentation de l'ANSM au niveau des instances européennes dans le périmètre de la direction (CHMP, SWAP, PedCO, etc.) en cohérence avec les objectifs stratégiques de l'agence ; - l'organisation et le suivi des avis scientifiques au niveau national et européen en collaboration avec la direction de la stratégie et des affaires internationales et les directions produits ; - les évaluations des dossiers transversaux dans les domaines de compétence de la direction.

Source : Décision du directeur général n°2012-237 du 24 octobre 2012

¹⁰⁶ Changement de nom et/ou d'adresse du titulaire, changement du nom et/ou d'adresse du fabricant de la substance active, changement de nom et/ou d'adresse du fabricant du produit fini, suppression d'un site de fabrication déjà autorisé pour la substance active ou le produit fini

¹⁰⁷ La DAJR compte 41 ETP en 2013 (bilan social 2013 de l'ANSM).

- [268] La direction de l'évaluation possède un champ de compétence large qu'elle couvre via :
- des référents par filière pour les métiers qui sont présents dans les directions produits (qualité pharmaceutique chimique, analytique et biologique, de sécurité virale, de toxicologie...). Ces référents sont des experts qui ont en charge « l'animation de la ligne », c'est-à-dire l'optimisation et l'harmonisation des méthodes de travail et l'appui aux évaluateurs de ces filières présents dans les directions produits : il s'agit par exemple des référents essais cliniques, ATU, RTU, avis scientifiques... ;
 - l'évaluation directe, pour certains métiers pour lesquels les ressources humaines sont des « ressources rares » au sein de l'agence. Dans ce cas, le choix a été fait de les regrouper au sein de la direction de l'évaluation, pour ce qui relève de ses compétences. C'est le cas, par exemple, pour les 3 évaluateurs en pharmacocinétique ;
 - pour d'autres métiers (qualité pharmaceutique ou toxicologie), le choix de répartition des ressources a été hybride : une partie des compétences a été répartie dans les directions produits et une partie regroupée au sein de la direction de l'évaluation.
- [269] La direction de l'évaluation assure également la représentation de l'agence dans les groupes de travail de l'EMA (CHMP, au comité des médicaments orphelins (COMP), au comité des médicaments pédiatriques (PEDCO), au groupe de travail sur les avis scientifiques (SAWP)). La direction de l'évaluation n'est pas systématiquement informée des dossiers complexes ou à enjeu ce qui est susceptible de limiter l'efficacité des représentants de l'agence dans les différentes commissions de l'EMA.
- [270] Les interlocuteurs de la mission au sein de la direction de l'évaluation indiquent être trop souvent appelés à intervenir tardivement sur des dossiers d'importances diverses, sans avoir toujours de vision globale du dossier (elle peut être amenée à intervenir sur une partie du dossier seulement). La direction de l'évaluation intervient parfois pour rassurer un évaluateur ou son chef de produits sur des dossiers qui ne le nécessitent pas, alors qu'elle n'est pas systématiquement associée à l'évaluation des dossiers les plus complexes. Cela rend plus difficile la tâche des agents de cette direction qui représente l'agence dans les groupes de travail européens.
- [271] À l'inverse, les directions produits considèrent que la direction de l'évaluation dispose d'effectifs importants, sans avoir une plus-value suffisante en matière d'animation transverse et sans répondre suffisamment présente aux demandes d'appui en matière d'évaluation.
- [272] Pour la mission, la direction de l'évaluation ne joue pas, dans le fonctionnement actuel de l'agence, le rôle initialement prévu et justifiant ses moyens en ETP (39 ETP selon le bilan social 2013), en particulier en ETP seniors.

2 LA « TASK FORCE » ILLUSTRE LA DIFFICILE MAITRISE PAR L'AGENCE DE SA PRODUCTION

2.1 La découverte par l'agence en 2012 d'un stock de dossiers non enregistrés au moment de leur réception à l'agence

- [273] Un stock de dossiers non enregistrés à leur réception à l'agence a été découvert par l'agence courant 2012. L'enregistrement étant, normalement, la procédure préalable au traitement des dossiers, ces derniers étaient donc pour l'essentiel non traités.
- [274] Cette question ayant fait l'objet de demandes de renforts par l'agence baptisés « *task force* », elle est connue sous cette dénomination par les acteurs. Compte tenu de l'impact potentiel d'une telle situation et de ce qu'elle est susceptible d'indiquer sur l'organisation de l'agence, la chronologie de la gestion est retracée ci-après de façon assez détaillée, sur la base des documents échangés entre l'agence et ses tutelles.

[275] Les questions de gestion administrative et financière étant hors du champ de la mission, la question du traitement des chèques figurant dans une partie de ces dossiers n'est pas examinée. Ce sujet s'est avéré ardu à régler aux plans budgétaire et comptable.

2.1.1 Une chronologie qui s'étale sur plus de 18 mois, pour un épisode toujours en cours de gestion

2.1.1.1 Alerte de l'agence en décembre 2012 qui demande des renforts de personnel

[276] Dans une note du 12 décembre 2012 adressée aux tutelles, l'ANSM demande la « mise en place d'une task-force pour résorption des retards de dossiers évoquée au pré CA de l'ANSM le 26 novembre 2012 ». Dans cette note, il est indiqué que « la préparation de la réorganisation de l'agence a mis en évidence dès 2011 des retards parfois très importants et anciens (antérieurs à la crise du Mediator pour une grande partie) dans le traitement, voire même dans l'enregistrement administratif des dossiers qu'elle reçoit ». Il est précisé que « la préparation des transferts a permis de mieux identifier courant 2012 l'importance de la question et d'en mesurer l'impact » et que « deux séries de dossiers non traités depuis 2009 présentent un enjeu fort et préoccupant au regard des missions de l'agence en terme de sécurité sanitaire. »

[277] Ces deux séries de dossiers sont :

- 3600 dossiers de rectificatifs de classe¹⁰⁸ ;
- plus de 10 200 dossiers de variations d'AMM : le pôle en charge de la recevabilité des dossiers d'AMM « n'[ayant] pas pu faire face à des flux considérables et un certain nombre de dossiers de variations n'[ayant] pas été enregistrés ni même dans certains cas ouverts » :
 - 6000 d'entre eux relèvent de la procédure centralisée et ont été traités via l'EMA : le non traitement de ces dossiers a pour conséquence la non mise à jour des bases de données de l'agence ;
 - 4000 dossiers qui sont coordonnés par un État membre (AMM en reconnaissance ou décentralisée) ou relèvent de la procédure nationale. Il est précisé dans la note qu'il y a pour ce type de dossiers des conséquences financières, ceux-ci étant susceptibles de contenir des chèques ;
 - plusieurs centaines de dossiers restent à identifier.

[278] Il est par ailleurs fait mention dans cette même note « d'autres séries de dossiers non traités qui sont en cours de recensement ».

[279] Les besoins de renforts sont estimés par l'agence entre 16 et 20 ETPT en 2013, répartis comme suit : 3 ETPT pour traiter les rectificatifs de classe, 9 ETPT pour traiter les dossiers d'AMM et entre 4 et 8 ETPT pour les dossiers non traités restant à identifier. Les enjeux en matière de sécurité ne sont pas précisés plus avant dans cette note.

2.1.1.2 En janvier 2013, l'agence dresse un état des lieux plus précis qui fait ressortir des besoins de renforts plus importants

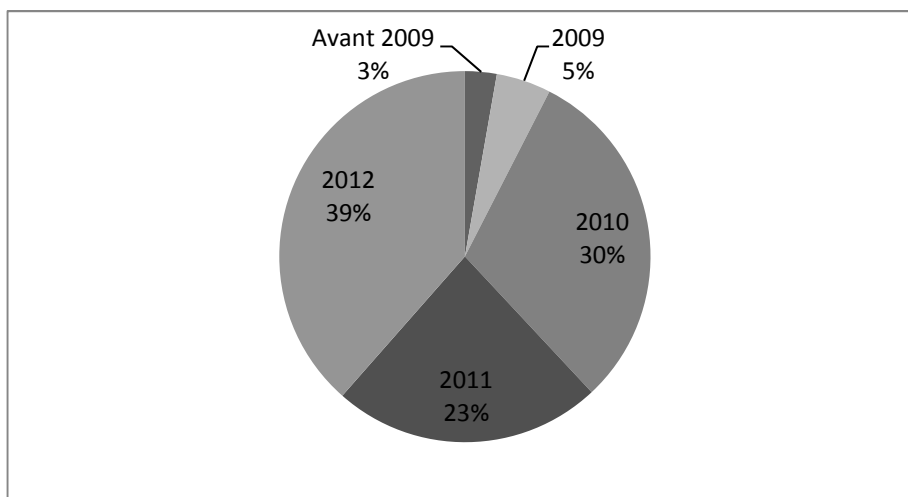
[280] Le 9 janvier 2013, l'agence adresse aux tutelles une note complémentaire accompagnée d'un document détaillant les stocks d'AMM en matière de recevabilité. Au 7 janvier 2013 :

- 14 602 dossiers constituant les stocks d'AMM ont été identifiés ;
- d'autres stocks ont également été identifiés.

¹⁰⁸ Un rectificatif de classe a pour objet de répercuter une modification concernant une molécule dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'ensemble des AMM concernées.

- [281] Le contenu de ces dossiers est ainsi précisé :
- En matière de médicament :
 - un « nombre très important » de renouvellements d'AMM pour lequel le recensement est en cours ;
 - 537 dossiers de médicaments génériques en attente de validation de traduction et 250 dossiers de variations ;
 - 1515 dossiers à traiter en matière d'homéopathie ;
 - 155 dossiers de médicaments à base de plantes ;
 - 106 dossiers de demandes d'imports parallèles.
 - Hors médicament :
 - 115 saisines en provenance de l'ANSES ;
 - 500 dossiers micro-organismes et toxines (MOT).
 - 74 demandes de remboursement de redevances.
- [282] La charge de travail est désormais estimée entre 25 et 26 ETPT en 2013, dont 16 ETPT pour les « stocks d'AMM », ces ETPT seraient constitués pour un tiers de catégories A, soit un coût prévisionnel en année pleine de 1,2 à 1,5 millions d'euros.
- [283] Si quelques dossiers datent de 2008 et 2009, l'essentiel du stock de dossiers est constitué par des dossiers déposés en 2010 (31%), 2011 (24%) et 2012 (37%).
- [284] Lors d'une réunion qui a lieu le 10 janvier 2013 sur les besoins de l'ANSM pour apurer le passif des dossiers, la direction du budget « s'étonne que les données relatives à l'année 2012 (activité normale) aient été incluses dans l'estimation ». L'ANSM indique que les données de 2012 correspondent au décalage de traitement des dossiers accumulés depuis plusieurs années. L'agence est également interrogée sur le nombre de dossiers en stocks, les variations de type IA et IB donnant lieu à approbation tacite une fois le délai réglementaire écoulé.

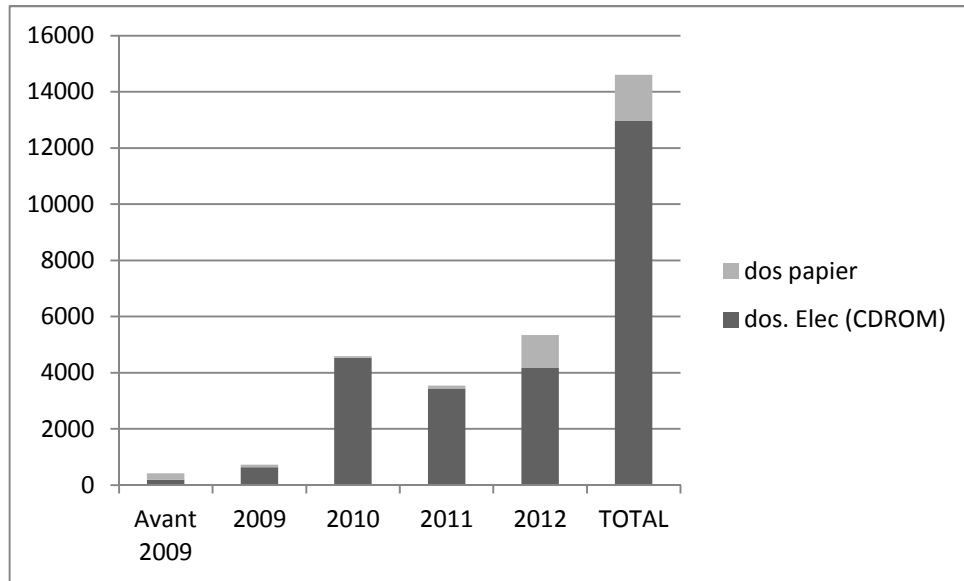
Graphique 10 : Répartition du stock de dossiers d'AMM par année de dépôt



Source : Mission sur la base de l'annexe à la note du 9 janvier 2013 de l'ANSM

[285] Il est à noter que, pour l'essentiel, les dossiers constituant le stock sont des dossiers électroniques. En effet, l'agence ne disposant, à cette période, d'aucun système de dépôt électronique des dossiers, les dossiers électroniques sont en fait des dossiers transmis à l'agence sous forme de CD-ROM.

Graphique 11 : Stock de dossiers d'AMM faisant l'objet d'une demande de renforcement par mode de dépôt et par an



Source : Mission sur la base de l'annexe à l'annexe à la note ANSM du 9 janvier 2013

[286] Le 16 janvier 2013, des membres de la DGS et de la DB se rendent à l'ANSM sur ce sujet. Dans le compte rendu de la réunion, il est indiqué « *qu'il est envisagé un processus allégé de recevabilité et d'évaluation pour la task force. Un arbre de décision permettant d'établir si un dossier doit être traité ou non a été élaboré* ». Il est précisé « *qu'il n'est pas possible à ce stade d'établir s'il y a un risque sanitaire en ce qui concerne les 3600 dossiers relatifs aux rectificatifs d'AMM par classe thérapeutique* ». La DB indique ne pouvoir se positionner sans obtenir des données plus détaillées sur chaque type de dossiers et le nombre de jours homme nécessaires pour les traiter. La DGS demande l'assurance qu'il n'y a plus d'autres stocks. L'ANSM estime à 3 ETPT (soit 12 personnes sur 3 mois) les besoins pour constituer la *task force* qui établira l'inventaire des 14 600 dossiers.

[287] Le 18 janvier, l'agence adresse à la DGS un tableau récapitulatif des stocks non traités, le tableau récapitulatif des types de dossiers devant faire l'objet d'une *task force*, un tableau d'estimation de la charge de travail associée au traitement des dossiers stocks en attente de recevabilité, un tableau d'inventaire de 100 dossiers ayant été ouverts en urgence ainsi que le projet d'arbre décisionnel de traitement des dossiers.

[288] Le 21 janvier, dans un mail, le directeur général de la santé demande de « *s'assurer par un inventaire rapide de la nature des dossiers pour traiter en urgence ceux qui laisseraient apparaître des risques sanitaires* ».

[289] Le 12 février, dans un nouveau bilan, l'agence indique avoir traité 212 dossiers d'AMM relevant de la procédure nationale. Ces dossiers représentent plus de 10 % du stock pour ce type de procédures mais seulement un peu plus de 3 % de l'ensemble du stock hors procédures centralisées et 1,5 % du stock de 14 602 dossiers. La DGS renouvelle sa demande de disposer d'une typologie de dossiers non pas par type de procédure mais au regard des enjeux de sécurité sanitaire. L'ANSM indique qu'à ce titre les dossiers relevant de la procédure centralisée peuvent être écartés, l'expertise étant effectuée par l'EMA. L'ANSM indique qu'il faudra 70 jours pour procéder à l'inventaire, l'équipe de 4 personnes dédiées effectuant un tri en 3 catégories : à archiver, à notifier, à évaluer.

2.1.1.3 En février 2013, l'inventaire et le traitement des dossiers démarre sur la base des arbres de décisions et avec le renfort de 3 ETPT

[290] Dans un note du 11 février 2013 sur le tendancieriel 2014-2015, l'agence indique : « *de plus, à la faveur de la « bascule organisationnelle » d'octobre 2012, un volume important de dossiers non enregistrés voire non traités sur une période remontant à 2009 a été identifié. Si la mise en place d'une task force dédiée a pu être acceptée en février 2013 à hauteur de 3 emplois hors plafond par les tutelles, cette situation est vraisemblablement symptomatique d'un déficit historique d'adéquation charges/moyens, au regard des procédures en vigueur dans l'organisation précédente.* »

[291] *Un très important travail de rationalisation est en cours au sein de l'Agence. Cependant, ce retard mis à plat à l'automne dernier et le poids des dossiers non traités, associés aux tensions fortes qui pèsent sur les directions métiers et les directions produits qui doivent faire face à des crises sanitaires successives, par nature non prévisibles, et aux nouvelles missions à moyens insuffisants, amplifient le malaise social interne. »*

[292] Le 21 février 2013, une nouvelle réunion a lieu avec les tutelles. Outre les questions de renforcement de l'agence, y est examiné l'avancement de la *task force* inventaire : il est décidé de ne pas traiter les dossiers relevant de la procédure centralisée, soit 8047 dossiers, et de concentrer les efforts sur les 6 555 dossiers restant. L'argument avancé étant que ces dossiers relèvent de la responsabilité de l'EMA : il n'est pas précisé dans les notes que l'avis de la France est tacite une fois écoulé les délais réglementaires pour ce type d'autorisations.

[293] Trois tableaux sont tenus par l'agence :

- tableau 1 : rapport de synthèse. A cette date, 583 dossiers ont été inventoriés sur 6 555 ;
- tableau 2 : classification des dossiers inventoriés par type de procédure et action prochaine à mener ;
- tableau 3 : dossiers potentiellement sensibles à traiter en priorité : à cette date 7 dossiers sont repérés (c'est-à-dire impactant des médicaments en cours de réévaluation).

[294] Un dispositif d'information très serré des tutelles est mis en place : les tableaux 1 et 3 sont communiqués de façon hebdomadaire et le tableau 2 est adressé, lui, de façon bihebdomadaire. Une réunion mensuelle est prévue.

2.1.1.4 En juin 2013, la phase d'inventaire des dossiers est terminée et l'ANSM obtient un renfort de 4 ETPT pour mener à bien l'évaluation de 3055 dossiers.

[295] Lors du point de situation du 20 juin 2013, il est indiqué que la phase d'inventaire est achevée :

- 6 648 dossiers ont été inventoriés sur les 6 555 : un tiers est à archiver¹⁰⁹ et les deux tiers restants sont répartis au sein des directions métiers compétentes. « *La plupart sont d'ores et déjà saturées, et plus particulièrement la direction en charge des génériques* » ;
- 8 047 dossiers concernant la procédure centralisée d'enregistrement doivent être archivés électroniquement ;
- Peu de dossiers sensibles au plan de la sécurité sanitaire ont été identifiés (contraceptifs oraux et Chibro-Proscar®). Il est à noter qu'une définition relativement restrictive des dossiers « sensibles au plan de la sécurité sanitaire » est retenue puisqu'il s'agit des produits faisant l'objet d'une réévaluation au moment de l'inventaire¹¹⁰.

[296] A cette date, 2,75 ETPT sur les 3 sont engagés (les CDD prenant fin entre le 10 juin et le 31 août 2013). L'ANSM estime insuffisants les moyens dont elle dispose pour assurer le traitement des dossiers (et proposera un chiffrage précis). Certains règlements demeurent en instance de traitement.

[297] Dans une note du 28 juin 2013, l'ANSM demande un renfort de 4,5 ETP pour mener à bien la phase de traitement des dossiers. 4 sont accordés hors plafond par les tutelles : la DB ayant indiqué par mail du 25 juillet 2013 son accord conditionné à « *l'engagement du traitement de la totalité des dossiers à expertiser par l'agence au plus tard à la fin 2013.* »

2.1.1.5 En juin 2014, 59 % des dossiers à évaluer sont traités

[298] A la mi-juin 2013, suite à l'inventaire, 3055 dossiers sont identifiés comme à traiter au fond. Au 18 février, 53,2% de ces dossiers sont clos et 30,9% restent à initier. Il n'y a pas de délai annoncé par l'agence pour l'achèvement de ce traitement : si le rythme demeure le même, une évaluation grossière amène à octobre 2014 (sur la base de 175 dossiers par mois).

[299] Il est à noter que la demande, faite par l'agence en décembre 2013, d'un nouveau renfort de 2 ETPT n'a pas fait l'objet d'un accord des tutelles.

[300] Au 11 juin 2014, il est possible de dresser le bilan quantitatif suivant :

- l'inventaire est achevé depuis juin 2013 ;
- il reste à traiter 41 % des dossiers (soit 2118 dossiers désormais comptés en NL sur un total initial de 5248¹¹¹ (l'impact en matière de santé publique est présenté comme très limité) ;
- l'agence a obtenu, en deux temps, une autorisation de dépassement de son plafond d'emploi de 7 ETPT.

[301] En réponse aux questions de la mission, il est précisé que :

- les dossiers de variation concernant des procédures centralisées sont en cours d'archivage par un prestataire extérieur (cela nécessite des délais du fait de la volumétrie au regard des capacités d'absorption du logiciel EURS) ;
- 62,5% des dossiers de rectificatifs de classe ont été traités.

¹⁰⁹ Cette tâche est confiée à un prestataire extérieur

¹¹⁰ Cette définition des dossiers « sensibles » a été précisée à la mission en réponse à une question

¹¹¹ Il est à noter que le stock identifié comme à traiter au fond en juin 2013 est parfois comptabilisé en nombre de dossiers (3 055) et parfois en nombre de numéros NL (5 248)

2.1.2 Analyse de la séquence « *task force* » par la mission

2.1.2.1 Un épisode complexe à analyser qui mériterait un retour d'expérience partagé avec les tutelles

- [302] Le premier constat qui apparaît évident est qu'il est très difficile au regard des documents disponibles d'avoir une compréhension globale de cet épisode, qui n'est pas achevé.
- [303] En effet, si les échanges entre les tutelles et l'agence ont été nourris et un grand nombre de documents échangés, ceux-ci sont à la fois très détaillés et partiels. A titre d'exemple, un certain nombre de dossiers sont indiqués comme faisant partie du stock à traiter en décembre 2012, notamment les rectificatifs de classe, et ne sont plus mentionnés ensuite. De plus, il n'est à aucun moment indiqué dans les notes à quoi correspond, au regard de sa production annuelle, le stock identifié courant 2012.
- [304] Les tutelles ont suivi de façon très rapprochée l'inventaire des dossiers par l'agence (visite sur place début janvier, puis réunions mensuelles et envoi régulier de tableaux de bord très détaillés). La préoccupation première de la DGS a été d'évaluer l'impact potentiel en matière de santé publique de ces dossiers.
- [305] L'agence a, dès la fin 2012, demandé des renforts significatifs pour traiter ce stock de dossiers. Les demandes initiales de l'agence en renfort sont évaluées à environ 20 ETPT selon les notes.
- [306] Cet épisode, qui constitue un dysfonctionnement sérieux de l'agence, mérite, pour la mission, de faire l'objet d'un retour d'expérience partagé avec les tutelles, selon les méthodologies appliquées pour analyser les crises *a posteriori*.
- [307] Les analyses qui figurent ci-après sont celles de la mission au regard de ce qu'elle a pu appréhender de cet épisode.

2.1.2.2 Les causes de la constitution des stocks : un dysfonctionnement du guichet d'entrée dans un contexte de tension lié aux modes de dépôt et au système d'information

- [308] Il a été indiqué à la mission qu'une partie de la constitution de ces stocks a relevé, selon les éléments communiqués, d'un choix de gestion pour répondre au dysfonctionnement de l'outil d'enregistrement des dossiers « EURS is yours ». Celui-ci n'étant pas en capacité d'intégrer le flux de dossiers entrants (indisponibilités fréquentes dans une gestion très tendue), la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB) de l'AFSSAPS aurait fait le choix du non enregistrement d'une partie des procédures centralisées. Ce choix intégrait le fait que celles nécessitant impérativement un traitement par la France, c'est-à-dire les modifications d'AMM en procédure centralisée pour laquelle la France est pays rapporteur ou corapporteur, étaient adressées également par mail aux unités en charge de leur traitement.
- [309] Pour le reste, la constitution du stock aurait été causée par un débordement de la structure en charge de l'enregistrement au sein de la DEMEB.

2.1.2.3 Le stock « découvert » fin 2012 représente 15 % des demandes nouvelles d'AMM et un quart des variations d'AMM évaluées en moyenne par an par l'agence

- [310] Il n'existe pas de documents évaluant l'ampleur du stock constitué. Un rapprochement très grossier des 14 600 dossiers constituant le stock initial de dossiers à inventorier avec les flux entrants à la DQFR, soit environ 2 000 par mois, amènerait à évaluer ce stock à près de 7 mois d'activité de l'agence.
- [311] Ce calcul semble néanmoins surestimer la charge de travail liée au stock : le traitement a été limité à l'enregistrement et à l'archivage des dossiers pour l'ensemble des dossiers en procédure centralisée.
- [312] Pour évaluer l'impact sur les directions produits de l'agence, il faut examiner la part du stock faisant l'objet d'une évaluation au fond soit 3055 dossiers sur les 6648 :
- En matière de variation d'AMM : si on examine les 3055 dossiers inventoriés en juin 2013, les modifications d'AMM représentent 62 % de ces dossiers, hors doublons et dossiers archivés, soit 1 909 dossiers de variations à instruire. Cela représente un quart (24 %) du nombre moyen de variations d'AMM délivrées par an par l'agence ces 6 dernières années ;
 - En matière de nouvelles demandes d'AMM : les 403 nouvelles demandes d'AMM qui figurent dans le stock inventorié (hors doublons et archivage) représentent 13 % de ce stock et 31 % du nombre moyen d'AMM délivrées par an par l'agence ces 6 dernières années.
- [313] L'instruction des dossiers a donc représenté une charge de travail très significative pour l'agence, à l'examen de laquelle les renforts demandés initialement par l'agence apparaissent justifiés. À défaut d'avoir obtenu l'ensemble des renforts demandés, et malgré un effort d'optimisation des modes opératoires, cette charge de travail accumulée sur les années 2010, 2011 et 2012 a eu et aura sans doute un effet sur les délais de traitement des nouveaux dossiers. Il n'est néanmoins pas possible de mesurer cet effet compte tenu des indicateurs d'activité suivis par l'agence.
- [314] Cet impact sur l'activité de l'année 2013 est, par ailleurs, variable selon les directions : la DAJR a ainsi traité tout le stock qui lui a été attribué. C'est la direction produits en charge des génériques qui a été la plus impactée (62 % des dossiers « stockés » étaient des dossiers de génériques).
- [315] Face à une difficulté de cette nature, et sans se prononcer sur les responsabilités quant à la constitution de ce stock, il est à regretter qu'un dispositif d'aide en ETPT plus important et plus rapidement mobilisable n'ait pu être décidé par les tutelles : à défaut, ces stocks vont continuer à impacter de façon non négligeable l'activité de l'agence en 2014.
- [316] Néanmoins, l'absence de visibilité globale et de mise en perspective de ce stock, n'a sans doute pas aidé les tutelles à procéder à des arbitrages favorables à l'agence.

2.2 Les mesures correctives prises par l'agence ne permettent de gérer qu'une partie du risque

2.2.1 La création d'un pôle « gestion des flux » en octobre 2012 pour mieux mesurer les flux entrants et sortants de l'agence

- [317] À la question de la DGS, qui souhaite s'assurer que les risques sont désormais maîtrisés, y compris pour l'avenir, il est répondu par l'ANSM : « *que la création en son sein d'un pôle de gestion des flux, au 3 octobre 2012, permet d'assurer un pilotage quotidien des dossiers (enregistrement au jour le jour des nouveaux dossiers avec transmission pour traitement dans un délai de 0 à 30 jours), ainsi qu'un reporting hebdomadaire aux directeurs concernés. Un groupe de travail visant à améliorer le processus de recevabilité a par ailleurs été mis en place.*¹¹² »
- [318] La direction de la qualité, des flux et des référentiels est, depuis février 2014, en mesure de produire les indicateurs suivants :
- nombre de flux arrivés et nombre de flux traités par le pôle gestion des flux ;
 - nombre de dossiers sortants arrivés au pôle et nombre de dossiers sortants traités par le pôle ;
 - les délais de traitements des dossiers prioritaires et non prioritaires.
- [319] Pour les mois de février et mars 2014, la DQFR a reçu entre 2 200 et 2 400 dossiers papiers par mois et environ 4 000 flux dématérialisés. Elle a traité sur la même période entre 800 et 900 dossiers sortants.
- [320] Ces indicateurs constituent un réel progrès : ils permettent de s'assurer qu'il n'y a pas de constitution de stock avant l'enregistrement des flux à l'agence ou au moment de leur notification. Ils sont néanmoins récents couvrent un champ assez restreint : ils mesurent les flux entrants et sortants de la DQFR au moment de l'enregistrement de ces flux. Les flux entrants à l'agence n'étant pas comptabilisés selon la même unité de compte que les flux sortants, il n'est pas possible d'utiliser ces indicateurs pour savoir si le stock de dossiers à traiter dans les directions produits est en augmentation ou en diminution.
- [321] Il est à noter qu'un certain nombre de flux arrivent directement dans les directions produits (ATU nominatives, et une partie des demandes d'autorisations d'essais cliniques).
- [322] Il a été précisé à la mission que le suivi des stocks de dossiers et des délais de traitement relève de la responsabilité de chaque direction produit dans l'organisation de l'agence. Or celui-ci n'est aujourd'hui pas effectué par ces directions, même si certaines d'entre elles se sont mobilisées pour renseigner des tableaux de bord assez complets qui devraient leur permettre d'ici fin 2014 de disposer des données de suivi des essais cliniques et des AMM les concernant. Ces tableaux de bord sont hétérogènes.

¹¹² Compte rendu de la réunion du 18 avril 2013 entre l'agence et ses tutelles

2.2.2 Le développement du dépôt électronique des dossiers pour une partie des procédures : une piste pour suivre et accélérer l'instruction des dossiers

- [323] Mis en œuvre sous l'égide des chefs d'agence, le CESP (Common European Submission Platform) est un portail permettant la transmission de données par voie électronique aux agences de santé des États membres de l'Union européenne. Il est développé techniquement par l'agence du médicament irlandaise (Irish Medicine Board) et permet la transmission électronique de dossiers simultanément à plusieurs agences européennes. Il est opérationnel depuis le 14 novembre 2012 et permet la transmission de tous types de dossiers portant sur le médicament. Au 30 novembre 2013, après un an de mise en service, il était utilisé par 29 agences de santé et était utilisé pour déposer 16 500 soumissions par mois.
- [324] L'ANSM a démarré l'utilisation du CESP en phase pilote le 1^{er} octobre 2013¹¹³ pour un nombre limité de dossiers¹¹⁴ :
- La phase pilote porte sur les nouvelles demandes d'AMM et les demandes de modifications d'AMM soumises selon les procédures nationale ou européennes¹¹⁵ ;
 - Cette cible est atteinte par étape :
 - le 1^{er} octobre 2013, l'utilisation du CESP a été ouverte à une partie des modifications d'AMM¹¹⁶ et pour les seuls médicaments génériques ;
 - 17 février 2013 élargissement à tous les médicaments pour les modifications d'AMM ;
 - 2 juin 2014 élargissement à tous types de modifications d'AMM ;
 - Est prévu pour le 1^{er} octobre 2014, l'élargissement du CESP à l'ensemble des variations (y compris celles portant sur des AMM centralisées) ;
 - L'extension aux demandes nouvelles d'AMM devrait avoir lieu d'ici la fin de l'année 2014, si l'agence arrive à mettre en place un outil d'extraction automatique du CESP (aujourd'hui cette extraction est manuelle et plus chronophage que le traitement de dossiers papiers pour le pôle gestion des flux de la DQFR).
- [325] La phase pilote a pour objectif de : « *permettre aux demandeurs de tester, sur une base volontaire, la soumission électronique de dossiers via le CESP dont les retombées attendues se traduiront par un gain de temps à toutes les étapes d'instruction des dossiers : in fine la délivrance des autorisations (...) sera donc plus rapide.* »¹¹⁷
- [326] La soumission via le CESP fait gagner du temps/homme à l'ANSM à différentes étapes :
- suppression de la manutention de « dossiers physiques » (papier ou CD/DVD) ;
 - optimisation de la traçabilité et de l'archivage des dossiers ;
 - accessibilité et navigation dans les dossiers plus rapides et plus faciles pour les évaluateurs ;
 - possibilité d'extraction de données qui évite des saisies et facilite la rédaction des rapports.

¹¹³ L'ANSM a été la 25^{ème} agence en Europe à utiliser le CESP (qui est ouvert également aux agences compétentes en matière de médicament vétérinaire).

¹¹⁴ Avis aux demandeurs sur le CESP de mai 2014 – site internet de l'ANSM

¹¹⁵ Sont exclus de la phase pilote les nouvelles demandes et les modifications d'AMM relevant de la procédure centralisée, les renouvellements d'AMM, les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR), les essais cliniques, les ATU, la publicité ainsi que les produits autre que le médicament relevant de la compétence de l'agence et notamment les dispositifs médicaux et les cosmétiques.

¹¹⁶ Modifications de type IB et II

¹¹⁷ Avis aux demandeurs sur le CESP de mai 2014 – site internet de l'ANSM

- [327] La mise en place du CESP se caractérise par une montée en charge rapide : au 30 avril 2014, les demandeurs utilisaient ce support pour 31% des dossiers susceptibles d'être déposés via le CESP, soit 866 dossier sur 2779. Cette évolution se poursuit : en juin 2014, 77,3 % des variations de type IB de la direction des génériques étaient déposées via le CESP.
- [328] L'utilisation du CESP n'est pas obligatoire mais vivement encouragée.
- [329] Le directeur de la direction en charge des médicaments génériques a joué un rôle moteur dans la mise en œuvre du CESP à l'ANSM, pour simplifier le traitement des modifications d'AMM dans sa direction. Il indique avoir eu beaucoup de difficultés à mobiliser la DSI sur ce projet.
- [330] L'agence peut générer des tableaux de bord de suivi à partir du CESP, sans saisie de données. Ces tableaux de bord permettent de connaître le volume de dossiers en cours d'instruction ainsi que les délais de traitement pour les dossiers.
- [331] L'utilisation de cet outil a été peu coûteuse pour l'agence, alors qu'elle fiabilise et fait gagner beaucoup de temps sur l'instruction des dossiers. Elle a pourtant été beaucoup plus tardive que dans d'autres pays européens, ce qui semble être le signe d'une difficulté de l'agence à revoir ses processus de travail et à intégrer les bonnes pratiques des autres agences européennes.
- [332] Une démarche de benchmark et d'optimisation est en cours de démarrage et est susceptible d'être très utile.
- [333] Néanmoins, malgré ces éléments d'amélioration importants et au vu des constats effectués par la mission, la capacité de l'agence n'est pas aujourd'hui démontrée, tant en matière de suivi de son activité et, en particulier, des dossiers en cours d'évaluation, qu'en matière de traitement des flux de dossiers entrant par le « guichet »,

3 LE SUIVI DE L'ACTIVITE AINSI QUE LE PARTAGE ET L'OPTIMISATION DES PROCESSUS NE SONT QUE PARTIELLEMENT ENGAGES

3.1 Le suivi de l'activité comporte des angles morts qui rendent difficile l'évaluation de la performance de l'agence

3.1.1 Le contrôle de gestion est limité, faute de données, à des indicateurs de production quantitatifs de production « sortante » de l'agence

- [334] La direction de l'administration et des finances (DAF) est chargée de : « *développer les outils de contrôle de gestion et de contrôle interne* »¹¹⁸. Elle produit les indicateurs de pilotage suivis mensuellement par la direction générale dans le cadre de l'axe 1 du programme de travail « favoriser un accès rapide à l'innovation pour les produits de santé », à savoir :
- le nombre d'essais cliniques autorisés, par type d'essai, par mois et par direction produits ;
 - le nombre d'ATU de cohortes demandées, accordées par mois et par direction produits ainsi que le nombre d'ATU de cohortes en cours et le nombre de patients inclus dans ces ATU de cohortes ;
 - le nombre d'ATU nominatives accordées et refusées, globalement ou par DP (ainsi que le nombre d'initiations de traitement, de patients traités et de spécialités ayant fait l'objet d'une ATU nominative) ;
 - le nombre d'AMM autorisées en procédures centralisées, hors procédures centralisées et le nombre de modifications d'AMM ainsi que la part de ces trois types d'autorisations

¹¹⁸ Article 3 de la décision du directeur général du 24 octobre 2012

concernant les médicaments génériques et leur répartition entre les différentes directions produits ;

- le nombre de procédures centralisées pour lesquelles la France a été désignée rapporteur ou corapporteur ;
- le nombre de certification de lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang.

[335] Ces indicateurs sont suivis en données mensuelles cumulées et comparées au résultat de l'année précédente. Ces indicateurs servent à renseigner les indicateurs d'activité du rapport d'activité de l'agence. Il est à noter que la répartition de ces indicateurs par direction produits ne fait partie de ces indicateurs que depuis début 2014. Ils sont difficiles à interpréter par direction produits compte tenu de la grande diversité des portefeuilles.

[336] Ils constituent une « photographie » assez précise de l'activité de « production » de l'agence. Il est néanmoins dommage qu'ils ne soient pas complétés par des indicateurs de flux entrants, de stock de dossiers à traiter et de délais de traitement. Il n'est, dès lors, pas possible au vu de ces données de connaître les délais dans lesquels l'agence traite les dossiers entrants, de savoir si le volume de dossiers en cours de traitement à l'agence augmente ou diminue et s'il y a des disparités fortes par direction produits en la matière.

[337] Lors des différents entretiens menés, la mission a constaté un cloisonnement important entre les producteurs de données qui indiquent le plus souvent ne pas savoir à quoi servent les données qu'ils adressent au contrôle de gestion de la direction des affaires financières. À l'inverse, les indicateurs suivis à la DQFR ou dans certaines directions produits ne sont pas communiqués au moins pour information au contrôle de gestion.

3.1.2 Afin d'éviter la constitution d'un « stock caché » à son niveau, la DQFR suit des indicateurs d'activité détaillés mais qui font peu sens pour l'ensemble de l'agence

[338] En matière d'indicateurs de suivi d'activité, la DQFR a fortement renforcé les indicateurs de pilotage de son activité. Elle suit désormais, notamment, les indicateurs suivants :

- Le nombre de dossiers entrants à la DQFR et sortants de la DQFR¹¹⁹ par type de flux ;
- Le nombre de dossiers entrants à la DQFR et sortant de l'agence par type de flux ;
- les délais de traitement de ces flux à la DQFR.

[339] Il y a une perte de mesure de l'activité entrante : le nombre de demandes d'AMM et de demandes d'autorisations d'essais cliniques ne sont plus renseignés dans le rapport d'activité 2013 (contrairement au rapport d'activité 2012). À la demande de la mission, le nombre de nouvelles demandes d'AMM lui a été communiqué. Pour 2013, l'agence n'est pas en mesure de communiquer le nombre de dépôts de demandes d'autorisation d'essais cliniques. Il a été indiqué à la mission que cet indicateur devrait être disponible début 2015, pour l'année 2014.

[340] Interrogée sur ce point, la DQFR indique que le suivi des stocks de dossiers à traiter et de leurs délais de traitement relève des tableaux de bord interne des directions produits, qui ne lui sont pas communiqués.

¹¹⁹ Il est à noter que les dossiers sortent de la DQFR vers les autres directions de l'agence et en particulier les directions produits

3.1.3 Le rôle des directions produits en matière de suivi de l'activité de production reste à définir et à implémenter

3.1.3.1 Un suivi de l'activité très variable entre les directions produits

- [341] Les tableaux de bord définis préalablement au changement d'organisation de l'agence n'ont pas été utilisés par les directions produits. Cela s'explique de l'avis général par leur complexité et le temps/homme nécessaire pour les renseigner.
- [342] La mission a demandé à avoir accès à ces tableaux de suivi. Il s'avère finalement qu'ils sont très hétérogènes par direction produits, une direction (INFEHP) ayant fait le choix de renseigner les tableaux de suivi prévus au moment du passage à l'organisation matricielle, d'autres (génériques par exemple) ayant au contraire choisi un tableau de bord simplifié.
- [343] Enfin, certaines directions ne semblent pas avoir de tableau de suivi (ils n'ont pas été communiqués à la mission). Ce choix est expliqué d'une part, par le temps nécessaire pour remplir de tels tableaux de bord, d'autre part, selon certains interlocuteurs de la mission, par l'absence d'utilisation de ces tableaux par la direction générale.
- [344] Quand ces tableaux de bord existent, ils ne sont que partiellement exploitables. Ils ne sont, en effet, pas renseignés depuis suffisamment longtemps pour comporter l'ensemble des dossiers en cours dans une direction.
- [345] Par ailleurs, ils sont très chronophages : pour l'INFEHP, un ETP est en charge de l'alimentation via le logiciel OTES et de s'assurer que la direction produits reçoit bien le dossier papier correspondant au dossier OTES.

3.1.3.2 Les orientations de l'agence en matière de suivi et de pilotage de la production des autorisations restent à définir

- [346] Un nouveau travail d'élaboration d'un tableau de bord pour les directions produits a donc été lancé début 2014. Il a été confié à un prestataire (Ernst and Young titulaire du lot du marché portant sur l'aide au pilotage de l'agence). Il est demandé au prestataire d'accompagner le contrôleur de gestion de l'ANSM et les équipes de direction de la direction des dispositifs médicaux de diagnostics et de plateaux techniques (DMDPT) dans la construction de leur tableau de bord, d'élaborer un tableau de bord de pilotage pour les directions produits, au sein duquel « *les objectifs seront structurés autour des objectifs opérationnels de chaque direction* ». Il doit définir une « *maquette d'outils (Excel ou autre support) facilement utilisable pour la direction et duplicable ensuite aux autres directions de l'agence*¹²⁰ ».
- [347] Il est à noter qu'il s'agit d'un tableau de pilotage, ce qui implique que les données de suivi nécessaires pour le générer soient renseignées.
- [348] La direction de l'évaluation a difficilement et partiellement accès aux données des directions produits. La direction de l'évaluation n'a pas de connaissance globale de l'activité de l'agence en matière d'évaluation. Elle ne dispose que des tableaux de bord tenus par certains de ses référents (ATU, RTU) et peine à évaluer sa propre production. Elle est donc en train de s'organiser pour mesurer l'activité de ses différents pôles en matière de production d'évaluation.

¹²⁰ Cahier des clauses techniques particulières du marché subséquent

3.2 Un pilotage des processus qui s'avère complexe et peu lisible

3.2.1 Malgré des moyens qui semblent conséquents, le pôle qualité de la DQFR peine à animer une politique qualité créant une dynamique au-delà de son propre réseau

[349] La décision portant organisation interne de l'agence indique que le pôle qualité de la direction de la qualité, des flux et des référentiels (DQFR) est chargé de :

- piloter le système de management de la qualité de l'agence et le projet de certification ;
- d'appuyer les directions dans le pilotage de leurs processus ;
- de coordonner la mise en œuvre des dispositifs de mesure et de surveillance de ces processus, ainsi que ceux de leur amélioration continue.

[350] Pour ce faire, l'agence mobilise des moyens conséquents :

- un pôle qualité et gestion documentaire qui comprend 6 ETP (3 ETP consacrés à la qualité et 3 ETP consacrés à la gestion documentaire et à l'archivage) ;
- un réseau qualité comportant, sur le papier¹²¹, environ 20 personnes (entre 10 et 12 ETP) :
 - 1 responsable qualité par direction métier soit 5 ETP (qualiticiens de formation avec une bonne expérience cat 1) : ils sont en charge d'écrire les référentiels au niveau de chaque DM en coordination avec le pôle qualité de la DQFR ;
 - 1 référent qualité par direction ressources et transverse¹²² soit six personnes, qui occupent des catégories d'emploi différentes, et qui sont mobilisées à moins de 50% de leur temps ;
 - 1 correspondant qualité par direction produits (soit 8 personnes) qui consacrent aujourd'hui moins de 50% de leur temps de travail à la qualité mais dont la charge de travail va augmenter. Ils appartiennent également à différentes catégories d'emploi.

[351] La chef du pôle qualité de la DQFR a pris ses fonctions en février et a une longue expérience en management de la qualité ainsi qu'en matière d'approche par processus. Elle a indiqué à la mission être en phase de prise de connaissances de son poste.

[352] Son objectif premier est d'animer le réseau qualité, pour construire un système de management de la qualité. Elle a mis en place des formations à la qualité pour les membres du réseau qualité pour améliorer leur connaissance des fondamentaux de la qualité.

[353] Son diagnostic sur le niveau de maturité des processus à l'agence est le suivant :

- ce qui doit être couvert par des processus écrits et partagés ne l'est pas à ce jour, même si il y a un existant (il est disparate selon les directions et les activités) ;
- les processus écrits ne sont pas toujours connus et appliqués ;
- les documents préparés avant la « bascule », notamment dans le cadre de la prestation d'accompagnement réalisée par Cap Gemini, n'ont, pour la plupart, pas été implémentés, notamment en raison de leur complexité.

¹²¹ Il semble que certains membres de ce réseau ont vu le contenu de leur poste modifié avec le changement d'organisation.

¹²² DRH, DAF, DQFR, DSI, Stratégie et déontologie

- [354] Le pôle qualité pilote par ailleurs un chantier d'amélioration de la qualité, dont l'animation a été confiée à un consultant¹²³ dans le cadre d'un marché cadre d'aide au pilotage de l'agence. L'objectif est d'implémenter la méthode d' « excellence opérationnelle » (ou Lean management) au sein de l'agence. Le choix a été fait de retenir comme processus pilote les ATU nominatives, compte tenu du potentiel de gains perçu sur ce sujet ainsi que de la simplicité de la procédure d'ATU nominatives qui permet un chantier rapide. Le projet est, selon la responsable de pôle, une opportunité, très bien perçue par le réseau qualité, qui est en attente. Son objectif est d'implémenter des processus simples et partagés. Néanmoins, le choix de ce pilotage par une direction produits a été mal compris au sein de la direction de l'évaluation.
- [355] Le programme de travail du pôle qualité est centré, outre le pilotage du travail sur le processus ATU, par le travail sur la cartographie des risques qui doit démarrer en septembre et pour lequel l'écriture du cahier des charges est en cours. Le travail sur les processus clés que sont, selon la responsable de pôle, l'AMM, les variations AMM et la gestion de l'expertise externe n'est pas à ce jour programmé. Ce choix est motivé par le fait qu'il y a eu, par le passé, l'intervention de plusieurs consultants en la matière avec une absence de résultats qui a découragé les directions. L'agence a donc fait le choix de privilégier les chantiers de petite taille pour montrer des résultats tangibles, compte tenu des résistances de certaines directions produits. Tous les chantiers d'optimisation sont pilotés par le pôle qualité.

3.2.2 Le rôle des directions produits et le rôle de la direction de l'évaluation ne sont clairs ni dans les textes d'organisation, ni au regard des projets lancés récemment par l'agence

- [356] Les textes organisant l'agence indiquent que la direction de l'évaluation est notamment chargée « *d'assurer la cohérence et la pertinence des évaluations scientifiques* » ainsi que de « *la création et la mise à jour des référentiels d'évaluation en relation avec la DQFR* ».
- [357] La direction de l'évaluation s'efforce de remplir cette mission via un travail sur les procédures et les modes opératoires (ATU, RTU, autorisation d'essai clinique) ainsi que la construction d'arbres de décision (aide à la détermination des évaluations requises en matière de qualité pharmaceutique et de sécurité virale).
- [358] L'action de la direction de l'évaluation est à la fois limitée et contestée :
- limitée dans son champ car, en matière d'évaluation d'AMM, elle ne traite que des segments du processus, sans avoir les moyens ou la légitimité d'entamer un travail plus global (et n'a pas connaissance des dossiers complexes ou à enjeu de façon systématique) ;
 - contestée pour trois raisons :
 - d'une part, les référents de la direction de l'évaluation sont reconnus comme faisant diversement autorité sur le plan technique par les directions produits et en particulier leurs directeurs (« qui n'ont rien à en apprendre ») ;
 - d'autre part, ce travail ne s'appuie pas sur une évaluation explicite comportant les données techniques accumulées par l'agence (par exemple, pour déterminer les dossiers devant faire l'objet d'une évaluation de la qualité pharmaceutique approfondie) ;
 - enfin, parce qu'elle est en concurrence pour cette activité avec les directions produits et le pôle qualité de la DQFR.
- [359] Les missions dévolues à la direction de l'évaluation sont essentielles à l'agence pour garantir la qualité et la pertinence de son évaluation scientifique, en la proportionnant aux enjeux scientifiques et techniques.

¹²³ Le marché a été divisé en deux lots : l'un attribué à Ernst and Yung et l'autre au cabinet de conseil en management Kurt Salmon

ANNEXE 3 : SECURISATION DES PRODUITS DE SANTÉ APRES LEUR MISE SUR LE MARCHÉ

1	L'ANSM EST CHARGÉE D'ASSURER LA SECURISATION DE SIX TYPES DE PRODUITS DE SANTÉ ET S'APPUIE POUR CELA SUR DES RESEAUX ET DES DISPOSITIFS TRÈS HÉTÉROGÈNES	107
1.1	LA SECURISATION DU MÉDICAMENT APRES MISE SUR LE MARCHÉ MOBILISE LES MOYENS LES PLUS IMPORTANTS ET REPOSE SUR DIFFÉRENTS ÉCHELONS QUI VONT DU NIVEAU REGIONAL AU NIVEAU EUROPEEN	107
1.1.1	En amont, un niveau régional constitué par les centres régionaux de pharmacovigilance dont l'ANSM assure la coordination.....	107
1.1.2	Au sein de l'ANSM, plusieurs directions participent à la sécurisation du médicament.....	108
1.1.2.1	La direction de la surveillance intervient non seulement dans le domaine de la pharmacovigilance et de la réévaluation du bénéfice/risque, mais elle est également chargée du contrôle de la publicité ou de la prévention des ruptures de stocks.....	108
1.1.2.2	Les directions produits sont responsables de la pharmacovigilance et de la réévaluation du bénéfice/risque sur leur gamme de produits.....	111
1.1.2.3	La direction de l'inspection et la direction des contrôles participent également à la sécurisation du médicament.....	112
1.1.2.4	L'ANSM s'est récemment dotée d'un pôle d'épidémiologie des produits de santé.....	112
1.1.2.5	La direction de la communication et de l'information assure l'information vers les professionnels de santé et les patients.....	114
1.1.2.6	L'ANSM peut également s'appuyer sur les avis de la commission de suivi du rapport bénéfice/risque.....	115
1.1.3	En aval, un échelon européen, qui vient d'être renforcé avec la création du PRAC, et qui joue un rôle primordial dans la réévaluation du bénéfice/risque	115
1.2	UNE SECURISATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX BEAUCOUP MOINS STRUCTURÉE QUE DANS LE CAS DU MÉDICAMENT, AU NIVEAU NATIONAL COMME AU NIVEAU EUROPEEN	116
1.2.1	Un réseau national de matériovigilance moins structuré que celui de la pharmacovigilance	116
1.2.2	Au sein de l'agence, les directions produits, la direction de l'inspection et la direction de la surveillance sont mobilisées dans la surveillance des dispositifs médicaux.....	117
1.2.2.1	L'analyse des signalements d'incidents s'effectue dans les directions produits, la direction de la surveillance jouant un rôle plus limité que dans le cas du médicament.....	117
1.2.2.2	L'activité de surveillance du marché et les inspections associent les directions produits, la direction de l'inspection et la direction des contrôles	118
1.2.2.3	L'ANSM s'est par ailleurs dotée d'un programme de surveillance de certains dispositifs médicaux à risques.....	118
1.2.2.4	Le contrôle de la publicité et le recours éventuel aux études épidémiologiques participent également à la sécurisation des dispositifs médicaux	119
1.2.3	Un échelon européen caractérisé par l'absence d'une agence européenne couvrant les DM, le caractère encore récent de la législation ainsi que le recours à des mécanismes de « soft law »	120
1.2.3.1	Une législation européenne encore récente et qui ne traite que de la phase de mise sur le marché	120
1.2.3.2	Les DM ne faisant pas partie du champ couvert par l'EMA, les échanges et l'harmonisation des pratiques entre États membres s'organisent grâce à des groupes de travail et à la rédaction de guides de bonnes pratiques	120

1.3 LA MISSION N'A PAS PU EVALUER EN DETAIL LA SURVEILLANCE DES PRODUITS SANGUINS LABILES AINSI QUE LA SURVEILLANCE DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN, CETTE DERNIERE SEMBLANT POSER D'AVANTAGE DE PROBLEMES	121
1.4 LA SURVEILLANCE DES PRODUITS COSMETIQUES ET DES PRODUITS DE TATOUAGE EST EXERCEE EN COMMUN AVEC LA DGCCRF ET REPRESENTE UN VOLUME D'ACTIVITE BEAUCOUP PLUS FAIBLE	121
1.4.1 La cosmétovigilance	121
1.4.2 La surveillance des produits de tatouage.....	122
2 MALGRE DES EVOLUTIONS POSITIVES, LA SURVEILLANCE DU MEDICAMENT SOUFFRE ENCORE DE FAIBLESSES.....	122
2.1 LE PROGRAMME DE REEVALUATION DU BENEFICE/RISQUE ET LA CREATION D'UN POLE D'EPIDEMIOLOGIE DES PRODUITS DE SANTE CONSTITUENT DES POINTS POSITIFS	122
2.1.1 La création d'une direction de la surveillance et le programme de réévaluation du bénéfique/risque constituent des signes positifs d'évolution	122
2.1.2 La mise en place du pôle d'épidémiologie des produits de santé et le développement d'un partenariat avec la CNAMTS ont permis de lancer plusieurs études qui ont abouti à revoir le bénéfique/risque de certains produits	123
2.2 AU SEIN DE L'ANSM, LE MANQUE DE MOYENS ET D'EXPERIENCE EN PHARMACOVIGILANCE AINSI QUE LE POSITIONNEMENT INABOUTI DE LA DIRECTION DE LA SURVEILLANCE CONSTITUENT DES POINTS FAIBLES	123
2.2.1 Faute d'un positionnement clair et du fait du manque de coopération des directions produits, la direction de la surveillance ne peut pas jouer le rôle pour lequel elle a été créée.....	123
2.2.1.1 La direction de la surveillance ne dispose pas des moyens de pilotage et de supervision de la pharmacovigilance	123
2.2.1.2 Les directions produits assimilent le plus souvent la direction de la surveillance à un prestataire de services dont elles contestent néanmoins l'utilité de certaines missions.....	124
2.2.2 Au sein des directions produits, le niveau d'expérience en pharmacovigilance reste limité	125
2.2.2.1 Les évaluateurs pharmacovigilance juniors sont très nombreux et ne disposent pas d'un responsable expérimenté sur lequel s'appuyer	125
2.2.2.2 Les évaluateurs pharmacovigilance sont isolés dans les directions produits au sein desquelles la culture de la pharmacovigilance est encore insuffisante.....	126
2.2.2.3 La charge de travail des évaluateurs pharmacovigilance les conduit à traiter prioritairement les dossiers européens au détriment de l'analyse des événements indésirables de la BNPV	127
2.2.3 Si des travaux sont menés avec l'INSERM concernant l'utilisation d'un dispositif de détection des signaux, un tel outil n'est toujours pas utilisé en routine au sein de l'agence.....	127
2.2.4 Le suivi du mésusage n'est pas effectué et fait partie des critères non pris en compte lors de l'élaboration du programme de réévaluation du bénéfique/risque, ce qui pourrait limiter l'efficacité de ce dernier.....	128
2.2.5 Les conclusions de la commission de transparence de la Haute autorité de santé ne sont pas prises en compte	129
2.2.6 La recherche documentaire reste lacunaire.....	129
2.2.7 La commission de suivi du bénéfique/risque des produits de santé n'offre qu'une plus-value très limitée aux directions produits.....	130
2.2.8 La montée en charge de la pharmaco-épidémiologie n'est pas assurée d'autant plus que ce pôle est mobilisé sur des tâches qui ne relèvent pas toujours de son périmètre	130
2.2.9 Le pilotage de la surveillance des médicaments reste purement quantitatif.....	130
2.2.10 Si le contrôle de la publicité n'a pas souffert de la généralisation du contrôle <i>a priori</i> , la portée de cette activité reste limitée tant que l'existence de la visite médicale n'est pas remise en cause.....	131

2.2.11 Les responsabilités entre l'agence et les industriels en matière de gestion des ruptures de stocks manquent de clarté.....	131
2.3 EN DEHORS DE L'AGENCE, LES PRATIQUES DES PRESCRIPTEURS CONSTITUENT UNE DIFFICULTE SUPPLEMENTAIRE, A LAQUELLE S'AJOUTE LA COMPLEXITE DE LA REEVALUATION DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE AU NIVEAU EUROPEEN	132
2.3.1 Les actions d'information et de surveillance sur le médicament se heurtent à la méfiance des prescripteurs ainsi qu'à une pratique massive de la prescription hors AMM.....	132
2.3.1.1 Le niveau élevé des prescriptions hors AMM ne facilite pas le travail de l'agence	132
2.3.1.2 Le crédit limité que les médecins accordent à l'agence et la communication de l'industrie pharmaceutique constituent également des obstacles.....	133
2.3.1.3 Face à cette situation, l'agence est parfois tentée de recourir à des suspensions d'AMM et à des demandes d'arbitrage européen pour compenser la faible portée de ses messages	133
2.3.2 Les spécificités et la complexité du circuit européen constituent un niveau de difficulté supplémentaire que l'agence ne semble pas toujours maîtriser	135
3 LA SOUPLESSE DU CADRE JURIDIQUE REGISSANT LES DISPOSITIFS MEDICAUX, CONJUGUEE A DES MOYENS DE SURVEILLANCE PAR NATURE LIMITES, CONSTITUENT DES HANDICAPS.....	137
3.1 UN CADRE JURIDIQUE POUR LEQUEL LES CONSIDERATIONS INDUSTRIELLES ET COMMERCIALES ONT PESE AUTANT QUE LES PREOCCUPATIONS DE SECURITE SANITAIRE, QUI REND LA SURVEILLANCE FONDAMENTALE MAIS DIFFICILE	137
3.1.1 Contrairement aux médicaments pour lesquels une autorisation est requise, la mise sur le marché des DM est subordonnée à la seule obtention du marquage CE.....	137
3.1.2 Le recours à des organismes notifiés pour délivrer le marquage CE introduit un niveau supplémentaire de fragilité potentielle.....	138
3.1.3 En dépit d'un renforcement récent de la réglementation, le suivi et la connaissance des DM mis sur le marché restent partiels.....	138
3.1.4 Les considérations économiques et commerciales sont encore trop présentes.....	139
3.1.5 Dans ce contexte, la sécurisation des DM repose essentiellement sur une surveillance <i>a posteriori</i> qui ne pourra être que partielle.....	139
3.2 AU SEIN DE L'AGENCE, SI LA SURVEILLANCE DES DM EST PLUS DEVELOPPEE QUE DANS D'AUTRES ÉTATS, LE CONTROLE DU MARCHÉ MANQUE DE MOYENS ET LA COORDINATION ENTRE DIRECTIONS PRODUITS ET DIRECTION DE L'INSPECTION POURRAIT ÊTRE AMELIOREE	140
3.2.1 Le contrôle du marché est limité par le manque de moyens et le nombre de dispositifs sur le marché.....	140
3.2.2 La réorganisation a augmenté la charge administrative en matière de pharmacovigilance.....	140
3.2.3 Une coordination entre les directions produits et la direction de l'inspection qui peut encore progresser.....	141
3.3 L'ECHANGE DES INFORMATIONS ENTRE ÉTATS MEMBRES DEMEURE IMPARFAIT ET LES PRATIQUES DE SURVEILLANCE SONT ENCORE TRES HETEROGENES	141
3.3.1 Des pratiques de surveillance hétérogènes ainsi qu'une implication inégale des États membres.....	141
3.3.2 L'adoption des règlements en cours de négociation pourrait permettre une harmonisation des pratiques et le renforcement du cadre réglementaire, à condition de surmonter certaines réticences..	141
4 SOUVENT REMISE EN CAUSE ET NE FAISANT PLUS PARTIE DES PRIORITES DE L'ANSM, LA SURVEILLANCE DES COSMETIQUES ET DES PRODUITS DE TATOUAGE DEMEURE NEANMOINS UTILE.....	142
PIECE JOINTE N°1 : DECISION DG N°2013-100 PORTANT CREATION DU COMITE TECHNIQUE DE TECHNIQUE DE PHARMACOVIGILANCE	141

**PIECE JOINTE N°2 : CAUSES DES RUPTURES DE STOCKS DE MEDICAMENTS POUR LA PERIODE
DU 01/01/2014 AU 11/07/2014** **143**

**PIECE JOINTE N°3 : ORDRE DU JOUR DE LA JOURNEE D'INFORMATION ET D'ECHANGES AVEC
LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS DU 22 JANVIER 2014** **145**

1 L'ANSM EST CHARGÉE D'ASSURER LA SECURISATION DE SIX TYPES DE PRODUITS DE SANTE ET S'APPUIE POUR CELA SUR DES RESEAUX ET DES DISPOSITIFS TRES HETEROGENES

1.1 La sécurisation du médicament après mise sur le marché mobilise les moyens les plus importants et repose sur différents échelons qui vont du niveau régional au niveau européen

[360] La sécurisation du médicament après sa mise sur le marché repose sur plusieurs activités, au premier rang desquelles, la pharmacovigilance. La pharmacovigilance a pour objet la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit avéré ou non. La loi du 29 décembre 2011 confie à l'ANSM la responsabilité du système national de pharmacovigilance : « *L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé assure la mise en œuvre du système de pharmacovigilance pour procéder à l'évaluation scientifique de toutes les informations, pour examiner les options permettant de prévenir les risques ou les réduire et, au besoin, pour prendre des mesures appropriées. Elle définit les orientations de la pharmacovigilance, anime et coordonne les actions des différents intervenants, veille au respect des procédures de surveillance et participe aux activités de l'Union européenne dans ce domaine* ».

[361] D'autres activités contribuent également à la sécurisation du médicament post-AMM (autorisation de mise sur le marché), qu'il s'agisse des études de pharmaco-épidémiologie, que l'agence est désormais capable de conduire seule ou en partenariat avec la CNAMTS, des activités exercées par les directions des contrôles et de l'inspection, de l'information vers les professionnels de santé et les patients, du contrôle de la publicité *a priori* ou de la gestion des ruptures de stocks.

[362] Au sein de l'ANSM, la sécurisation du médicament post-AMM constitue l'activité de sécurisation des produits de santé la plus importante¹²⁴.

1.1.1 En amont, un niveau régional constitué par les centres régionaux de pharmacovigilance dont l'ANSM assure la coordination

[363] Pour accomplir sa mission de surveillance du médicament, l'ANSM s'appuie tout d'abord, dans le domaine de la pharmacovigilance, sur un échelon régional, constitué de 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Ces centres sont chargés des missions suivantes :

- le recueil des effets indésirables adressés par les professionnels de santé et, depuis le 10 juin 2011, par les patients ou associations de patients ;
- l'analyse, la validation, l'imputabilité et la saisie de ces effets indésirables dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ;
- la réalisation de travaux d'enquêtes pour le compte de l'ANSM (études sur un produit et, à partir du deuxième semestre 2014, réévaluation du profil de risque de produits concernés par le programme de réévaluation du bénéfice/risque de l'agence) ;
- la contribution au développement des connaissances sur la sécurité d'emploi du médicament à travers notamment l'information et la formation des professionnels de santé.

¹²⁴ Avec 46 843 cas, la pharmacovigilance représente par exemple 58,3 % des signalements de vigilance reçus par l'agence en 2013.

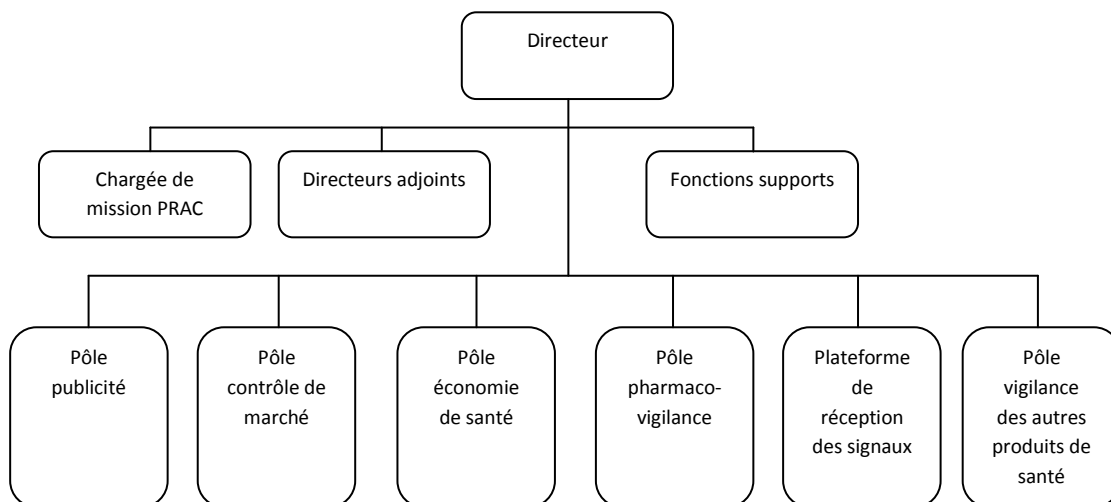
[364] De plus, les responsables des 31 CRPV sont membres du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV), créé par décision du directeur général de l'ANSM, qui est chargé de rendre des avis sur les risques présentés par les médicaments ainsi que sur les mesures à prendre pour prévenir, réduire ou faire cesser ces risques¹²⁵.

1.1.2 Au sein de l'ANSM, plusieurs directions participent à la sécurisation du médicament

1.1.2.1 La direction de la surveillance intervient non seulement dans le domaine de la pharmacovigilance et de la réévaluation du bénéfice/risque, mais elle est également chargée du contrôle de la publicité ou de la prévention des ruptures de stocks

[365] Créée lors de la réorganisation dans le but d'instaurer un double regard, d'harmoniser les pratiques et méthodes de travail et d'éviter qu'une direction produits ne fonctionne en autarcie, la direction de la surveillance comporte 58 ETP et repose sur l'organisation suivante :

Schéma 4 : Organigramme de la direction de la surveillance



Source : ANSM, traitement mission IGAS

[366] La direction de la surveillance participe à la sécurisation du médicament à travers les missions suivantes :

➤ La redirection des évènements indésirables vers les directions produits :

[367] La plateforme de réception des signaux redirige les évènements indésirables issus de la BNPV et de la base européenne Eudravigilance (pour les seuls évènements français) vers les directions produits concernées.

➤ La gestion de la BNPV :

[368] Les administrateurs de bases de données de la plateforme de réception des signaux peuvent par exemple effectuer des requêtes dans la BNPV à la demande des directions produits.

➤ L'appui aux directions produits en matière de pharmacovigilance :

¹²⁵ La décision DG n°2013-100 du 13 mars 2013 portant création du Comité technique de pharmacovigilance de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est disponible pièce jointe n°1 de la présente annexe.

[369] Le pôle pharmacovigilance est chargé d'assurer une fonction d'appui aux directions produits grâce, notamment, aux ressources rares dont il dispose dans le domaine des erreurs médicamenteuses (2 ETP) et de la grossesse (1,5 ETP). Si, lors de la création de la direction de la surveillance, il avait été prévu de transférer progressivement l'analyse des erreurs médicamenteuses et des risques d'erreurs médicamenteuses ainsi que celle des effets des médicaments sur la grossesse dans les directions produits, la charge de travail de ces dernières n'a pas rendu ce transfert possible. Pour l'année 2013, les évaluateurs grossesse ont reçu 95 demandes des directions produits dont 79 ont été traitées et 16 sont en cours de traitement. Concernant les évaluateurs erreurs médicamenteuses, le suivi des sollicitations par les directions produits n'a débuté qu'à partir de septembre 2013 et de façon non exhaustive (32 demandes ont été enregistrées entre le 15 septembre 2013 et fin décembre 2013).

[370] Par ailleurs, le pôle pharmacovigilance assure par l'intermédiaire de sa responsable, le rôle de référent métier pour la pharmacovigilance. Sont analysés dans ce cadre, tous les dossiers pour lesquels les directions produits sollicitent le pôle (correction de rapports d'évaluation, de documents de minimisation du risque, de notes...).

➤ La coordination et l'animation de la pharmacovigilance :

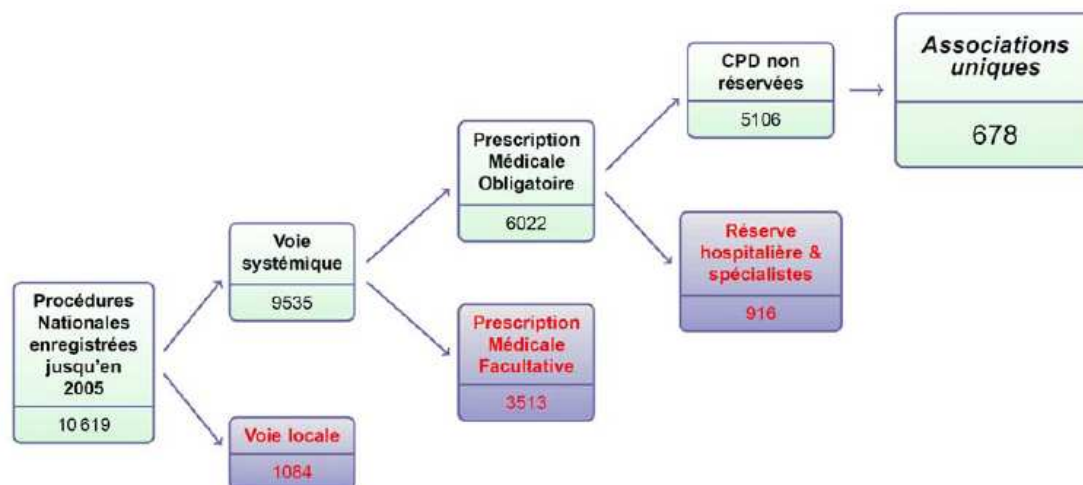
[371] Le pôle pharmacovigilance est également chargé d'assurer un travail de coordination et d'animation auprès des directions produits. Ainsi, la direction de la surveillance réunit l'ensemble des évaluateurs pharmacovigilance des directions produits toutes les deux semaines pour organiser et préparer le comité technique de pharmacovigilance (CTPV).

➤ Le pilotage du programme de réévaluation du bénéfice/risque :

[372] La direction de la surveillance est également chargée du pilotage du programme de réévaluation des médicaments pour lesquels l'AMM a été délivrée avant le 7 mai 2008, cette réévaluation étant conduite au sein des directions produits. Pour élaborer la liste des médicaments inclus dans ce programme, initié en 2012, il a été décidé de ne considérer que les produits à voie d'administration systémique soumis à prescription obligatoire et non réservés à l'usage ou à la prescription hospitalière (CPD¹²⁶ non réservées). Cette sélection a permis d'identifier 678 dénominations communes internationales (DCI) qui ont ensuite été classées selon le niveau de priorité de leur réévaluation.

¹²⁶ Conditions de prescription et de délivrance.

Schéma 5 : Etapes ayant conduit à la sélection des substances concernées par le programme de réévaluation du bénéfice/risque



Source : ANSM

[373] Pour procéder à ce tri, plusieurs critères ont été pris en compte comme le service médical rendu (SMR), l'ancienneté, le niveau de ventes, l'existence de signaux de pharmacovigilance, l'utilisation par une population à risque ou l'appartenance à une classe thérapeutique connue pour présenter un risque particulier. Ainsi, 161 DCI ont été classées en priorité élevée, 158 en priorité faible alors que 359 ont été jugées non prioritaires. Pour l'année 2014, l'évaluation de certaines données de sécurité est externalisée vers les CRPV.

➤ La représentation au PRAC :

[374] Une chargée de mission rattachée directement au directeur de la surveillance est chargée de représenter l'ANSM au sein du PRAC (Pharmacovigilance risk assessment committee, cf. 1.1.3 de la présente annexe).

➤ Le contrôle de la publicité *a priori* :

[375] La loi du 29 décembre 2011 a modifié les modalités de contrôle de la publicité des médicaments et de certains dispositifs médicaux. En effet, désormais, l'ANSM effectue un contrôle *a priori* qu'il s'agisse des publicités à destination du grand public (pour lesquelles le contrôle *a priori* s'appliquait déjà) comme des publicités à destination des professionnels (art L. 5122-9 et L. 5213-4 du code de la santé publique).

[376] Ce nouveau régime de contrôle de la publicité se traduit par la délivrance d'un visa (visa PM pour la publicité destinée aux professionnels et visa GP pour la publicité destinée au grand public) et prévoit une autorisation tacite en cas de silence de l'ANSM dans les deux mois suivant le dépôt de la demande de visa. Les demandes de visa des firmes pharmaceutiques doivent être déposées durant des périodes de dépôt définies par le directeur de l'ANSM (janvier, avril, juillet et octobre pour les publicités à destination des professionnels de santé). Si ce dispositif de dépôts périodiques fait l'objet de critiques de la part des industriels¹²⁷, il facilite le travail des évaluateurs publicité (un tel calendrier permet, par exemple, d'évaluer l'ensemble d'une campagne de publicité plutôt que de vérifier séparément plusieurs publicités portant sur un même produit).

¹²⁷ Le LEEM (Les entreprises du médicament) trouve que ce dispositif manque de souplesse dans le cas des publicités à destination des professionnels et souhaiterait pouvoir disposer de 9 périodes de dépôt comme c'est le cas pour la publicité grand public.

[377] En dépit de l'évolution du régime applicable au contrôle de la publicité, cette activité n'a pas mobilisé de ressources supplémentaires¹²⁸. Pour l'année 2013, l'agence a reçu 1 564 dossiers de publicité à destination du grand public et 7 993 dossiers de publicité destinés aux professionnels. La totalité des dossiers grand public a été revue tandis que 14 % des dossiers destinés aux professionnels a fait l'objet d'une autorisation tacite.

➤ La gestion des ruptures de stocks :

[378] Le pôle contrôle de marché de la direction de la surveillance est destinataire des signalements de ruptures ou de risques de ruptures de stocks. À la suite d'une analyse commune avec les directions produits, dans le but d'étudier le caractère indispensable de la spécialité, la durée estimée de la rupture, l'existence d'alternatives thérapeutiques sur le territoire national ou à défaut dans d'autres pays européens et, après discussion avec les industriels concernés, l'ANSM peut prendre des décisions qui vont des mesures de contingentement¹²⁹ jusqu'à la délivrance d'autorisations dérogatoires d'importation si les alternatives thérapeutiques ne sont pas distribuées en France.

[379] Au 31 mai 2014, 35 spécialités faisaient l'objet d'une autorisation d'importation, 22 d'entre elles étant déjà l'objet d'une telle mesure au cours des années précédentes. Le nombre de dossiers de rupture de stocks traités par l'agence est en constante augmentation ces dernières années passant de 102 à 134 entre 2010 et 2011 pour atteindre 212 en 2013 (données 2012 manquantes). Sur les 6 premiers mois de l'année 2014, les causes principales des ruptures de stocks sont les incidents de production (21,5 %), les défauts d'approvisionnement en matière première (15,7 %) et les défauts qualité sur le produit fini (14,9 %)¹³⁰.

1.1.2.2 Les directions produits sont responsables de la pharmacovigilance et de la réévaluation du bénéfice/risque sur leur gamme de produits

[380] Les directions produits ont été créées, notamment, dans le but de réunir au sein d'une même direction les équipes chargées de l'évaluation du bénéfice et celles chargées de l'évaluation du risque, et ceci à tous les stades du cycle de vie du produit. Elles sont responsables, sur leur gamme de produits, de l'activité de pharmacovigilance. Elles procèdent donc à l'analyse des événements indésirables et décident, le cas échéant, d'initier la réévaluation du bénéfice/risque d'un produit. Pour ce faire, elles sont dotées d'évaluateurs de pharmacovigilance dont le nombre varie entre cinq et neuf¹³¹.

¹²⁸ Concernant le médicament, 14 évaluateurs répartis dans les directions produits étant affectés à cette activité, tandis qu'un référent chargée de la coordination est affecté à la direction de la surveillance, dans le pôle publicité

¹²⁹ Celles-ci peuvent prendre différentes formes comme la restriction de prescription aux seuls cas ou aucune alternative thérapeutique ne peut être envisagée ou la restriction de prescription aux seuls établissements hospitaliers.

¹³⁰ L'origine des causes de ruptures de stocks pour cette période est détaillée en pièce jointe n°2 de la présente annexe.

¹³¹ La direction des médicaments génériques, homéopathiques à base de plantes et des préparations n'assure pas la pharmacovigilance des médicaments génériques, celle-ci étant effectuée à travers la pharmacovigilance du princeps.

Tableau 15 : Nombre d'évaluateurs pharmacovigilance par direction produits au 1er juin 2014

Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie (ONCOH)	Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie (CARDIO)	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (NEURHO)	Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares (INFHEP)	Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins (BIOVAC)
6 (5 évaluateurs actuellement à la suite d'un départ récent)	5 (3 évaluateurs actuellement à la suite d'un congé maladie de longue période et d'un départ)	9	6	2

Source : ANSM, traitement mission IGAS

[381] Ces évaluateurs sont destinataires des évènements transmis par la plateforme de vigilance mais aussi des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR - Periodic safety update report) transmis par les entreprises du médicament et qui contiennent l'ensemble des données de pharmacovigilance recueillies sur le plan national et international par le laboratoire pendant la période considérée.

1.1.2.3 La direction de l'inspection et la direction des contrôles participent également à la sécurisation du médicament

[382] Ces deux directions faisant l'objet d'une annexe dédiée¹³², leur rôle ne sera pas développé dans la présente annexe.

1.1.2.4 L'ANSM s'est récemment dotée d'un pôle d'épidémiologie des produits de santé

[383] Complémentaire de l'étude et de l'analyse des évènements indésirables, le recours à la pharmaco-épidémiologie, qui consiste à évaluer l'efficacité, le risque et l'usage du médicament sur de grandes populations, fait désormais partie des outils mis en œuvre par l'agence. En effet, un pôle d'épidémiologie des produits de santé a été créé le 3 octobre 2012, au sein de la direction de la surveillance afin de permettre à l'agence de lancer des études populationnelles. Ce pôle d'épidémiologie des produits de santé a été rattaché à partir du 15 juillet 2013 à la direction de la stratégie et des affaires internationales afin, selon les interlocuteurs que la mission a rencontré, d'apporter une meilleure visibilité à cette nouvelle activité et de doter ce pôle de ressources propres indépendantes de la pharmacovigilance.

¹³² Annexe IV « Inspection et contrôle » du présent rapport.

- [384] Le pôle d'épidémiologie des produits de santé est actuellement constitué de onze évaluateurs dont certains sont encore en phase de montée en compétences. Si l'objectif est de pouvoir conduire à terme environ 15 études par an, le pôle d'épidémiologie des produits de santé ne peut mener aujourd'hui que deux à trois études annuelles. Cependant, pour s'appuyer sur un nombre d'études plus conséquent, l'ANSM a signé, le 21 décembre 2012, une convention avec la CNAMTS qui permet à ces deux structures de coopérer dans le domaine de la surveillance épidémiologique. Ainsi, en partenariat avec le département d'études en santé publique de la CNAMTS¹³³, deux études ont été lancées en 2013 (l'une portant sur l'estimation du risque artériel thromboembolique associé à la prise de contraceptifs oraux combinés, l'autre sur l'étude de l'utilisation de l'acitrétine chez la femme en âge de procréer). Par ailleurs, un protocole d'accord, signé le 8 juin 2012, a permis d'habiliter huit pharmaco-épidémiologistes de l'ANSM pour accéder aux données du SNIIRAM (système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie). En juin 2014, quatre d'entre eux disposaient des compétences techniques pour le faire.
- [385] S'agissant de l'activité de ce pôle, 5 études ont été terminées tandis 4 études d'envergure sont en cours¹³⁴.
- [386] Les 5 études réalisées sur la période 2013-2014 sont les suivantes :
- estimation des événements thromboemboliques veineux attribuables à la prise des contraceptifs oraux combinés (ANSM) ;
 - estimation du risque artériel thromboembolique associé à la prise de contraceptifs oraux combinés (CNAMTS-ANSM) ;
 - étude d'utilisation générale de l'isotrétinoïne (ANSM) ;
 - étude d'utilisation chez la femme en âge de procréer de l'acitrétine et prévention de la grossesse (CNAMTS-ANSM) ;
 - risque associé à l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux (deux études complémentaires, l'une conduite par l'ANSM, l'autre par la CNAMTS).
- [387] Les 4 études actuellement en cours sont :
- risque de survenue de maladies auto-immunes associée à la vaccination anti-HPV (fin 2014) ;
 - risques associés à l'utilisation des traitements de la prise en charge des maladies inflammatoires (MICI) (fin 2014 pour le risque de cancer et lymphome, 1er semestre 2015 pour les risques infectieux et cardiovasculaires) ;
 - risque de cancer du pancréas associé à l'utilisation des antidiabétiques oraux incrétinomimétiques (fin 2014 mais probablement retardée suite au lancement de l'étude sur la vaccination anti-HPV) ;
 - déterminants du taux de survie prothétique chez les sujets porteurs de prothèses de hanche (septembre 2014) ;
 - facteurs associés aux ré-interventions sur prothèses de genou : rôle des techniques de fixation (prévue pour le deuxième trimestre 2015).
- [388] Par ailleurs, 4 études d'une ampleur beaucoup plus limitée sont prévues pour l'année 2014.

¹³³ Le groupement d'intérêt public, constitué de la HAS, de l'ANSM et de la CNAMTS, prévu à l'art. L5128-28 du code de la santé publique pour autoriser l'accès ou l'extraction de données du SNIIRAM n'a finalement pas vu le jour.

¹³⁴ La nature et la programmation des études épidémiologiques sont définies par le pôle d'épidémiologie des produits de santé, en coordination avec les directions produits à partir d'une analyse *ex post* (apparition d'un problème de sécurité sanitaire grave qui semble lié à un type de produit de santé) comme *ex ante* (produits de santé nouveaux pour lesquels les conséquences collectives sont encore peu connues, par exemple les anticoagulants oraux).

1.1.2.5 La direction de la communication et de l'information assure l'information vers les professionnels de santé et les patients

[389] L'ANSM s'est dotée dès mai 2011 d'une direction de l'information et de la communication qui s'est substituée à l'ancien département communication. C'est cette direction qui est chargée de l'information vers les professionnels de santé et les patients, information qui peut notamment traiter de l'usages des produits de santé.

[390] Plus précisément, l'information relative aux décisions prises par l'agence diffusée vers les professionnels de santé consiste en :

- des points d'information : il s'agit de messages diffusés sur le site de l'ANSM qui traitent de sujets d'actualité pour lesquels l'agence estime nécessaire de faire une communication. Le nombre de points d'informations est en augmentation constante, atteignant le nombre de 125 pour l'année 2013 contre respectivement 92 et 60 pour les années 2012 et 2011 ;
- des rapports d'expertise : l'ANSM publie également des rapports d'expertise et d'état des lieux. Pour l'année 2013, 12 rapports d'expertise ont été publiés (4 pour les DM et 8 pour les médicaments) ;
- des courriers d'information : il s'agit de lettres diffusées par les laboratoires pharmaceutiques, sous l'autorité de l'ANSM et dans un format spécifique (format dit "Dear doctor letter") dans le but de les différencier des informations commerciales. L'objectif de ces courriers est, par exemple, d'informer les prescripteurs d'une modification des RCP d'un produit. En 2013, 58 courriers de ce type ont été diffusés ;
- des mises en garde : beaucoup plus rares (1 en 2013 concernant l'utilisation de médicaments contenant de la dompéridone¹³⁵, 3 en 2012), les mises en garde sont directement envoyées par l'ANSM aux professionnels et ont pour but d'informer les prescripteurs sur les risques pressentis d'un produit sur lequel une décision de l'agence, impliquant une prise en compte immédiate des professionnels, est en cours d'élaboration.

Tableau 16 : Evolution de l'activité de l'ANSM en matière de communication vers les professionnels

	2010	2011	2012	2013
Rapports d'expertise		12	7	12
Points d'information	14	60	92	125
Dear doctor letters	51	75	50	58
Fréquentation du site internet (1 adresse IP = 1 visiteur)	1 605 650	2 718 000	2 632 800	2 760 772

Source : ANSM

[391] De plus, l'ANSM s'appuie sur les ordres, le Conseil national de l'Ordre des médecins (CNOM) et le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens (CNOP), pour la diffusion de ces messages avec, dans le cas du CNOP, la signature d'une convention prévoyant l'intégration dans les supports papiers et électroniques du CNOP des points d'information de l'agence. L'ANSM participe également à des congrès professionnels pour améliorer sa visibilité.

¹³⁵<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Utilisation-des-medicaments-contenant-de-la-domperidone-Mise-en-garde-de-l-ANSM>

[392] S'agissant de la communication avec les associations de patients, celle-ci s'effectue principalement à travers le comité d'interface avec les associations de patients et d'usagers et via l'organisation d'une journée annuelle thématique avec ces associations¹³⁶.

1.1.2.6 L'ANSM peut également s'appuyer sur les avis de la commission de suivi du rapport bénéfice/risque

[393] Il convient par ailleurs de noter que l'ANSM est dotée d'une commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé. Cette commission, composée de médecins, de pharmaciens et de spécialistes de la pharmacovigilance et du risque médicamenteux¹³⁷, peut être sollicitée pour bénéficier d'un avis collégial complémentaire à une évaluation interne portant sur une évolution du rapport bénéfice/risque, sur une modification substantielle de l'AMM, une modification des conditions de prescription et de délivrance ou l'élaboration d'un plan de gestion des risques.

1.1.3 En aval, un échelon européen, qui vient d'être renforcé avec la création du PRAC, et qui joue un rôle primordial dans la réévaluation du bénéfice/risque

[394] L'échelon européen de pharmacovigilance a été récemment renforcé avec l'adoption de la directive 2010/84/UE et du règlement (UE) n°1235/2010 qui, outre la création d'une base de données européenne de pharmacovigilance (Eudravigilance), l'instauration d'une possibilité de surveillance renforcée pour certains produits et l'élargissement de la notion d'effet indésirable aux cas de mésusage, a créé le Comité pour l'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC - Pharmacovigilance risk assessment committee) au sein de l'EMA.

[395] Le PRAC succède au Pharmacovigilance Working Party qui était un groupe de travail informel 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). Il est chargé d'évaluer les risques liés à l'utilisation des médicaments ainsi que les mesures de suivi et de gestion des risques et se réunit une fois par mois. Dans ce cadre, le PRAC fournit des recommandations pour le CHMP (pour les produits ayant obtenu une AMM sous procédure centralisée) et le CMDh (Coordination group for mutual recognition and decentralised procedures - humans), selon que le médicament ait obtenu une AMM sous procédure décentralisée ou sous procédure de reconnaissance mutuelle.

[396] Ces recommandations peuvent préconiser la suspension, le retrait ou le non renouvellement de l'AMM sachant que c'est *in fine* le CHMP ou le CMDh, qui est chargé de rendre un avis sur l'évaluation du bénéfice/risque du médicament, cet avis étant préparatoire à la décision finale qui revient à la Commission européenne¹³⁸. Le PRAC est composé de représentants des Etats membres (l'ANSM représente la France au PRAC), d'experts nommés par la Commission européenne, de représentants des professionnels de santé nommés par la Commission européenne et de représentants des associations de patients également nommés par la Commission européenne.

[397] Le PRAC joue un rôle fondamental dans le processus de réévaluation du bénéfice/risque des médicaments, pour les raisons suivantes :

¹³⁶ la deuxième journée de ce type s'est tenu le 22 janvier 2014, le programme est disponible en pièce jointe n°3 de la présente annexe.

¹³⁷ Pour une description détaillée de cette commission : <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Commissions-consultatives/Commission-de-suivi-du-rapport-benefice-risque-des-produits-de-sante/Commission-de-suivi-du-rapport-benefice-risque-des-produits-de-sante/Composition-de-la-commission-de-suivi-du-rapport-du-rapport-entre-les-benefices-et-les-risques-des-produits-de-sante>

¹³⁸ A l'exception du cas où la position du CMDh a été obtenue par consensus, cette position s'imposant alors au titulaire de l'AMM sans passage par la Commission européenne.

- d'une part, un nombre croissant de médicaments distribués sur le sol français dispose d'une AMM délivrée dans plus d'un pays de l'Union européenne (les demandes d'AMM nationales représentent en 2013, 57 % des demandes d'AMM traitées par l'ANSM contre 69 % en 2008, sachant que 80 % de ces demandes d'AMM nationales concernent des médicaments génériques) ;
- d'autre part, la demande d'AMM de certains produits est obligatoirement soumise à une procédure centralisée (produits issus des biotechnologies, nouveaux médicaments contenant une nouvelle substance active, médicaments intervenant dans le domaine de l'oncologie, le HIV, l'hépatologie, les maladies dégénératives neurologiques et le diabète) ;

[398] Dès lors, dans le cas où l'ANSM estime nécessaire de procéder à une réévaluation du bénéfice/risque d'un médicament disposant d'une AMM qui n'est pas uniquement nationale, il sera nécessaire de solliciter un arbitrage du PRAC, la décision finale relevant de la Commission européenne.

1.2 Une sécurisation des dispositifs médicaux beaucoup moins structurée que dans le cas du médicament, au niveau national comme au niveau européen

1.2.1 Un réseau national de matériovigilance moins structuré que celui de la pharmacovigilance

[399] Au niveau national, la matériovigilance (surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux) et la réactovigilance (surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un dispositif médical de diagnostic in vitro) ne s'appuient pas sur un réseau aussi structuré que celui de la pharmacovigilance. En effet, il n'existe pas d'échelon régional comme celui des centres régionaux de pharmacovigilance.

[400] Les signalements sont transmis aux correspondants locaux de matériovigilance (désignés dans tout établissement de santé, tout syndicat interhospitalier ou groupement de coopération sanitaire qui utilise ou délivre des dispositifs médicaux ainsi que toute association distribuant des dispositifs médicaux à domicile) ou directement au directeur général de l'ANSM (en particulier lorsque les signalements sont émis par des professionnels de santé exerçant à titre libéral et par les fabricants ou leurs mandataires).

[401] Ces signalements émanent très majoritairement des correspondants locaux et des fabricants de dispositifs médicaux, les déclarations de patients restant pour leur part très faibles (43 déclarations de patients sur un total de 18 478 signalements en 2013).

1.2.2 Au sein de l'agence, les directions produits, la direction de l'inspection et la direction de la surveillance sont mobilisées dans la surveillance des dispositifs médicaux

1.2.2.1 L'analyse des signalements d'incidents s'effectue dans les directions produits, la direction de la surveillance jouant un rôle plus limité que dans le cas du médicament

[402] Au sein de l'ANSM, les signalements d'incidents ou de risques d'incidents sont reçus sous format papier ou électronique par la direction de la surveillance, qui les saisit dans la base de données IRIS, avant de les réorienter vers l'une des deux directions produits traitant des dispositifs médicaux (direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques et direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques). Les directions produits effectuent alors le calcul de la criticité des signalements reçus.

[403] La cotation de la criticité des incidents de matériovigilance est basée sur un protocole AMDEC (analyse du mode de défaillance et de la criticité) à partir de l'évaluation de la gravité de l'incident et de sa probabilité de survenue. En fonction de ces deux paramètres, les signalements sont classés dans l'une des trois catégories suivantes : critiques, majeurs ou mineurs.

Tableau 17 : Répartition des signalements d'incidents de matériovigilance selon leur niveau de criticité (données 2013, hors protocoles spécifiques¹³⁹)

	DMDPT	DMTCOS
Nombre total de signalements reçus	3395	8893
Critiques	113 (2,8%)	148 (1,7%)
Majeurs	1794 (44,9%)	3203 (36%)
Mineurs	1483 (37,1%)	756 (8,5%)

Source : ANSM

[404] Dans le cas d'incidents mineurs, l'agence informe le fabricant de l'incident et procède à un traitement statistique (suivi de la fréquence d'occurrence) alors que pour les incidents classés majeurs, une analyse, ainsi que d'éventuelles informations complémentaires, sont demandées au fabricant. Enfin, s'agissant des incidents critiques, l'analyse et les informations demandées au fabricant sont soumises à des délais beaucoup plus stricts afin que l'agence puisse conclure quant à la nécessité de prendre des mesures conservatoires.

[405] Il convient de noter que la direction de la surveillance joue un rôle plus limité en matière de matériovigilance que dans le domaine de la pharmacovigilance. Ainsi, si la direction de la surveillance effectue une priorisation des signalements de matériovigilance, les directions produits restent responsables de la cotation de ces signalements. Par ailleurs, la direction de la surveillance ne joue pas de fonction de pilotage des directions produits comme elle le fait, partiellement, dans le cas du médicament avec le programme de réévaluation du bénéfice/risque. Enfin, si la direction de la surveillance dispose d'un pôle « autres vigilances », chargé notamment d'animer le réseau des matériovigilants et d'élaborer des méthodes de travail, ce pôle ne dispose pas de référent en surveillance de marché, contrairement à ce qui avait été prévu au moment du changement d'organisation.

¹³⁹ Les incidents traités en protocole spécifiques sont pré-évalués par la direction de la surveillance. Au nombre de 4432 en 2013, les incidents traités dans ce cadre sont des incidents connus, de fréquence élevée, souvent graves, mettant en cause un type de dispositifs particulier. Ils sont collectés, analysés statistiquement et comparés avec un ensemble de données complémentaires, telles que les volumes de ventes ou le parc installé.

1.2.2.2 L'activité de surveillance du marché et les inspections associent les directions produits, la direction de l'inspection et la direction des contrôles

[406] La surveillance du marché a pour but de contrôler les conditions de mise sur le marché des dispositifs médicaux (DM) et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) et de s'assurer de leur conformité par rapport à la réglementation. Cette activité peut aussi bien consister en des évaluations ponctuelles portant sur un seul dispositif, qu'en des évaluations portant sur l'ensemble d'une catégorie de dispositifs. Elle peut prendre les formes suivantes :

- l'analyse sur dossier ;
- l'inspection sur site qui est conduite par la direction de l'inspection ;
- l'analyse technique en laboratoire qui peut être réalisée par la direction des contrôles de l'agence ou par un prestataire externe.

[407] Selon le type de constat établi à l'issue de ces analyses, l'agence peut demander une mise en conformité, émettre des recommandations ou des restrictions d'utilisation, demander un arrêt de la mise sur le marché.

[408] Compte tenu du nombre de DM en circulation, la surveillance du marché ne peut porter sur l'ensemble des DM. Les DM faisant l'objet d'une surveillance de marché sont donc sélectionnés en fonction de plusieurs critères qui vont de la nouveauté technique ou clinique du dispositif au nombre de signalements d'incidents, en passant par les dénonciations¹⁴⁰. L'agence répond également en matière de surveillance de marché à des demandes spécifiques de la direction générale de la santé (exemple : surveillance de marché sur les tests de diagnostic rapide de la grippe).

1.2.2.3 L'ANSM s'est par ailleurs dotée d'un programme de surveillance de certains dispositifs médicaux à risques

[409] Depuis la fin de l'année 2012 et à la suite du dossier des implants mammaires PIP, l'ANSM a décidé de renforcer la surveillance de certaines catégories de DM jugées les plus à risques et pour lesquelles ce type de suivi apparaissait le plus pertinent. Ce sont donc les DM de classe III (catégorie des DM présentant le plus de risques) implantables à long terme qui ont été ciblés, la sélection au sein de cette catégorie reposant sur les critères de sélection suivants :

- Pour les DM dont la population cible est importante :
 - DM sans bénéfice thérapeutique direct ;
 - DM présentant un risque élevé pour le patient en cas de ré-intervention consécutive à une défaillance du dispositif.
- Pour les DM dont la population cible est limitée :
 - pronostic vital de la population cible pouvant être engagé ;
 - DM récent pour lequel le recul est limité.

[410] À partir de cette analyse et d'éléments apportés par la haute autorité de santé (HAS), mais en tenant également compte des ressources disponibles à l'ANSM¹⁴¹, les cinq familles de DM suivantes ont été retenues pour faire l'objet de ce programme de surveillance renforcée :

- les implants mammaires pré-remplis de gel de silicone ;
- les prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal ;

¹⁴⁰ Ces dernières proviennent dans de nombreux cas de fabricants de DM concurrents.

¹⁴¹ Il a été indiqué à la mission que la décision de se limiter à ces 5 familles de DM résultait d'une analyse de risque et tenait compte des ressources disponibles au sein de l'ANSM, lesquelles ne permettaient pas d'appliquer cette surveillance renforcée à d'autres familles de DM.

- les prothèses totales de genou ;
- les sondes de défibrillation cardiaque ;
- les valves cardiaques pour les nouvelles voies d'abord endo-vasculaire et trans-apicale.

[411] Ce programme de surveillance des dispositifs médicaux à risques consiste, outre le traitement des signaux de matériovigilance qui concerne tous les DM, à effectuer systématiquement des opérations de contrôle de marché et des inspections chez les fabricants ainsi qu'à demander à ces derniers l'ensemble des données cliniques dont ils disposent.

1.2.2.4 Le contrôle de la publicité et le recours éventuel aux études épidémiologiques participent également à la sécurisation des dispositifs médicaux

[412] Comme dans le cas des médicaments, la sécurisation des DM s'appuie sur le contrôle de la publicité et, le cas échéant, sur des études épidémiologiques.

[413] La publicité relative aux DM et DMDIV est, depuis la loi du 29 décembre 2011 soumise à un contrôle. S'agissant des DM remboursables, la publicité auprès du grand public est interdite à l'exception des DM de faible risque pour lesquels le contrôle est exercé *a posteriori*. S'agissant des DM non remboursables, la publicité auprès du grand public est soumise à un contrôle *a priori* pour ceux qui sont inscrits sur une liste de DM à risques (liste établie par arrêté du ministre chargé de la santé), tandis que le contrôle s'effectue *a posteriori* pour les autres DM. En ce qui concerne la publicité auprès des professionnels, le contrôle de la publicité s'exerce *a priori* pour les DM à risques (remboursables et non remboursables), *a posteriori* pour les autres DM.

[414] En matière de volumétrie, l'activité de contrôle de la publicité des DM est très nettement inférieure à celle du médicament (496 dossiers déposés en 2013, contre 9557 pour le médicament). Le contrôle de la publicité des DM mobilise environ 3 ETP à l'agence.

Tableau 18 : Indicateurs de l'activité de contrôle de la publicité dans le domaine des DM pour l'année 2013

Nombre de dossiers déposés	496
Pourcentage de dossiers traités	83%
Pourcentage de dossiers refusés	5%

Source : ANSM

[415] Le pôle d'épidémiologie des produits de santé apporte également un appui à la surveillance des DM. Une première étude sur les prothèses de hanche a été lancée en septembre 2013 et une étude sur les facteurs associés aux ré-interventions sur les prothèses de genou est prévue au cours de l'année 2015.

1.2.3 Un échelon européen caractérisé par l'absence d'une agence européenne couvrant les DM, le caractère encore récent de la législation ainsi que le recours à des mécanismes de « soft law »

1.2.3.1 Une législation européenne encore récente et qui ne traite que de la phase de mise sur le marché

[416] Il convient de noter le caractère récent de la législation européenne applicable aux DM, ainsi que sa mise en place très progressive. En effet, la première directive applicable aux seuls DM implantables actifs date de 1990 (directive 90/385/CEE du 20 juin 1990), avant qu'une autre directive, applicable aux DM ne relevant pas de cette catégorie, soit adoptée en 1993 (directive 93/42/CE du 14 juin 1993). Enfin, une directive relative aux DMDIV a été adoptée en 1998 (directive 98/79/CE du 27 octobre 1998). Or, ces directives ne traitent que des questions relatives aux exigences essentielles en matière de sécurité que doivent respecter les DM pour pouvoir être mis sur le marché.

1.2.3.2 Les DM ne faisant pas partie du champ couvert par l'EMA, les échanges et l'harmonisation des pratiques entre Etats membres s'organisent grâce à des groupes de travail et à la rédaction de guides de bonnes pratiques

[417] Les DM ne font pas partie des produits couverts par l'agence européenne du médicament (EMA) et il n'a pas été créé d'agence spécifique pour ces produits. Dès lors, dans la mesure où les seules règles de droit opposables au niveau européen consistent en des directives ne traitant que des exigences essentielles à respecter pour permettre la mise sur le marché, tous les autres sujets sont abordés dans un cadre qui relève de la « soft law ».

[418] En effet, des groupes de travail européens¹⁴², qui réunissent la Commission européenne, les autorités nationales, les organismes notifiés et les industriels, édictent des guides dans le but d'harmoniser les pratiques au sein des différents Etats membres. Ces guides MEDDEV (medical devices) ont pour but, non seulement de fournir un cadre commun sur des sujets fondamentaux en matière de sécurité sanitaire tels que la matériovigilance ou la surveillance des organismes notifiés, mais aussi de préciser les méthodes qui permettent de démontrer la conformité aux exigences définies dans les directives européennes. Ainsi, il existe des MEDDEV relatifs aux essais cliniques, à la classification des DM ou à la démonstration du respect des exigences essentielles.

[419] Si la rédaction des MEDDEV a permis une certaine forme d'harmonisation, il n'en reste pas moins que ces documents ne constituent que des guides de bonnes pratiques qui ne sont pas opposables. De plus, les groupes de travail au sein desquels ces règles de « soft law » sont élaborées fonctionnent selon le principe du consensus, ce qui n'est pas particulièrement favorable à une prise de décision rapide ou à l'adoption de mesures de grande portée.

¹⁴² L'ANSM siège dans plusieurs groupes de travail :

- les groupes de travail de la Commission européenne constitués du Medical devices expert group (MDEG) et de ses groupes techniques (Borderline, Vigilance, Clinical investigation and evaluation, IVD_Technical group, New emerging technologies) ;
- les groupes de travail des autorités compétentes constitué du CAMD (Competent authorities for medical devices) et ses sous-groupes (Notified bodies operation group, compliance and enforcement group).

1.3 La mission n'a pas pu évaluer en détail la surveillance des produits sanguins labiles ainsi que la surveillance des produits issus du corps humain, cette dernière semblant poser davantage de problèmes

[420] Compte tenu du temps imparti, de l'étendue du champ d'activité de l'agence et du contenu de la lettre de mission qui demandait de « *s'attacher plus spécifiquement à l'évaluation [...] de la réorganisation de la pharmacovigilance et de la matériovigilance* », la mission a écarté l'analyse détaillée de l'organisation de la surveillance des produits sanguins labiles ainsi que celle des produits issus du corps humain.

[421] Dans ces conditions, la mission ne saurait conclure quant à la maturité de l'organisation de ces vigilances. Néanmoins, on notera qu'il ressort des rares entretiens durant lesquels ces sujets ont pu être abordés que, si l'attention de la mission n'a pas été attirée sur l'organisation de l'hémovigilance, ce n'est pas le cas de la biovigilance. En effet, concernant cette dernière, les difficultés de coordination avec l'ABM, qui sont pour une grande part liées à un partage des compétences complexe, semblent constituer un élément de fragilité, notamment en ce qui concerne l'importation de greffons.

1.4 La surveillance des produits cosmétiques et des produits de tatouage est exercée en commun avec la DGCCRF et représente un volume d'activité beaucoup plus faible

1.4.1 La cosmétovigilance

[422] L'ANSM et la DGCCRF constituent les autorités compétentes en matière de surveillance des produits cosmétiques (art L. 5131-3 du code de la santé publique). De plus, « *L'ouverture et l'exploitation de tout établissement de fabrication ou de conditionnement, même à titre accessoire, de produits cosmétiques, de même que l'extension de l'activité d'un établissement à de telles opérations, sont subordonnées à une déclaration auprès de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* » (art L. 5131-2 du code de la santé publique). L'ANSM est également destinataire des déclarations d'effets indésirables provenant des industriels, des distributeurs, des professionnels de santé et des consommateurs (art L. 5131-5 du code de la santé publique). S'agissant des déclarations des industriels, ces derniers ont également obligation de déclarer les effets indésirables liés à l'utilisation de leurs produits à la DGCCRF (art L. 221-3 du code de la consommation). Enfin, l'agence est chargée de publier « *les principes de bonnes pratiques de laboratoire applicables aux études de sécurité non cliniques destinées à évaluer la sécurité des produits cosmétiques* » (art L. 5131-4 du code de la santé publique).

[423] Dans la pratique, l'ANSM réceptionne et analyse les effets indésirables qui sont majoritairement transmis par les professionnels de santé, plus particulièrement les dermatologues. Cette activité est effectuée au sein de la direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS). Trois ETP sont affectés à cette activité tandis que l'inspection et le contrôle sur les produits cosmétiques mobilisent respectivement 3,25 ETP et 1,25 ETP. Le nombre de signalements de cosmétovigilance est en diminution puisqu'en 2013, l'ANSM a réceptionné 157 signalements contre 187 en 2011 et 219 en 2010 (données 2012 manquantes). Pour l'année 2013, l'ANSM a pris une seule mesure de police sanitaire, laquelle concernait un produit cosmétique abusivement mis sur le marché sous le statut de dispositif médical¹⁴³, tandis que sept établissements ont été l'objet d'une mise en demeure à la suite d'une inspection de l'agence.

¹⁴³ Décision du 9 juillet 2013 portant suspension de mise sur le marché, de distribution, d'exportation, d'importation, de fabrication, de détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, et d'utilisation de produits destinés à être utilisés sur la face externe des dents en vue de les blanchir ou de les éclaircir et mis sur le marché sous le statut de dispositifs médicaux,

1.4.2 La surveillance des produits de tatouage

- [424] Concernant la surveillance des produits de tatouage, les prérogatives de l'ANSM ainsi que le partage des compétences avec la DGCCRF sont analogues à celles qui s'appliquent pour les produits cosmétiques. Le nombre de déclarations d'effets indésirables est beaucoup plus faible puisque l'agence n'a reçu que 8 signalements en 2013 (2 en 2011 et 5 en 2012).

2 MALGRE DES EVOLUTIONS POSITIVES, LA SURVEILLANCE DU MEDICAMENT SOUFFRE ENCORE DE FAIBLESSES

2.1 Le programme de réévaluation du bénéfice/risque et la création d'un pôle d'épidémiologie des produits de santé constituent des points positifs

2.1.1 La création d'une direction de la surveillance et le programme de réévaluation du bénéfice/risque constituent des signes positifs d'évolution

- [425] Il convient tout d'abord de noter que la création d'une direction de la surveillance et de directions produits, dotées chacune d'évaluateurs pharmacovigilance, n'a pas consisté en un simple redéploiement des effectifs existants. En effet, ceux-ci ont été augmentés, le nombre d'évaluateurs pharmacovigilance passant de 20,6 à 28,7 ETP. Il reste toutefois difficile d'évaluer la portée réelle de cette augmentation des ressources consacrées à la pharmacovigilance, celle-ci s'étant traduite par le recrutement de nombreux évaluateurs disposant d'une expérience limitée dans ce domaine alors que, dans le même temps, le périmètre de cette activité était étendu¹⁴⁴.
- [426] Ensuite, le programme de réévaluation du bénéfice/risque a bien été initié et est en cours d'avancement. Au delà de ses résultats concrets concernant la réévaluation des substances, ce programme permet de légitimer la démarche de réévaluation des anciennes AMM et, ce faisant, de limiter les réticences qui pouvaient exister au sein de l'AFSSAPS à réévaluer le bénéfice/risque d'un produit pour lequel des évaluateurs de l'agence avaient accordé une AMM, initiative qui donnait le sentiment à certains d'être déjugés. En mai 2014, sur les 161 DCI classées en priorité élevée, la réévaluation est terminée pour 63 d'entre elles et 67 sont en cours de réévaluation.
- [427] Enfin, qu'il s'agisse du programme de travail 2013 ou du programme de travail 2014, la sécurisation des produits de santé figure comme un objectif stratégique de l'agence même si, dans les deux cas, il est placé après l'objectif d'accès à l'innovation. Concernant ce dernier point, on peut se demander si, dans un milieu où l'évaluation pré-AMM des médicaments bénéficie d'une valorisation symbolique supérieure à celle accordée au suivi post-AMM, il n'aurait pas été plus opportun de placer la sécurisation des produits de santé devant l'accès à l'innovation.

¹⁴⁴ On peut notamment citer les activités liées à la fonction de rapporteur ou de co-rapporteur au sein du comité européen de pharmacovigilance (PRAC) ou bien le traitement des signaux de la base européenne Eudravigilance.

2.1.2 La mise en place du pôle d'épidémiologie des produits de santé et le développement d'un partenariat avec la CNAMTS ont permis de lancer plusieurs études qui ont abouti à revoir le bénéfice/risque de certains produits

- [428] La création d'un pôle d'épidémiologie des produits de santé est saluée par l'ensemble des interlocuteurs extérieurs à l'agence. La CNAMTS a notamment souligné l'investissement des équipes de ce pôle et le bon niveau de maîtrise du système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) de certains de ses membres.
- [429] Dans la pratique, le recours à des études de pharmaco-épidémiologie, qu'elles aient été menées uniquement par le pôle ou en coopération avec la CNAMTS, a déjà produit des effets.
- [430] Ainsi, l'étude de cohorte menée chez les femmes débutant un traitement par acitrétine a permis de mettre en évidence le non-respect des recommandations de prévention de grossesse chez les femmes traitées, conduisant l'agence à restreindre la prescription initiale du traitement aux dermatologues et à rappeler les conditions de prescription et de délivrance, notamment celle portant sur l'obligation de réaliser un test de grossesse. D'autres études actuellement en cours, comme l'étude des risques hémorragique et thromboembolique artériel liés aux nouveaux anticoagulants oraux ou l'étude sur la prise de fluoroquinolones orales et le risque de décollement rétinien pourraient aboutir à une réévaluation du bénéfice/risque des produits concernés.

2.2 Au sein de l'ANSM, le manque de moyens et d'expérience en pharmacovigilance ainsi que le positionnement inadéquat de la direction de la surveillance constituent des points faibles

2.2.1 Faute d'un positionnement clair et du fait du manque de coopération des directions produits, la direction de la surveillance ne peut pas jouer le rôle pour lequel elle a été créée

2.2.1.1 La direction de la surveillance ne dispose pas des moyens de pilotage et de supervision de la pharmacovigilance

- [431] La direction de la surveillance a été créée notamment, pour éviter le cloisonnement entre les différentes directions produits, harmoniser les méthodes de travail entre les différentes directions produits mais aussi pour fournir une aide à la décision aux directions produits et doter l'ANSM d'un deuxième regard en matière de surveillance des produits de santé.
- [432] Or, la direction de la surveillance n'a pas été dotée des prérogatives lui permettant de mettre en application de tels principes. En effet, elle n'est pas capable de suivre l'activité de pharmacovigilance conduite par les directions produits et ne dispose pas, de plus, des ressources suffisantes pour porter ce deuxième regard sur l'analyse des dossiers conduite par les évaluateurs pharmacovigilance des directions produits¹⁴⁵ :
- ainsi, si les événements indésirables transitent par la direction de la surveillance puis sont retransmis après priorisation vers les directions produits, la direction de la surveillance n'est dotée d'aucun moyen de suivi du traitement de ces événements indésirables puisqu'elle ne dispose pas d'outils de pilotage de l'activité de pharmacovigilance des directions produits ;

¹⁴⁵ Cette activité est en effet exercée au sein de la direction de la surveillance par la seule responsable du pôle pharmacovigilance.

- de même, si la direction de la surveillance transmet aux directions produits le résultat des décisions du comité de transparence de la HAS, elle ne dispose pas des moyens de vérifier que ces données sont effectivement prises en compte¹⁴⁶ ;
- en outre, la vétusté des systèmes d'information ne permet pas à la direction de la surveillance de disposer, pour un produit donné, de l'ensemble des données utiles à la surveillance, données dont elle n'est pas toujours destinataire (les PSUR sont directement transmis aux directions produits) ;
- enfin, s'agissant de la relecture par le pôle pharmacovigilance des analyses conduites par les évaluateurs pharmacovigilance, outre le manque de ressources déjà mentionné, cette activité souffre, de plus, d'un manque de formalisation qui se traduit par des sollicitations des directions produits non planifiables et par l'impossibilité pour le pôle pharmacovigilance de savoir si les remarques et suggestions qu'il émet seront finalement prises en comptes.

[433] En matière de pharmacovigilance, les échanges entre la direction de la surveillance et les directions produits reposent donc principalement sur :

- la fourniture par la direction de la surveillance d'un appui grâce aux ressources rares dont elle est dotée (appui unanimement apprécié par les directions produits même si le manque de disponibilité est regretté) ;
- le pilotage du programme de réévaluation du bénéfice/risque, sachant qu'il convient de nuancer la nature de ce pilotage. En effet, si la direction de la surveillance est chargée du suivi de l'avancée de ce programme, ce sont les directions produits qui décident du calendrier des réévaluations, l'analyse conduite par les directions produits ne pouvant que très difficilement être remise en cause par la direction de la surveillance.

2.2.1.2 Les directions produits assimilent le plus souvent la direction de la surveillance à un prestataire de services dont elles contestent néanmoins l'utilité de certaines missions

[434] Soucieuses de leur autonomie, les directions produits coopèrent peu avec la direction de la surveillance et acceptent mal la relecture par cette dernière des rapports d'évaluation, qu'elles assimilent à une forme d'ingérence. Plusieurs exemples illustrent ce manque de coopération :

- s'agissant de la relecture des rapports de pharmacovigilance, les directions produits ne se sont par exemple pas montrées favorables à l'élaboration d'une procédure spécifiant quels seraient les rapports d'évaluation qui devraient être systématiquement revus par la direction de la surveillance ;
- autre exemple de ces relations, qualifiées par certains managers rencontrés par la mission de « conflictuelles », les directions produits se sont longtemps opposées à ce que la direction de la surveillance puisse avoir un droit de regard sur le recrutement des évaluateurs pharmacovigilance, alors même que le pôle pharmacovigilance avait alerté des risques liés à un recrutement trop important d'évaluateurs juniors¹⁴⁷.

[435] De plus, les directions produits remettent parfois en cause le travail effectué par la direction de la surveillance :

- ainsi, la priorisation des effets indésirables, réalisée par la plateforme de réception des signaux, est jugé peu utile par les évaluateurs pharmacovigilance des directions produits. Ces derniers regrettent qu'une pré-évaluation plus poussée ne soit pas conduite au sein de la direction de la surveillance ;

¹⁴⁶ Ces données ne sont dans les faits que très peu prises en compte, voire pas du tout prises en compte, par les évaluateurs pharmacovigilance des directions produits.

¹⁴⁷ La direction de la surveillance est désormais associée au recrutement des évaluateurs pharmacovigilance.

- concernant le pilotage de la réévaluation du bénéfice/risque des anciennes AMM, il est arrivé que les directions produits présentent des réévaluations de produits qui ne figuraient pas dans la liste des 678 DCI définie par la direction de la surveillance.

[436] Faute des moyens humains et techniques, et en l'absence d'un positionnement clair porté par la direction générale, la direction de la surveillance n'a donc pas encore trouvé sa place dans le dispositif de surveillance des médicaments de l'agence. Elle souffre d'un manque de légitimité aux yeux de directions produits soucieuses de leur indépendance et qui, dans un contexte de ressources disponibles limitées, et du fait de leur connaissance partielle de l'activité de la direction de la surveillance, estiment souvent que cette dernière dispose de moyens conséquents qui pourraient être utilisés plus utilement en leur sein.

[437] Si cette vision est en partie due à la méconnaissance qu'ont les directions produits de l'activité de la direction de la surveillance¹⁴⁸, il convient toutefois de souligner que la situation actuelle n'est pas satisfaisante. Il est en effet nécessaire que la direction de la surveillance soit dotée des leviers lui permettant d'assurer les fonctions pour lesquelles elle a été créée, faute de quoi, l'organisation matricielle retenue mobilisera un trop grand nombre d'agents sans apporter de plus-value par rapport à une organisation plus classique avec, de plus, un risque réel d'alimenter une situation de défiance, déjà latente, entre les directions produits et la direction de la surveillance.

2.2.2 Au sein des directions produits, le niveau d'expérience en pharmacovigilance reste limité

2.2.2.1 Les évaluateurs pharmacovigilance juniors sont très nombreux et ne disposent pas d'un responsable expérimenté sur lequel s'appuyer

[438] Les directions produits médicaments disposent chacune de cinq à neuf évaluateurs pharmacovigilance, le rattachement de ces évaluateurs au sein des directions produits ayant pour but de permettre à ces directions de suivre le bénéfice/risque des produits de leur gamme tout au long de leur cycle de vie. Or, du fait des départs de nombreux pharmacovigilants¹⁴⁹, des possibilités offertes aux anciens évaluateurs pharmacovigilance de se positionner sur d'autres types de postes au moment de la bascule et de la difficulté qu'a éprouvée l'agence pour recruter des évaluateurs seniors, ces évaluateurs sont majoritairement des évaluateurs juniors. En effet, à l'exception d'une direction produits, on ne compte qu'un évaluateur pharmacovigilance senior par direction produits, tandis que la moitié des évaluateurs pharmacovigilance des directions produits ONCOH, CARDIO, NEURHO et INFHEP ne disposent d'aucune expérience en pharmacovigilance ou d'un faible niveau d'expérience.

[439] De plus, alors qu'il avait été prévu que chaque direction produits nomme un évaluateur senior chargé de l'encadrement et, notamment de la relecture des rapports des évaluateurs, les directions produits n'ont pu respecter ce schéma, préférant que cet évaluateur senior se consacre entièrement à l'évaluation de dossiers. Seule la direction NEURHO a mis partiellement en place une telle organisation¹⁵⁰.

¹⁴⁸ La mission a pu constater lors des entretiens menés avec les directions produits que ces dernières avaient tendance à considérer que le rôle de la direction de la surveillance se résumait à son activité de redirection des évènements indésirables et à l'appui qu'elle peut fournir à l'aide de ses ressources rares. Du fait de cette vision partielle de l'activité de la direction de la surveillance qu'elles ramènent à son effectif total, les directions produits jugent alors que la direction de la surveillance est dotée d'effectifs bien trop nombreux.

¹⁴⁹ Ainsi, une note interne datée d'octobre 2013 et rédigée par l'ancienne directrice de la surveillance, intitulée « Organisation et fonctionnement du système de pharmacovigilance de l'agence depuis la bascule », souligne que tous les anciens managers de la pharmacovigilance ont quitté leur poste.

¹⁵⁰ Les évaluateurs pharmacovigilance de cette direction rencontrés par la mission soulignent l'intérêt de cette organisation.

[440] Si les directeurs produits que la mission a rencontrés ont tous insisté sur la qualité et la valeur de leurs équipes d'évaluateurs pharmacovigilance, ce manque d'expérience, qui n'est pas compensé par la possibilité de disposer du soutien d'évaluateurs seniors au sein de la direction de la surveillance, reste un sujet d'inquiétude. En effet, que ce soit au sein de l'agence comme en dehors de celle-ci, plusieurs interlocuteurs rencontrés par la mission, qui ont été amenés à travailler avec les directions produits ou à analyser les dossiers issus de ces directions sur des sujets liés à la pharmacovigilance, ont fait part de la nécessité pour l'agence de disposer d'une expérience supérieure dans ce domaine. Aujourd'hui, certains dossiers sortent de l'agence sans avoir été revu par un pharmacovigilant senior, une note interne, rédigée par l'ancienne directrice de la surveillance, soulignant que la « *perte de compétence allée à un moindre recours à l'expertise externe présente un risque quant à la qualité de l'évaluation rendue* »¹⁵¹.

2.2.2.2 Les évaluateurs pharmacovigilance sont isolés dans les directions produits au sein desquelles la culture de la pharmacovigilance est encore insuffisante

[441] Dans une agence où, traditionnellement, les métiers de l'évaluation sont davantage considérés que la pharmacovigilance, plusieurs éléments conduisent à estimer que le changement culturel n'est pas encore achevé :

- les directions produits ne remontent aucun indicateur en matière de pharmacovigilance ;
- la direction de la surveillance et la direction de la stratégie et des affaires internationales regrettent la confusion qui existe dans les directions produits entre pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie ;
- enfin, le manque de culture et de connaissance de la pharmacovigilance des chefs d'équipe des directions produits, tous issus de la filière clinique ou préclinique, est également regrettable¹⁵².

[442] Dans ces conditions, les évaluateurs pharmacovigilance sont isolés au sein des directions produits et ne disposent pas, compte tenu du positionnement imparfait de la direction de la surveillance déjà évoqué, d'un relais suffisant à l'extérieur de leur direction.

¹⁵¹ Note interne d'octobre 2013, « Organisation et fonctionnement du système de pharmacovigilance de l'agence depuis la bascule ».

¹⁵² Au cours des entretiens conduits par la mission ce manque de connaissance en pharmacovigilance a été aussi bien pointé par les évaluateurs pharmacovigilance que par la direction de la surveillance. Par ailleurs, la note d'octobre 2013 déjà citée indique que « Le peu d'investissement des managers intermédiaires des DP dans la pharmacovigilance représente un facteur de risque supplémentaire. La plupart viennent de l'efficacité clinique et semblent peu sensibilisés aux enjeux de sécurité sanitaire ». L'expérience des chefs de produits en matière de pharmacovigilance est en effet très limitée. Sur les 8 chefs de produits, 6 ne possèdent aucune expérience dans le domaine de la pharmacovigilance.

2.2.2.3 La charge de travail des évaluateurs pharmacovigilance les conduit à traiter prioritairement les dossiers européens au détriment de l'analyse des évènements indésirables de la BNPV

- [443] Au-delà de l'appréciation qualitative de la pharmacovigilance au sein de l'agence et de la sensibilité au risque qui reste encore très hétérogène au sein des directions produits, il existe également un problème quantitatif, en témoigne le rythme d'avancée du programme de réévaluation du bénéfice/risque.
- [444] Les directions produits ont, en effet, des difficultés à traiter les dossiers identifiés comme prioritaires si bien qu'il est impossible aujourd'hui de disposer d'un calendrier de ce programme, alors même que certaines réévaluations sont confiées aux CRPV. En 2013, seulement 2 substances ont été introduites dans le programme contre 10 en 2012¹⁵³ et il n'est pas possible de dire quand ce programme sera terminé, ne serait-ce que pour les substances jugées prioritaires.
- [445] De plus, compte tenu de leur charge de travail, les évaluateurs pharmacovigilance sont contraints de donner la priorité aux dossiers européens, qui sont soumis à des calendriers stricts, au détriment de l'analyse des évènements indésirables de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). En dehors du nombre important de dossiers à traiter, les évaluateurs pharmacovigilance rencontrés par la mission ont, de plus, déploré le temps très important consacré à des tâches administratives qui ne relèvent pas de leur cœur de métier. Cette situation s'explique par la très forte tension qui s'exerce sur les évaluateurs coordonnateurs projets (ECP), la vétusté et l'éclatement des systèmes d'information mais aussi par la diversité des procédures (AMM nationales, différents types d'AMM européennes...). Les évaluateurs ayant connu l'ancienne organisation estiment même que la situation s'est dégradée sur ce point.

2.2.3 Si des travaux sont menés avec l'INSERM concernant l'utilisation d'un dispositif de détection des signaux, un tel outil n'est toujours pas utilisé en routine au sein de l'agence

- [446] La gestion automatisée des signaux est encore à l'état de l'étude au sein de l'agence. Le projet de l'ANSM est de pouvoir appliquer à la BNPV un algorithme de détection des signaux. Or les données de la BNPV ne peuvent être traitées sans une mise au format préalable, qui est réalisée par l'INSERM.
- [447] La mise au format des données de la BNPV correspondant à la période du 1er janvier 2000 au 31 août 2010, a été terminée à la fin de l'année 2013. Il est prévu que l'ensemble des données enregistrées dans la BNPV jusqu'au 28 février 2014 soit traité à la fin de l'année 2014.
- [448] S'agissant de l'application d'un algorithme de détection automatisée des signaux, une première phase d'évaluation a été conduite récemment, les résultats ayant été utilisés dans le programme de réévaluation du bénéfice/risque des anciennes AMM. Il n'en reste pas moins, qu'aujourd'hui, l'ANSM ne dispose pas d'un dispositif de détection des signaux utilisable en routine tant par la direction de la surveillance que par les directions produits.

¹⁵³ Pour l'année 2014, il convient toutefois de noter une amélioration notable, puisqu'en mai 2014, 10 substances avaient été introduites dans le programme.

[449] Ceci est d'autant plus regrettable que des extractions automatiques transmises aux évaluateurs pharmacovigilance des directions produits pourraient les aider à cibler les événements indésirables qu'ils reçoivent. En l'absence de détection automatisée utilisable en routine, il serait au moins souhaitable que les directions produits puissent émettre des demandes d'extraction à l'aide de cet algorithme, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui¹⁵⁴. Actuellement, les évaluateurs pharmacovigilance tentent donc de compenser l'absence d'un tel outil à l'aide de tableaux Excel sur lesquels ils notent les événements indésirables relatifs à des produits pour lesquels ils estiment nécessaire d'effectuer une surveillance renforcée. Au-delà des doutes qui peuvent être émis quant à la robustesse et à la fiabilité de tels outils (sachant par ailleurs que certains évaluateurs ont indiqué que la charge de travail liée aux dossiers européens les avait conduits à arrêter d'alimenter ces tableaux à partir du début de l'année 2014), il est permis de se demander si les nombreux changements de postes liés à la réorganisation n'ont pas entraîné la perte de tels tableaux. En l'état actuel, le suivi de la fréquence d'occurrence des événements indésirables et la capacité de l'agence à détecter des signaux de faible bruit apparaissent limités.

2.2.4 Le suivi du mésusage n'est pas effectué et fait partie des critères non pris en compte lors de l'élaboration du programme de réévaluation du bénéfique/risque, ce qui pourrait limiter l'efficacité de ce dernier

[450] Dans un pays comme la France où le taux de prescription hors AMM est élevé¹⁵⁵, le mésusage constitue un élément important dans la surveillance des médicaments. Pourtant, celui-ci n'est pas suivi. En effet, l'arbre de décision qui a permis de sélectionner les substances concernées par le programme de réévaluation du bénéfique/risque ne prend pas en compte cette dimension tandis que les évaluateurs pharmacovigilance des directions produits ne disposent pas d'informations relatives au taux de prescription hors AMM, information qui leur serait pourtant très utile pour cibler certaines substances.

[451] S'agissant de l'identification des substances concernées par le programme de réévaluation bénéfique/risque, on peut par ailleurs regretter que celui-ci n'ait pas de plus été établi en s'appuyant sur les CRPV et sur l'avis de praticiens qui aurait pu être pertinent sur la question de l'usage de ces substances. De plus, il reste à démontrer qu'il était judicieux d'écarter de cette liste les médicaments à prescription médicale facultative.

[452] Le fait que les réévaluations effectuées dans le cadre du programme de réévaluation du bénéfique/risque s'expliquent majoritairement par un profil d'efficacité plus faible que celui évalué initialement ou plus faible que celui d'autres produits apparus depuis sur le marché, plutôt que par un profil de risque plus élevé, ne remet sans doute pas en cause l'intérêt de ce programme, mais conduit néanmoins à se demander si ce programme parvient à cibler des substances présentant un risque élevé.

¹⁵⁴ Sur les sept évaluateurs pharmacovigilance rencontrés par la mission, certains n'étaient pas au courant de l'existence d'un tel outil et ceux qui en avaient entendu parler ont indiqué qu'à leur connaissance cet algorithme de détection était encore en phase expérimentale et qu'ils n'avaient pas la possibilité de l'utiliser.

¹⁵⁵ cf partie 2.3.1.1 de la présente annexe.

2.2.5 Les conclusions de la commission de transparence de la Haute autorité de santé ne sont pas prises en compte

- [453] Actuellement, les évaluateurs pharmacovigilance des directions produits ne s'appuient pas dans leur travail sur les conclusions de la commission de transparence de la HAS, invoquant le manque de temps, alors qu'ils reconnaissent que ces informations leur seraient utiles. En effet, les éléments conduisant la commission de la transparence à dégrader l'évaluation du service médical rendu (SMR) ou l'amélioration du service médical rendu (ASMR) d'un produit, ou à diminuer son niveau de remboursement, devraient faire partie des éléments portés à la connaissance des évaluateurs pharmacovigilance et pris en compte par ces derniers.

2.2.6 La recherche documentaire reste lacunaire

- [454] Les évaluateurs pharmacovigilance reçoivent des informations relatives aux articles scientifiques traitant de leur gamme de produit via deux canaux. D'une part, la direction de la surveillance transmet aux évaluateurs pharmacovigilance les sommaires des revues internationales de référence¹⁵⁶. D'autre part, les évaluateurs ont la possibilité de demander au service documentation d'effectuer une veille personnalisée de la littérature scientifique (le service documentation ayant la capacité de couvrir un champ beaucoup plus large que celui couvert par la base Medline à laquelle les évaluateurs ont accès). Le service documentation admet cependant que le recours à cette veille par les évaluateurs demeure très hétérogène, tandis que les évaluateurs reconnaissent ne pas disposer du temps nécessaire pour consulter ces articles. Il convient de noter que le service documentation et la direction de la surveillance envisagent de se coordonner afin que soit fourni aux évaluateurs, dans le cadre du programme de réévaluation bénéfice/risque, une extraction de la littérature scientifique relative aux risques des produits concernés par le programme¹⁵⁷.
- [455] Par conséquent, l'analyse de la littérature scientifique se réduit, au mieux, à la consultation *a posteriori* d'articles traitant d'une substance pour laquelle l'évaluateur a déjà mené une analyse poussée. Il n'y a pas aujourd'hui d'études documentaires prospectives qui pourraient aider les évaluateurs pharmacovigilance à cibler des substances et à établir des priorités concernant les évènements indésirables qu'ils ont à traiter.

¹⁵⁶ Il s'agit d'un envoi hebdomadaire aux évaluateurs de pharmacovigilance, aux évaluateurs et managers de la Direction de la surveillance et au pôle Epidémiologie des produits de santé, des sommaires de revues internationales de référence :
- soit généralistes : British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Journal of the American Medical Association, Journal of the American Medical Association Internal Medicine, Lancet,
- soit spécialisées sur la sécurité d'emploi des médicaments : Drug safety, Reactions Weekly

¹⁵⁷ Cette coopération n'est toutefois qu'au stade du projet et se heurte notamment à des difficultés liées aux logiciels utilisés par le service documentation qui ne permettent pas des extractions dans le format souhaité par la direction de la surveillance.

2.2.7 La commission de suivi du bénéfice/risque des produits de santé n'offre qu'une plus-value très limitée aux directions produits

- [456] Créées dans le but d'apporter, quand cela est jugé nécessaire, un avis collégial complémentaire à une réévaluation éventuelle du bénéfice/risque, la commission de suivi du bénéfice/risque constitue davantage, dans la pratique, une instance de communication et de transparence qu'une commission d'expertise.
- [457] Les contraintes liées à la confidentialité, le peu de souplesse qu'impose le calendrier européen dans le cas d'un portage du dossier au PRAC et la composition de cette commission qui ne comprend que très peu d'experts de la pharmacovigilance ou de la pharmaco-épidémiologie, constituent des freins en matière d'organisation, les directions produits estimant l'investissement trop important au regard de la plus-value limitée de cette commission.

2.2.8 La montée en charge de la pharmaco-épidémiologie n'est pas assurée d'autant plus que ce pôle est mobilisé sur des tâches qui ne relèvent pas toujours de son périmètre

- [458] Aujourd'hui, le pôle d'épidémiologie des produits de santé ne dispose que de 11 agents, dont certains sont encore en cours de formation. Ce pôle ne pourra être en mesure de conduire les 15 études annuelles, que le directeur de la stratégie et des affaires internationales estime nécessaires pour que cette activité apporte une réelle plus-value et pour limiter les risques de mobilisation sous optimale des ressources, qu'en disposant de 10 à 15 agents supplémentaires (estimation fondée notamment sur le dimensionnement du département d'études en santé publique de la CNAMTS, dont les agents ont une très bonne maîtrise du SNIIRAM). Or, en juin 2014, aucune décision n'a encore été prise quant à l'affectation de ressources supplémentaires, sachant que le temps de formation d'un agent est estimé entre deux et trois années.
- [459] Cette situation est d'autant plus préoccupante que le pôle d'épidémiologie des produits de santé est régulièrement mobilisé pour effectuer des travaux d'évaluation des dossiers, qui ne relèvent pas de sa compétence, ou pour conduire dans certains cas des études de pharmaco-épidémiologie sur des sujets qui n'en nécessitent pas. Ainsi le pôle est notamment mobilisé pour conduire l'évaluation de protocoles ou de rapports d'études d'utilisation, pour effectuer des requêtes simples sur bases de données, pour réaliser des revues bibliographiques ou pour coordonner des tutorats sur les plans de gestion des risques. Au total, ces diverses tâches qui ne relèvent pas de l'épidémiologie et qui pourraient être notamment réalisées par la direction de la surveillance, mobilisent, selon le directeur de la stratégie, 25% des ressources du pôle.

2.2.9 Le pilotage de la surveillance des médicaments reste purement quantitatif

- [460] Les indicateurs demandés par la direction de la surveillance en matière de surveillance du médicament sont, comme pour d'autres activités de l'agence, de nature essentiellement quantitative. Ainsi le nombre de cas de pharmacovigilance saisis par les CRPV, s'ils donnent une idée du flux reçu par l'ANSM, ne fournissent aucune information sur la qualité du traitement de ce flux par l'agence. Dans la mesure où tous les cas ne sont pas traités par les évaluateurs des directions produits, il pourrait par exemple être utile de savoir quel est le pourcentage de cas effectivement analysés. De même, s'agissant de l'activité de pharmacovigilance au niveau européen, le nombre de dossiers inscrits au PRAC pour lesquels la France est rapporteur ou co-rapporteur est surveillé mais il n'existe pas d'indicateurs précisant dans combien de cas l'avis de la France a été suivi.

2.2.10 Si le contrôle de la publicité n'a pas souffert de la généralisation du contrôle *a priori*, la portée de cette activité reste limitée tant que l'existence de la visite médicale n'est pas remise en cause

[461] Comme cela a été rappelé précédemment, la généralisation du contrôle *a priori* de la publicité n'a pas provoqué de mobilisation de ressources supplémentaires. De plus, la surcharge de travail engendrée par cette évolution n'a pas pesé sur le taux de dossiers traités, qui reste à un niveau élevé (86 % pour la publicité dans le domaine du médicament). Enfin, de l'avis de l'ensemble des interlocuteurs rencontrés par la mission qui sont impliqués dans cette activité, l'organisation de celle-ci est jugée très satisfaisante.

[462] Toutefois, il convient de rappeler, comme le soulignait un précédent rapport de l'IGAS consacré à l'information des médecins généralistes sur le médicament¹⁵⁸, que compte tenu de l'effet sur la prescription de la visite médicale et du fait que « *l'essentiel dans la visite médicale réside dans l'échange oral et non dans les documents montrés ou diffusés* », la portée de l'activité de contrôle de la publicité exercée par l'agence reste limitée tant que l'existence de la visite médicale n'est pas remise en cause.

2.2.11 Les responsabilités entre l'agence et les industriels en matière de gestion des ruptures de stocks manquent de clarté

[463] S'agissant de l'activité de gestion des ruptures de stocks, plusieurs éléments rendent cette activité sensible et expliquent la croissance des effectifs qui y sont affectés¹⁵⁹ :

- l'augmentation des signalements de risques de rupture ou de rupture, qui résulte notamment de la mondialisation du marché du médicament¹⁶⁰ ;
- le fait que l'ANSM intervienne en bout de la chaîne, alors que les causes de ces ruptures sont imputables aux fournisseurs de matière première ou aux laboratoires pharmaceutiques, ce qui réduit les possibilités pour l'agence en matière d'anticipation et la conduit souvent à devoir prendre des mesures *a posteriori* ;
- le manque de clarté des textes juridiques en vigueur, lesquels restent flous sur les responsabilités respectives de l'agence et des industriels ainsi que sur les catégories de médicaments concernés.

[464] En effet, concernant ce dernier point, l'article L. 5124-6 du code de la santé publique spécifie que « *lorsque le médicament est utilisé dans une ou des pathologies graves dans lesquelles elle ne disposerait pas d'alternatives disponibles sur le marché français, l'entreprise apporte à l'agence sa collaboration à la mise en place de solutions alternatives permettant de couvrir ce besoin et des mesures d'accompagnement nécessaires* ». Or, non seulement la notion de « *pathologies graves* » reste floue, mais de plus, la responsabilité et le rôle de l'entreprise ne peuvent être précisément déduits de la notion de « *collaboration à la mise en place de solutions alternatives* ».

¹⁵⁸ Pierre-Louis Bras, Pierre Ricordeau, Bernadette Rousille, Valérie Saintoyant, « L'information des médecins généralistes sur le médicament », IGAS, septembre 2007, p11-15

¹⁵⁹ En effet si cette activité occupe aujourd'hui 2,6 ETP à l'agence, il est prévu d'y affecter 1 ETP supplémentaire à partir d'octobre 2014.

¹⁶⁰ Ainsi, dans le cas du Levothyrox®, l'origine des ruptures de stocks auxquelles il a été nécessaire de faire face en 2013 est à rechercher dans l'exportation de ce produit vers le marché chinois.

[465] Des échanges sont en cours entre l'ANSM et la DGS pour clarifier les catégories de médicaments concernées par l'obligation de déclaration des ruptures de stocks¹⁶¹, ce qui permettrait à l'agence de mieux cibler son activité, et pour imposer aux fabricants la mise en place de plans de gestion des pénuries sur les médicaments. Il apparaît cependant souhaitable dans ce dernier cas de promouvoir une telle mesure au niveau européen. En effet, compte tenu de la part de plus en plus minoritaire de médicaments qui disposent d'une AMM exclusivement nationale et de l'interdépendance entre les différents marchés de l'UE, la responsabilisation des industriels en matière de prévention des pénurie aura davantage de portée en étant inscrite dans les textes européens relatifs à l'octroi de l'AMM.

2.3 En dehors de l'agence, les pratiques des prescripteurs constituent une difficulté supplémentaire, à laquelle s'ajoute la complexité de la réévaluation du rapport bénéfice/risque au niveau européen

2.3.1 Les actions d'information et de surveillance sur le médicament se heurtent à la méfiance des prescripteurs ainsi qu'à une pratique massive de la prescription hors AMM

2.3.1.1 Le niveau élevé des prescriptions hors AMM ne facilite pas le travail de l'agence

[466] Le niveau élevé des prescriptions hors AMM, lequel constitue l'une des caractéristiques du système de prescription français, représente une source de risque supplémentaire dans l'utilisation du médicament à laquelle doit faire face l'agence. En effet, si ce principe peut être justifié en l'absence d'alternative thérapeutique pour le patient, on constate que la prescription hors AMM est une pratique qui dépasse ce seul cadre. Ainsi, le taux de prescription hors AMM du Mediator® a pu atteindre 70 %¹⁶² tandis que pour Diane 35®, dont l'AMM n'avait été obtenue que pour le traitement de l'acné chez la femme, le taux de prescription hors AMM était estimé à 77 % pour les gynécologues et 89 % pour les médecins généralistes¹⁶³.

[467] Un tel recours à la prescription hors AMM présente des risques en matière de santé publique et témoigne de la portée limitée des recommandations et des messages que peut émettre l'ANSM concernant l'utilisation du médicament. Cette situation peut donc conduire l'agence à prendre des décisions controversées, telle l'annonce, le 20 février 2013, de la suspension de l'AMM de Diane 35® et de ses génériques¹⁶⁴.

¹⁶¹ L'ANSM plaide pour une limitation de déclaration aux médicaments utilisés dans les pathologies graves pour lesquelles il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques.

¹⁶² Enquête sur le Mediator®, IGAS, janvier 2011

¹⁶³ [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Quelle-est-la-situation-actuelle-de-Diane-35-en-France/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Quelle-est-la-situation-actuelle-de-Diane-35-en-France/(offset)/1)

¹⁶⁴ Concernant Diane 35, l'agence a en effet initié une demande d'arbitrage au PRAC en parallèle de sa décision de suspension pour que soit réévalué le bénéfice/risque de ce produit. Or, ce n'est pas uniquement le profil de risque plus élevé que celui initialement évalué qui a conduit l'ANSM à prendre ces décisions. Le taux de prescription très élevé à des femmes qui ne souffraient pas de problèmes acnéiques (alors que Diane 35 ne dispose en France que d'une AMM en tant qu'antiacnéique) a constitué un facteur déterminant de la demande d'arbitrage française. La France a finalement été conduite à lever cette suspension d'AMM à la suite des conclusions de l'arbitrage (bénéfice/risque favorable) et de la décision de la Commission européenne de restreindre la prescription de Diane 35® et de ses génériques au traitement en seconde intention de l'acné modérée à sévère chez les femmes en âge de procréer.

2.3.1.2 Le crédit limité que les médecins accordent à l'agence et la communication de l'industrie pharmaceutique constituent également des obstacles

[468] De l'avis de tous les interlocuteurs rencontrés par la mission avec qui le sujet a été abordé, les messages de l'ANSM à destination des médecins restent encore peu entendus. Les médecins libéraux, notamment, accordent peu de confiance à l'agence et estiment les informations délivrées par cette dernière peu utiles. Ainsi, selon un sondage commandé par l'ANSM en septembre 2013, 60 % des médecins libéraux estiment que les informations délivrées par l'agence ne sont pas adaptées à leurs besoins et 58 % d'entre eux déclarent que leur niveau de confiance est faible concernant la gestion de la sécurité sanitaire de l'ANSM.

[469] Plusieurs éléments contribuent à cette situation. D'une part, l'image de l'agence a été écornée par les événements récents, notamment l'affaire Mediator®, auprès de professionnels de santé traditionnellement méfiants vis-à-vis des agences nationales et de l'administration¹⁶⁵. D'autre part, la communication de l'industrie pharmaceutique, dotée de budgets sans commune mesure avec celui de l'ANSM, vient concurrencer celle de l'agence. Enfin, d'autres leaders d'opinion (on peut notamment citer comme exemple le livre des professeurs Philippe Even et Bernard Debré¹⁶⁶) viennent également brouiller la communication de l'agence.

2.3.1.3 Face à cette situation, l'agence est parfois tentée de recourir à des suspensions d'AMM et à des demandes d'arbitrage européen pour compenser la faible portée de ses messages

[470] L'agence estime néanmoins que ses messages sont de plus en plus entendus, citant volontiers l'exemple de la chute de la consommation de pilules de troisième et de quatrième générations ou de celle de Diane 35® et de ses génériques. Il convient toutefois dans ces deux cas de modérer cette interprétation.

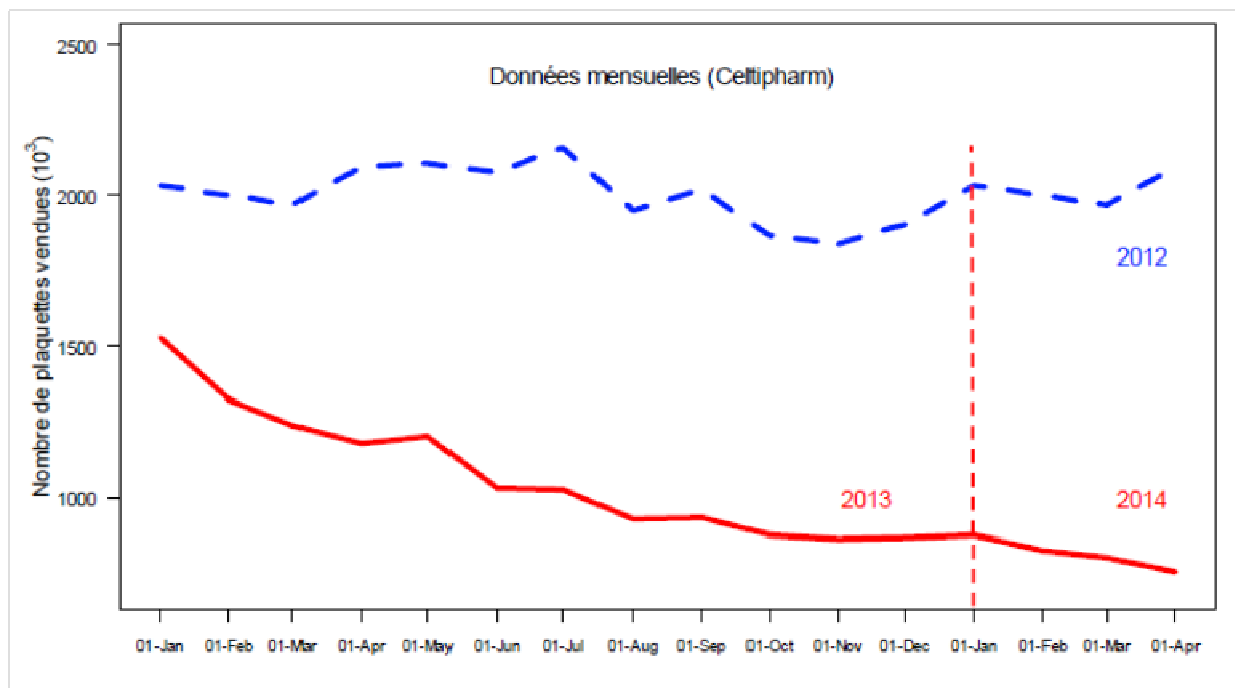
[471] En effet, d'une part, la question des pilules de troisième et de quatrième générations a bénéficié d'une exposition médiatique importante qui s'explique par la plainte d'une patiente et par une demande d'arbitrage de l'ANSM au niveau européen. D'autre part, l'annonce, le 19 septembre 2012, par la ministre des affaires sociales et de la santé du déremboursement des pilules de troisième génération¹⁶⁷ a pesé peut être plus lourdement dans la chute des ventes de ces produits que les messages de l'ANSM.

¹⁶⁵ Les causes historiques de cette méfiance sont notamment décrites dans, Didier Tabuteau, « Démocratie sanitaire », *Le cherche midi, septembre 2012*.

¹⁶⁶ Philippe Even, Bernard Debré, « Guide des 4000 médicaments utiles, inutiles dangereux », *Odile Jacob, 2013*.

¹⁶⁷ Le 19 septembre 2012, la ministre des affaires sociales et de la santé a tout d'abord annoncé le déremboursement des pilules de troisième génération à compter du 30 septembre 2014. En janvier 2014, la ministre des affaires sociales et de la santé a avancé ce déremboursement au 31 mars 2014.

Graphique 12 : Evolution de la consommation de contraceptifs oraux combinés (COC) de troisième et quatrième génération

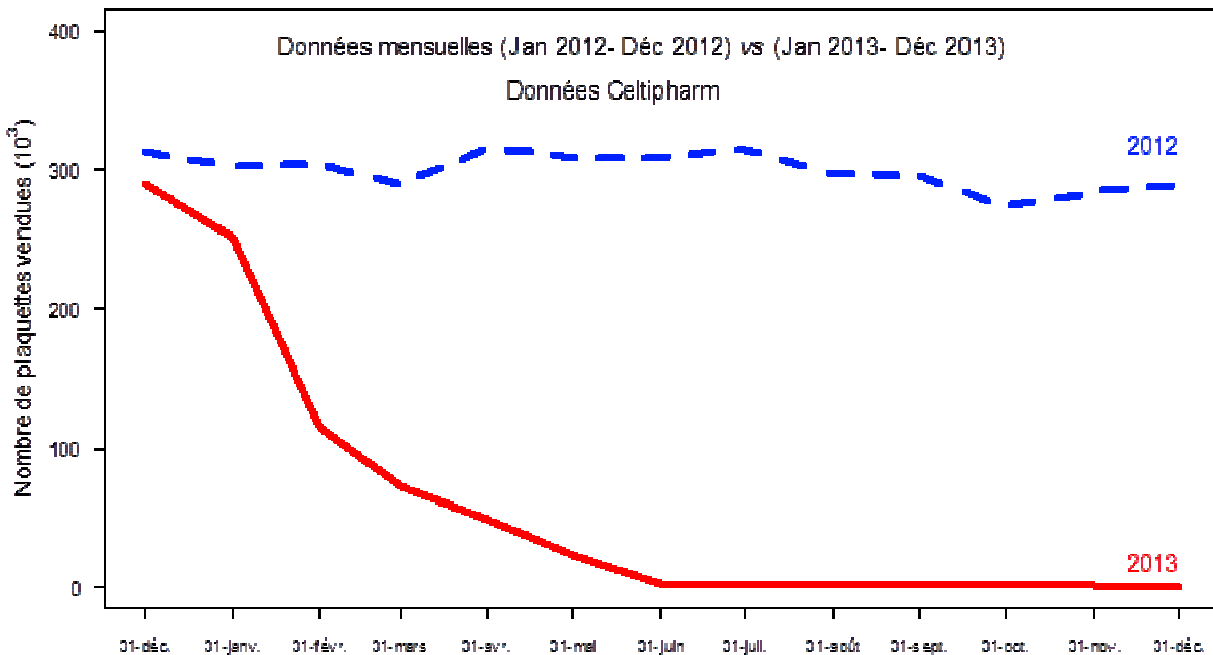


Source : ANSM

[472] Or, l'utilisation de dispositifs dont l'objet premier n'est pas de modifier les pratiques des prescripteurs n'est pas satisfaisant. En effet, le recours à des procédures d'arbitrage européen, qui ont, normalement, pour but de réévaluer le rapport bénéfice/risque d'un produit et non de sensibiliser les patients ou les médecins aux risques d'un produit, pourrait peser négativement sur le niveau de crédibilité de l'agence. Quant au déremboursement des produits, comme ce fut le cas pour les pilules de troisième et de quatrième générations, il est discutable de recourir à cet outil, le produit continuant d'être accessible, si l'on estime que ce produit est dangereux.

[473] Concernant Diane 35® et ses génériques, on constate également que la période de forte diminution de la consommation correspond à la diffusion de messages de l'agence sur la réévaluation en cours du bénéfice/risque du produit (janvier 2013) et à l'engagement d'une procédure d'arbitrage auprès du PRAC (février 2013), cette dernière ayant de plus été concomitante à l'annonce par l'ANSM de la future suspension de l'AMM de Diane 35® et de ses génériques à compter du 21 mai 2013.

Graphique 13 : Evaluation de la consommation de Diane 35®



Source : ANSM

[474] Dans ce cas également, on peut estimer que l'engagement d'un arbitrage au niveau européen, qui s'est soldé par l'obligation de remettre Diane 35® sur le marché au mois de janvier 2014, a pesé au moins autant sur la diminution de la consommation du produit que les messages sur les bonnes pratiques de prescription.

2.3.2 Les spécificités et la complexité du circuit européen constituent un niveau de difficulté supplémentaire que l'agence ne semble pas toujours maîtriser

[475] Pour les médicaments bénéficiant d'une AMM obtenue sous procédure centralisée ou bien sous procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle, il est nécessaire de recourir à une demande d'arbitrage au PRAC afin que celui-ci émette une recommandation à l'intention du CHMP (procédure centralisée) ou du CMDh (procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle), avant la décision finale de la Commission européenne. Or, ce processus soulève plusieurs difficultés.

[476] Tout d'abord, il introduit des délais importants contre lesquels l'autorité nationale peut toutefois se prémunir en recourant à la procédure d'urgence prévue à l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE, laquelle prévoit la possibilité d'une suspension d'AMM sur le territoire national jusqu'à ce qu'une décision définitive soit prise au niveau européen.

- [477] Ensuite, le PRAC émettra une recommandation dont la vocation est de préparer une décision qui s'appliquera à l'ensemble des Etats membres, alors que les pratiques, notamment en matière de prescription, sont très variées au sein de ceux-ci. Il importe d'être conscient de cette difficulté pour bien comprendre que si l'arbitrage porte uniquement sur la réévaluation du bénéfice/risque d'un produit, la position des représentants des Etats membres peut être grandement influencée par leurs propres pratiques nationales.
- [478] S'agissant, par exemple, des contraceptifs oraux combinés (COC) de troisième et quatrième générations, l'ensemble de ces contraintes a pu peser sur le résultat de l'arbitrage défavorable à la France (la France n'a en effet pas été suivie dans sa demande de classer les COC de troisième et quatrième générations comme des médicaments de seconde ligne). Il convient tout d'abord de souligner que les motivations de la France étaient davantage liées à un problème de prescription jugée trop élevée au regard des recommandations et des mises en garde qui avaient été émises, lesquelles consistaient notamment à privilégier l'usage des COC deuxième génération, qu'à l'obtention de nouvelles données démontrant un profil de risque significativement plus élevé que celui évalué initialement. De plus, il faut savoir que d'autres pays étaient enclins à défendre une position opposée à celle de la France pour différentes raisons, qu'il s'agisse du niveau très élevé d'utilisation de ces produits comme en Italie, ou de certains précédents, comme l'augmentation importante des IVG en Grande-Bretagne en 1995 à la suite de la publication d'articles évoquant le sur-risque lié aux pilules de troisième génération.
- [479] Par ailleurs, le fait que ces recommandations soient adoptées à la majorité des représentants nécessite de procéder à une évaluation des « forces en présence » et de disposer d'une forte capacité d'influence. Or, sur ce dernier point, il semblerait que l'influence de l'agence soit en recul¹⁶⁸, plusieurs raisons étant invoquées comme la dégradation de l'image de l'agence liée à l'épisode Mediator®, ou le remplacement de personnalités de l'agence, connues dans le domaine de la pharmacovigilance et qui disposaient d'un bon réseau au niveau européen.
- [480] Tous ces éléments montrent que la réévaluation du bénéfice/risque au niveau européen repose sur de nombreux paramètres. Compte tenu de cette complexité, la qualité technique du dossier présenté par la partie sollicitant un arbitrage constitue bien évidemment une condition nécessaire, mais en aucun cas suffisante. D'autres considérations plus stratégiques et tactiques entrent également en ligne de compte, considérations qui ne semblent pas assez prises en compte au sein de l'ANSM, et ceci d'autant plus que l'épisode Mediator® ainsi que dans une moindre mesure, les résultats pour le moins mitigés des arbitrages sollicités pour Diane 35® et les COC de troisième et quatrième générations, ont nui à l'image de l'agence.

¹⁶⁸ Ce point a été évoqué à plusieurs reprises à l'intérieur comme en dehors de l'agence, sans qu'il ne soit possible d'obtenir d'éléments objectifs démontrant ce recul.

3 LA SOUPLESSE DU CADRE JURIDIQUE REGISSANT LES DISPOSITIFS MEDICAUX, CONJUGUEE A DES MOYENS DE SURVEILLANCE PAR NATURE LIMITEES, CONSTITUENT DES HANDICAPS

3.1 Un cadre juridique pour lequel les considérations industrielles et commerciales ont pesé autant que les préoccupations de sécurité sanitaire, qui rend la surveillance fondamentale mais difficile

3.1.1 Contrairement aux médicaments pour lesquels une autorisation est requise, la mise sur le marché des DM est subordonnée à la seule obtention du marquage CE

- [481] Les DM sont classés en 4 catégories en fonction du niveau de risque qu'ils présentent :
- la classe I correspond aux dispositifs présentant de faibles risques ;
 - la classe IIa concerne notamment les DM qui assurent des fonctions de diagnostic ou qui sont en contact avec des plaies ;
 - la classe IIb comprend notamment les dispositifs rayonnants (imagerie ou radiothérapie) ou encore les implants passifs ;
 - la classe III concerne les dispositifs présentant le niveau de risque le plus élevé comme les DM en interaction avec le système cardio-circulatoire ou le système nerveux central.
- [482] A la différence des médicaments, et quelle que soit leur classe d'appartenance, les DM ne sont pas soumis à une autorisation de mise sur le marché. En effet, la mise sur le marché est seulement subordonnée à l'obtention du marquage CE attestant des performances des DM, ainsi que de leur conformité à des exigences essentielles concernant la sécurité et la santé des patients. Or, jusqu'en 2010, l'obtention de ce marquage CE ne requerrait pas obligatoirement une évaluation clinique. En outre, il est encore possible aujourd'hui, de déroger à la mise en œuvre de ces essais cliniques en recourant à la méthode dite d'équivalence, qui consiste à démontrer une équivalence du nouveau DM avec un DM bénéficiant déjà du marquage CE.
- [483] Compte tenu de la complexité, du caractère innovant et des risques que peuvent présenter certains DM, notamment les DM implantables, la disparité entre le cadre juridique applicable aux DM et celui qui s'applique au médicament pose question. Il convient de noter qu'aux Etats-Unis, les nouveaux DM et les DM les plus risqués sont soumis à une procédure « PMA » (premarket approval), plus exigeante que la réglementation européenne. Bien que les critiques au sein de l'ANSM à l'égard du marquage CE restent modérées, l'agence reconnaît tout de même, dans son rapport au Parlement de septembre 2012, que « *le recours à l'équivalence pour échapper à l'essai clinique reste excessif* », que « *beaucoup de données cliniques ne sont collectées qu'après le marquage CE* », et conclut que « *l'agence ne peut à elle seule, quels que soient ses moyens, compenser les insuffisances du système européen de certification CE qui doit être considérablement renforcé* »¹⁶⁹.

¹⁶⁹ Bilan des règles applicables à la sécurité des dispositifs médicaux et propositions d'amélioration, http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/72f4425c13b6f0a4cac424992b451a79.pdf

3.1.2 Le recours à des organismes notifiés pour délivrer le marquage CE introduit un niveau supplémentaire de fragilité potentielle

- [484] À l'exception des DM de classe I, pour lesquels le fabricant établit lui-même la déclaration de conformité qui donnera lieu à l'obtention du marquage CE, la certification de conformité relève d'un organisme notifié. Une fois le certificat CE obtenu, le fabricant est autorisé à mettre son produit sur le marché sans qu'une autorité nationale intervienne à un moment du processus. Ces organismes notifiés sont habilités par les Etats membre de l'UE dont ils relèvent. En France, c'est l'ANSM qui est chargée d'habiliter et d'inspecter le seul organisme notifié existant (LNE-GMED).
- [485] L'intervention de ces organismes notifiés dans le processus de certification soulève plusieurs problèmes qui sont de nature à peser sur la qualité de cette certification ainsi que sur la traçabilité des données.
- [486] Tout d'abord, les fabricants de DM sont libres de choisir un organisme notifié qui dépend d'une autorité nationale différente de celle dont relève le fabricant de DM, ce qui, d'une part, ne facilite pas l'obtention d'informations par l'autorité nationale et, d'autre part, entraîne une mise en concurrence généralisée des organismes notifiés, qui peuvent être de statut privé, laquelle n'est, dans des domaines comme l'audit et la certification, que rarement favorable à la rigueur de l'analyse.
- [487] Ensuite, comme le note l'ANSM, « *en l'état actuel des procédures de mise sur le marché, le mode de preuve utilisé par le fabricant et validé par l'organisme notifié demeure opaque* ». La réglementation en vigueur ne prévoit, en effet, d'examen systématique du dossier de conception que pour les seuls DM de classe III. De plus, les interlocuteurs rencontrés par la mission ont reconnu que le sérieux et la rigueur des organismes notifiés pouvait être variable.
- [488] Ainsi, s'ajoute au caractère simplifié de l'analyse préalable à la mise sur le marché, au regard de celle qui est conduite dans le cas du médicament, un autre élément potentiel de fragilité lié à la nécessité de s'assurer de la qualité de l'analyse de conformité effectuée par les 61 organismes notifiés répertoriés sur le site de la Commission européenne.

3.1.3 En dépit d'un renforcement récent de la réglementation, le suivi et la connaissance des DM mis sur le marché restent partiels

- [489] L'absence d'autorisation de mise sur le marché et le renforcement très récent des obligations faites aux fabricants en matière de déclaration limitent la connaissance du marché et le suivi des DM. Sans régime d'autorisation, l'agence ne peut s'appuyer, pour connaître les dispositifs commercialisés ou ayant été commercialisés, que sur la communication de l'étiquetage et de la notice d'instruction fournis par les fabricants et les distributeurs. Or, ces communications ne sont obligatoires en France que depuis 2003, pour les DM de classe III et de classe IIb, et depuis 2010, pour les DM de classe IIa.

[490] Par conséquent, il est toujours impossible de connaître le nombre de DM actuellement commercialisés en France ainsi que l'ensemble des références en circulation. Le nombre de DM commercialisés était estimé en 2010 entre 800 000 et 2 millions¹⁷⁰, tandis que la base de données disponible sur le site internet de l'ANSM référence un peu moins de 25 000 communications transmises entre 2002 et 2013 pour les dispositifs de classe IIa, IIb et III.

3.1.4 Les considérations économiques et commerciales sont encore trop présentes

[491] Le choix du marquage CE pour de tels produits et la lenteur avec laquelle le cadre juridique applicable aux DM est renforcé ne peuvent que surprendre. Concernant des produits dont les conséquences sanitaires peuvent être graves, comme l'a démontré le dossier PIP, il est légitime de se demander si la réglementation est appropriée. On remarquera que dans un domaine différent, mais très sensible en matière de sécurité comme l'aéronautique, il existe non seulement une agence européenne, mais de plus, les fabricants de matériel sont soumis à des obligations bien plus contraignantes.

[492] Il apparaît donc que les considérations économiques et commerciales ont notablement influencé la réglementation applicable aux DM. Ainsi, les directives européennes relatives aux DM s'inscrivent dans le cadre de la « nouvelle approche » promue par la Commission européenne afin de « mettre fin aux entraves techniques à la libre circulation des marchandises »¹⁷¹. Ces considérations paraissent avoir durablement marqué les personnes travaillant dans le domaine des DM si l'on en juge par les réponses données à la mission lorsque la nécessité d'un renforcement de la réglementation a été évoquée. Ainsi, il a été noté au cours de plusieurs entretiens menés au sein de l'agence une propension certaine à invoquer les risques que pourrait faire courir un tel renforcement sur l'accès à l'innovation. Le rapport remis au Parlement par l'ANSM confirme cette tendance lorsque, à propos de l'intérêt de la procédure « PMA » applicable aux DM les plus risqués aux Etats-Unis, plus exigeante que la procédure européenne, on peut lire : « *Il est cependant débattu la conséquence en termes de délai d'accès au marché pour des dispositifs innovants* ». À cet égard, la confiance accordée par certains responsables de l'agence à la réglementation actuelle ainsi qu'aux fabricants de DM qui, pour reprendre les termes entendus, « *auraient bien compris qu'il est de leur intérêt de proposer des produits sûrs* » doit être interrogée.

[493] Concernant ce dernier point, on remarquera que cet intérêt n'est réel qu'à condition que la probabilité de détection d'un manquement à la réglementation reste élevée, ce qui n'est pas démontré. S'agissant de l'éventuel frein à l'innovation que pourrait constituer un renforcement de la réglementation, on notera que l'obligation de disposer d'une AMM dans le secteur du médicament ne semble pas avoir limité le développement de produits innovants.

3.1.5 Dans ce contexte, la sécurisation des DM repose essentiellement sur une surveillance *a posteriori* qui ne pourra être que partielle

[494] Compte tenu du cadre juridique applicable aux DM, qui limite davantage que pour le médicament le « filtrage » avant mise sur le marché, la surveillance après mise sur le marché joue un rôle encore plus fondamental. Or compte tenu du nombre de DM en circulation et de l'état incomplet de la connaissance du marché, cette surveillance ne peut être que partielle.

¹⁷⁰ Alain, Garcia, Abdelkrim Kiour, Annick Morel, « Evolution et maîtrise de la dépense des dispositifs médicaux », IGAS, 2010

¹⁷¹ http://ec.europa.eu/enterprise/policies/single-market-goods/documents/index_en.htm#h2-1

3.2 Au sein de l'agence, si la surveillance des DM est plus développée que dans d'autres États, le contrôle du marché manque de moyens et la coordination entre directions produits et direction de l'inspection pourrait être améliorée

3.2.1 Le contrôle du marché est limité par le manque de moyens et le nombre de dispositifs sur le marché

[495] Parmi les deux activités qui concourent à la sécurisation des DM, le contrôle du marché est l'activité qui souffre le plus d'un manque de moyens. En effet, qu'il s'agisse des deux directions produits chargées des DM ou de la direction de l'inspection, il est reconnu qu'il serait nécessaire de renforcer cette activité afin de contrôler davantage de produits.

[496] Au manque de ressources disponibles pour effectuer cette activité, s'ajoute la difficulté liée à l'absence d'un référent contrôle de marché au sein de la direction de la surveillance, absence qui a été particulièrement handicapante au moment du changement d'organisation, compte tenu de la spécificité de cette activité qui reste peu référencée (elle n'est, ni citée, ni décrite, dans le code de la santé publique contrairement à la matériovigilance) et du niveau d'expérience limité de certains agents provenant parfois d'univers extérieurs aux DM.

3.2.2 La réorganisation a augmenté la charge administrative en matériovigilance

[497] Les évaluateurs matériovigilance doivent faire face à plusieurs types de contraintes : d'une part, des contraintes externes liées au nombre très élevé de DM sur le marché et à l'absence d'identification unique des DM ; des contraintes internes d'autre part, liées au renforcement des exigences de traçabilité, à la réorganisation du secteur de la matériovigilance et au renforcement des règles de gestion des conflits d'intérêt et de transparence en matière de recours à l'expertise.

[498] Le renforcement des exigences de traçabilité auquel fait face l'agence, entraîne une augmentation des tâches d'archivage et de constitution des dossiers. De plus, la charge administrative des évaluateurs matériovigilance a également été accrue par la réorganisation. En effet, alors que le contrôle de cohérence des signalements de matériovigilance et la cotation de ces signalements étaient auparavant effectués au sein d'un autre pôle, les évaluateurs effectuent désormais ces tâches. Si le traitement du dossier de « bout en bout » permet aux évaluateurs de disposer d'une vue d'ensemble et, ce faisant, d'espérer que leur capacité à identifier des signaux de bas bruit soit améliorée, les évaluateurs matériovigilance dénoncent le temps excessif qu'ils consacrent dorénavant à ces tâches, au détriment de leur cœur de métier.

[499] Par ailleurs, comme dans le cas du médicament, l'application des nouvelles règles en matière de déontologie et de gestion des conflits d'intérêts sont estimées contraignantes par certains évaluateurs matériovigilance qui ne parviennent plus à disposer d'avis d'experts externes, qui sont de surcroît peu nombreux dans le domaine du DM.

3.2.3 Une coordination entre les directions produits et la direction de l'inspection qui peut encore progresser

[500] Concernant la coordination entre la direction de l'inspection, qui conduit notamment les inspections chez les fabricants de DM, et les directions produits, ces dernières regrettent de ne pas être assez associées. En effet, les directions produits souhaiteraient d'une part être impliquées le plus tôt possible par la direction de l'inspection avant toute prise de décision, afin de mieux maîtriser les conséquences de celles-ci (c'est particulièrement le cas lorsque l'inspection risque de conduire à la suspension ou au retrait d'un produit). D'autre part, les directions produits estiment ne pas être destinataires, ou l'être trop tardivement, des constats établis par la direction de l'inspection, constats qui pourraient s'avérer utiles pour effectuer un meilleur ciblage de leur activité de contrôle de marché.

3.3 L'échange des informations entre Etats membres demeure imparfait et les pratiques de surveillance sont encore très hétérogènes

3.3.1 Des pratiques de surveillance hétérogènes ainsi qu'une implication inégale des Etats membres

[501] La réglementation européenne actuelle ne portant que sur la mise sur le marché des DM, les pratiques en matière de surveillance restent très hétérogènes. Ainsi, peu de pays ont développé des activités de contrôle du marché tandis qu'en matière de matériovigilance, certains pays, y compris parmi ceux qui sont considérés comme les plus en pointe dans ce secteur, s'appuient principalement sur des signalements venant des fabricants et non des établissements de santé ou des praticiens¹⁷². Par ailleurs, les membres de l'agence rencontrés par la mission qui participent à des groupes européens se déclarent surpris par le faible nombre de signalements remontés par certains pays. Enfin, les nombreuses faiblesses de la base de données européenne Eudamed (problèmes de connexion, nomenclatures non standardisées) nuisent au partage d'informations entre Etats membres, sachant que le niveau d'implication de ces derniers est relativement inégal du fait notamment de conflits entre intérêts économiques et sécurité sanitaire. Ainsi, il a par exemple été rapporté que dans le cadre d'une « task force » sur les prothèses métal/métal, plusieurs Etats membres se sont montrés très « frileux » lorsqu'il s'est agi d'adopter des conclusions, cette frilosité contribuant à ralentir l'avancée des travaux du groupe.

3.3.2 L'adoption des règlements en cours de négociation pourrait permettre une harmonisation des pratiques et le renforcement du cadre réglementaire, à condition de surmonter certaines réticences

[502] Deux règlements européens portant sur les DM et les DMDIV sont actuellement en cours de négociation. Selon les mesures qu'ils contiendront ils pourraient apporter certaines réponses aux faiblesses de la réglementation actuelle.

[503] D'une part, le recours à un vecteur législatif tel que le règlement directement applicable dans le droit national des Etats membres permettra de favoriser une harmonisation des pratiques, voire de les rendre obligatoires dans le cas où elles seraient précisément décrites dans ces règlements, là où les directives laissaient davantage de marges de manœuvre aux Etats.

¹⁷² Les signalements par les professionnels ne sont obligatoires que dans une minorité d'Etats.

- [504] D'autre part, ces futurs règlements ont pour objectif de renforcer le cadre réglementaire sur de nombreux sujets qui constituent des points de faiblesse de la réglementation actuellement en vigueur. Ainsi, concernant les organismes notifiés, il est prévu d'élever le niveau d'exigence en matière d'indépendance et de compétences tandis que la procédure de désignation nationale se ferait sur la base d'une expertise européenne. S'agissant du partage des connaissances du marché et de la coordination des activités de surveillance, une nouvelle base de données serait mise en place pour remplacer la base Eudamed actuelle. Enfin, la France fait partie des Etats qui promeuvent la mise en place d'un dispositif dit de « scrutiny » pour les DM de classe III. Ce dispositif prévoit la communication par l'organisme notifié, dès qu'il est sélectionné par un industriel pour la mise sur le marché d'un DM de classe III, de l'ensemble des éléments du dossier de justification à un panel d'experts européens.
- [505] Si de telles évolutions sont souhaitables, leur adoption, prévue pour fin 2014 ou début 2015, dépendra de la capacité de leurs promoteurs à surmonter les réticences de certains acteurs, qu'ils s'agissent d'États membres très sensibles à l'argumentaire économique déployés par leurs industriels, ou de certains parlementaires européens, réticences qui ont par exemple conduit la Commission à ne pas retenir dans son projet, présenté en septembre 2012, l'introduction d'un dispositif d'autorisation avant mise sur le marché pour les DM de classes IIb et III. Autre signe de ces réticences à renforcer la réglementation actuelle, le Conseil européen du 10 décembre 2013 a préconisé une approche équilibrée entre la surveillance préalable à la mise sur le marché et la surveillance après commercialisation, avec le souci affiché de ne pas accroître la charge administrative des organismes de surveillance.

4 SOUVENT REMISE EN CAUSE ET NE FAISANT PLUS PARTIE DES PRIORITES DE L'ANSM, LA SURVEILLANCE DES COSMETIQUES ET DES PRODUITS DE TATOUAGE DEMEURE NEANMOINS UTILE

- [506] Du fait de la nature des produits traités qui n'appartiennent pas à la catégorie des produits de santé, le maintien au sein de l'ANSM de la surveillance des cosmétiques et des produits de tatouage est régulièrement discutée. De fait, la DMTCOS a reçu comme instruction de la part de la direction générale de limiter au maximum la charge de travail liée aux produits cosmétiques. De même, la direction des contrôles a réduit son activité sur cette famille de produits¹⁷³.
- [507] Il convient de plus de noter que l'activité de cosmétovigilance souffre du faible nombre de signalements (157 pour l'année 2013) et du manque de coopération des industriels. En effet, ces derniers, s'opposent régulièrement aux demandes de l'agence portant sur la composition de leurs produits¹⁷⁴, ce qui limite la possibilité d'une surveillance sur les substances, qui serait pourtant plus efficace qu'une surveillance sur les produits.
- [508] Néanmoins, l'ensemble des interlocuteurs rencontrés par la mission et à qui la question de l'utilité de cette activité a été posée, s'accordent sur le fait que la surveillance de ces produits reste nécessaire. La DGCCRF indique même que, s'agissant des cosmétiques, l'ANSM est dotée de compétences uniques notamment en matière de contrôles.

¹⁷³ 223 contrôles sur les produits cosmétiques et produits de tatouage ont été effectués en 2013 contre 346 en 2012.

¹⁷⁴ L'ANSM, depuis la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, recueille les données scientifiques et techniques nécessaires à l'exercice de ses missions (alinéa 2 de l'article L.5311-2 du code de la santé publique modifié) et accède, à sa demande et dans des conditions préservant la confidentialité des données à l'égard des tiers, aux informations nécessaires qui sont détenues par toute personne physique ou morale, sans que puisse lui être opposé le secret médical, le secret professionnel ou le secret en matière industrielle et commerciale (alinéa 7 de l'article L.5311-2 précité). Toutefois, certains industriels (les plus importants) et/ou la FEBEA (Fédération des entreprises de la beauté) s'opposent à ces demandes aux motifs que seuls les inspecteurs de l'ANSM sont habilités à effectuer les contrôles et que les éléments sont tenus à disposition à l'adresse de la société sans que des copies des éléments du dossier puissent être faites sur place. Or ceci est problématique car l'évaluation d'un dossier peut s'effectuer sur plusieurs jours, voire plusieurs semaines afin de les analyser.

PIECE JOINTE N°1 : DECISION DG N°2013-100 PORTANT CREATION DU COMITE TECHNIQUE DE TECHNIQUE DE PHARMACOVIGILANCE



Décision DG n° 2013-100

du ~~15~~ **15 MARS 2013** portant création du Comité technique de « pharmacovigilance »
de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,

- Vu** le Code de la santé publique et notamment les articles L.1451-1 à L.1451-4, L.1452-1 à L.1452-3, L.1454-2, L.5323-4, L.5324-1 et R.5322-14 ;
- Vu** l'avis n°2012-01 du Conseil scientifique de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du 4 juillet 2012 ;
- Vu** la délibération n°2012-11 du Conseil d'administration de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du 26 octobre 2012 ;

DECIDE

Article 1^{er} : Il est créé auprès du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), pour une durée de 6 ans, un Comité technique de « pharmacovigilance ».

Article 2 : Le Comité technique de pharmacovigilance a pour missions :

- de rendre un avis sur les risques des médicaments et des produits entrant dans le champ de compétence de la pharmacovigilance mentionnés à l'article R.5121-150 du code de la santé publique;
- de coordonner les enquêtes officielles, suivis nationaux et travaux demandés aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et d'évaluer les résultats de ces expertises ;
- de colliger les cas marquants d'effets indésirables notifiés aux CRPV et de proposer, le cas échéant, des mesures d'investigations complémentaires et de suivi si un signal est évoqué ;
- d'assurer une veille bibliographique sur les publications nationales et internationales sur les données de pharmacovigilance ;
- de proposer au Directeur général de l'ANSM les enquêtes officielles, suivis nationaux et travaux qu'il estime utiles à l'exercice de la pharmacovigilance ;
- de donner un avis au Directeur général de l'ANSM sur les mesures à prendre pour prévenir, réduire ou faire cesser les risques liés à l'utilisation de ces médicaments et produits.

Le Directeur général peut saisir le Comité technique de pharmacovigilance pour recueillir son avis sur toute question ayant trait au domaine de la pharmacovigilance.

Article 3 : Le Comité technique est composé de 32 membres : 31 membres de droit représentés par les responsables de chaque centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou leurs suppléants et le Directeur de la surveillance de l'ANSM ou son représentant.

Article 4 : Le secrétariat du Comité technique de pharmacovigilance est assuré par le pôle de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

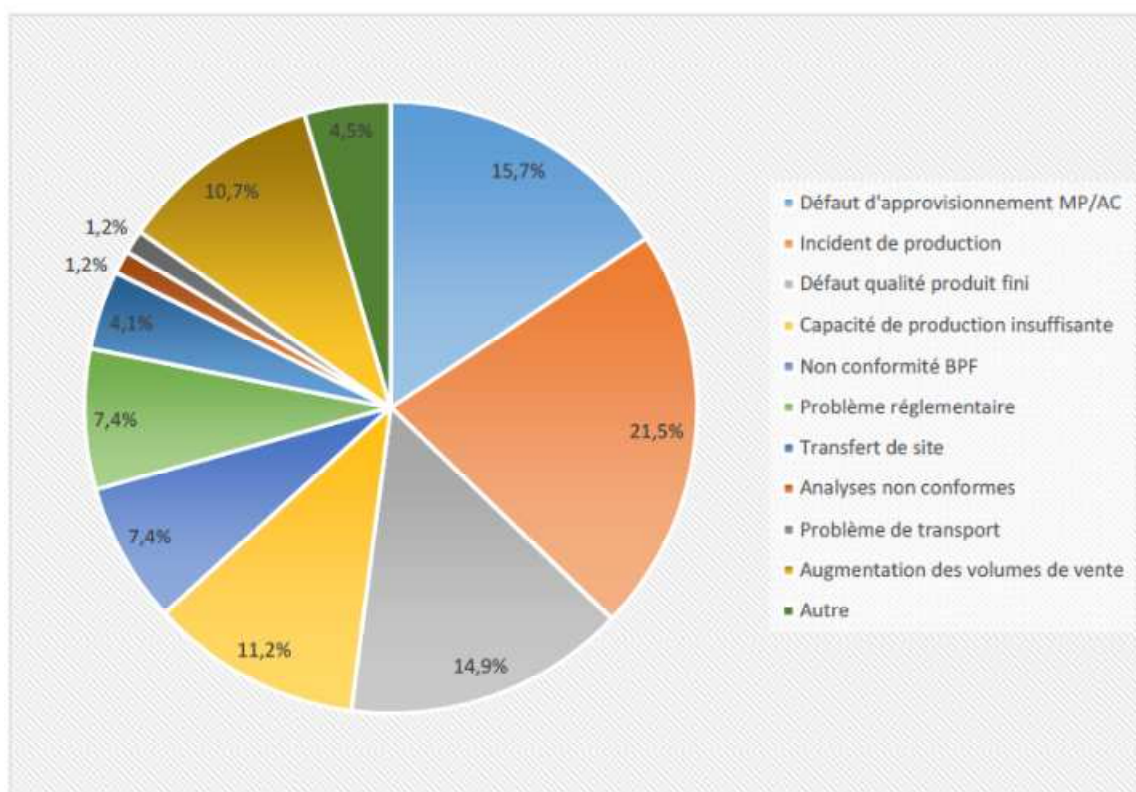
Article 5 : La présente décision, qui entre en vigueur le 15 mars 2013, sera publiée sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Fait le 15 MARS 2013

Le Directeur Général


Pr Dominique MARANINCHI

PIECE JOINTE N°2 : CAUSES DES RUPTURES DE STOCKS DE MEDICAMENTS POUR LA PERIODE DU 01/01/2014 AU 11/07/2014



PIECE JOINTE N°3 : ORDRE DU JOUR DE LA JOURNEE D'INFORMATION ET D'ECHANGES AVEC LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS DU 22 JANVIER 2014



2e Journée d'information et d'échanges avec les associations de patients

Mercredi 22 janvier 2014 de 9h15 à 16h30
Cercle national des Armées – 8 place Saint-Augustin 75008 Paris

Un temps d'échange avec la salle est prévu après chaque intervention.

- 8h45-9h15 *Accueil des participants*
- 9h15-9h45 **Introduction**
Dominique MARANINCHI, Directeur général de l'ANSM
- 9h45-10h15 **Point de situation sur les ATU, RTU et essais cliniques**
Cécile DELVAL, Directrice de l'évaluation, ANSM
- 10h15-10h45 **Déclaration des effets indésirables et devenir des notifications**
Medhi BENKEBIL, Chef du pôle plateforme de réception et d'orientation des signalements, Direction de la surveillance, ANSM
Florence CARDONA, Chef du pôle pharmacovigilance et addictovigilance, Direction de la surveillance, ANSM
- 10h45-11h00 *Pause*
- 11h00-11h20 **Accompagnement des patients en cours de traitement : témoignage de LMC France (leucémie myéloïde chronique France)**
Mina DABAN, Présidente de LMC France
- 11h20-11h40 **Représentation des patients au sein des instances européennes**
Albert VAN DER ZEIJDEN, International Alliance of Patients Organizations (IAPO) représentant des patients au PRAC¹
Isabelle ROBINE, Chargée de mission PRAC, Direction de la surveillance, ANSM
- 11h40-12h40 **Table-ronde « Place et rôle des associations dans l'organisation et les missions de l'ANSM : bilan à 1 an »**
Jacques BERNARD, Alliance maladies rares et membre du conseil d'administration de l'ANSM
Agnès JEANNET, Présidente du conseil d'administration de l'ANSM
Jean LAFOND, Vaincre la mucoviscidose et membre de la commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé
Magali LEO, Collectif inter-associatif en santé (CISS) et membre du comité d'interface avec les associations
Dominique MARANINCHI, Directeur général de l'ANSM
Amédée MULLER, AFDOC, membre de la commission de prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits
Fabrice OLIVET, ASUD, membre de la commission des stupéfiants et psychotropes
Hélène POLLARD, TRT-5, membre de la commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques de produits de santé

12h40 – 14h00 *Déjeuner*

14h00-14h30 **Surveillance du marché des dispositifs médicaux**

Cécile VAUGELADE, Directrice adjointe des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques, ANSM

14h30 – 14h50 **Appel à projets lancé auprès des associations**

Daniel VITTECOQ, Chef du service des maladies infectieuses, Hôpital du Kremlin-Bicêtre
Dany BONNET, Chargée de mission information, Direction de la communication et de l'information, ANSM

14h50 – 15h20 **Comité d'interface associations : présentation du plan de travail 2014 et échanges avec la salle**

Jean-Pierre FOURNIER, TRT-5
Brigitte HEULS, Directrice des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques, ANSM
Pierre-Albert LEFEBVRE, Fédération française des diabétiques
Dominique MARANINCHI, Directeur général, ANSM

15h20 – 15h40 **Erreurs médicamenteuses : campagne d'information sur l'utilisation des dispositifs d'administration**

Dorothee DURAND, Evaluatrice erreurs médicamenteuses, Direction de la surveillance, ANSM

15h40 – 16h10 **Echanges libres avec la salle**

16h10 – 16h30 **Conclusion**

Dominique MARANINCHI, Directeur général de l'ANSM

12h40 – 14h00 *Déjeuner*

14h00-14h30 **Surveillance du marché des dispositifs médicaux**

Cécile VAUGELADE, Directrice adjointe des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques, ANSM

14h30 – 14h50 **Appel à projets lancé auprès des associations**

Daniel VITTECOQ, Chef du service des maladies infectieuses, Hôpital du Kremlin-Bicêtre
Dany BONNET, Chargée de mission information, Direction de la communication et de l'information, ANSM

14h50 – 15h20 **Comité d'interface associations : présentation du plan de travail 2014 et échanges avec la salle**

Jean-Pierre FOURNIER, TRT-5
Brigitte HEULS, Directrice des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques, ANSM
Pierre-Albert LEFEBVRE, Fédération française des diabétiques
Dominique MARANINCHI, Directeur général, ANSM

15h20 – 15h40 **Erreurs médicamenteuses : campagne d'information sur l'utilisation des dispositifs d'administration**

Dorothee DURAND, Evaluatrice erreurs médicamenteuses, Direction de la surveillance, ANSM

15h40 – 16h10 **Echanges libres avec la salle**

16h10 – 16h30 **Conclusion**

Dominique MARANINCHI, Directeur général de l'ANSM

ANNEXE 4 : INSPECTION ET CONTROLE

SOMMAIRE

ANNEXE 4 : INSPECTION ET CONTROLE.....	149
SOMMAIRE.....	149
1. LA FONCTION D'INSPECTION A L'ANSM.....	152
1.1 LES MISSIONS DE L'AGENCE EN MATIERE D'INSPECTION.....	152
1.1.1 Le champ d'intervention de l'inspection est très large.....	152
1.1.2 Les missions de la direction de l'inspection ont été peu modifiées par la création de l'ANSM	153
1.1.2.1 Les missions de la direction de l'inspection.....	153
1.1.2.2 Une mission peu modifiée par la création de l'ANSM.....	153
1.1.2.3 Néanmoins, les outils à la disposition de l'agence en matière de sanction ont été complétés et renforcés par la loi du 29 décembre 2011	154
1.2 L'ORGANISATION ET LES MOYENS DE LA DIRECTION DE L'INSPECTION POUR ACCOMPLIR CES MISSIONS	155
1.2.1 La direction de l'inspection s'appuie sur sept pôles pour assurer ses missions dans les 13 domaines d'inspection	155
1.2.2 La direction de l'inspection a été fortement impactée par le renouvellement de ses équipes en lien avec la réorganisation de l'agence.....	156
1.2.2.1 Alors que les effectifs de la direction sont stables, la part relative des inspecteurs est en diminution.....	156
1.2.2.2 La réorganisation de l'agence a eu un effet important sur la direction de l'inspection non pas dans sa structure mais dans ses effectifs, par voie de conséquences sur son activité.....	157
1.2.2.3 La moitié des moyens d'inspection sont concentrés sur trois domaines : les produits pharmaceutiques, les dispositifs médicaux et les bonnes pratiques cliniques	159
1.2.3 La direction de l'inspection se voit confier de nombreux objectifs.....	160
1.2.3.1 Les priorités de la direction de l'inspection figurant dans la feuille de route de l'agence de fin 2012.....	160
1.2.3.2 Ces priorités sont déclinées dans la feuille de route interne de la direction.....	160
1.2.3.3 Un suivi de l'activité très développé	161
1.2.4 Un système qualité mature mais décrivant insuffisamment les activités stratégiques.....	163
1.2.4.1 La gestion de la qualité est intégrée au cœur de métier de la direction de l'inspection	163
1.2.4.2 Ce système fait l'objet d'évaluations internes et externes régulières qui ont abouti à l'accréditation ISO 17 020 d'une partie de la direction.....	163
1.2.4.3 Néanmoins, le système qualité de la direction de l'inspection nécessite d'être complété	164
1.3 LES PRINCIPALES EVOLUTIONS DE L'INSPECTION : STABILITE DES INSPECTIONS INOPINEES ET DES INSPECTIONS A L'ETRANGER, DEVELOPPEMENT DE L'EVALUATION DE RISQUE POUR DETERMINER LES PRIORITES PAR DOMAINE ET L'EVOLUTION DES SUITES DONNEES AUX INSPECTIONS	165
1.3.1 La direction de l'inspection souhaite stabiliser les inspections inopinées et les inspections à l'étranger tout en développant les interactions avec les autres directions	165

1.3.1.1	Les inspections à l'étranger sont stables.....	165
1.3.1.2	Demeurant marginales, les inspections inopinées ont deux objets : répondre aux signalements et dénonciations, et valider le principe général d'inspections programmées avec les opérateurs.....	166
1.3.1.3	Les interactions avec les autres directions semblent encore limitées	166
1.3.2	Si les produits pharmaceutiques demeurent le premier domaine d'inspection, l'activité d'inspection en matière de dispositifs médicaux est en forte augmentation.....	167
1.3.2.1	Les inspections portant sur les produits pharmaceutiques ont supporté l'essentiel de la diminution du nombre d'inspection	167
1.3.2.2	Un meilleur ciblage des inspections conduisant à retenir des critères différents d'élaboration du programme d'inspection selon les domaines.....	168
1.3.3	Le ciblage des inspections a pour conséquence une augmentation importante des suites données aux inspections.....	170
1.3.3.1	Les délais de production des rapports d'inspection apparaissent maîtrisés.....	170
1.3.3.2	Les suites données aux inspections sont en augmentation significative, comme conséquence, selon la direction, de l'amélioration du ciblage des inspections	171
1.3.3.3	Les groupes de suivi jouent, en matière de suite, un rôle important mais insuffisamment explicité, constituant ainsi un réel point de fragilité pour la direction	171
1.3.3.4	La nouvelle procédure d'injonction est l'occasion de mettre en place un suivi serré de leur mise en œuvre.....	172
2	PEU IMPACTEE PAR LA REORGANISATION, LA DIRECTION DES CONTROLES REORIENTE A LA MARGE SON ACTIVITE POUR MIEUX CIBLER LES PRODUITS A ENJEU.....	173
2.1	DOTEE DE MISSIONS ET D'UN CHAMP DE COMPETENCE LARGES, LA DIRECTION DES CONTROLES A ETE MOINS IMPACTEE QUE D'AUTRES SECTEURS DE L'AGENCE PAR LA REORGANISATION.....	173
2.1.1	La direction des contrôles exerce trois missions principales dans le cadre du réseau européen des laboratoires	173
2.1.1.1	Les trois missions principales de l'agence en matière de contrôle sont la surveillance du marché, la libération de lots et l'élaboration de référentiels.....	173
2.1.1.2	Cette activité de contrôle s'inscrit dans le cadre du réseau européen de laboratoires	173
2.1.2	La direction des contrôles a été moins impactée que d'autres directions par la réforme du 29 décembre 2011	174
2.1.3	L'organisation générale de la direction vise à accroître les synergies entre les différents sites... ..	175
2.2	LA DIRECTION DES CONTROLES CHERCHE A CIBLER SON PROGRAMME DE CONTROLE EN FONCTION DES ENJEUX DES PRODUITS.....	177
2.2.1	La direction des contrôles dispose d'outils de suivi précis de son activité.....	177
2.2.2	L'activité de la direction des contrôles reste concentrée sur les médicaments et produits biologiques, ainsi que les produits sanguins labiles	177
2.2.2.1	L'activité de la direction des contrôles en matière de surveillance du marché.....	177
2.2.2.2	L'ANSM contrôle 50 % des lots de vaccins faisant l'objet d'une mise sur le marché en France	178
2.3	LE PROGRAMME DE TRAVAIL 2014 DE LA DIRECTION DES CONTROLES PREVOIT LA REDUCTION DE CERTAINES ACTIVITES POUR VENIR EN APPUI A L'EVALUATION DE DOSSIERS AUPRES DES DIRECTIONS PRODUITS	179

2.3.1 Le programme de travail 2014 de la direction des contrôles laisse une place importante aux activités non programmées	179
2.3.2 La direction des contrôles développe une activité d'appui aux directions produits pour l'évaluation de dossiers d'AMM	180
2.3.3 La direction des contrôles a en revanche diminué son activité dans des domaines considérés comme non prioritaires	180

1. LA FONCTION D'INSPECTION A L'ANSM

[509] La direction de l'inspection est un des outils majeurs de l'agence au service de ses missions. Si les missions de l'agence en matière d'inspection ont été peu modifiées par la réforme de 2011 (I), la réorganisation de l'agence a eu, du fait d'un *turnover* important des inspecteurs, un impact important sur les moyens humains de cette direction qui vient d'être en partie accréditée ISO (II). Dans leur ciblage comme dans leurs modalités et leurs suites, les inspections connaissent des évolutions significatives (III).

1.1 Les missions de l'agence en matière d'inspection

1.1.1 Le champ d'intervention de l'inspection est très large

[510] La direction de l'inspection est chargée de :

- l'activité d'inspection pour l'ensemble des produits de santé, ainsi que pour les essais cliniques et non cliniques et la pharmacovigilance ;
- la gestion administrative des établissements soumis à autorisation (établissements pharmaceutiques, établissements de transfusion sanguine, banques de tissus, unités de thérapie cellulaire/génique), établissements fabriquant ou distribuant des matières premières à usage pharmaceutique, des dispositifs médicaux, des dispositifs de diagnostic in-vitro, des produits cosmétiques, des produits de tatouage, les organismes notifiés en matière de dispositifs médicaux, ainsi que les personnes mettant en œuvre les micro-organismes et toxines ;
- la coordination, au sein de l'ANSM, de la lutte contre la fraude et la contrefaçon ;
- la liaison avec les autres services d'inspection ou d'investigation en France, en Europe et dans les autres pays ;
- la contribution de l'agence à l'élaboration des textes, notamment de bonnes pratiques, applicables aux opérateurs et à l'harmonisation des pratiques d'inspection aux plans européen et international ;
- la représentation et la communication de l'agence en matière d'inspection.

[511] Outre ces missions multiples, les treize domaines d'inspection de l'ANSM couvrent l'ensemble du champ d'activité de l'agence et constituent un champ d'intervention très large et hétérogène. Ces treize domaines d'inspection sont les suivants :

- les produits pharmaceutiques ;
- les dispositifs médicaux ;
- les dispositifs médicaux de diagnostic in-vitro ;
- les matières premières à usage pharmaceutique ;
- les médicaments biologiques ;
- les produits sanguins labiles ;
- les essais cliniques (bonnes pratiques cliniques) ;
- les bonnes pratiques de laboratoire ;
- les micro-organismes et toxines (sécurité et sûreté biologique) ;
- les lactariums ;
- les organes tissus cellules (OTC) ;
- les cosmétiques ;
- la pharmacovigilance approfondie.

[512] Dans ces différents domaines, outre la compétence d'inspections de terrain (avec 625 inspections programmées en 2013), la direction de l'inspection a une activité importante de délivrance d'autorisations et de certificats (autorisation d'ouverture d'établissement, certificats de bonne pratique de fabrication, etc.).

[513] L'inspection de l'ANSM effectue son activité en grande partie au moyen d'inspections sur le terrain, ce qui n'est pas le cas, selon elle, d'autres inspections et, en particulier, de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine qui travaille pour une large part sur la base de documents.

1.1.2 Les missions de la direction de l'inspection ont été peu modifiées par la création de l'ANSM

1.1.2.1 Les missions de la direction de l'inspection

[514] Comme l'indique sa feuille de route 2014, l'inspection de l'ANSM a pour objectif d'« améliorer les pratiques garantissant la qualité et la sécurité des produits de santé ». Pour atteindre cet objectif, l'inspection travaille sur les trois axes suivants :

- elle contribue à définir les cadres réglementaires opposables (notamment les bonnes pratiques destinées aux opérateurs) ;
- elle gère les établissements correspondants (autorisations, agréments, déclarations, sanctions...) ;
- elle s'assure par des inspections sur le terrain que les cadres réglementaires opposables sont bien mis en œuvre.

[515] Elle contribue à l'activité d'évaluation de l'agence à travers les inspections des essais cliniques et de sécurité, l'aide à la qualification des données des dossiers d'AMM ou la conduite des investigations sur des signalements particuliers.

[516] Le programme d'inspection est fixé par l'agence au moyen de cinq critères :

- les inspections requises réglementairement ;
- les inspections liées aux risques intrinsèques dus aux activités exercées ;
- les inspections liées à l'historique de l'établissement ;
- les inspections liées à des signaux reçus par l'ANSM ;
- les inspections liées à une thématique.

1.1.2.2 Une mission peu modifiée par la création de l'ANSM

[517] Les textes régissant l'inspection ne sont que peu impactés par la loi du 29 décembre 2011. Il y est rappelé que l'inspection est un des outils majeurs de l'agence au service de ses missions.

[518] Le 1° de l'article L 5311-2 du code de la santé publique n'est en effet pas modifié par la loi du 29 décembre 2011 renforçant la sécurité sanitaire des produits de santé : « *En vue de l'accomplissement de ses missions, l'agence procède ou fait procéder à toute expertise et à tout contrôle technique relatifs aux produits et objets mentionnés à l'article L. 5311-1, aux substances entrant dans leur composition ainsi qu'aux méthodes et moyens de fabrication, de conditionnement, de conservation de transport et de contrôle qui leur sont appliqués ; elle exécute le contrôle de qualité des examens de biologie médicale et des analyses permettant l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques, et procède, à la demande des services concernés, à toute expertise technique nécessaire ; elle peut être chargée du contrôle de qualité d'activités utilisant des produits entrant dans son champ de compétence* ».

[519] L'inspection et le contrôle sont donc deux des outils au service de l'agence pour accomplir sa mission : « l'évaluation des bénéfiques et des risques liés à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique » et la surveillance du risque lié à ces produits (art L5311-1 du Code de la santé publique).

1.1.2.3 Néanmoins, les outils à la disposition de l'agence en matière de sanction ont été complétés et renforcés par la loi du 29 décembre 2011

[520] L'article 39 de la loi du 29 décembre 2011 a autorisé le gouvernement à légiférer par voie d'ordonnance pour, d'une part, harmoniser et mettre en cohérence les sanctions pénales et les sanctions administratives et, d'autre part, adapter les prérogatives des agents et des autorités chargés de constater les manquements punis par des sanctions pénales et administratives dans le domaine des produits de santé mentionnés à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique¹⁷⁵. L'ordonnance n°2013-1183 du 19 décembre 2013 et le décret d'application n°2014-73 du 30 janvier 2014 ont eu pour objet de compléter le dispositif de sanctions.

[521] Les sanctions possibles en cas de manquement (articles L. 5312-1 à 4 du code de la santé publique : suspension ou restrictions sur des produits, retrait de lots, suspension ou retrait d'autorisation des établissements) ont été complétées par :

- la capacité à émettre des injonctions suite à des inspections (article L 5312-4-3 CSP) qui se substituent aux mises en demeure¹⁷⁶ ;
- la possibilité de décisions de suspension/interdiction¹⁷⁷ pour 6 mois d'une activité portant sur des produits, suite aux inspections pour tous les opérateurs non soumis à autorisation en cas de danger grave avéré ou potentiel (article L. 5312-1-1 du CSP) ;
- la création de sanctions administratives financières et d'astreintes sur certains manquements (article L. 5312-4-1 et L. 5471-1 et 2 du code de la santé publique).

[522] À cela a été ajouté un renforcement important de la publicité faite sur ces décisions, au moyen de l'extension de la publication sur le site internet de l'agence à d'autres mesures que les décisions de police sanitaire. Sont désormais publiés sur le site de l'ANSM :

- les injonctions (à l'issue du délai de réponse fixé ou en cas de non-réponse, de réponse incomplète ou jugée insuffisante) et ce, jusqu'à la régularisation de la situation ;
- les sanctions administratives financières assorties de mises en demeure ;
- les décisions de police sanitaire (décisions de suspension/retrait d'autorisations prises en application des articles L. 5312-1 à 4 du code de la santé publique).

[523] Ces dispositions sont entrées en vigueur le 1^{er} février 2014. Les procédures de mise en œuvre des sanctions ne sont donc pas les mêmes, selon que les inspections ont été réalisées avant ou après cette date.

[524] Les prérogatives des inspecteurs ont également évolué : l'accès aux données médicales nominatives nécessaires à l'accomplissement des missions des inspecteurs a été étendu aux pharmaciens, la possibilité d'achats sur internet de produits de santé dans le cadre des missions de l'agence est explicitement prévue, comme la possibilité pour les inspecteurs d'être assistés par des experts et/ou personnes désignées.

¹⁷⁵ Cet article est celui qui détermine le champ de compétences de l'ANSM.

¹⁷⁶ La procédure d'injonction est une procédure contradictoire : l'agence adresse une lettre préalable à injonction, laissant à l'entreprise un délai de réponse qui est, en règle générale, de 15 jours. A l'issue de ce délai, et en fonction de la réponse apportée, l'agence décide ou non de donner suite et de prononcer une injonction.

¹⁷⁷ Y compris en matière de dispositifs médicaux

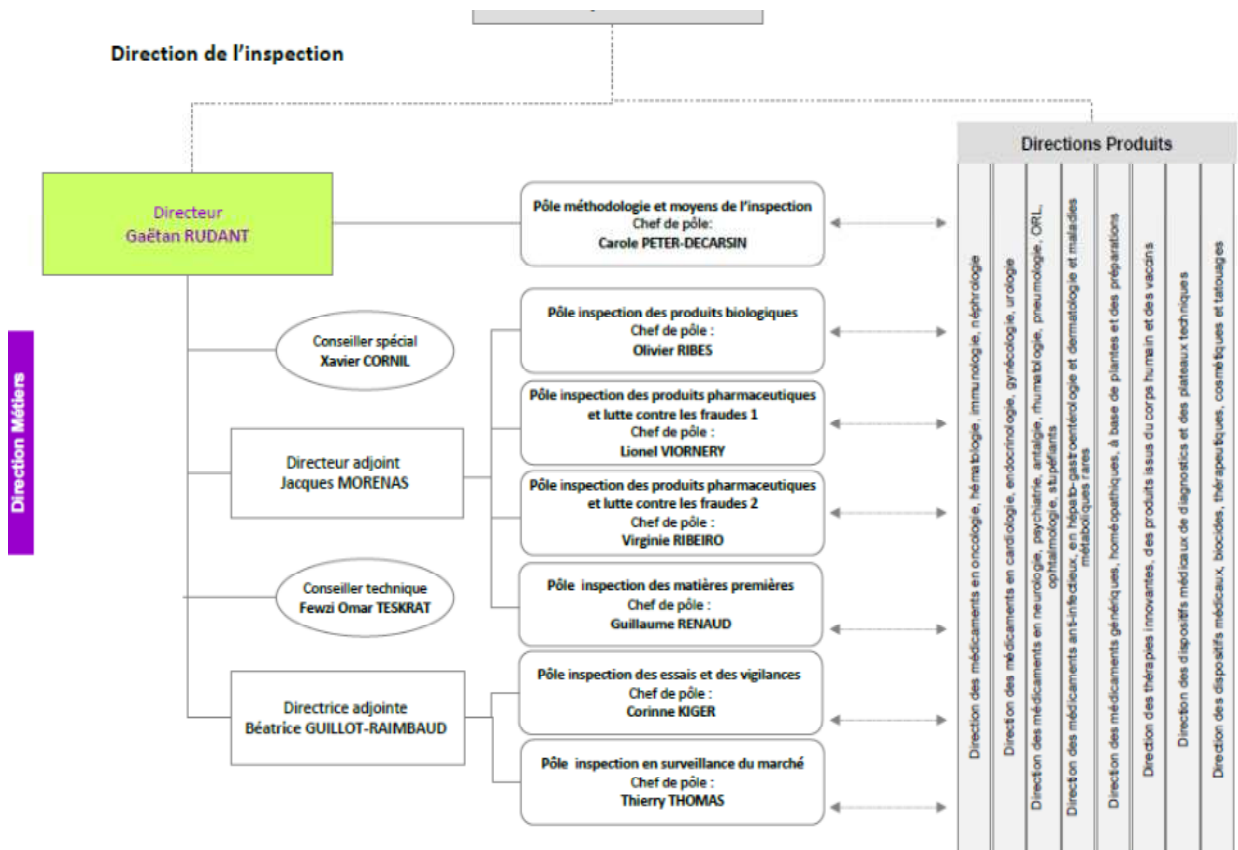
1.2 L'organisation et les moyens de la direction de l'inspection pour accomplir ces missions

1.2.1 La direction de l'inspection s'appuie sur sept pôles pour assurer ses missions dans les 13 domaines d'inspection

[525] La direction de l'inspection est une des cinq directions métier de l'ANSM. Elle est organisée de la façon suivante :

- Le directeur s'appuie sur deux adjoints l'un en charge de l'inspection des produits pharmaceutiques, des matières premières et des produits biologiques, l'autre en charge des essais cliniques, des vigilances et de la surveillance du marché (pour les dispositifs médicaux) ;
- Sont directement rattachés au directeur un conseiller technique, un conseiller spécial ainsi que le pôle méthodologie et moyens de l'inspection ;
- Sous la direction d'un des adjoints sont placés
 - deux pôles en charge de l'inspection des produits pharmaceutiques et de la lutte contre la fraude ;
 - un pôle inspection des matières premières ;
 - un pôle inspection des produits biologiques.
- Sous la direction d'un second adjoint sont placés
 - le pôle inspection des essais et des vigilances ;
 - le pôle inspection en surveillance de marché.

Schéma 6 : Organigramme de la direction de l'inspection en date de janvier 2014



Source : ANSM – direction de l'inspection

1.2.2 La direction de l'inspection a été fortement impactée par le renouvellement de ses équipes en lien avec la réorganisation de l'agence

1.2.2.1 Alors que les effectifs de la direction sont en diminution, la part relative des inspecteurs dédiés à l'inspection est limitée

La direction de l'inspection compte 119,7 ETP¹⁷⁸ et 120 personnes en 2013. Cet effectif est en diminution de 21,4 ETP soit 16% entre 2010 et 2014 (passage de 130,6 ETP en 2010 à 109,2 en 2014). Il est à noter que plus de 10 ETP sont actuellement vacants au sein de la direction de l'inspection, ce qui explique une partie de cette diminution (effectif « théorique » à la fin 2014 est de 120,2 ETP).

[526] Une partie des agents de la direction de l'inspection sont assermentés, afin de pouvoir procéder à des inspections sur le terrain et d'autres agents sont habilités, pour évaluer les dossiers d'autorisation d'ouverture d'établissements ou de matière première. À la fin 2013, les effectifs de ces agents sont les suivants :

- 49 des agents de la direction, soit 46 ETP, sont assermentés inspection ou en cours de qualification afin d'être assermentés. Il est à noter que 21 ETP sur 46 sont des inspecteurs en cours de qualification, ce qui représente près de 46 % du total des ETP d'inspecteur dédiés de la direction. Les inspecteurs sont majoritairement des pharmaciens auxquels s'ajoutent quelques médecins ;

¹⁷⁸ Équivalent temps plein travaillé.

- 9 agents (9 ETP) sont habilités pour l'évaluation.

Le ratio ETP d'inspecteurs sur le total des ETP de la direction de l'inspection apparaît stable (63 % en 2010, 57 % en 2014). Il est à noter que ce même ratio était de 62 % en 2002 (ratio calculé en effectifs – 69 inspecteurs sur un total de 105 personnes – source rapport IGAS-IGF n°2003-035).

- [527] Les ETP **dédiés** à l'inspection sont en nombre limités : 43,5 ETP au 31 décembre 2013 selon les tableaux de bord de la direction de l'inspection, soit 37 % des effectifs de la direction de l'inspection. Cela montre l'impact de la réorganisation de l'agence sur ces capacités d'inspection.

Tableau 19 : Effectifs de la direction de l'inspection

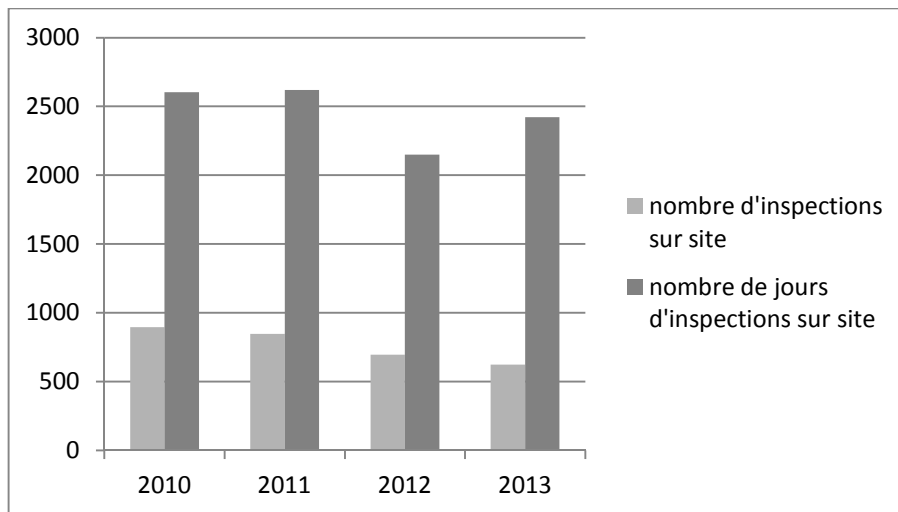
	2010	2011	2012	2013	2014
Effectifs de la DI en ETP	130,6	115,4	111,6	118,7	109,2
Nombre d'inspecteurs habilités ou en cours d'habilitation	82,3	73,1	58	64,4	62,5
Part des effectifs d'inspecteurs sur le total des effectifs de la direction de l'inspection	63%	63%	52%	54%	57%
Nombre d'ETP d'inspecteurs dédiés à l'inspection	43,0	64,0	58,0	43,5	
Part des effectifs d'inspecteurs dédiés à l'inspection sur le total des effectifs de la DI	33%	55%	52%	37%	

Source : ANSM (DRH et DI)

1.2.2.2 La réorganisation de l'agence a eu un effet important sur la direction de l'inspection non pas dans sa structure mais dans ses effectifs, par voie de conséquences sur son activité

- [528] En effet, les effectifs de la direction de l'inspection et, en particulier les effectifs d'inspecteurs, ont fortement diminué entre 2011 et 2012, du fait de la mobilité fonctionnelle interne ayant eu lieu au moment de la réorganisation. Le nombre d'ETP d'inspecteurs dédiés a continué à diminuer en 2013, alors que les effectifs globaux de la direction de l'inspection sont en augmentation.
- [529] À la fin 2013, le nombre d'ETP dédiés à l'inspection a diminué de 32 % par rapport à 2011 (passant de 64 ETP à 43,5). Cette évolution est causée par un important *turnover*. Il est expliqué, par la direction de l'inspection, par un souhait de mobilité d'inspecteurs très anciens dans leurs fonctions au moment de la réorganisation. Cela s'est traduit par l'arrivée de 13 nouveaux agents et 23 inspecteurs habilités. L'effort de formation de la direction a augmenté de 58 % par rapport à 2012.
- [530] Cet effort de formation n'a cependant pas permis de compenser l'impact du *turnover* : en effet, au 25 novembre 2013, la direction de l'inspection comptait 55 inspecteurs habilités et assermentés, ils n'étaient plus que 25 au 1^{er} janvier 2014 (auxquels s'ajoutent 21 inspecteurs en cours d'habilitation).
- [531] L'impact de ce *turnover* important est sensible en matière de nombre d'inspections sur site. Elles ont diminué de 26 % passant de 847 à 623 entre 2011 et 2013, même si la direction de l'inspection atteint chaque année la cible figurant dans son programme de travail en matière de nombre global d'inspections.

Graphique 14 : Activité de l'ANSM en matière d'inspection sur site



Source : ANSM – direction de l'inspection

[532] En revanche, le nombre de jours d'inspection sur site n'a diminué sur la même période que de 7,5 %. Cela est expliqué par une forte augmentation du nombre de jours d'inspection sur site par ETP : celui-ci est passé de 41 en 2011 à 56 en 2013, retrouvant presque le niveau de 2010 (61 jours). La direction de l'inspection indique ne pas avoir déterminé d'objectifs en matière de jours d'inspection sur site, ceux-ci dépendant d'une part de la complexité des inspections, d'autre part des suites données aux inspections et en particulier des contentieux, qui mobilisent du temps d'inspecteur non disponible, de ce fait, pour le terrain.

[533] Les principaux indicateurs de la direction de l'inspection sont résumés dans le tableau ci-après.

Tableau 20 : Évolution de l'activité de la direction de l'inspection

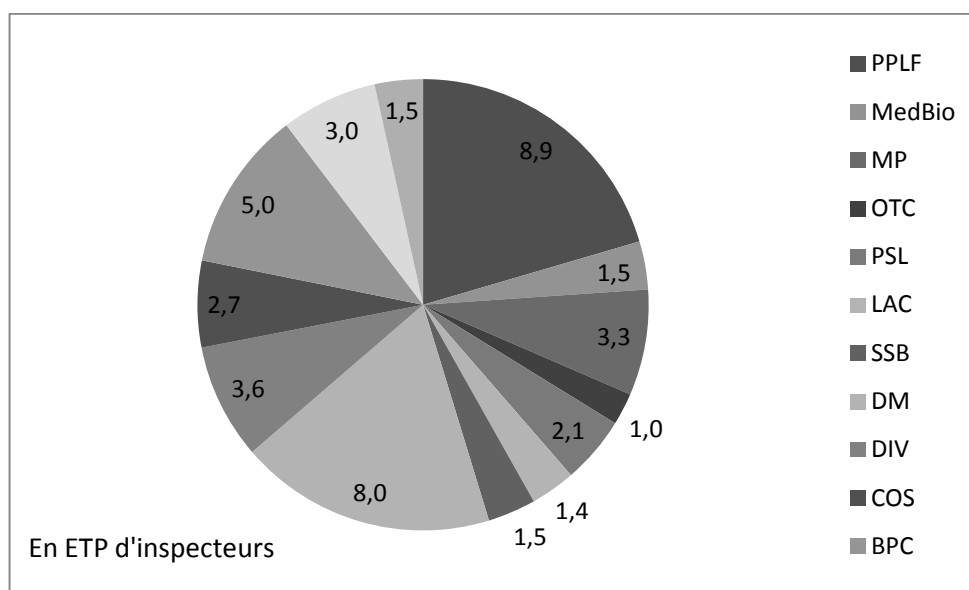
	2010	2011	2012	2013
Nombre d'ETP d'inspecteurs dédiés à l'inspection	43,0	64,0	58,0	43,5
Nombre d'inspection sur site	896	847	696	623
Taux d'inspections réalisées à l'étranger	9%	10%	13%	10%
Taux d'inspection inopinée/total				14%
Nombre de jours d'inspection sur site	2603	2619	2150	2422
Nombre de jours d'inspection sur site/ETP	61	41	37	56
Nombre d'inspection par ETP	21	11	12	14
Nombre de mise en demeure	24	50	64	65
Nombre de DPS (et suspension)	3	9	5	15

Source : ANSM direction de l'inspection

1.2.2.3 La moitié des moyens d'inspection sont concentrés sur trois domaines : les produits pharmaceutiques, les dispositifs médicaux et les bonnes pratiques cliniques

[534] Selon le tableau de suivi de l'activité de la direction de l'inspection, à la fin 2013, trois domaines d'inspection concentrent 50 % des ETP d'inspecteurs. En effet, sur les 43,5 ETP d'inspecteurs, 20,5 % étaient consacrés aux produits pharmaceutiques (8,9 ETP), 18,4 % aux dispositifs médicaux (8 ETP) et 11,5 % aux bonnes pratiques cliniques (5 ETP). Le reste des effectifs étant réparti sur les dix autres domaines d'inspection (de 1 à 3,5 ETP selon le domaine considéré). Ces chiffres intègrent les inspecteurs en cours de qualification.

Graphique 15 : La répartition des ETP d'inspecteurs par type d'inspection en 2013¹⁷⁹



Source : ANSM – Direction de l'inspection

[535] La direction de l'inspection indique connaître des difficultés importantes de recrutement liées, d'une part aux contraintes de l'inspection, en particulier en matière de déplacements, et d'autre part, aux niveaux de rémunération proposés. Ces derniers sont, toujours selon elle, insuffisamment attractifs et rendent difficile le recrutement de pharmaciens venant de l'industrie et ayant une quinzaine d'années d'expérience, ainsi que celui de médecins (dont les compétences sont jugées indispensables dans certains secteurs de l'inspection, notamment les essais cliniques).

¹⁷⁹ PPLF : produits pharmaceutiques et lutte contre la fraude, MedBio : médicaments biologiques, MP : matières premières, OTC : organismes tissus et cellules, PSL : produits sanguins labiles, LAC : lactariums, SSB : sécurité et sureté biologique (MOT), DM : dispositifs médicaux, DIV : dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, COS : cosmétiques, BPC : bonnes pratiques cliniques (essais cliniques), BPL : bonnes pratiques de laboratoires et PV : pharmacovigilance.

1.2.3 La direction de l'inspection se voit confier de nombreux objectifs

1.2.3.1 Les priorités de la direction de l'inspection figurant dans la feuille de route de l'agence de fin 2012

[536] Dans la feuille de route présentée au conseil d'administration de l'agence le 26 octobre 2012, les priorités données à la direction de l'inspection sont les suivantes :

- pour le programme d'inspections sur site :
 - bâtir un programme d'inspection pertinent basé sur les risques ;
 - apporter l'assurance raisonnable de la qualité des pratiques des opérateurs ;
 - apporter les suites appropriées aux constats relevés ;
 - recourir aux outils les plus efficaces (inspections inopinées et retours d'expérience).
- contribuer à l'évolution du cadre législatif et réglementaire pour améliorer les pratiques des opérateurs et garantir la sécurité des opérations ;
- améliorer de façon continue le processus d'inspection et viser son accréditation ;
- garantir l'efficacité de l'action publique par une bonne coordination avec les autres acteurs concernés.

1.2.3.2 Ces priorités sont déclinées dans la feuille de route interne de la direction

[537] La priorité figurant dans la feuille de route 2014 de l'inspection est « *le fonctionnement de l'organisation technique* » qui « *doit être consolidé* ». Pour ce faire, sont définies les priorités suivantes pour 2014 :

- la stabilisation des conditions de fonctionnement au plan technique (généralisation des réunions techniques au sein des pôles) ;
- la mise en place des réunions d'échanges de pratiques « inter pôles » ;
- la généralisation des « observations sur site » ;
- la clarification des critères d'entrée en groupe de suivi.

[538] Dans les différents domaines de la direction de l'inspection, des priorités thématiques ont, par ailleurs, été définies.

Tableau 21 : Thèmes de travail 2014 de la direction de l'inspection

DM et DM-DIV	DM à risques : valves et sondes cardiaques Autres thèmes : stérilisation, désinfection d'endoscope, autotest sur des pathologies sensibles
Vigilances	Introduction de nouveaux éléments de méthodologie d'inspection de la pharmacovigilance Mise en place d'une inspection approfondie en matériovigilance Exercice de la pharmacovigilance sur les produits utilisés en dehors de leur indication princeps
Essais cliniques	Poursuite de l'inspection sur la bioéquivalence (produits à marge thérapeutique étroite) Anticoagulants oraux Nouveaux vecteurs de radio pharmaceutiques
Médicaments	Campagne de comparaison fabrication/exploitation des génériques par rapport aux princeps Poursuite des chantiers avec la DGS sur les ruptures d'approvisionnement Accompagner le déploiement de la réglementation MTIPP Garder la fabrication des produits biologiques sous surveillance renforcée (vaccins)
Micro-organismes et toxines hautement pathogènes (MOT)	Accompagner le déploiement des nouvelles bonnes pratiques Poursuivre l'instruction des nouvelles demandes d'autorisation
Cosmétiques	Accompagner le déploiement des nouvelles bonnes pratiques de fabrication et le règlement européen Déployer le nouveau format de déclaration et l'accréditation des organismes certificateurs

Source : ANSM, feuille de route de l'inspection, 2014.

1.2.3.3 Un suivi de l'activité très développé

[539] Pour mettre en œuvre ces objectifs et suivre son activité, la direction de l'inspection dispose d'un tableau de suivi de son activité extrêmement détaillé et apparaît beaucoup plus outillée en la matière que d'autres directions de l'agence. Ce tableau de bord est renseigné mensuellement.

[540] Il comporte de nombreux indicateurs, calculés pour chacun des domaines de l'inspection et consolidés pour l'ensemble de la direction :

- des indicateurs de suivi des ressources humaines :
 - en ETP : nombre d'agents assermentés inspection, nombre d'inspecteurs (ETP dédié à l'inspection) et nombre d'inspecteurs en cours de qualification, ainsi que le nombre d'agents habilités évaluation et le nombre d'évaluateurs (ETP dédié) ;
 - en nombre de jours d'inspection passés sur site.
- des indicateurs de suivi de l'activité d'inspection sur le terrain :
 - le nombre d'établissements recensés en France et le nombre de titulaires inspectés ;
 - la cible définie par le programme d'inspection en matière d'inspections sur site, le nombre d'inspections effectuées et le pourcentage de respect de la cible ;
 - les inspections réalisées en France et à l'étranger (en nombre et en taux) ;
 - les inspections réalisées à la demande d'un tiers (EMA, OMS, OCDE etc.) ou d'une autre direction de l'ANSM ;
 - le nombre et le taux d'inspections inopinées ;
 - le nombre d'inspections effectuées dans le cadre d'une recherche d'infraction (information du procureur).

- des indicateurs d'évaluation des actions du programme de travail de la direction de l'inspection¹⁸⁰ ;
- le nombre de produits prélevés et le nombre d'achats sur internet ;
- des indicateurs sur l'élaboration des rapports d'inspection :
 - nombre de rapports ;
 - les délais moyens d'envoi des rapports.
- de nombreux indicateurs de suivi de l'activité de la direction après l'inspection sur le terrain :
 - nombre de dossiers ou avis techniques traités (avis technique simple et avis technique contradictoire) ;
 - nombre total de certificats délivrés (et délai moyen de délivrance des certificats de bonnes pratiques pharmaceutiques suite à inspection) ;
 - nombre de décisions/notifications ;
 - nombre de décisions de fermeture ;
 - nombre de décisions de mises en demeure et de mise en demeures non levées, ainsi que le délai moyen entre la constatation et la mise en demeure et le délai moyen de groupe de suivi et de la levée de la mise en demeure (les injonctions se substituant aux mises en demeure) ;
 - le nombre de suspensions, le nombre de suspensions non levées et le nombre de décisions de police sanitaire ;
- de nombreux indicateurs sur l'activité de la direction de l'inspection en matière d'ouverture d'établissement pharmaceutique, de transfusion sanguine, de banques de tissus et d'unité de thérapie cellulaire etc.

[541] Le suivi de l'activité de la direction est donc à la fois très complet et très précis. Il est avant tout à usage interne, le très grand nombre d'indicateurs le rendant peu lisible pour un interlocuteur externe.

[542] De plus, les indicateurs ne sont pas assortis d'objectifs à deux exceptions près :

- le programme d'inspection qui fait l'objet d'un objectif chiffré décliné par domaine d'inspection ;
- les délais : les délais réglementaires sont rappelés et tiennent donc lieu d'objectifs.

[543] Si cet outil de suivi constitue une base solide pour la direction, il apparaît pertinent de le transformer en tableau de bord en associant des objectifs aux indicateurs.

¹⁸⁰ pour évaluer l'action « réaliser des contrôles de qualité des produits », le nombre d'inspections d'essais cliniques réalisées dans le cadre des AMM, le nombre d'inspection de qualification, le nombre d'inspection conduisant à la délivrance d'un certificat et le nombre d'inspection de fabrication et pour évaluer l'action « assurer la surveillance du marché », le nombre d'inspection de surveillance, le nombre d'inspections d'organismes notifiés et le nombre d'inspection des opérateurs (en matière de DM, DIV, COS et tatouages)

Tableau 22 : Les indicateurs de la direction de l'inspection figurant dans le tableau de bord de bord de l'ANSM

Ces indicateurs sont les suivants :

- le nombre d'inspections réalisées ;
- le nombre d'autorisations (et de modifications d'autorisation) d'établissement ;
- le taux d'inspections inopinées ;
- le nombre de décisions de police sanitaire (en projets et signées) ;
- taux d'inspection dans les pays tiers ;
- taux d'injonction ;
- taux de renouvellement des injonctions.

Source : Tableau de bord de l'ANSM – juin 2014

1.2.4 Un système qualité mature mais décrivant insuffisamment les activités stratégiques

1.2.4.1 La gestion de la qualité est intégrée au cœur de métier de la direction de l'inspection

[544] La direction de l'inspection dispose d'une documentation qualité importante, précise et régulièrement mise à jour. Cette documentation est composée notamment de :

- un manuel qualité ;
- des procédures opératoires dont :
 - le guide méthodologique de l'inspection ;
 - la définition des fonctions au sein de la direction ;
 - la construction du programme d'activité de la direction de l'inspection (décliné ensuite au sein de chacune des unités) ;
 - les procédures de priorisation de l'activité au sein des différents domaines d'inspection ;
 - la procédure en matière de déontologie, d'impartialité, d'intégrité et de conflits d'intérêts.
- cette documentation fait l'objet d'une procédure de revue de direction qualité menée en interne par la direction (la dernière revue ayant été effectuée en mars 2014).

1.2.4.2 Ce système fait l'objet d'évaluations internes et externes régulières qui ont abouti à l'accréditation ISO 17 020 d'une partie de la direction

[545] En 2013, l'inspection a engagé une refonte importante du système de management de la qualité et a engagé la démarche d'accréditation selon la norme ISO 17 020 en matière de dispositifs médicaux et dispositifs médicaux in vitro, de cosmétiques, de matières premières et de micro-organismes et toxines.

[546] La direction de l'inspection indique avoir choisi de commencer par les domaines dans lesquels elle souhaitait mieux se structurer rapidement. L'accréditation de l'ensemble de la direction est prévue à la fin 2015.

- [547] Cette démarche a abouti, le 1^{er} juillet 2014, à l'accréditation de la direction de l'inspection de l'ANSM par le COFRAC¹⁸¹, selon le référentiel ISO/CEI 17020. Cette accréditation est la reconnaissance, par une structure d'audit externe, que la direction de l'inspection travaille de façon structurée et selon les règles internationalement reconnues¹⁸².
- [548] La direction de l'inspection a également été auditée dans le cadre du *Joint Audit Program* (JAP)¹⁸³. Cet audit a eu lieu en décembre 2013 et mars 2014. Il s'est déroulé en deux temps : observation des inspecteurs en situation d'inspection et évaluation documentaire au regard de 78 indicateurs.

1.2.4.3 Néanmoins, le système qualité de la direction de l'inspection nécessite d'être complété

- [549] Si la description des procédures mises en œuvre est très complète et précise, la lecture des documents qualité ne permet pas de documenter finement les priorités de la direction de l'inspection. Ceci est particulièrement sensible en ce qui concerne la définition de l'objectif global en nombre d'inspection et sa répartition entre les différents domaines d'inspection.
- [550] Alors que les critères pris en compte pour la définition des priorités au sein de chacun des domaines sont décrits (cf. *infra*), il n'en va pas de même pour les critères de priorité entre les domaines d'inspection et les différentes activités, ainsi que les modes d'inspection (inspection inopinées, inspections à l'étranger...). La direction de l'inspection indique prendre en compte les demandes externes, les obligations réglementaires, les ressources humaines dont elle dispose (y compris en matière de compétences spécialisées, non aisément substituables) etc.
- [551] Compte tenu de l'enjeu de ces choix, il apparaît très utile d'explicitier le raisonnement suivi et de le soumettre à une évaluation scientifique externe.
- [552] Certains indicateurs ne sont par ailleurs pas systématiquement renseignés. C'est le cas en matière de suivi des suites données aux inspections (le délai moyen groupe de suivi-levée de mise en demeure n'était pas renseigné de façon systématique -cf. *infra* -).

¹⁸¹ COFRAC est le comité français d'accréditation. Cette association est l'unique instance chargée de délivrer les accréditations aux organismes intervenant dans l'évaluation de la conformité en France.

¹⁸² Les domaines d'inspection couverts par l'accréditation sont : les inspections sur site, réalisées dans le cadre de la surveillance de marché des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, relatives au respect des exigences réglementaires ; les inspections des établissements réalisant les activités de fabrication, d'importation ou de distribution des matières premières à usage pharmaceutique (respect des bonnes pratiques de fabrication et des exigences réglementaires) ; les inspections réalisées dans le cadre de la surveillance des opérations sur les micro-organismes et toxines et les inspections sur site réalisées dans le cadre de la surveillance de marché des produits cosmétiques (respect des bonnes pratiques de fabrication et des exigences réglementaires).

¹⁸³ Programme organisé à l'initiative des chefs d'agences européennes (HMA) et avec le soutien de l'agence européenne du médicament (EMA) afin d'harmoniser les pratiques en matière de gestion de la qualité des médicaments en particulier en matière d'inspection.

1.3 Les principales évolutions de l'inspection : stabilité des inspections inopinées et des inspections à l'étranger, développement de l'évaluation de risque pour déterminer les priorités par domaine et l'évolution des suites données aux inspections

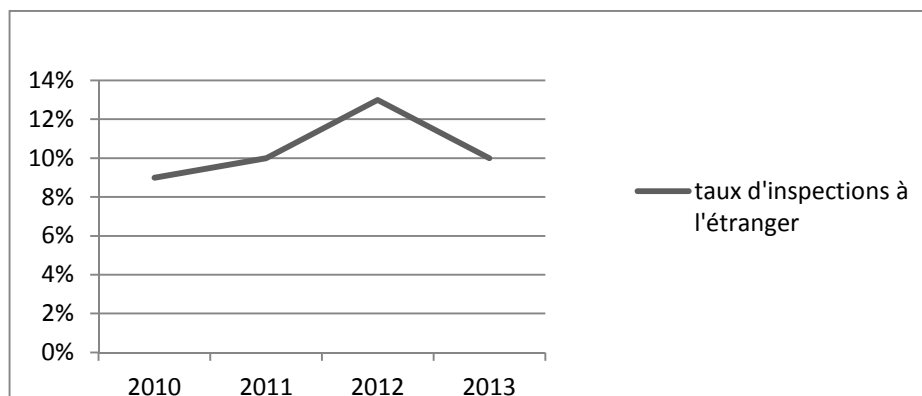
1.3.1 La direction de l'inspection souhaite stabiliser les inspections inopinées et les inspections à l'étranger tout en développant les interactions avec les autres directions

1.3.1.1 Les inspections à l'étranger sont stables

[553] Les inspections à l'étranger sont souvent mises en avant comme l'outil de l'agence pour faire face à la mondialisation des échanges : « *le développement de la mondialisation des échanges accroît l'investissement de l'ANSM à l'international. Aujourd'hui, la majeure partie des matières premières provient de pays extérieurs à l'Union européenne. Ce phénomène concerne aussi la fabrication de produits finis, la conduite d'essais précliniques ou cliniques et, notamment, les essais cliniques de bioéquivalence. {...} Dans le domaine de l'inspection, l'ANSM est amenée à aller de plus en plus loin.* » (extrait rapport d'activité 2012 – p152).

[554] Néanmoins, le taux d'inspections réalisées à l'étranger apparaît stable sur les quatre dernières années. Pour l'année 2013, le taux d'inspections réalisées à l'étranger est de 10 %.

Graphique 16 : Taux d'inspections à l'étranger



Source : ANSM – rapport d'activité

[555] Quatre domaines d'inspections¹⁸⁴ concentrent la quasi-totalité des inspections réalisées à l'étranger : les essais cliniques (29 %), les produits pharmaceutiques (26 %), les matières premières (26 %) et les dispositifs médicaux (16 %). En matière d'essais cliniques, une part importante des inspections sont réalisées à l'étranger (34 %). Ce constat est le même pour les matières premières à usage pharmaceutique (21 % des inspections réalisées dans le domaine).

¹⁸⁴ Il n'y a en revanche pas d'inspection à l'étranger dans certains champs de compétences de la direction (produits sanguins labiles, médicaments d'automédication, les lactariums, de bonnes pratiques de sécurité et de sûreté biologique, de cosmétiques, de bonnes pratiques de laboratoires et de pharmacovigilance).

[556] Une partie des inspections réalisées par l'agence à l'étranger le sont à la demande d'organismes tiers (EMA, OMS, Conseil de l'Europe...). L'inspection utilise les outils de coordination des programmes pour maximiser l'impact des inspections à l'étranger.

[557] Compte tenu des moyens humains nécessaires pour ce type d'inspection, la direction de l'inspection indique ne pas souhaiter les développer, hormis pour répondre aux demandes des autres directions de l'agence.

1.3.1.2 Demeurant marginales, les inspections inopinées ont deux objets : répondre aux signalements et dénonciations, et valider le principe général d'inspections programmées avec les opérateurs

[558] Si l'agence a toujours mené des inspections inopinées, en particulier sur dénonciation, le taux d'inspections inopinées est suivi depuis seulement 2013 par l'agence, année pour laquelle il était de 14 %.

[559] La direction de l'inspection a pour objectif une part d'inspections inopinées représentant entre 10 et 15 % de l'ensemble des inspections. Outre les inspections en réponse à un signalement, les inspections inopinées ont pour objet, selon la direction de l'inspection, de valider la pertinence du mode opératoire qui constitue la règle générale en matière d'inspection, à savoir des inspections pour lesquelles l'opérateur inspecté est prévenu quelques jours à l'avance.

[560] Les modalités de suivi des inspections ne permettent pas de savoir si le taux d'anomalies constatées par l'inspection est différent selon que l'inspection est inopinée ou non.

[561] Par ailleurs, le taux moyen de 14 % d'inspections inopinées recouvre des disparités importantes selon les secteurs qui dépendent de la part d'inspections réalisées sur la base de dénonciations ou de signalements :

- il est particulièrement élevé en matière de dispositifs de diagnostic in vitro (33 %) et de dispositifs médicaux (24 %) ;
- il est légèrement supérieur à la moyenne pour les inspections portant sur les produits pharmaceutiques et la lutte contre la fraude (18%) et pour les inspections de matières premières (17 %) ;
- il est de 12 % pour les médicaments biologiques et de 11 % pour les cosmétiques ;
- ce taux devient, en revanche, très faible en ce qui concerne les produits sanguins labiles, les bonnes pratiques cliniques et les bonnes pratiques de laboratoire (3 %), les organes tissus cellules (4 %) ;
- les lactariums sont le seul champ d'inspection pour lequel il n'y a aucune inspection inopinée.

1.3.1.3 Les interactions avec les autres directions semblent encore limitées

[562] Peu d'indicateurs d'activité de la direction de l'inspection sont susceptibles d'éclairer les interactions entre cette direction et les autres directions de l'agence. Le nombre d'inspections effectuées à la demande des directions métier est limité : elles représentent 5 % du total des inspections sur site en 2013 (soit 31 inspections sur 623 en 2013 dont 10 en matière de dispositifs médicaux).

[563] S'agissant des interactions avec la direction en charge des contrôles, celles-ci apparaissent très réduites. Il y a, en effet, très peu de prélèvements effectués lors d'inspections (12 produits différents prélevés en 2013 par la direction de l'inspection), les prélèvements étant effectués directement par la direction des contrôles, dans le cadre de son propre programme de contrôle.

[564] Par ailleurs, les directions métier sont sollicitées en amont des inspections, pour l'élaboration du programme d'inspection et, en particulier, pour la définition des critères de priorisation par domaine d'inspection.

[565] De plus, selon la direction de l'inspection, les suites d'inspection font l'objet de nombreux échanges entre cette direction et les directions métier concernées.

1.3.2 Si les produits pharmaceutiques demeurent le premier domaine d'inspection, l'activité d'inspection en matière de dispositifs médicaux est en forte augmentation

1.3.2.1 Les inspections portant sur les produits pharmaceutiques ont supporté l'essentiel de la diminution du nombre d'inspection

[566] En matière de nombre d'inspections sur site réalisées, la répartition entre les différents types d'inspection est encore plus concentrée :

- les produits pharmaceutiques et les dispositifs médicaux représentent à eux seuls près de 43,4 % des inspections ;
- les matières premières représentent 12 % des inspections pour seulement 7,6 % des effectifs d'inspecteurs ;
- les inspections en matière de bonnes pratiques cliniques, représentent 8,5 % des inspections pour 11,5 % des effectifs.

Tableau 23 : Répartition des inspections par domaine en 2013

	DI	PPLF	DM	MP	BPC	PSL	DIV	BPL	COS	MedBio	OTC	SSB	LAC	PV
Nombre d'inspection sur site	623	178	92	75	53	38	31	30	27	26	25	20	15	13
Part des inspections du domaine/total des inspections sur site		28,5 7%	14,7 7%	12,0 4%	8,51 %	6,10 %	4,98 %	4,82 %	4,33 %	4,17 %	4,01 %	3,21 %	2,41 %	2,09 %
Taux de respect de la cible	100 %	111 %	100 %	110 %	87 %	106 %	103 %	103 %	104 %	68 %	81 %	100 %	100 %	68 %

Source : ANSM – Direction de l'inspection

[567] La structure de l'activité d'inspection de l'ANSM, par domaine, a fortement évolué entre 2010 et 2013, pour adapter cette activité aux risques émergents. En effet, en 2010, les produits pharmaceutiques (et les produits biologiques) représentaient 39,4 % de l'activité d'inspection et les dispositifs médicaux seulement 9,8%. Leur part respective est passée à 32,7 % et 14,8 % en 2013.

[568] Néanmoins, en valeur absolue, le nombre d'inspections dans le domaine des dispositifs médicaux est quasi stable (88 en 2010 et 92 en 2013). La diminution de l'activité d'inspection est particulièrement sensible en matière de produits pharmaceutiques et les médicaments biologiques (353 inspections en 2010 et 204 en 2013). Cette diminution demeure importante une fois pris en compte l'impact du changement de périmètre de l'indicateur portant sur une quarantaine de dossiers selon l'agence.

[569] Au regard du seul critère du nombre d'établissements en France par domaine, critère qui comporte de fortes limites (il ne tient pas compte du nombre de produits ou des produits importés notamment), l'intensité de l'inspection est assez différente selon les domaines considérés : si en moyenne, 7 % des établissements recensés en France sont inspectés chaque année, ce taux moyen varie fortement, dans les domaines où le calcul est possible, de 1 % pour les cosmétiques, à 5 % en matière de dispositifs médicaux et à 48 % en matière de bonnes pratiques de laboratoire.

Tableau 24 : Taux d'inspections réalisées par rapport au nombre d'établissements recensés en France dans le domaine d'inspection

	DI	PPLF	DM	MP	BPC	PSL	DIV	BPL	COS	MedBio	OTC	SSB	LAC	PV
Nombre d'établissements recensés en France	8287	1011	1500	624	0	216	0	62	4000	640	74	122	38	0
Nombre d'inspection sur site	623	178	92	75	53	38	31	30	27	26	25	20	15	13
Nombre d'inspection en France	561	162	82	59	35	38	30	30	27	25	25	20	15	13
Nombre d'inspections réalisées en France/nombre d'établissements recensés en France	7%	16%	5%	9%		18%		48%	1%	4%	34%	16%	39%	

Source : Calculs de la missions à partir des données de la direction de l'inspection – ANSM

1.3.2.2 Un meilleur ciblage des inspections conduisant à retenir des critères différents d'élaboration du programme d'inspection selon les domaines

[570] En matière de sécurité sanitaire des produits de santé, le programme de travail de l'agence pour 2013 s'articule au travers de sept axes prioritaires. Pour l'inspection, qui fait l'objet de l'axe six, l'objectif fixé est : « un meilleur ciblage des inspections par un renforcement de l'approche par analyse de risque et une meilleure coordination avec les directions produits »

[571] Cela a amené la direction de l'inspection à développer l'analyse de risque ou « *scoring* » pour élaborer son programme dans de nombreux domaines, où l'inspection s'est peu à peu substituée à la seule application des contraintes réglementaires en matière de périodicité des inspections.

[572] Cette méthodologie, auparavant systématique, est progressivement remplacée par l'encadrement de la durée maximale entre deux inspections (en général cinq ans). Le choix des inspections est effectué en fonction de l'évaluation du risque réalisée par la direction de l'inspection. Cette dernière a pour objectif d'étendre cette méthode à l'ensemble des champs d'inspection. L'article R. 5313-4 du Code de la Santé Publique¹⁸⁵ a été modifié par décret du 31 décembre 2012 pour supprimer la notion de « *périodicité fixée par le directeur général de l'agence* » et le remplacer par la notion d'inspection « *en fonction notamment du risque susceptible d'affecter la qualité ou la sécurité des produits* ». Il est à noter que l'article R.5313-4 CSP (inspections en fonction du risque) ne concerne que les établissements pharmaceutiques et les établissements de fabrication d'importation et de distribution de matières premières à usage pharmaceutique

¹⁸⁵ Ce même article prévoit explicitement la possibilité d'inspections inopinées.

[573] Domaine par domaine, les critères suivants sont désormais appliqués pour déterminer le programme d'inspection :

- L'inspection des établissements pharmaceutiques est le premier domaine d'inspection de l'agence en nombre d'inspections (160 inspections sur 625 inscrites au programme d'inspection de l'agence en 2013). En la matière, jusque fin 2013, le programme d'inspection était déterminé en fonction de la périodicité fixée par voie réglementaire soit tous les deux ans pour les fabricants et trois ans pour les exploitants. À partir de janvier 2014, la périodicité est fixée sur la base d'une méthode d'évaluation, « *scoring* », du risque qui prend en compte la nature de l'activité et l'historique des inspections précédentes. Il est à noter que l'activité d'inspection porte sur la vérification des conditions de fabrication et de distribution des médicaments mais aussi sur les systèmes de pharmacovigilance ;
- s'agissant des matières premières à usage pharmaceutique (68 inspections sur 625 inscrites au programme d'inspection de 2013), la périodicité est fixée en fonction du risque ;
- pour les essais cliniques (61 inspections sur 625), la priorisation est définie en fonction des signaux d'alerte reçus et est confrontée à dire d'experts par une consultation des directions concernées de l'agence. La direction de l'inspection indique que la construction d'une méthodologie plus objective est en cours avec pour objectif une mise en œuvre au second semestre 2014 ;
- en matière de vigilance (19 inspections sur 625), la priorisation est définie :
 - en fonction des signaux d'alerte interne issus des directions produits ou métier de l'agence ou d'alerte externe confirmée à dire d'experts par ces mêmes directions ;
 - par une analyse des risques intrinsèques liés à un établissement donné, ses produits, son historique, son environnement, son système ou son activité de pharmacovigilance ;
 - en fonction du suivi des inspections précédentes et en particulier des mises en demeure en cours qui nécessitent une réinspection pour être levées.
- la périodicité des inspections portant sur les essais précliniques (29 inspections sur 625) est fixée par la nécessité de certification des installations d'essai¹⁸⁶. Cette périodicité est pondérée par une priorisation effectuée en fonction des signaux d'alerte interne issus des autres directions de l'agence ou d'alerte externe confirmée à dire d'experts par ces mêmes directions. Le nombre d'inspections en matière d'essais cliniques semble très faible au regard des 1948 autorisations d'essais cliniques délivrées par l'agence en 2013 ;
- pour les dispositifs médicaux (92 inspections sur 625), la méthode de priorisation des inspections est élaborée selon trois critères :
 - les inspections suite à signalements (en fonction de l'avis de la DI et de la direction produits concernée) ;
 - les inspections de suivi des décisions de police sanitaire et de mise en demeure ;
 - le programme d'inspection thématique.
- les mêmes critères que pour les dispositifs médicaux sont appliqués pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (30 inspections sur 625), les cosmétiques (26 inspections sur 625) ;
- s'agissant des médicaments biologiques (38 inspections sur 625), jusque fin 2012, le programme d'inspection était élaboré sur la base de la périodicité fixée par voie réglementaire¹⁸⁷. Depuis 2013, la périodicité d'inspection est fixée sur la base d'une méthode d'évaluation du risque (prise en compte de la nature de l'activité et de l'historique des inspections).

¹⁸⁶ Réinscription un an après si certificat C, 2 ans au maximum si certificat B, deux ans après si certificat A et au-delà de deux ans si certificat A+.

¹⁸⁷ Deux ans pour les fabricants, trois pour les exploitants

- pour les produits sanguins labiles (36 inspections sur 625), le programme d'inspection est déterminé sur la base de la périodicité réglementaire¹⁸⁸ ;
- en matière de micro-organismes et toxines (20 inspections sur 625), depuis 2013, la priorisation est effectuée en fonction de l'analyse des dossiers réalisée par les évaluateurs compétents de l'agence et en fonction des dossiers sensibles (type laboratoire de haute sécurité dit P4) ;
- pour les lactariums (15 inspections sur 625), depuis 2013, la priorisation est définie en fonction de l'historique de l'établissement et des évolutions des structures ;
- concernant les organes tissus et cellules (31 inspections sur 625), la périodicité est fixée par voie réglementaire¹⁸⁹ .

L'inspection des dispositifs médicaux¹⁹⁰

L'ANSM a engagé un programme d'action spécifique de surveillance renforcée de certains dispositifs médicaux (DM) au risque le plus élevé, intégrant les trois approches d'évaluation, d'inspection et de contrôle en laboratoire. Ce programme, élaboré en 2012 (rapport de novembre 2012 remis au Parlement en application de l'article 41 de la loi du 30 décembre 2011).

Les critères de sélection des catégories à surveiller plus particulièrement ont été construits en liaison avec la HAS, selon la population cible de personnes exposées au DM. Deux approches ont ainsi été retenues :

- les dispositifs médicaux à population cible exposée de grande ampleur ;
- au contraire, des dispositifs médicaux à population cible restreinte : pronostic vital pouvant être engagé ou DM récent.

Le programme d'inspection en matière de dispositifs médicaux est dicté par les critères suivants:

- les inspections liées aux risques intrinsèques dus aux activités exercées ;
- les inspections liées à l'historique de l'établissement ;
- les inspections liées à des signaux reçus par l'ANSM ;
- les inspections liées à une thématique (implants mammaires, prothèses de hanche...).

S'ajoutent à ce programme de contrôle des opérateurs, des inspections spécifiques de l'organisme habilité par la France pour la certification des dispositifs médicaux.

1.3.3 Le ciblage des inspections a pour conséquence une augmentation importante des suites données aux inspections

1.3.3.1 Les délais de production des rapports d'inspection apparaissent maîtrisés

[574] Les écarts constatés lors des inspections sont cotés en gravité (critiques, majeurs, autres). Le rapport d'inspection, produit par l'agence, est soumis à une procédure contradictoire avec l'établissement inspecté. Il a pour objectif l'établissement d'un plan d'action. L'agence expérimente un nouveau format de rapport à partir de 2014 comportant une synthèse des écarts en termes de risques.

[575] Sur la base de ce rapport sont prises des décisions de police sanitaire ou délivrés des certificats de conformité aux bonnes pratiques.

¹⁸⁸ 2 ans (directive 2002/98/EC article R. 1223-7-1 du code de la santé publique

¹⁸⁹ 2 ans (directive 2004/23/CE et article R. 1243-28 du code de la santé publique

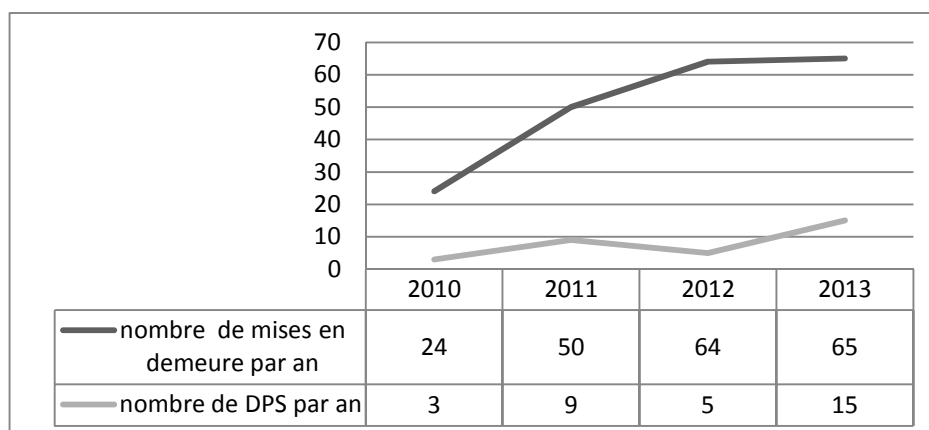
¹⁹⁰ Ces éléments sont développés dans l'annexe sur la surveillance des produits de santé

- [576] Les délais de production des rapports d'inspection apparaissent globalement maîtrisés :
- 48 jours pour la production du rapport après inspection soumis à procédure contradictoire (contre 76 jours en 2012), alors que la norme à respecter est de 60 jours. Néanmoins, il y a des disparités selon les domaines et ce délai demeure supérieur à la norme pour cinq des sept ? domaines d'inspections (67 jours pour les dispositifs médicaux, 72 jours pour les produits pharmaceutiques, 73 jours pour les lactariums, 81 jours pour les cosmétiques et 92 jours pour les inspections en matière de pharmacovigilance) ;
 - 27 jours pour la réception de la réponse des entreprises dans le cadre de la procédure contradictoire (le délai est fixé à 15 jours) ;
 - 29 jours pour la production de la version finale du rapport. Le délai réglementaire de 45 jours est respecté pour la quasi-totalité des domaines d'inspection (46 jours pour les médicaments en vente libre et 49 jours pour les lactariums).

1.3.3.2 Les suites données aux inspections sont en augmentation significative, comme conséquence, selon la direction, de l'amélioration du ciblage des inspections

- [577] Entre 2010 et 2013, le nombre de mises en demeure a fortement augmenté, passant de 24 en 2010 à 65 en 2013. Cette évolution est la même pour les décisions de police sanitaire qui passent de 3 en 2010 à 15 en 2013. Le rapport entre les mises en demeure et les inspections a été multiplié par quatre, entre 2010 et 2013, passant de 2,7 à 10,4 %. Si les décisions de police sanitaire demeurent rares (2,4 % des inspections en 2013), elles ne représentaient que 0,34 % des inspections en 2010.

Graphique 17 : Évolution des décisions de mise demeure (MED) et de police sanitaire (DPS) entre 2010 et 2013



Source : ANSM – direction de l'inspection

1.3.3.3 Les groupes de suivi jouent, en matière de suite, un rôle important mais insuffisamment explicité, constituant ainsi un réel point de fragilité pour la direction

- [578] La direction de l'inspection a indiqué qu'il n'y a pas d'automatisme entre les remarques figurant dans un rapport d'inspection, en particulier le niveau des anomalies constatées, et les suites qui leur sont données. Les groupes de suivi ont pour objet d'élaborer la position de l'ensemble de la direction sur les suites à donner à une inspection.

[579] De ce fait, les groupes de suivi ont un rôle clé en matière de sanction après une inspection. Leur fonctionnement est décrit dans la procédure « organisation des groupes de suivi ». Les dossiers sont inscrits à l'ordre du jour du groupe de suivi par la direction de l'inspection, les chefs de pôle ou les évaluateurs. Participent à ces groupes, en matière de suite d'inspection, un représentant de la direction de l'inspection, un chef de pôle ou le référent du domaine concerné ainsi que l'inspecteur ayant effectué la mission.

[580] en revanche, la mission n'a pas été destinataire de document explicitant la « jurisprudence » élaborée par les groupes de suivi, afin, notamment, de pouvoir tenir compte des particularités de chaque dossier. Compte tenu de l'enjeu attaché à la décision de donner ou non suite à un rapport d'inspection, soit par une injonction, soit par une décision de police sanitaire, il apparaît utile d'expliciter, au moins dans un document interne à l'agence et confidentiel, les critères habituellement retenus par le groupe de suivi, ainsi que de motiver et de tracer les exceptions à ces critères.

1.3.3.4 La nouvelle procédure d'injonction est l'occasion de mettre en place un suivi serré de leur mise en œuvre

[581] Depuis le 1^{er} février 2014, les injonctions se substituent aux mises en demeure. Par ailleurs, le directeur général de l'ANSM peut, depuis cette date, également prendre des sanctions financières. L'ANSM a contribué à la définition de ce nouveau dispositif, qui correspond en grande partie aux propositions faites par l'agence à la DGS.

[582] La direction de l'inspection indique que le suivi des injonctions et, en particulier de leur renouvellement, fait désormais partie des indicateurs qu'elle renseigne et communique à la direction générale. Cette évolution permet une meilleure gestion du risque de non mise en œuvre ou de mise en œuvre partielle ou tardive de ces décisions.

2 PEU IMPACTEE PAR LA REORGANISATION, LA DIRECTION DES CONTROLES REORIENTE A LA MARGE SON ACTIVITE POUR MIEUX CIBLER LES PRODUITS A ENJEU

2.1 Dotée de missions et d'un champ de compétence larges, la direction des contrôles a été moins impactée que d'autres secteurs de l'agence par la réorganisation

2.1.1 La direction des contrôles exerce trois missions principales dans le cadre du réseau européen des laboratoires

2.1.1.1 Les trois missions principales de l'agence en matière de contrôle sont la surveillance du marché, la libération de lots et l'élaboration de référentiels

[583] L'activité de contrôle de l'agence est répartie en trois grandes thématiques :

- la participation à la surveillance du marché européen : cette activité est en partie programmée mais répond également à des situations d'urgence¹⁹¹ ;
- la libération des lots de vaccins et des médicaments dérivés du sang : la libération des lots constitue pour ces produits un préalable indispensable à leur mise sur le marché ;
- le développement de méthodes et de référentiels de contrôle et notamment de la pharmacopée¹⁹² française et européenne.

[584] Le champ des produits faisant l'objet de ce contrôle est également 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.

[585] Les contrôles ont pour objectif d'apporter une expertise technique et scientifique indépendante sur la qualité des produits de santé, leur sécurité d'emploi et leur activité¹⁹³ afin de confirmer la qualité des produits, prévenir l'arrivée sur le marché de lots de qualité imparfaite, détecter des défauts de qualité (et en tirer les conséquences : retraits de lots, modifications d'AMM, inspections...), contribuer au traitement des alertes de santé publique et détecter les produits de santé falsifiés.

2.1.1.2 Cette activité de contrôle s'inscrit dans le cadre du réseau européen de laboratoires

[586] La direction des contrôles est fortement impliquée dans la participation au réseau européen de laboratoires, l'ANSM étant l'organisme français chargé des contrôles dans le cadre de ce réseau.

¹⁹¹ Il s'agit notamment de réquisitions judiciaires, de réquisitions de l'office central de lutte contre les atteintes à l'environnement et à la santé publiques (OCLAESP), de demandes de la DGCCRF, de saisies des douanes, de déclarations de pharmacovigilance ou de contrôles suite à des inspections.

¹⁹² La pharmacopée définit les critères de qualité et de pureté des matières premières à usage pharmaceutique ainsi que les méthodes d'analyse à utiliser pour assurer leur contrôle en laboratoire (au moyen notamment de monographies). Elle a valeur réglementaire et doit être prise en compte dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché.

¹⁹³ En matière pharmacologique, biologique, toxique etc.

- [587] En effet, les laboratoires de l'ANSM sont membres du Réseau Européen des laboratoires de Contrôle des Médicaments (OMCL : *Official Medicine Control Laboratories*). Ce réseau est animé par la direction européenne de la qualité du médicament et des produits de santé (DEQM). La DEQM est une structure du Conseil de l'Europe¹⁹⁴ ayant pour mission, outre l'élaboration de la pharmacopée européenne, l'animation du réseau européen des laboratoires de contrôle (réseau des OMCL).
- [588] Le système qualité de la direction des contrôles est basé sur la norme ISO CEI 17 025. Il est régulièrement audité par la DEQM. La culture qualité est ancienne et solide au sein de la direction des contrôles.

2.1.2 La direction des contrôles a été moins impactée que d'autres directions par la réforme du 29 décembre 2011

- [589] Comme la direction de l'inspection, la direction des contrôles existait au sein de l'AFSSAPS et n'est pas une création nouvelle. Les missions de l'agence en matière de contrôle n'ont d'ailleurs pas été modifiées par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.
- [590] Si elle a été moins impactée par la réorganisation que d'autres secteurs de l'agence, celle-ci a permis d'achever « l'unification » de la direction en réduisant les niveaux de management et en mettant en place une seule direction pour les trois sites (*cf. infra*). La centralisation des échantillons a également été effectuée à cette occasion.
- [591] Par ailleurs, cette réorganisation, et les mobilités internes qui l'ont accompagnée, ont eu un impact relativement faible sur les ressources humaines de la direction des contrôles :
- 7 agents ont quitté la direction ;
 - 16 agents ont rejoint la direction, en provenance pour 9 d'entre eux, de l'ancienne direction des dispositifs médicaux de l'ANSM ;
 - 29 mobilités internes à la direction des contrôles sont intervenues.
- [592] La réorganisation de l'agence semble avoir été avant tout, pour les agents en poste à la direction des contrôles, l'occasion de mobilités internes à la direction.
- [593] Les effectifs de la direction des contrôles sont globalement stables en ETP par rapport à 2010 : ils étaient de 195,6 ETP au 31 décembre 2013, de 188,9 ETP à la fin 2012 et 200 à la fin 2010, avant la réorganisation de l'agence. Cette direction est la plus importante en effectifs de l'ANSM : elle regroupe 19,4 % de l'ensemble des effectifs de l'agence et 25,6 % des effectifs des directions métier et produits.
- [594] Les 208 personnes travaillant à la direction des contrôles sont réparties sur les trois sites : 50 personnes travaillent à Lyon, 90 à Montpellier et 68 à Saint Denis, dont 50 dans les laboratoires et 18 réparties entre la direction, la pharmacopée ou la libération de lots.
- [595] Elle comporte, par ailleurs, des spécificités fortes en matière de formation et de statut de son personnel. Celui-ci est composé d'agents spécialisés dans l'analyse de laboratoire, en grande partie non substituables aux personnels des autres directions métier et produits. De plus, ils appartiennent pour une très grande partie d'entre eux à des corps de la fonction publique. En effet, si l'agence compte 14 % de fonctionnaires en poste, 12 % d'entre eux sont des agents de laboratoires (scientifique de laboratoire 6 %, technicien de laboratoire 5 %, adjoint de laboratoire 1 %¹⁹⁵).

¹⁹⁴ Il compte 38 membres

¹⁹⁵ Selon le bilan social 2013 de l'agence

[596] La direction des contrôles ne dispose pas de visibilité quant à l'évolution de ses effectifs, ce qui pose d'autant plus de difficultés que les agents de cette direction sont fortement spécialisés et répartis sur trois sites distants. C'est un des enjeux du contrat d'objectifs et de performance à venir que de tracer des perspectives claires en la matière.

[597] La mise en œuvre d'une organisation matricielle ayant, notamment, pour objectif de développer les liens entre les directions métier et les directions produits, ne semble pas poser de difficultés particulières à la direction des contrôles. Cette dernière indique avoir des contacts fournis avec les directions produits, au sein desquelles elle dispose de correspondants identifiés et fait état d'une longue habitude de travail avec ces différentes directions produits. Ce constat est partagé par les directions produits lors de leurs échanges avec la mission, en particulier dans le domaine du médicament.

2.1.3 L'organisation générale de la direction vise à accroître les synergies entre les différents sites

[598] L'une des caractéristiques forte de la direction des contrôles est de disposer de laboratoires installés sur trois sites :

- le site de Saint-Denis : pharmacopée et logistique liée à l'activité de contrôle national de qualité des laboratoires d'analyse biologique, laboratoires dédiés à la libération de médicaments dérivés du sang, aux contrôles des produits biologiques et des médicaments issus des sbiotechnologies¹⁹⁶ ;
- le site de Lyon qui regroupe les laboratoires dédiés à la libération des lots de médicaments immunologiques, notamment les vaccins et les sérums, et à la sécurité biologique ;
- le site de Vendargues (près de Montpellier) qui est en charge de la surveillance du marché des matières premières chimiques, des dispositifs médicaux, des cosmétiques et de la thérapie génique¹⁹⁷.

[599] Dans ce contexte, le développement des synergies entre les sites et la réduction des redondances, par exemple en matière d'appareils d'analyse, est un des objectifs forts de l'organisation interne de la direction et de son pilotage.

[600] Le directeur en charge de la direction des contrôles et s'appuie sur deux adjoints. L'organigramme de la direction comporte huit pôles techniques et trois pôles logistiques, scientifiques et administratifs, répartis sur les trois sites. Le directeur adjoint en charge des trois pôles logistiques pilote également le pôle dédié à la libération de lots et à la surveillance des produits biologiques (LISBIO) et les deux pôles techniques principalement en charge de ces contrôles (CBIOMI et CBIOBI). Le second directeur adjoint pilote les pôles en charge : de la surveillance de marché des médicaments chimiques et des autres produits de santé, de la normalisation et de la pharmacopée.

[601] Les huit pôles techniques sont le reflet de l'ampleur du champ de la direction des contrôles :

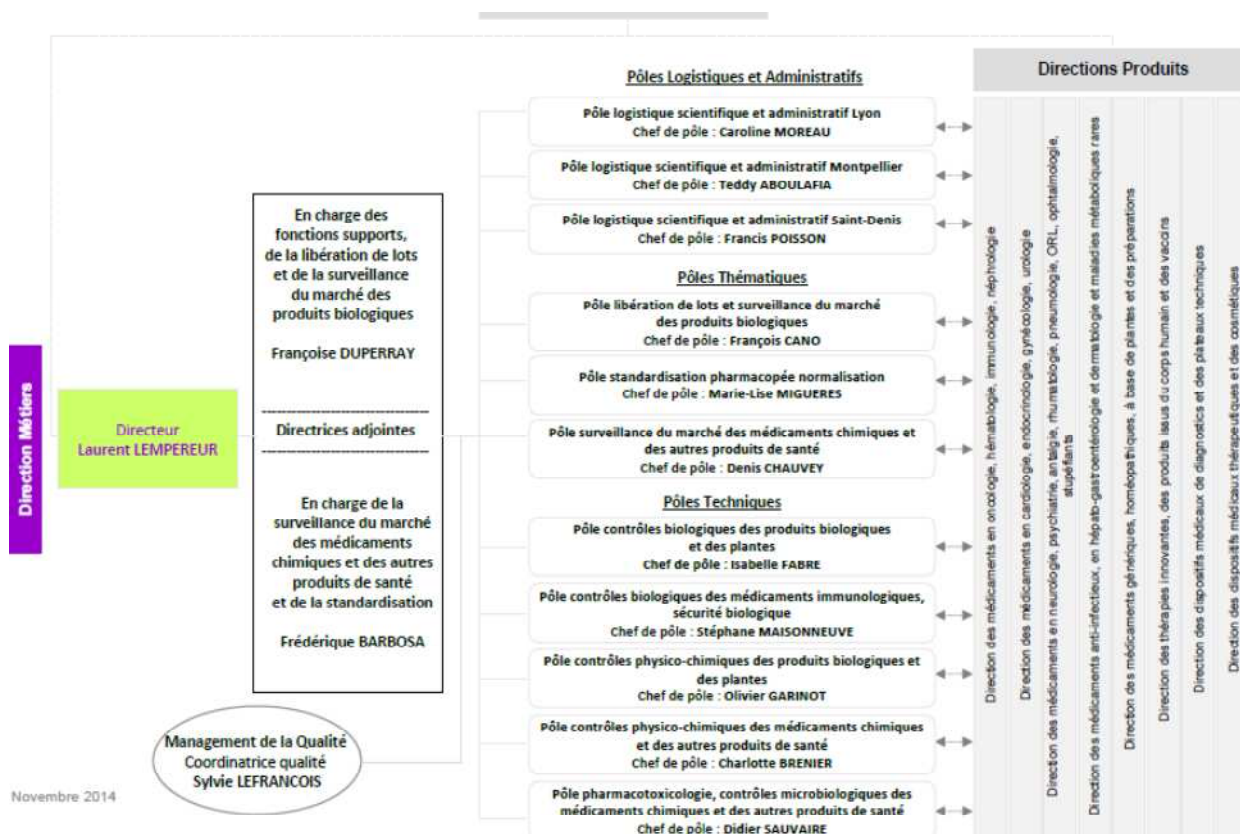
- le pôle surveillance du marché des médicaments chimiques et des autres produits de santé ;
- le pôle contrôles physico-chimiques des médicaments chimiques et autres produits de santé ;
- le pôle contrôles biologiques des médicaments immunologiques et de la sécurité biologique ;
- le pôle libération de lots et surveillance du marché des produits biologiques ;

¹⁹⁶ Après la parution du décret d'application concernant la mise en place d'organismes de contrôle des laboratoires, l'ANSM verra son travail dans ce domaine diminuer de façon significative. L'ANSM n'effectuera alors que des contrôles dans les domaines où des non conformités seront relevées ainsi que sur des analyses complexes que ne pourront pas faire ces organismes. Par ailleurs, une interface web a été développée pour réduire les échanges papier entre la direction et les laboratoires.

¹⁹⁷ Il comprend également une animalerie

- le pôle standardisation de la pharmacopée et normalisation ;
- le pôle pharmacotoxicologie, contrôles microbiologiques des médicaments chimiques et autres produits de santé ;
- le pôle contrôles physico-chimiques des produits biologiques et des plantes ;
- le pôle contrôles biologiques des produits biologiques et des plantes.

Schéma 7 : Organigramme de la direction des contrôles



Source : Site internet ANSM

2.2 La direction des contrôles cherche à cibler son programme de contrôle en fonction des enjeux des produits

2.2.1 La direction des contrôles dispose d'outils de suivi précis de son activité

[602] La direction des contrôles produit mensuellement un tableau de bord de suivi de l'activité, détaillé et comportant les indicateurs d'activité suivants :

- le nombre global de bulletins d'analyse et le détail pour les catégories suivantes :
 - médicaments chimiques et plantes ;
 - matières premières chimiques ;
 - médicaments et produits biologiques ;
 - matières premières biologiques (vaccins, sérums et médicaments dérivés du sang) ;
 - produits sanguins labiles ;
 - autres produits de santé.
- les rapports de recherche et développement ;
- les études collaboratives et la pharmacopée ;
- le nombre de dossiers d'évaluation ;
- le nombre de certificats de libération de lots global, pour les vaccins et les médicaments dérivés du sang.

[603] L'ensemble de ces indicateurs constitue un outil de suivi de l'activité de la direction qui paraît adapté. Il faut toutefois noter que les indicateurs suivis ne sont pas associés à des objectifs explicites et chiffrés.

2.2.2 L'activité de la direction des contrôles reste concentrée sur les médicaments et produits biologiques, ainsi que les produits sanguins labiles

2.2.2.1 L'activité de la direction des contrôles en matière de surveillance du marché

[604] Les enquêtes programmées en matière de surveillance du marché sont décidées à partir d'une analyse de risques et d'un travail conjoint entre la direction des contrôles et les directions produits de l'agence. Les analyses de risques sont menées sur la base de critères quantitatifs et qualitatifs.

[605] Les contrôles sont répartis selon la typologie suivante :

- Les contrôles effectués sur les médicaments ;
- les contrôles effectués sur les produits biologiques ;
- les contrôles portant sur les autres produits de santé (hors dispositifs médicaux et cosmétiques) ;
- les contrôles en laboratoire des dispositifs médicaux (hors diagnostics in vitro).

[606] En 2013, la direction des contrôles a produits 5 256 bulletins d'analyse soit une diminution de 4,6 % par rapport à 2012 (5 497 bulletins d'analyse produits).

- [607] L'activité de la direction des contrôles est très fortement centrée sur les produits biologiques, les matières premières biologiques et les produits sanguins labiles. En effet, les médicaments biologiques et les produits biologiques ont constitué en 2013 plus de 54 % des bulletins d'analyse alors que les matières premières biologiques sont le second domaine d'intervention de la direction des contrôles avec 21 % des bulletins d'analyse et les produits sanguins labiles représentent 13 % des analyses. Les autres domaines ne représentent que 12 % des tableaux d'analyse produits par l'agence.
- [608] En 2013, sur 5256 bulletins d'analyses (BA), 67% (3540) correspondant à l'activité de libération de lots des vaccins et MDS et 33% (1716) à l'activité de surveillance du marché. Pour cette surveillance de marché, 23% des bulletins d'analyse (400) portent sur des matières premières ou médicaments chimiques, 64 % (1093) sur des médicaments ou produits biologiques (PSL, tissus, médicaments biotech...) et 13% (223) concernent les DM et produits cosmétiques.
- [609] Le taux de non-conformité est beaucoup plus faible pour les médicaments biologiques que pour les médicaments chimiques :
- s'agissant des médicaments biologiques et issus des biotechnologies, le taux de non-conformité était de 0,7 % en 2013, (2 lots détectés non conformes sur 296). Il est, en revanche, très élevé pour les contrôles réalisés en urgence : 48 %, soit 23 des 48 lots analysés. Ce chiffre doit néanmoins être analysé avec précaution, l'agence précisant qu'il s'agit de lots de produits s'apparentant à des hormones de croissance, saisis par les douanes et n'ayant pas le statut de médicament en France ;
 - le taux de non-conformité pour les médicaments chimiques était de 6 %, en 2013, pour les contrôles en situation programmée (20 lots détectés non conformes sur 321) et 18 % pour les contrôles réalisés en urgence, le plus souvent dans le cadre d'une suspicion de défaut qualité (14 lots détectés sur 79) ;
 - en matière de dispositifs médicaux, pour l'année 2013, il n'y a pas eu de non-conformité décelée sur les 73 lots analysés. Dans ce domaine, le taux de non-conformité semble fortement dépendant des choix de ciblage des contrôles : il était de 0,5 % en 2012 et de 10,1 % en 2011 ;
 - enfin, en matière de cosmétiques et de produits de tatouages, un taux important d'anomalies est régulièrement constaté lors des contrôles : 43 % en 2013, 29 % en 2012, 8,3 % en 2011 et 13 % en 2010.

2.2.2.2 L'ANSM contrôle 50 % des lots de vaccins faisant l'objet d'une mise sur le marché en France

- [610] En matière de libération de lots, c'est le fabricant qui choisit l'autorité¹⁹⁸ qui effectuera cette opération, valable pour l'ensemble des pays du conseil de l'Europe. Le choix des fabricants est fortement guidé par les délais de traitement.
- [611] L'activité de l'ANSM est reconnue en la matière : l'agence est au premier rang européen pour la libération des lots de vaccins et au 5^{ème} rang européen pour les produits sanguins.
- [612] L'objectif de l'agence est de rester bien placée dans ce domaine pour contrôler une part importante des lots distribués en France, compte tenu de la sensibilité et des enjeux de la vaccination, ainsi que des caractéristiques des populations vaccinées (enfants en particulier). Ainsi, en 2013, 50 % des doses de vaccins utilisés sur le sol français sont issue de lots libérés par l'ANSM.

¹⁹⁸ 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.

- [613] Cette place de l'agence dans le processus de libération de lots lui permet également de disposer, dans ce domaine, d'un pouvoir d'influence tant au sein de l'EMA qu'auprès des industriels.
- [614] En 2013, la direction des contrôles a évalué 2 424 dossiers de lots et délivrés 2 911 certificats de libération de lots dont 63 % pour des vaccins et 37 % pour les médicaments dérivés du sang. L'activité de la direction des contrôles en matière de libération de lots a augmenté de 13 % entre 2012 et 2013¹⁹⁹.

2.3 Le programme de travail 2014 de la direction des contrôles prévoit la réduction de certaines activités pour venir en appui à l'évaluation de dossiers auprès des directions produits

2.3.1 Le programme de travail 2014 de la direction des contrôles laisse une place importante aux activités non programmées

- [615] L'activité programmée constitue 70 % des activités de contrôles (30 % des capacités de travail de la direction des contrôles étant consacrées aux activités non programmées et aux sollicitations urgentes).
- [616] Le programme de travail de la direction des contrôles est élaboré avec les directions produits, la direction de l'inspection et la direction des affaires juridiques et règlementaires.
- [617] Il intègre également les demandes des partenaires extérieurs à l'agence (direction européenne de la qualité du médicament –DEQM²⁰⁰, direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes - DGCCRF).
- [618] Outre le traitement de ces demandes, la programmation est effectuée sur la base d'une analyse de risque qui prend en compte les critères suivants : caractère innovant du produit, utilisation, appartenance à une famille jugée à risques, remontées de pharmacovigilance. Il est également tenu compte du programme des autres agences européennes. Cela a permis de retenir quelques familles de molécules par direction correspondant aux catégories suivantes :
- faisant l'objet d'un contrôle plus large en Europe ;
 - ayant un intérêt commun sur le princeps et les génériques ;
 - présentant un nombre de signalements réguliers ou en augmentation récente auprès de la surveillance.
- [619] La même stratégie de ciblage a été mise en place en matière de dispositifs médicaux (qui représentent néanmoins une faible part de l'activité de la direction des contrôles).
- [620] Enfin, en marge du renouvellement de la convention entre l'ANSM et la DGCCRF, la répartition des travaux avec le service commun des laboratoires (SCL)²⁰¹ a été revue en fonction des compétences de chacune des structures²⁰².
- [621] Le programme de travail de la direction des contrôles comporte trois axes :

¹⁹⁹ Cette activité est génératrice de ressources qui sont perçues par la CNAMTS. .

²⁰⁰ Une grande partie du programme s'inscrit dans l'activité de représentant français au sein du réseau des laboratoires de contrôle européens OMCL coordonné par la DEQM.

²⁰¹ Le SCL rassemble les laboratoires de la direction générale des douanes et de la DGCCRF.

²⁰² À titre d'exemple, cela a abouti au partage des contrôles sur les encres de tatouages, l'ANSM prenant en charge les amines aromatiques et le SCL les contrôles sur les métaux lourds.

- la surveillance de marché des médicaments et des autres produits de santé qui est déclinée en fonction des domaines suivants :
 - les médicaments chimiques en procédure centralisée ;
 - les médicaments chimiques en reconnaissance mutuelle ou en procédure décentralisée ;
 - les matières premières et des principes actifs ;
 - les propositions formulées auprès des directions produits, la direction des affaires juridiques et réglementaires et la direction de l'inspection dans ces différents domaines.
- les objectifs en matière de libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang et la surveillance des produits issus des biotechnologies ;
- la contribution à l'élaboration de référentiels, dans le domaine de la pharmacopée et concernant les développements de méthodes de contrôle menés dans le cadre de la normalisation ;
- la contribution à l'évaluation des dossiers en particulier en matière de sécurité virale et de médicaments génériques.

2.3.2 La direction des contrôles développe une activité d'appui aux directions produits pour l'évaluation de dossiers d'AMM

[622] La direction des contrôles a développé une activité importante de support aux activités d'évaluation. Cet appui a toujours existé pour les vaccins.

[623] L'activité d'appui mobilise des effectifs significatifs au sein de la direction : 17 personnes font de l'appui pour les vaccins et les produits sanguins et 20 personnes interviennent sur les autres produits. Ces agents ont été formés, dans ce sens, par la direction de l'évaluation. Au total, cette activité occupe 6 ETPT à la direction des contrôles soit 3 % des ETPT de la direction des contrôles. Elle produit un effet de levier important pour les directions produits de l'agence.

[624] Le domaine dans lequel la direction des contrôles apporte la plus grande plus-value est celui des médicaments génériques, dans lequel le dispositif de support est développé. Cette activité d'appui permet à la direction des contrôles, outre l'entretien des compétences de ses agents, une meilleure efficacité et un meilleur ciblage des contrôles. La direction des contrôles souhaite développer l'appui à l'évaluation des biotechnologies (compte tenu des enjeux en matière de bio similarité). Elle indique, en revanche, manquer de compétences en matière de dispositifs médicaux.

[625] Afin d'éviter que cette activité d'appui à l'évaluation des dossiers de demande d'autorisation désorganise le reste de l'activité de la direction des contrôles, le nombre de dossiers sur lequel cette dernière intervient ne peut dépasser une borne supérieure qui est déterminée *ex ante*. L'extension de cette procédure aux médicaments autres que génériques sera coordonnée par la direction de l'évaluation, qui centralise les demandes d'appui des directions produits.

2.3.3 La direction des contrôles a en revanche diminué son activité dans des domaines considérés comme non prioritaires

[626] La direction des contrôles a fait le choix de diminuer certaines activités pour faire face aux tensions en matière de moyens humains et aux priorités définies. Les réductions d'activité ont été effectuées dans les domaines suivants :

- réduction forte des ETP travaillant en matière de cosmétiques (de 3 à 4 ETP à 1,5 à 1,2 ETP), ce qui a eu pour conséquence l'arrêt de la participation de l'agence à l'édiction de normes AFNOR²⁰³ ;
- l'agence n'effectue plus de contrôles sur les compléments alimentaires qui relèvent de la DGCCRF et n'intervient plus dans ce domaine que lorsque cela lui est demandé dans le cadre d'une enquête judiciaire (recherche de médicaments dans un complément alimentaire) ;
- les contrôles en matière de produits sanguins labiles ont été diminués compte tenu du faible nombre de non-conformités ;
- diminution de l'activité d'aide aux bonnes pratiques pour les laboratoires d'analyse médicale ;
- en matière de thérapies géniques, compte tenu de la quasi absence à ce jour de produits sur le marché, la direction des contrôles a décidé de diminuer son activité, après avoir fait procéder à une évaluation scientifique externe.

[627] La diminution du nombre de produits contrôlés, de 5 % par rapport à 2012, s'est effectuée de façon planifiée. Elle s'est accompagnée de contrôles moins exhaustifs mais mieux ciblés.

²⁰³ L'industrie consacre de nombreux moyens à cette activité.

ANNEXE 5 - EXPERTISE, DEONTOLOGIE, TRANSPARENCE

ANNEXE 5 - EXPERTISE, DEONTOLOGIE, TRANSPARENCE	182
1 LA LOI 2011-2012 DU 29 DECEMBRE 2011 UNIFIE ET ETEND LE CHAMP D'APPLICATION DES REGLES DE DEONTOLOGIE ET DE TRANSPARENCE DE L'EXPERTISE	184
1.1 LES LIENS D'INTERETS DES EXPERTS ETAIENT BIEN DECLARES A L'AFSSAPS.....	184
1.2 ... MAIS LA GESTION DES CONFLITS D'INTERETS SE HEURTAIT AUX RETICENCES DES EXPERTS ET DES REPRESENTANTS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	187
1.3 LE CONTEXTE POST-MEDIATOR PLAIDE EN FAVEUR D'UNE PLUS GRANDE EXIGENCE DEONTOLOGIQUE.....	188
1.4 LE NOUVEAU CADRE LEGISLATIF INTRODUIT DES REGLES DEONTOLOGIQUES PLUS CONTRAIGNANTES ASSORTIES D'UNE OBLIGATION DE TRANSPARENCE.....	189
1.4.1 La loi du 29 décembre 2011 exige la transparence des liens d'intérêt des membres des commissions et des agents des organismes sanitaires.....	189
1.4.2 La loi contraint les entreprises à rendre publics les avantages en espèce ou en nature consentis aux professionnels de santé.....	190
1.4.3 En écartant de son champ la publication des conventions commerciales, le décret n°2013-414 relatif à l'application de cette disposition excluait « <i>de puissants éléments d'influence</i> ».....	191
1.4.4 La loi prévoit une charte de l'expertise sanitaire visant à renforcer l'indépendance des experts.....	193
1.4.4.1 La charte d'expertise sanitaire précise les principes auxquels l'indépendance de l'expertise sanitaire doit répondre, elle définit les règles applicables à l'indépendance de l'expertise ponctuelle.....	193
1.4.4.2 Pour certaines associations de professionnels, le décret n°2013-413 portant approbation de la charte introduit, au contraire, de nouvelles dispositions porteuses de risques.....	194
1.4.5 Pour se conformer au nouveau cadre législatif, l'ANSM donne désormais la primauté à l'expertise interne.....	195
1.4.6 La question de l'équilibre entre compétence et indépendance des experts trouve une première réponse dans les critères d'incompatibilité à prendre en considération.....	197
2 RATTACHE AU DIRECTEUR GENERAL, LE SERVICE DE DEONTOLOGIE DE L'EXPERTISE SE VOIT CONFIER UN CHAMP ELARGI DE MISSIONS.....	199
2.1 UN SERVICE DE DEONTOLOGIE DE L'EXPERTISE AUX MISSIONS ELARGIES.....	199
2.2 LES REGLES DE GESTION DES LIENS D'INTERET SONT DEFINIES PAR LE SERVICE, DOCUMENTEES ET COMMUNIQUEES EN INTERNE COMME EN EXTERNE	200
2.2.1 Le conseil et l'expertise juridique auprès de la direction générale sont assurés (M1-A).....	200
2.2.2 L'exclusion du service de l'analyse des liens d'intérêts des experts ponctuels est porteuse de risque déontologique.....	201
2.2.3 La mission de conseil et d'expertise auprès des directions de l'agence se traduit par la production d'outils et par la réponse à des appels d'assistance et de conseil auprès des secrétariats des instances consultatives (M1-A).....	201
2.2.4 Les outils de prévention et de traitement des conflits d'intérêts comme la marche à suivre pour régler les problèmes qu'ils peuvent susciter sont élaborés (M1-B)	202
2.2.4.1 Pour les experts	202
2.2.4.2 Pour les personnels de l'ANSM.....	206

2.2.5 L'information et la formation en matière de déontologie auprès du personnel pour gérer les commissions et groupes de travail (M2)	207
2.2.6 L'expertise pour l'élaboration de l'ensemble des textes relatifs à la déontologie et pour traiter les affaires contentieuses (M3).....	207
2.3 LA MISE EN ŒUVRE DES REGLES AINSI EDICTEES N'EST PAS ENCORE GENERALISEE FAUTE DE TEMPS ET D'OUTILS ADAPTES	208
2.3.1 Le contrôle du contenu des déclarations d'intérêts tant du personnel de l'agence que des experts externes (M4).....	208
2.3.1.1 La rédaction et la validation des procédures qualité ont inégalement progressé.....	208
2.3.1.2 Les indicateurs d'activité du service restent sommaires.....	209
2.3.1.3 L'application des règles déontologiques ne fait pas encore l'objet d'un contrôle interne rigoureux et systématique	210
2.3.1.4 La vérification de la conformité des déclarations d'intérêts des experts n'est pas optimale, 211	
2.3.1.5 La télé-déclaration d'intérêts connaîtrait un meilleur succès si l'anomalie informatique la concernant pouvait être rapidement réglée	212
2.3.1.6 Les opérations de contrôle de conformité ne sont pas encore systématiques	213
<i>Pour les experts</i>	213
<i>Pour les personnels de l'agence</i>	214
2.3.1.7 L'application des règles de déontologie aux membres des deux conseils d'administration et scientifique de l'agence fait l'objet d'appréciations divergentes	215
<i>Les membres du conseil d'administration</i>	215
<i>Les membres du conseil scientifique</i>	216
2.3.2 Le risque de l'annulation d'une décision de l'agence en cas de non-respect des règles déontologiques est réel, y compris par défaut de publicité.....	218
2.3.3 Mission d'audit des différentes procédures de respect des règles déontologiques mises en place au sein de l'agence (M5)	221
2.3.3.1 L'audit sur l'appropriation par les différentes directions des règles déontologiques dans la gestion des groupes de travail révèle une prose en compte progressive des règles	221
2.3.3.2 L'audit sur la prise en compte du risque déontologique dans un processus décisionnel de l'agence révèle des fragilités en situation d'urgence et de gestion de crise non formalisée.....	223
2.4 LA CREATION D'UN COMITE DE DEONTOLOGIE AU SEIN DE L'AGENCE APPORTE UN REGARD COLLEGIAL SUR DES SITUATIONS SENSIBLES OU COMPLEXES	224
3 LA TRANSPARENCE DES TRAVAUX DES INSTANCES CONSULTATIVES DE L'AGENCE EST UNE EXIGENCE LEGISLATIVE NOUVELLE INEGALEMENT APPLIQUEE.....	226
3.1 LA TRANSPARENCE DES TRAVAUX DES INSTANCES ET COMMISSIONS EST FORMALISEE	226
3.2 LES REGLES DE TRANSPARENCE APPLICABLES AUX TRAVAUX DES INSTANCES CONSULTATIVES SONT, NEANMOINS, INEGALEMENT APPLIQUEES.....	227
PIECE JOINTE 1 : CHAMP DES INCOMPATIBILITES S'APPLIQUANT AUX MEMBRES DES INSTANCES	228
PIECE JOINTE 2 : DIAGRAMME D'AIDE A L'ANALYSE DES LIENS D'INTERETS DE L'ANSM : MEMBRES DES INSTANCES CONSULTATIVES ET EXPERTS EXTERIEURS	231
PIECE JOINTE 3 : TABLEAU D'ANALYSE DES LIENS D'INTERETS DE L'ANSM.....	237

1 LA LOI 2011-2012 DU 29 DECEMBRE 2011 UNIFIE ET ETEND LE CHAMP D'APPLICATION DES REGLES DE DEONTOLOGIE ET DE TRANSPARENCE DE L'EXPERTISE

- [628] La loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 confie à l'ANSM de nouvelles obligations en matière de déontologie et de transparence, présentées comme suit dans son rapport d'activité 2012 :
- l'indépendance des experts participant aux travaux avec la mise en ligne de leurs déclarations publiques d'intérêts qui doivent être régulièrement actualisées ;
 - la transparence des travaux des commissions, des comités techniques, des comités d'interface et des groupes de travail, lorsqu'ils précèdent une prise de décision, doit être assurée par la publication de l'ordre du jour des instances concernées, l'enregistrement des séances et la publication des comptes rendus intégrant l'expression des opinions minoritaires.
- [629] La présente annexe passe en revue les progrès réalisés par l'ANSM dans le but de se conformer aux nouvelles obligations faites par la loi.
- [630] Après le rappel du nouveau cadre législatif et réglementaire, la mission passe en revue les activités du service (stratégie, processus, modes opératoires) rapportées à ses missions, afin d'évaluer les trois dimensions d'effectivité, de conformité (aux objectifs fixés par la loi) et de performance (qualité) des règles déontologiques de l'agence.
- [631] Cette évaluation d'identifier certaines zones de risques non couvertes dans l'état actuel des pratiques déontologique de l'agence.

1.1 Les liens d'intérêts des experts étaient bien déclarés à l'AFSSAPS...

- [632] Dès sa création en 1993, l'agence du médicament met en place des déclarations d'intérêts demandées à tous les experts participant à ses travaux, et publiées en annexe de son rapport d'activité. Afin de définir une doctrine de gestion des conflits d'intérêts et ses modalités de mise en œuvre, une **cellule de veille déontologique**, composée d'un magistrat et d'une juriste et d'une assistante, est créée en 1997. Celle-ci a connu divers rattachements administratifs au cours de son existence :
- auprès du directeur général (1997) ;
 - au directeur auprès du directeur général (juillet 1999) ;
 - auprès du secrétaire général (septembre 2003) ;
 - au service des affaires juridiques et européennes (octobre 2004) ;
 - auprès du directeur général depuis la création de l'ANSM (avril 2012)²⁰⁴.
- [633] La cellule a procédé à la mise en place des procédures et des instances collégiales, conformément à la loi du 1^{er} juillet 1998 portant renforcement de la veille sanitaire et du contrôle sanitaire des produits de santé, ainsi qu'au droit communautaire. Elle a produit, en 2000, un guide du fonctionnement des commissions²⁰⁵ encadrant l'intervention des experts, qui comprend :
- l'état du droit en France, dans l'Union européenne, dans les pays anglo-saxons et au Canada ;
 - la position de l'agence sur la question : une plus grande transparence, une plus grande rigueur dans le traitement des conflits selon des règles définies par la doctrine et des pratiques conformes aux principes de déontologie dégagés ;

²⁰⁴ Informations recueillies auprès du service de déontologie de l'expertise.

²⁰⁵ Guide de fonctionnement des commissions et des conseils d'avril 2000.

- la déclaration d'intérêts comme instrument de la doctrine (à quel moment la remplir, que déclarer, à qui la faire parvenir) ;
- la procédure en commission ;
- l'engagement de la responsabilité (pénale, disciplinaire, administrative, civile).

[634] Les premières déclarations d'intérêts des membres des commissions (à l'exclusion des groupes de travail) ont été publiées, en 1993, en annexe des rapports d'activité. Elles sont enregistrées, à partir de 1998, dans une base de données dénommée FIDES (développée en interne par un informaticien DSI, à partir du logiciel Microsoft Access avant sa migration vers le logiciel Sybase en 2005)²⁰⁶, conservées et archivées sous format papier jusqu'en 1998, sous format électronique dans la base FIDES depuis cette date. Moins détaillées qu'aujourd'hui, ces déclarations d'intérêts permettaient de hiérarchiser les liens. **En revanche, durant toute cette période, il n'existait pas de règles d'incompatibilité** entre des liens d'intérêts déclarés et la participation aux travaux préalables aux décisions de l'agence.

[635] Les déclarations d'intérêts de 1999 et 2000 publiées par l'AFSSAPS concernent les membres du conseil d'administration, du conseil scientifique, de la commission d'autorisation de mise sur le marché des produits de santé (AMM), de la commission consultative d'enregistrement des réactifs (CER), de la commission de transparence, de la commission de la publicité des médicaments, de la commission de la publicité des dispositifs médicaux, de la commission nationale des stupéfiants et psychotropes, de la commission nationale de pharmacovigilance, du comité d'orientation de l'observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments des secteurs ambulatoire et hospitalier. Le tableau comprend les noms, les déclarations d'intérêts, les liens, interventions, rémunérations et versements²⁰⁷.

[636] En 2002 déjà, la mission IGAS-IGF d'audit de l'AFSSAPS avait recommandé un débat sur l'équilibre de l'expertise interne et externe au sein de l'agence, avec des modalités de choix des experts plus transparentes, **les garanties d'indépendance étant jugées insuffisantes** par cette mission : déclarations non remplies ou incomplètes, déclarations existantes pas toujours exploitées en commission, présence du syndicat national des industries pharmaceutiques (SNIP, aujourd'hui LEEM) dans groupes pré-commission AMM... Lors de la commission des suites de cette mission, en 2004, le directeur général de l'agence, tout en s'engageant à mener à terme le travail en cours visant à garantir l'exhaustivité des déclarations d'intérêts, reconnaît les difficultés survenant lors de leur exploitation et en matière de gestion des conflits²⁰⁸.

[637] Une note du directeur général de l'AFSSAPS au conseil d'administration du 8 juillet 2005 fait état de 1 800 experts, nommés à cette date comme rapporteurs auprès d'une de ses commissions par décision du directeur général de l'agence. Elle mentionne la réforme engagée pour le renforcement de la doctrine de gestion des conflits d'intérêts et sur l'homogénéité de son application. Les mesures prises sont les suivantes :

- la mise à disposition des secrétaires scientifiques de critères d'identification des risques de conflits d'intérêts et l'établissement d'une procédure d'évaluation des niveaux de risque : la cotation selon leur intensité, en séparant les conflits majeurs des conflits mineurs, dicte l'attitude à adopter en séance : les membres de groupe ou de commission en situation de conflit majeur sont exclus des débats et du vote. Les conflits mineurs qui sont simplement signalés au début de chaque séance, doivent figure au procès-verbal ;
- la mise en place d'une structure organisationnelle interne pour évaluer l'acceptabilité de la participation des membres et des experts aux activités d'expertise de l'AFSSAPS : la cotation des conflits d'intérêts doit être effectuée avant chaque séance de groupe ou de commission, à partir de l'ordre du jour. Les cas particuliers présentant une difficulté de

²⁰⁶ Pour les recueillir, l'agence met en place la base FIDES (autorisation CNIL du 04/10/1999).

²⁰⁷ Documents consultés au service de déontologie.

²⁰⁸ Extrait de la Commission du 11 mai 2004 sur le rapport commun IGAS/IGF d'audit de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

cotation d'un conflit, seront présentés à un groupe interne pour analyse en vue d'une décision ;

- le passage à un système de déclaration d'intérêts par télé-déclaration sécurisée sur internet pour faciliter l'actualisation régulière des informations avant chaque séance, fondé sur un formulaire plus détaillé pour pouvoir identifier les conflits mineurs et majeurs ;
- la mise en place éventuelle d'un recrutement spécifique d'experts s'engageant pendant une période donnée à ne pas avoir de liens industriels, l'agence promettant, en contrepartie, de leur confier un volume de travail minimum.

[638] Un palier semble être ainsi franchi, en 2005, avec la précision des règles (liens majeurs et liens mineurs) par le biais de :

- un groupe référent sur l'indépendance de l'expertise créé pour analyser les situations complexes (avec la participation de la DRH et des conseils d'administration et scientifique) ;
- l'information donnée aux experts *via* un guide spécifique ;
- l'explicitation des enjeux, la pédagogie et la sensibilisation par la désignation de correspondants déontologie dans chaque direction ;
- la télé-déclaration des intérêts, rendue possible à cette occasion ;
- des règles d'incompatibilité introduites pour les présidents des commissions et des groupes de travail.

[639] Créé par décision du 7 octobre 2005 du directeur général auprès de celui-ci, **le groupe référent sur l'indépendance de l'expertise** est ainsi chargé :

- en cas de difficultés, de donner un avis sur la qualification du niveau de risque de conflits d'intérêts des experts et sur ses conséquences en termes de participation à une mission d'expertise eu égard à l'affaire qui en est l'objet ;
- de donner, à la demande du directeur général ou à son initiative, des avis sur des situations particulières, des recommandations et des propositions de caractère général sur les mesures susceptibles de prévenir des manquements à l'indépendance de l'expertise.

[640] Le groupe est composé de six membres nommés par décision du directeur général, dont trois membres du personnel de l'AFSSAPS, exerçant des fonctions à caractère juridique, déontologique ou scientifique, et trois personnalités scientifiques membres d'une de ses instances ou experts/rapporteurs nommés auprès d'elles²⁰⁹. Le groupe comprend en outre, au vu de l'objet de la consultation, le responsable de la direction de l'AFSSAPS intéressée ou son représentant et le président ou vice-président de l'instance concernée.

[641] S'agissant des personnels de l'AFSSAPS, les règles de déontologies applicables, édictées en 2004 et mises à jour en 2007, les obligeaient à produire une déclaration d'intérêt, même si, aux dires des responsables du moment, toutes n'étaient pas analysées. Lors de l'entretien annuel, les directeurs et les chefs de service étaient tenus de vérifier avec les agents si d'éventuels liens d'intérêt entraient en conflit avec leur domaine d'activité.

²⁰⁹ A cette date, le groupe référent est composé du président des CA et CS de l'AFSSAPS, d'un membre de la commission nationale de pharmacovigilance, du chef du service de coordination de l'information des vigilances, des risques et actions en santé publique de l'AFSSAPS, du chef du service des affaires juridiques et de la responsable de la cellule de veille déontologique.

1.2 ... mais la gestion des conflits d'intérêts se heurtait aux réticences des experts et des représentants de l'industrie pharmaceutique

- [642] D'après les propos recueillis par la mission au sein du service de déontologie de l'expertise, jusqu'à la crise du Mediator®, **les experts sont restés rétifs à assumer les conséquences de leurs liens d'intérêts en termes de participation aux travaux de l'agence.** Tout comme les représentants du SNIP, aujourd'hui LEEM²¹⁰, ils estimaient même qu'en créant la confusion entre lien d'intérêts, conflit d'intérêts et corruption, la publication des déclarations d'intérêts portait atteinte à leur vie privée. La cellule se contentait, à cette époque, d'alerter la direction générale en cas de conflit d'intérêts majeur identifié dans les déclarations d'intérêts, déclenchant un courrier adressé à l'expert.
- [643] Deux avis rendus par le groupe référent sur l'indépendance de l'expertise en 2006 et 2007 sont ainsi révélateurs de l'entrée en vigueur laborieuse de l'analyse des liens d'intérêts et leurs conséquences en termes de participation aux travaux de l'AFSSAPS²¹¹. Lors de l'évaluation de l'équilibre entre indépendance et expertise jugée rare, c'est cette dernière qui semblait le plus souvent l'emporter.
- [644] Dans le premier cas (10 janvier 2006), l'avis du groupe référent est demandé sur le projet de composition du groupe de travail chargé d'actualiser les recommandations de bonne pratique (RBP) sur la prise en charge d'une pathologie particulière pour laquelle **la responsable de l'organisation des groupes de travail souhaite intégrer deux membres, malgré des conflits d'intérêts avec le dossier, qui remettent en question leur participation à ce travail.** Le groupe référent conclut à une incompatibilité entre la fonction de président ou de membre du groupe de travail chargé des recommandations de bonne pratique sur la prise en charge de la pathologie en question et les activités déclarées par les deux personnes, en raison d'une situation objective de conflit d'intérêts élevé. En revanche, **dans la mesure où l'avis de ces experts présente un intérêt scientifique important pour la qualité de l'évaluation,** le groupe référent propose « *qu'ils puissent, soit être entendus ponctuellement par le groupe de travail en qualité d'expert extérieur, mentions de ces faits et des raisons de cette audition seront consignées au compte rendu de séance, soit participer au comité de relecture du projet de recommandations* ». Le groupe référent demande aussi que des experts de remplacement d'un niveau de compétence équivalent dans le domaine de la pathologie concernée, et libres d'intérêts professionnels ou personnels élevés avec les firmes concernées, soient plus largement recherchés. Il insiste sur la nécessaire neutralité du président du groupe de travail chargé d'élaborer ces recommandations.
- [645] Dans le second cas (2 mars 2007), le groupe référent est consulté sur les conséquences d'un conflit d'intérêts intervenant postérieurement à l'élaboration d'un rapport et antérieurement à la présentation du rapport en commission, dans le cadre du contrôle d'une publicité pour un médicament, destinée aux professionnels. La demande d'avis porte sur la possibilité d'utiliser le rapport de l'expert et si oui, dans quelles conditions. **L'avis conclut au retrait du rapport de l'expert de la procédure d'instruction du dossier et préconise la recherche d'un autre expert clinicien de la spécialité concernée,** en vue soit de réaliser un rapport, soit d'être entendu par la commission pour éclairer ses délibérations et répondre aux questions de la firme au cours de la phase contradictoire le cas échéant.
- [646] La modalité d'exclusion prononcée par le groupe référent, comme ici en 2007, ne mettait que partiellement en cause les pratiques en cours. Dans les faits, l'agence ne parvenait pas à imposer aux experts de quitter les instances lorsqu'il y avait conflit d'intérêts manifeste avec le sujet traité.

²¹⁰ LEEM ou Les entreprise du médicament : fédération patronale regroupant les entreprises pharmaceutiques.

²¹¹ Avis communiqués à la mission par le service de déontologie.

- [647] À titre d'exemple, à sa réunion du 26 septembre 2006, **la commission nationale de pharmacovigilance décide d'entendre, « à titre exceptionnel », un expert se trouvant en situation de conflit d'intérêts important par rapport au produit.** La raison invoquée est celle de l'intérêt scientifique et technique majeur de son expertise sous motif qu'« *il n'existait par ailleurs par d'expert de compétence équivalente et libre de tout intérêt important dans le domaine très ciblé* » du sujet en question²¹².
- [648] De même, lors de la réunion du 23 juin 2009 de la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP), alors que M. Xxxx est mentionné comme ne participant pas au vote relatif à l'examen des conditions de prescription et de délivrance, ainsi que du plan de gestion des risques d'un produit, « *en raison de sa qualité d'investigateur principal d'études concernant des médicaments concurrents du médicament évalué. Toutefois, c'est en raison de sa qualification comme médecin spécialisé dans la prise en charge de la douleur, que M. Xxxx a été choisi comme membre de la CNSP* ». **À ce titre, la CNSP souhaite à l'unanimité des membres présents qu'il puisse être entendu comme expert référent pour le sujet examiné,** sans participer aux délibérations et au vote. Au point suivant de la même réunion, trois autres experts sont exclus du vote en raison de leur qualité d'investigateur principal d'une étude concernant le médicament ou un médicament concurrent ou encore de coordonateur d'une étude le concernant. Ici encore, « *en raison de leur expertise sur le sujet examiné, la CNSP a souhaité à l'unanimité des membres présents les entendre comme experts, sans participer aux délibérations et au vote* ».
- [649] Ainsi et comme le rappelle un récent compte-rendu du conseil d'administration faisant le point sur l'application des règles déontologiques à l'AFSSAPS, « *il est ressorti clairement des bilans 2008-2009 du dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts qu'en dépit des efforts déployés et même si des progrès réels ont été accomplis en matière de gestion des conflits, l'application de certaines règles était encore imparfaite notamment dans les groupes de travail. Ainsi en était-il notamment de l'exigence pour un expert de sortir de la salle de réunion en cas de conflits importants sur un point de l'ordre du jour ou de l'obligation d'actualiser sa déclaration d'intérêts annuellement* »²¹³.

1.3 Le contexte post-médiator plaide en faveur d'une plus grande exigence déontologique

- [650] De l'avis même des responsables de l'ANSM, l'affaire Mediator® a déclenché en 2012 une « *grave perte de confiance* » dans le système de sécurité sanitaire de l'agence, en montrant les failles de l'expertise sanitaire en termes d'impartialité et d'indépendance²¹⁴.
- [651] Dans leur rapport de 2011, les rapporteurs de l'IGAS reconnaissent les progrès réalisés depuis 1993 en matière de d'indépendance des experts, sans que ces progrès puissent, selon eux, contrebalancer « *le poids des liens d'intérêt des experts contribuant aux travaux de l'AFSSAPS* ». Ils estiment que les liens d'intérêts financiers, ou d'autre nature, qui devraient être signalés à l'agence, ne le sont pas systématiquement, et demandent un signalement « *sans faille et sans exception* ». Ils demandent également d'élargir la conception des liens d'intérêt dans le temps et à tous les agents publics ayant à connaître des questions liées aux médicaments afin qu'ils soient tenus de déclarer de tels liens. Ils demandent, enfin, de **mettre fin la situation de conflit d'intérêts structurelle et culturelle de l'AFSSAPS, en raison de sa coopération institutionnelle avec l'industrie pharmaceutique** qui aboutit à une forme de coproduction des expertises et des décisions qui en découlent²¹⁵.

²¹² Commission nationale de la pharmacovigilance. Compte-rendu de la réunion du mardi 26 septembre 2006.

²¹³ Compte-rendu du conseil d'administration du 28 mars 2013.

²¹⁴ AFSSAPS, Compte-rendu du conseil d'administration du 28 mars 2012.

²¹⁵ « Enquête sur le Médiateur® », rapport IGAS, janvier 2011.

- [652] En 2011, sans attendre la publication des textes législatifs et réglementaires consécutifs à la crise, la direction générale de l'agence décide de²¹⁶ :
- renforcer la transparence des travaux d'expertise, notamment par l'enregistrement audiovisuel et la mise en ligne des séances et la publication du verbatim de la commission d'autorisation de mise sur le marché ;
 - publier les déclarations d'intérêts des membres de commissions et groupes de travail de façon trimestrielle et non plus annuelle ;
 - demander aux représentants de l'industrie pharmaceutique de ne plus participer à plusieurs instances de l'agence, dont le conseil d'administration, au sein duquel ils avaient été nommés par le ministre chargé de la santé en tant que personnes qualifiées dans les domaines de compétence de l'agence ;
 - introduire de nouveaux critères déontologiques, dans le cadre du processus de recrutement en cours de l'encadrement supérieur et intermédiaire, à prendre en considération au regard des postes et responsabilités qui leur sont liés²¹⁷ ;
 - mettre en place un comité de déontologie *ad hoc* chargé de l'évaluation des candidatures sur la base de ces règles ;
 - introduire une exigence de motivation du recours à l'expertise externe et des compétences des experts proposés à la nomination par les directions de l'agence.

1.4 Le nouveau cadre législatif introduit des règles déontologiques plus contraignantes assorties d'une obligation de transparence

1.4.1 La loi du 29 décembre 2011 exige la transparence des liens d'intérêt des membres des commissions et des agents des organismes sanitaires

- [653] L'article 1 de la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, modifiant l'article L. 1451-1 du code de la santé publique, dispose que :

« Le membres des commissions et conseils siégeant auprès des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, les membres des cabinets des ministres ainsi que les dirigeants, personnels de direction et d'encadrement, et les membres des instances collégiales, des commissions, des groupes de travail et conseils des autorités et organismes /.../ sont tenus, lors de leur prise de fonctions, d'établir une déclaration d'intérêts.

Cette déclaration est remise à l'autorité compétente.

Elle mentionne les liens d'intérêts de toute nature, directs ou par personne interposée, que le déclarant a, ou qu'il a eus pendant les cinq années précédant sa prise de fonctions, avec des entreprises, des établissements ou des organismes dont les activités, les techniques, et les produits entrent dans les champs de compétence de l'autorité sanitaire au sein de laquelle il exerce ses fonctions ou de l'organe consultatif dont il est membre ainsi qu'avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans les mêmes secteurs.

Elle est rendue publique. Elle est actualisée à l'initiative de l'intéressé. »

- [654] Les personnes mentionnées dans cet article ne peuvent prendre part aux travaux, aux délibérations et aux votes des instances qu'à condition d'avoir fourni une déclaration souscrite et actualisée.

²¹⁶ « Étapes clés de la politique de déontologie mise en place à l'ANSM depuis 2011 », note du service de déontologie de l'expertise du 27 janvier 2014.

²¹⁷ Ces règles ont été exposées devant le conseil d'administration en décembre 2011.

- [655] Elles ne peuvent participer aux travaux si elles ont un lien direct ou indirect à l'affaire examinée. Elles sont tenues au secret et à la discrétion professionnels dans les mêmes conditions que celles définies à l'article 26 de la loi n° 83-634 du 13 juillet 1983 portant droits et obligations des fonctionnaires.
- [656] **En exigeant la souscription, l'actualisation et la publicité des liens d'intérêts des membres des instances collégiales, des commissions, des groupes de travail et conseils des autorités et organismes sanitaires, la loi écarte *de facto* la participation des représentants de l'industrie, comme des experts « liés » à elle, aux instances consultatives.**
- [657] Les agents des autorités et organismes du champ de la loi, dont les missions ou la nature des fonctions le justifient²¹⁸, sont tenus d'établir la même déclaration lors de leur prise de fonctions.
- [658] Le décret d'application n°2012-745 du 9 mai 2012 restreint cependant le caractère public imposé par la loi :
- il prévoit que certaines mentions ne soient pas rendues publiques: « *Cette déclaration sera rendue publique sauf les mentions afférentes aux liens de parenté ou aux montants financiers déclarés* » ;
 - il limite l'accès effectif aux déclarations d'intérêts même pour leur partie publique en imposant à l'autorité responsable du site de prendre « *les mesures techniques nécessaires pour assurer /.../ leur protection contre l'indexation par des moteurs de recherche* ».
- [659] La souscription, l'actualisation et la publicité des liens d'intérêts écarte *de facto* les représentants de l'industrie, comme les experts « liés » à elle, des instances consultatives de l'agence.

1.4.2 La loi contraint les entreprises à rendre publics les avantages en espèce ou en nature consentis aux professionnels de santé

- [660] La loi n°93-121 du 27 janvier 1993 portant diverses mesures sociales prévoyait déjà un certain encadrement des pratiques visant à favoriser l'octroi d'avantages financiers ou en nature aux professionnels de santé. La loi n°2002-303 du 4 mars 2002 a étendu l'interdiction de percevoir des avantages à certains acteurs de la politique de la santé, les experts et collaborateurs occasionnels de l'AFSSAPS en faisant partie.
- [661] La loi n°2012-2011 introduit l'obligation de publier les avantages, en espèces ou en nature, consentis par les entreprises aux professionnels de santé, associations de professionnels de santé, associations de patients, fondations, établissements de santé, éditeurs de presse, de radio et de télévision, éditeurs de logiciels d'aide à la prescription et à la délivrance, personnes morales assurant ou participant à la formation initiale des professionnels de santé ou étudiants se destinant aux professions de santé, dès lors qu'ils dépassent un certain seuil. Il en est de même de toutes les conventions signées entre les deux parties concernées. Les instances ordinales compétentes sont associées à leur publication par l'intermédiaire de leur site internet.

²¹⁸ Ils sont mentionnés sur une liste établie par décret en Conseil d'Etat.

[662] À cet effet, le décret n°2013-414 du 21 mai 2013 relatif à la transparence des avantages accordés par les entreprises produisant ou commercialisant des produits à finalité sanitaire et cosmétique destinés à l'homme (appelé *Sunshine Act* en référence au *Physician Sunshine Act* adopté aux Etats-Unis en 2010 en vue de la transparence des liens d'intérêts des médecins américains) détermine les modalités de transparence et d'information du public sur les relations (avantages procurés ou conventions conclues) entre les entreprises produisant ou commercialisant les produits à finalité sanitaire et cosmétique destinés à l'homme et certains acteurs de la santé. Le texte détermine la nature des informations qui doivent être rendues publiques par les entreprises produisant ou commercialisant les produits relevant de la compétence de l'ANSM, via **un site internet public unique**. Ces informations sont mises, gratuitement et de façon accessible, à la disposition du public et actualisées de façon semestrielle. Les informations ainsi réunies en vertu du *Sunshine Act*, servent notamment à contrôler la véracité des déclarations d'intérêts des experts officiant dans les agences sanitaires, y compris à l'ANSM.

[663] Le texte fixe également le seuil au-delà duquel les avantages consentis aux professionnels par les entreprises sont rendus publics. Le mécanisme de mise à disposition du public est ainsi applicable à tous les avantages en nature ou en espèce d'une valeur supérieure ou égale à 10 €.

1.4.3 En écartant de son champ la publication des conventions commerciales, le décret n°2013-414 relatif à l'application de cette disposition exclurait « de puissants éléments d'influence »

[664] La loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 ayant étendu son application aux étudiants ainsi qu'aux associations représentant ces étudiants, les étudiants ne peuvent pas recevoir d'avantages en nature ou en espèces des entreprises sauf, à l'instar des professionnels de santé, dans le cadre de conventions ayant pour objet des activités de recherche ou d'évaluation scientifique, ou à l'occasion de manifestations de promotion ou à caractère exclusivement professionnel et scientifique.

[665] Une circulaire de la direction générale de la santé en date du 29 mai 2013 apporte des précisions juridiques à l'interprétation de ce décret. Elle exclut, notamment, du champ de l'obligation de la publication, « *les conventions conclues dans le cadre des relations commerciales (article L. 441-3 et 441-7 du code du commerce)*. *Sont ainsi écartées du dispositif de transparence les conventions qui ont pour objet l'achat de biens ou de services auprès des entreprises soumises au présent dispositif* ».

- [666] L'exclusion de ces contrats a provoqué les protestations du conseil national de l'ordre des médecins (CNOM)²¹⁹ et de l'association Formindep, majoritairement formée de professionnels de santé et notamment de médecins généralistes pour « *défendre une formation et une information médicale indépendantes* »²²⁰, les deux ayant déposé en juin et en juillet 2013 des recours en annulation devant le Conseil d'État à l'encontre du décret n°2013-414. Ainsi, pour le CNOM, dans sa rédaction actuelle, en ne rendant pas publiques les rémunérations versées aux professionnels de santé en contrepartie des travaux effectués pour le compte des entreprises, le décret permet au public de « *savoir le prix d'un billet d'avion offert à un praticien pour se rendre à un congrès mais pas les sommes qui lui sont versées en contrepartie de la présentation qu'il y fera* ». Il en serait de même, au nom du secret des affaires, des avantages perçus par les professionnels de santé au travers des associations subventionnées par les industriels dans la mesure où ils ne seront pas identifiables. Le CNOM s'interroge, enfin, « *sur le recul que constitue en matière de transparence, la suppression de la publication, sur le site unique, des programmes des réunions auxquels les professionnels de santé sont invités* »²²¹. Selon les termes employés Dans une tribune parue dans la rpresse le 2 mai 2014, I. Frachon et P. Le Coz qualifient les avantages écartés par ce décret de « *puissants éléments d'influence* »²²².
- [667] La circulaire prévoit également, pour les conventions conclues et avantages alloués ou versés au cours du premier semestre civil, soit du 1^{er} janvier de l'année N au 30 juin de l'année N, la date de publication au plus tard le 1^{er} octobre de l'année N. Pour les conventions conclues et avantages alloués ou versés au cours du second semestre civil, soit du 1^{er} juillet de l'année N au 31 décembre de l'année N, une publication devant intervenir au plus tard le 1^{er} avril de l'année N+1.
- [668] Sans totalement répondre aux questions déjà soulevées autour des conventions commerciales, le nouveau projet de décret modificatif en cours de préparation par la direction générale de la santé semble poser une nouvelle question avec le délai, jugé injustifié par le Formindep, accordé aux firmes pour une publication sur le site unique des données 2012 avant le 1^{er} octobre 2015²²³. La DGS estime, de son côté, que les informations actuellement publiées sur les sites des ordres et des entreprises le resteront sur les sites internet des entreprises jusqu'à la mise en ligne du site unique public au plus tard le 1^{er} août 2015. La circulaire de la DGS précise, en effet, que :
- à défaut de site internet public, la publication continuera à se faire sur le site des conseils nationaux des ordres des professions de santé concernant les personnes mentionnées à l'article L. 1453-1 du code de la santé publique et d'autre part,
 - sur le site internet de l'entreprise ou sur un site commun à deux ou plusieurs entreprises partagé à cet effet, ou encore sur le site du syndicat professionnel auquel l'entreprise a adhéré.
- [669] Il n'y aurait donc, selon elle, aucune perte d'informations même si transitoirement et pour libérer les ordres professionnels de leur obligation de maintenir leurs sites ouverts, seuls les sites des entreprises seront le support de ces informations²²⁴.

²¹⁹ Conseil national de l'ordre des médecins.

²²⁰ Le collectif Formindep « pour une formation médicale indépendante au service des seuls professionnels de santé et des patients » a été lancé en mars 2004 pour soutenir l'appel lancé aux Conseils nationaux de formation médicale continue de déclarer leurs conflits d'intérêts. (Appel du Formindep). Il regroupe des professionnels de santé et des patients « *soucieux de favoriser une formation professionnelle indépendante, dégagée de toute influence d'organismes pouvant avoir d'autres finalités que l'intérêt seul des patients* ». Source : site internet de Formindep.

²²¹ Courrier du CNOM en réponse aux questions de la mission IGAS, en date du 25 juin 2014.

²²² Tribune signée par I. Frachon et P. Le Coz parue *Le Monde* du 2 mai 2014.

²²³ Lettre adressée par Formindep le 12 mars 2014 à la DGS en réponse à la demande de celle-ci concernant le projet de décret modificatif

²²⁴ Réponse de la DGS à Formindep, en cours de validation.

[670] La base de données publique et unique « Transparence-Santé »²²⁵, sur les liens d'intérêts entre entreprises et professionnels de santé, a été lancée par le ministère de la Santé le 26 juin 2014. Les informations contenues sur cette base de données sont issues de déclarations réalisées par les entreprises qui sont responsables de l'exactitude des contenus publiés. Elles sont mises à jour sur le site deux fois par an et y restent accessibles pendant cinq ans. Dans sa conférence de presse sur la mise en ligne du site, la ministre des affaires sociales et de la santé estime que « *le dispositif proposé va aussi loin que la loi le permet* ». Sont, pour le moment, disponibles les déclarations de liens d'intérêts effectuées entre le premier semestre 2012 et le premier semestre 2013. Les liens d'intérêts du 2^e semestre 2013 devraient être mis en ligne dès le mois d'août. Sur le site, les recherches peuvent s'effectuer sur la période comprise entre le premier semestre 2012 et le premier semestre 2014, mais les données semblent se limiter au 2^e trimestre 2013.

1.4.4 La loi prévoit une charte de l'expertise sanitaire visant à renforcer l'indépendance des experts

1.4.4.1 La charte d'expertise sanitaire précise les principes auxquels l'indépendance de l'expertise sanitaire doit répondre, elle définit les règles applicables à l'indépendance de l'expertise ponctuelle

[671] L'article L. 1452-1 du code de la santé publique précise les principes sur lesquels l'indépendance de l'expertise repose : « *l'expertise sanitaire répond aux principes d'impartialité, de transparence, de pluralité et du contradictoire* ». L'article L. 1452-2 dispose qu'**une charte de l'expertise sanitaire, approuvée par décret en Conseil d'État, s'applique aux expertises réalisées dans les domaines de la santé et de la sécurité sanitaire** à la demande du ministre chargé de la santé ou à la demande des autorités et des organismes du champ de l'article L. 1451-1. Cette charte doit préciser les modalités de choix des experts, le processus d'expertise et ses rapports avec le pouvoir de décision, la notion de lien d'intérêts, les cas de conflits d'intérêts, les modalités de gestion d'éventuels conflits et les cas exceptionnels dans lesquels il peut être tenu compte des travaux réalisés par des experts présentant un conflit d'intérêts.

[672] L'article L. 1452-3 exige **des personnes apportant une expertise ponctuelle** dans le domaine de la santé et de la sécurité sanitaire au ministre, aux commissions siégeant auprès du ministre, aux instances collégiales des autorités et des organismes du champ, **sans en être membres**, de déposer préalablement une déclaration d'intérêts. Le modèle et le contenu de la déclaration, les conditions de sa publicité, de son dépôt, actualisation et conservation étant fixées par décret au conseil d'Etat.

[673] Le décret n°2013-413 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique, apporte une définition précise de l'expertise : « *L'expertise s'entend, de façon générale, selon les termes de la norme AFNOR NF X 50-110, comme un ensemble d'activités ayant pour objet de fournir à un commanditaire, en réponse à la question posée, une interprétation, un avis ou une recommandation aussi objectivement fondés que possible, élaborés à partir des connaissances disponibles et de démonstrations, d'un jugement professionnel. Cette définition s'applique également, comme le précise la norme, lorsque l'organisme d'expertise et le commanditaire font partie de la même organisation et lorsque l'organisme d'expertise se saisit lui-même d'une question et émet de son propre chef une interprétation, un avis ou une recommandation* ».

²²⁵ www.transparecne.sante.gouv.fr

[674] Les activités d'expertise sanitaire soumises à la charte de l'expertise sanitaire sont celles qui ont pour objet d'éclairer le décideur et d'étayer sa prise de décision en santé et en sécurité sanitaire en fournissant une interprétation, un avis ou une recommandation aussi objectivement fondés que possible, élaborés à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de démonstrations argumentées sur des critères explicites, accompagnées d'un jugement professionnel fondé sur l'expérience des experts.

1.4.4.2 Pour certaines associations de professionnels, le décret n°2013-413 portant approbation de la charte introduit, au contraire, de nouvelles dispositions porteuses de risques

[675] Le décret n°2013-413 du 21 mai 2013 approuvant la charte de l'expertise sanitaire, distingue l'activité de l'expertise « *des activités qui visent à produire des connaissances nouvelles, que ce soit à partir du recueil de données nouvelles ou de l'analyse secondaire de données existantes : ces activités, qui ne relèvent pas de la présente charte, doivent par ailleurs elles-mêmes respecter les principes déontologiques et la réglementation qui s'appliquent aux activités scientifiques ou statistiques* », comme les expertises scientifiques réalisées pour contribuer à la sélection de projets d'étude ou de recherche et des expertises médicales portant sur des cas individuels qui ne sont pas destinés à éclairer une décision sanitaire.

[676] Le décret ouvre la voie à la prise en compte, dans la décision, et « *si l'objet de l'expertise le justifie* », des points de vue des « parties prenantes » (ou parties intéressées), « *c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences* ».

[677] L'organisme chargé de la réalisation de l'expertise sanitaire veille, pour ce qui le concerne, à la réalisation des expertises dans le respect de la charte. L'organisme décrit, fait connaître et fait respecter les règles applicables en matière de prévention et de gestion des conflits d'intérêts, notamment au moyen d'un guide d'analyse des intérêts déclarés. Il analyse les liens déclarés par l'expert et évalue les risques de conflits d'intérêts. L'identification d'un conflit d'intérêts au regard d'une expertise donnée le conduit à exclure la participation de cet expert, sauf cas exceptionnel décrit dans la section IV du décret.

Extrait du décret n°2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique

IV. — Cas exceptionnels dans lesquels il peut être tenu compte des travaux réalisés par des experts présentant un conflit d'intérêts

A titre exceptionnel, un expert ou plusieurs experts en situation de conflit d'intérêts peuvent apporter leur expertise :

— si cette expertise présente un intérêt scientifique ou technique indispensable ; et

— si l'organisme chargé de la réalisation de l'expertise n'a pas pu trouver d'expert de compétence équivalente dans le domaine concerné et qui n'ait pas de conflit d'intérêts.

Dans ces circonstances exceptionnelles et motivées, cet expert ou ces experts peuvent apporter leur expertise selon des modalités arrêtées par l'organisme chargé de la réalisation de l'expertise et portées à la connaissance du commanditaire.

Cet expert ou ces experts peuvent, par exemple, être auditionnés par l'organisme chargé de la réalisation de l'expertise ou par un groupe de travail qu'il met en place à cette fin, ou apporter une contribution écrite. Ils ne peuvent toutefois en aucun cas participer à la rédaction des conclusions ou des recommandations de l'expertise.

Les motivations et les modalités de ces contributions éventuelles sont décrites explicitement en annexe de l'avis, de la recommandation ou du rapport produit par l'expertise.

- [678] L'association Formindep a déposé le 22 juillet 2013 une requête en annulation devant le Conseil d'État à l'encontre du décret n°2013-413²²⁶. L'argument au fond est celui de l'incompatibilité du décret avec les dispositions des articles L. 1452-1 et L. 1452-2 du code de la santé publique. Le motif principal est celui de l'illégalité de la notion de lien d'intérêt telle que définie dans la charte. Le glissement sémantique concerne, selon l'association, dans l'établissement de la notion de lien d'intérêt « *par référence à l'objet de l'expertise qui doit être confié à l'expert* », alors que « *le lien d'intérêt s'entend classiquement de tous liens objectifs existants ou ayant existé entre l'expert et une entreprise intéressée par le résultat de l'expertise, sans que ce lien préexistant soit nécessairement en rapport avec l'objet de l'expertise qu'il est envisagé de confier à l'expert.* » Par conséquent, la définition du conflit d'intérêt proposé par le décret par référence à une « *relation avec l'objet de l'expertise confiée* » procéderait, pour Formindep, d'une « *subjectivisation délibérée de la notion de conflit d'intérêt* », toujours non compatible avec la loi.
- [679] Tout en reconnaissant « *la faculté de recourir à titre exceptionnel à des experts présentant un conflit d'intérêt est certes prévue par la loi* »²²⁷, l'association estime, en outre, que les dispositions dérogatoires prévues par le décret vont « *très au-delà de la simple faculté exceptionnelle et dérogatoire* » prévue par la loi.

1.4.5 Pour se conformer au nouveau cadre législatif, l'ANSM donne désormais la primauté à l'expertise interne

- [680] Pour se conformer au nouveau cadre législatif établi par la loi n° 2012-2011, l'ANSM déclare donner désormais la primauté au recours à l'expertise interne et organise le recours à l'expertise externe selon des modalités ainsi redéfinies à son rapport d'activité 2012 :
- « *pour recueillir des avis complémentaires,*
 - *au titre de l'interface avec les réseaux de terrain (comités techniques) ou les parties prenantes patients, professionnels, industriels (comités d'interface),*
 - *dans le cadre de commissions consultatives pour recueillir l'avis de différents acteurs sur des dossiers présentant des enjeux importants en termes de santé publique et notamment de sécurité sanitaire.* »
- [681] Avant la réorganisation intervenue en 2012, l'agence comptait plus de 100 commissions faisant appel à près de 2000 experts externes. La création des commissions de l'agence ne relève plus à l'avenir du code de la santé publique, mais des décisions du directeur général, soumises à l'approbation du conseil d'administration de l'agence.
- [682] Quatre commissions sont ainsi créées, après avis du conseil scientifique (rendu le 4 juillet 2012) et du conseil d'administration (26 octobre 2012) qui sont saisies chaque fois que l'instruction d'un dossier nécessite un avis collégial complémentaire à une évaluation interne sur une question spécifique liée au rapport bénéfice/risque des produits de santé :
- commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé (ATU, RTU, certaines AMM, certains plans de GDR des médicaments) ;
 - commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé (réévaluation bénéfice/risque, renouvellement AMM, mise à jour plans, certains DM) ;
 - commission des stupéfiants et psychotropes (pharmacodépendance) ;
 - commission de prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé (tout sujet intéressant la santé publique).

²²⁶ La requête est consultable sur le site internet du collectif.

²²⁷ IV de l'article L.1452-2 du code de la santé publique : « *.../ les cas exceptionnels dans lesquels il peut être tenu compte des travaux réalisés par des experts présentant un conflit d'intérêts* ».

- [683] Ces commissions, composées de 14 à 16 membres, réunissent des utilisateurs de produits de santé (médecins généralistes, pharmaciens, représentants d'associations de patients), des experts spécialisés dans le bénéfice et des experts spécialisés dans le risque des produits de santé. Les débats sont enregistrés et rendus publics.
- [684] Des groupes de travail d'expertise (33 au total), composés d'une vingtaine membres à chaque fois, sont créés pour une période de trois ans renouvelable une fois, lorsque le regard de spécialistes sur des questions précises devient nécessaire, notamment :
- quand l'évaluation d'un produit présente des incertitudes qui rendent nécessaire une expertise contradictoire à l'expertise interne ;
 - lorsqu'une problématique nécessite d'être étudiée plus avant, des comités scientifiques temporaires pourront être constitués pour rendre un rapport sur le sujet pour lequel ils auraient été saisis ;
 - pour recourir à une expertise ponctuelle extrêmement spécialisée, même quand des liens d'intérêt existent, mais ces experts ne participeront pas à l'arbitrage final.
- [685] Par ailleurs, des comités scientifiques spécialisés temporaires *ad hoc*, cinq en 2013, ont été réunies pour des questions particulières.
- [686] Cinq comités de la pharmacopée ont été créés le 14 août 2013 qui « *nécessitent d'intégrer des représentants de l'industrie pour la rédaction des monographies* » : il s'agit des « produits biologiques et thérapies innovantes », « homéopathie », « plantes médicinales et huiles essentielles », « préparations pharmaceutiques/pharmacotechnie »²²⁸.
- [687] Trois (six prévus à l'origine) comités d'interface avec les parties prenantes assurent l'échange d'informations réciproques dans le but d'augmenter la sécurité sanitaire. Ils se réunissent trois fois par an et des groupes de travail leur sont rattachés : un comité d'interface avec les associations de patients et d'usagers, un comité d'interface avec les représentants des professionnels de santé, trois comités d'interface avec les représentants des industries des produits de santé ou à finalité cosmétique (médicaments, dispositifs médicaux et dispositifs de diagnostic *in vitro*, produits cosmétiques), un comité de la pharmacopée.
- [688] Dans les faits, l'agence continue donc de faire appel à des expertises externes pour l'évaluation de dossiers ou de parties de dossiers de demandes d'autorisation de mise sur le marché²²⁹.

²²⁸ Pré-rapport d'activité 2013 de l'agence.

²²⁹ Voir à ce sujet l'annexe II au présent rapport sur la mise sur le marché des produits de santé.

1.4.6 La question de l'équilibre entre compétence et indépendance des experts trouve une première réponse dans les critères d'incompatibilité à prendre en considération

[689] La version récemment validée de la procédure qualité Q04P - Prévention et gestion des conflits d'intérêts des membres nommés auprès des instances consultatives de l'Agence - propose une définition du conflit d'intérêts comme suit : « *constitue un conflit d'intérêts toute situation d'interférence entre un intérêt public et des intérêts publics ou privés qui est de nature à influencer ou à paraître influencer l'exercice indépendant, impartial et objectif d'une fonction. Plus précisément, un conflit d'intérêts naît d'une situation dans laquelle les liens d'intérêts d'un membre d'une instance collégiale ou consultative ou d'un expert ponctuel sont susceptibles, par leur nature ou leur intensité, de mettre en cause son impartialité ou son indépendance dans l'exercice de sa mission au regard du dossier à traiter* ». Les principaux critères d'incompatibilité énoncés sont ceux liés à une activité dans le secteur privé. L'analyse des conflits porte sur les éléments liés à la situation de l'expert, à ses activités ou à son indépendance par rapport au dossier à évaluer.

[690] Un tableau, élaboré en août 2012 et mis en ligne sur le site internet de l'agence, détermine les champs d'incompatibilités générales à prendre en considération lors de la sélection des experts et qui s'appliquent pendant la durée de leurs mandats (voir pièce jointe n°1). Il définit le champ des activités incompatibles avec la fonction de membres des instances de l'ANSM. Les candidats doivent s'engager à se défaire, s'ils sont retenus, des intérêts concernés et à ne pas en contracter de nouveaux pendant la durée de leur mandat, suivant des modalités adaptées à chaque situation²³⁰. Il s'agit :

- **de percevoir des rémunérations personnelles de la part des entreprises, des établissements ou des organismes dont les activités, les techniques, les produits entrent dans le champ de compétence de l'ANSM, ainsi qu'avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans ces mêmes secteurs** : plus précisément des participations financières directes supérieures à 5000 € ou 5 % du capital dans une entreprise du secteur des produits de santé et cosmétiques ou organismes de conseil ; une participation personnelle, rémunérée ou non à une instance décisionnelle d'une entreprise du secteur ; une activité personnelle de consultant, de conseil ou d'expertise, rémunérée ou non, pour le compte d'une entreprise du secteur ;
- **de réaliser des travaux scientifiques et études rémunérées ou non pour le compte d'une entreprise du secteur** : l'exercice de la responsabilité d'investigateur principal d'essais cliniques industriels, c'est-à-dire non-académiques et impliquant des produits de santé ;
- **de rédiger des articles rémunérés** ou non pour le compte d'une entreprise du secteur ;
- **d'effectuer des interventions rémunérées** dans des colloques ou formations organisés ou soutenus financièrement par des entreprises ou organismes privés
- **d'avoir une responsabilité** dans une structure financée par un organisme à but lucratif (subventions, contrats pour études ou recherches...) ²³¹.

²³⁰ Une note du directeur général de l'agence à l'attention des directeurs, en date du 12 mai 2011 rappelle déjà que « *la nomination des experts européens et des représentants français [dans le cadre des travaux d'expertise européens] doit répondre à la même rigueur que la nomination des experts auprès des instances* » de l'agence.

²³¹ Voir les pièces jointes n°2 et 3, ainsi que « Note de présentation de la mise en place d'un contrôle interne sur l'application des règles déontologiques – Bilan 2013 », séance du 26 juin 2014 du conseil d'administration.

- [691] En revanche, certains intérêts actuels peuvent être conservés par les experts ou contractés pendant la durée de leur mandat. Il s'agit, notamment, de participations financières directes inférieures à 5000 € ou 5 % du capital dans une entreprise du secteur ; de la fonction d'investigateur principal d'essais cliniques ou d'expérimentateur principal d'essais précliniques académiques, rémunérés ou non ; d'investigateur non principal d'essais cliniques ou expérimentateur d'essais précliniques institutionnels ou industriels rémunérés ou non, ...²³².
- [692] S'agissant de liens familiaux, leur existence, dans une entreprise du secteur des produits de santé et cosmétiques ou organismes de conseil, est susceptible de créer des situations de conflits d'intérêts « *qui seront gérés au cas par cas* »²³³.
- [693] L'avis parlementaire de novembre 2012 fait apparaître de nombreuses interrogations formulées par les parties prenantes de l'agence, quant aux exigences déontologiques imposées à l'ANSM. Les représentants du LEEM, du CISS²³⁴ et des deux ordres interrogés estiment ainsi que dans certains domaines innovants où les experts sont peu nombreux, ces derniers auraient nécessairement travaillé pour les entreprises pharmaceutiques. De ce fait, l'ANSM se priverait d'avantage compétitif, par comparaison à d'autres agences européennes, en recourant à des experts moins qualifiés. Ils proposent « *d'opter plutôt pour un système de transparence totale* » permettant d'être informés de l'ensemble des liens d'intérêt qui ne constituent pas forcément des conflits d'intérêts²³⁵.
- [694] La démarche engagée par l'ANSM ne semble pas contradictoire avec cette position. Elle s'appuie, d'ailleurs, sur la doctrine promue par la direction générale de la santé pour l'ensemble des agences sanitaires faisant appel à l'expertise. Dans une Q/R sur la base de données publique « transparence-santé », la DGS rappelle que « *cette démarche vers plus de transparence n'est en aucun cas un signe de défiance vis-à-vis des acteurs de la santé. En effet, un lien d'intérêt n'est pas nécessairement constitutif d'un conflit d'intérêts. Pour développer leurs produits, les entreprises nouent des relations avec des experts, des journalistes et des acteurs publics. Il faut bien entendu conserver et développer cette complémentarité qui fait avancer la science et le progrès thérapeutique. Mais il faut que ces liens soient connus et accessibles de tous* ».
- [695] Par ailleurs, le « Diagramme d'aide à l'analyse des liens d'intérêts de l'ANSM : membres des instances consultatives et experts extérieurs » opère une distinction dans l'analyse et la gestion des liens d'intérêts quant à leurs conséquences en termes de participation aux instances, selon qu'il s'agisse d'experts membres des instances consultatives ou d'experts « extérieurs » :
- **pour les activités de consultant, de conseil ou d'expertise pour l'entreprise ou l'établissement fabricant ou commercialisant le produit E**, un lien en cours déclenche une incompatibilité pour être membre de l'instance consultative. En revanche, les mêmes activités en cours conduisent à l'exclusion de la participation d'un expert extérieur de l'examen de tous les dossiers déposés par l'entreprise concernée ;
 - **pour la rédaction d'articles pour le compte d'une entreprise fabricant ou commercialisant le produit E**, un lien en cours déclenche une incompatibilité pour être membre de l'instance consultative. En revanche, la même activité en cours conduit à l'exclusion de la participation d'un expert extérieur de l'examen de tous les dossiers déposés par l'entreprise concernée ;
 - **pour des interventions dans les congrès, conférences ou formations (rémunérées et/ou prises en charge) organisés ou soutenus financièrement par l'entreprise fabricant ou**

²³² Pour la liste complète, voir la pièce jointe n°1.

²³³ La gestion des liens familiaux trouve des formulations plus précises dans les documents ultérieurs produits par l'agence.

²³⁴ Le CISS, Collectif inter-associatif sur la santé, regroupe 40 associations intervenant dans le champ de la santé à partir des approches complémentaires de personnes malades et handicapées, de personnes âgées et retraitées, de consommateurs et de familles.

²³⁵ L'avis présenté au nom de la commission des affaires sociales sur le projet de loi de finances pour 2013 – Tome II Santé, par Mme Bernadette Laclais.

commercialisant le produit E, un lien en cours et rémunéré déclenche une incompatibilité pour être membre de l'instance consultative. En revanche, la même activité en cours conduit à l'exclusion de la participation d'un expert extérieur de l'examen de tous les dossiers déposés par l'entreprise concernée²³⁶.

[696] **Ainsi, la distinction entre lien et conflit d'intérêts dans l'application des incompatibilités, offre aux experts la possibilité de renoncer à certains liens incompatibles avec leurs fonctions de membres d'instances à l'agence, et ouvre la voie à une politique à la fois exigeante et proportionnée d'appréciation des liens et de prévention des conflits d'intérêts.** La souplesse introduite par l'analyse des liens selon la position de membre d'instance ou d'expert ponctuel et en fonction de l'objet de l'expertise confiée, demeure conforme à lettre du décret n°2013-413. **Cette souplesse serait porteuse de risque :**

- si elle n'était pas encadrée par une analyse rigoureuse des déclarations d'intérêts produites par les experts ;
- si la souplesse introduite par la position des experts ne restait pas limitée aux seuls experts ponctuels et venait s'étendre aux membres des instances ;
- si elle n'était pas accompagnée d'une gestion « *sans faille et sans exception* » de leurs conséquences quant à la participation aux travaux des instances.

2 RATTACHE AU DIRECTEUR GENERAL, LE SERVICE DE DEONTOLOGIE DE L'EXPERTISE SE VOIT CONFIER UN CHAMP ELARGI DE MISSIONS

2.1 Un service de déontologie de l'expertise aux missions élargies

[697] Le service de déontologie de l'expertise a été créé par la « Décision DG n°2012-51 du 12 avril 2012 portant modification de l'organisation générale de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ». Il comprend 3 ETP (deux agents de catégorie 1, chef du service et son adjointe, un agent de catégorie 3, assistante du service). La chef du service et son adjointe ont une ancienneté de plus de dix ans dans l'agence et détiennent, de ce fait, la mémoire historique de l'agence et de la mise en place des règles déontologiques en son sein.

[698] La Décision DG n°2012-51 définit les missions du service de déontologie de l'expertise comme suit :

- « *contribuer au fonctionnement des processus d'évaluation en exerçant une mission de conseil et d'expertise juridique tant auprès de la direction générale qu'auprès des services concernés afin d'assurer le respect des dispositions législatives et réglementaires entourant le fonctionnement des instances consultatives de l'agence (MI-A)*²³⁷ ;
- *à cette fin, le service élabore des outils de prévention et de traitement des conflits d'intérêts et la marche à suivre pour régler les problèmes qu'ils peuvent susciter (MI-B) ;*
- *mener des actions d'information et de formation en matière de déontologie auprès du personnel et des experts externes (M2) ;*
- *apporter son expertise au service des affaires juridiques et européennes pour l'élaboration de l'ensemble des textes relatifs à la déontologie et veiller à leur intégration dans l'organisation et le fonctionnement du processus d'expertise. Il traite, en lien avec ce service, les affaires contentieuses portant sur des questions de déontologie et d'impartialité du processus d'expertise au sein de l'agence (M3) ;*

²³⁶ Voir pièce jointe n°2 : Diagrammes d'aide à l'analyse des liens d'intérêts de l'ANSM : membres des instances consultatives et experts extérieurs.

²³⁷ C'est la mission IGAS qui propose cette numérotation des missions du service de déontologie.

- effectuer des contrôles du contenu des déclarations d'intérêts, tant du personnel de l'agence que des experts externes, notamment en termes de cohérence au regard des informations publiques disponibles (M4) ;
- réaliser un programme d'audit des différentes procédures mises en place au sein de l'agence pour assurer le respect des règles déontologiques en matière d'expertise interne et externe, dont le bilan est présenté annuellement au comité de déontologie avant d'être soumis au conseil d'administration (M5) ;
- animer les travaux et assurer le secrétariat du comité de déontologie (M6) ».

[699] Le conseil d'administration de l'agence, dans sa première séance d'installation en date du 26 octobre 2012, définit les activités du service dans un plan d'action en trois phases :

- une phase d'élaboration et de mise à disposition **pour fin 2012** d'un ensemble d'outils et de procédures destinés à l'application des règles déontologiques, tant auprès du personnel que des experts externes ;
- une phase de mise en place, d'appui et de conseils dans l'appropriation de ces différents instruments, notamment par le personnel et les membres des instances consultatives placées auprès de l'ANSM, **durant le premier semestre 2013** ;
- un contrôle interne s'appuyant sur un programme d'audit des différentes procédures de mise en place de ces dispositions sera mis en œuvre par le Service de déontologie de l'expertise à **partir du deuxième semestre 2013**.

2.2 Les règles de gestion des liens d'intérêt sont définies par le service, documentées et communiquées en interne comme en externe

[700] Le Service de déontologie de l'expertise doit apporter conseil et expertise juridique, afin « d'assurer le respect des dispositions législatives et réglementaires entourant le fonctionnement des instances consultatives de l'agence ». À cette fin, il doit élaborer des outils de prévention et de traitement des conflits d'intérêts et la marche à suivre pour régler les problèmes qu'ils peuvent susciter.

2.2.1 Le conseil et l'expertise juridique auprès de la direction générale sont assurés (M1-A)

[701] La nomination d'un expert dans une commission ou groupe de travail requiert la signature du directeur général, suite à un avis donné par le service de déontologie. Elle est subordonnée à la production :

- d'une déclaration d'intérêts datant de moins d'un an et à jour ;
- d'un engagement à se défaire des éventuels liens d'intérêts incompatibles, et à ne pas en contracter de nouveaux liens pendant la durée de son mandat²³⁸.

[702] Avant toute décision de nomination des membres des instances, le service de déontologie produit à destination du directeur général, une analyse des risques, à partir de l'examen de la déclaration d'intérêts et de l'engagement d'indépendance (observations d'une quinzaine de lignes portées systématiquement sur le dossier).

²³⁸ Fiche « Dispositif de prévention et de gestion des conflits » de février 2013.

2.2.2 L'exclusion du service de l'analyse des liens d'intérêts des experts ponctuels est porteuse de risque déontologique

- [703] La désignation d'experts ponctuels s'effectue à la signature d'une lettre de mission par la direction produits ou métier, sans avis préalable de la direction de la stratégie²³⁹ et sans passage obligé par le service de déontologie.
- [704] La décision de recours à l'expertise ponctuelle est prise par le directeur produits ou métier chargé d'analyser les liens d'intérêts. **L'absence de double-regard dans l'analyse a priori des liens d'intérêt des experts ponctuels pourrait constituer une zone de risque déontologique**, dans la mesure où, comme le stipule le règlement intérieur de la Commission initiale d'évaluation des bénéfices et risques des produits de santé, « *pour des raisons exceptionnelles, détaillées et motivées dans le compte rendu, lorsque la consultation d'un expert présente un intérêt scientifique ou technique majeur pour la qualité de l'évaluation et qu'il n'y a pas d'expert de compétence équivalente dans le domaine et libre de tout intérêt avec le dossier en cause, avec l'accord ou à la demande du secrétariat ou du président de la commission, un expert en situation de conflit d'intérêts peut, au cours des discussions préalables, donner son avis, être entendu par la commission et répondre aux questions sur le dossier en cause ; il se retire de la séance au moment des débats et de l'adoption de l'avis* »²⁴⁰.

2.2.3 La mission de conseil et d'expertise auprès des directions de l'agence se traduit par la production d'outils et par la réponse à des appels d'assistance et de conseil auprès des secrétariats des instances consultatives (M1-A)

- [705] Le secrétariat du conseil d'administration, du conseil scientifique, de la commission initiale d'évaluation initiale entre les bénéfices et les risques, de la commission de suivi, de la commission stupéfiants et psychotropes, de la commission de la prévention des risques de certains produits... est assuré par la direction de la stratégie, le secrétariat des autres commissions ainsi que des groupes de travail est assuré, selon l'objet des instances, par les directions métier ou produits.
- [706] S'agissant du respect des règles déontologiques et de la procédure spécifique s'appliquant aux déclarations publiques d'intérêts, le règlement intérieur des commissions rappelle la responsabilité conjointe du secrétariat de l'instance et de son président : « *Le secrétariat et le président de la commission ont pour mission de veiller au respect de ces règles* ». Il rappelle également la responsabilité des membres de l'instance consistant à déclarer spontanément leur lien d'intérêt : « *il est de la responsabilité des membres de déclarer spontanément à tout moment tout conflit d'intérêts les concernant* »²⁴¹.
- [707] La mission de conseil et d'expertise du service de déontologie auprès des directions de l'agence se traduit par la production d'outils et par la réponse à des appels d'assistance et de conseil auprès des personnes chargées du secrétariat des instances consultatives. D'après les responsables du service, la déontologie est encore vécue au sein de l'agence comme une contrainte administrative et ce, malgré les simplifications apportées par les règles d'incompatibilités et la souplesse introduite par la possibilité d'entendre un expert présentant des liens d'intérêts. Ainsi, la gestion des liens d'intérêts serait souvent confiée par les directions en charge des instances à une assistante de catégorie 3, alors qu'elle gagnerait à être confiée à un évaluateur connaissant les produits de santé et l'environnement industriel et académique.

²³⁹ Pourtant, la gestion du recours ponctuel à l'expertise externe fait partie des activités rattachée au processus Q03 sous la responsabilité de la Direction de la Stratégie.

²⁴⁰ « Règlement intérieur de la commission initiale d'évaluation du bénéfice/risque », septembre 2013.

²⁴¹ Règlement intérieur de la commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de septembre 2013.

2.2.4 Les outils de prévention et de traitement des conflits d'intérêts comme la marche à suivre pour régler les problèmes qu'ils peuvent susciter sont élaborés (M1-B)

2.2.4.1 Pour les experts

[708] Afin de mener à bien les deux axes définis dans la mission M1, le service doit élaborer des outils de prévention et de traitement des conflits d'intérêts, ainsi que la marche à suivre pour régler les problèmes qu'ils peuvent susciter. Le document ANSM datant d'août 2012 précise, ainsi, le champ des incompatibilités générales s'appliquant aux membres des instances collégiales de l'agence (arbre de décision), décomposé en deux parties :

- intérêts desquels les experts doivent se défaire et qu'ils s'engagent à ne pas contracter pendant la durée de leur mandat ;
- intérêts actuels que les experts peuvent conserver ou contracter pendant la durée de leur mandat (sous réserve de la gestion des conflits d'intérêts et de restrictions de participation aux travaux de l'agence en cas de conflits d'intérêts spécifiques identifiés).

[709] La fiche « Dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts de février 2013 » édicte les règles de fonctionnement des instances consultatives. Dans ce document, les critères objectifs nécessaires à l'analyse des liens d'intérêt sont rappelés :

- le caractère actuel ou passé des engagements contractés et leur durée ;
- le niveau d'implication de l'expert au sein de l'entreprise concernée par la procédure (ex. des prestations régulières vs. des activités ponctuelles) ;
- le niveau d'implication de l'expert et la nature des travaux effectués en relation avec le dossier spécifique soumis à évaluation (ex. investigateur principal vs. co-investigateur).

[710] Le produit concurrent à celui examiné est pris en compte dans l'analyse des liens d'intérêts lorsque le marché concurrentiel est étroit (inférieur ou égal à trois produits).

[711] La fiche mentionne que les membres des instances signent un « engagement d'indépendance » au moment de leur nomination. Elle énumère les principales incompatibilités pendant la durée du mandat. La marche à suivre, en six étapes, y est précisée comme suit :

1. avant chaque réunion, le secrétariat vérifie à partir de l'ordre du jour et du rapport de déclarations d'intérêts extrait de la base de données FIDES, les éventuels conflits d'intérêts avec le(s) dossier(s) à évaluer ;
2. en début de séance (ou pour chaque dossier), le secrétariat en collaboration avec le président ou le secrétaire de l'instance, signale s'il y a lieu le(s) lien(s) d'intérêts identifié(s) entraînant un conflit d'intérêts et rappelle la conduite à tenir ;
3. le président ou le secrétaire de l'instance demande également aux membres de déclarer tout nouveau conflit d'intérêts éventuel avec le dossier à examiner ;
4. les liens d'intérêts entraînant un conflit d'intérêts et leur conséquence en termes de non-participation du membre concerné à l'évaluation du dossier en cause sont consignés dans le compte-rendu de réunion ;
5. un membre en situation de conflit d'intérêts **doit quitter la séance pendant toute la procédure d'évaluation** (instruction, débats, délibération/vote) du dossier concerné. Ce fait est consigné dans le compte rendu de réunion sans faire l'objet d'un traitement ultérieur ;
6. à titre dérogatoire, lorsque la consultation du membre ou de l'expert extérieur concerné présente un intérêt scientifique ou technique majeur pour la qualité de l'évaluation et qu'il n'y a pas d'expert de compétence équivalente dans le domaine et libre de tout intérêt important avec le dossier en cause, avec l'accord ou à la demande du président ou du

secrétaire de l'instance, un membre ou un expert extérieur en situation de conflit d'intérêts pourra, au cours des discussions préalables, donner son avis et/ou être entendu par la commission/groupe de travail sur le dossier en cause ; il se retirera de la séance lors des phases de délibérations et de vote sur le dossier avec lequel il est lié. Le compte rendu de la réunion mentionne la nature du lien d'intérêts entraînant un conflit d'intérêts et les motifs de cette consultation.

- [712] La disposition 6, en permettant à un membre (et pas seulement à l'expert extérieur) en situation de conflit d'intérêts de donner son avis et/ou d'être entendu par la commission/groupe de travail sur le dossier en cause au cours des discussions préalables, **organise une exception** à la disposition 5 qui exige, au contraire, que celui-ci quitte la séance pendant toute la procédure d'évaluation.
- [713] Le formulaire de la déclaration publique d'intérêts mentionne qu'il appartient à la personne remplissant cette déclaration, à réception de l'ordre de jour d'une réunion, de vérifier si les liens d'intérêts qu'elle a déclarés ou qui pourraient apparaître de manière ponctuelle, sont compatibles avec sa présence lors de tout ou partie de cette réunion et d'en avvertir l'interlocuteur désigné au sein de l'institution et, le cas échéant, le président de séance, si possible, avant sa tenue.
- [714] À l'ouverture d'une séance de commission ou de groupe de travail, « *un document récapitulatif des déclarations d'intérêts des membres et des experts extérieurs est mis à la disposition des membres en séance* ». Tout au long de la séance, il revient au président de la commission de veiller au « *respect des règles de prévention et gestion des conflits d'intérêts des participants en collaboration avec le secrétariat de la commission* » et à l'application du règlement intérieur.
- [715] La note du 29 mars 2013 produit à l'attention des secrétaires de séance un tableau d'aide à l'analyse des liens d'intérêt susceptibles d'entraîner des conflits d'intérêt. Le diagramme ci-dessous mentionne les liens d'intérêts pris en compte par l'agence :

Tableau 25 : Intérêts à déclarer

1. PARTICIPATIONS FINANCIERES ACTUELLES dans le capital de la société fabricant ou commercialisant le produit E	
2.1 Liens durables ou permanents dans l'entreprise fabricant ou commercialisant le produit E	2.1.1 DIRIGEANT OU EMPLOI
	2.1.2 PARTICIPATION A UNE INSTANCE DECISIONNELLE
2.2 Participation à des essais cliniques, précliniques et études épidémiologiques pour des organismes publics ou privés	2.2.1 INVESTIGATEUR PRINCIPAL d'essais cliniques, études épidémiologiques ou expérimentateur principal d'essais ou d'études non cliniques ou précliniques sur le produit E
	2.2.2 CO-INVESTIGATEUR, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude en matière d'essais cliniques, et précliniques sur le produit E
2.3 AUTRES TRAVAUX SCIENTIFIQUES (rapports, expertises, études) pour l'entreprise fabricant ou commercialisant le produit E	- dont l'objet porte sur le produit E ou est en lien avec celui-ci
	- dont l'objet ne porte pas sur le produit E et sans lien avec celui-ci
2.4 Activités de CONSULTANT, de CONSEIL ou d'expertise pour l'entreprise ou l'établissement fabricant ou commercialisant le produit	- dont l'objet porte sur le produit E ou en lien avec celui-ci

E	- dont l'objet ne porte pas sur le produit E et sans lien avec celui-ci
2.5 REDACTION D'ARTICLES pour le compte d'une entreprise de l'entreprise fabricant ou commercialisant le produit E	- sur le produit E ou en lien avec celui-ci ou le sujet traité
	- sur un sujet sans lien avec le produit E ou le sujet traité
INTERVENTIONS dans des congrès, conférences ou formations (rémunérées et/ou prises en charge) organisés ou soutenus financièrement par l'entreprise fabricant ou commercialisant le produit E	- sur le produit E ou en lien avec celui-ci ou le sujet traité
	- sur un sujet sans lien avec le produit E ou le sujet traité
2.6 INVENTEUR OU DETENTEUR D'UN BREVET (<i>rémunéré ou non</i>) d'un produit, procédé ou toute autre forme de propriété intellectuelle non brevetée en relation avec le produit ou procédé E	
3. RESPONSABILITE DANS UNE STRUCTURE FINANCEE (subventions, conventions...) par l'entreprise fabricant ou commercialisant le produit E . <i>Sont notamment concernés les présidents, trésoriers et membre des bureaux et conseils d'administration des associations de patients ou d'usagers, associations de professionnels de santé, sociétés savantes</i>	
4. PROCHES PARENTS ACTUELLEMENT SALARIÉS OU POSSÉDANT DES INTÉRÊTS FINANCIERS ≥ 5000€ dans le capital de l'entreprise fabricant ou commercialisant le produit E <i>(lien familial proche : conjoint (époux(se) ou concubin(e) ou pacsé(e), parents (père et mère) et enfants du conjoint), enfants, parents (père et mère))</i>	
5. AUTRES LIENS D'INTERETS <i>Exemple : Partie ou témoin dans une procédure en relation avec un produit en cours d'évaluation- La situation est appréciée au cas par cas : nature du lien d'intérêts, caractère actuel ou passé de ce lien, rémunération personnelle ou non</i>	

Source : ANSM, Tableau d'analyse des liens du 19 décembre 2013

[716] Ce tableau est décliné en deux diagrammes reprenant les différents cas d'incompatibilités générales, les classant en trois types selon qu'il s'agisse d'un membre d'instance consultative ou bien un expert extérieur ponctuel (cotation) :

- **Lien de type 1** : participation sans restriction (par ex. participations financières actuelles dans le capital de la société fabricant ou commercialisant le produit E de moins de 5000€, ou encore co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude en matière d'essais cliniques, et précliniques sur le produit actuel ou depuis moins de 5 ans)
- **Lien de type 2** : exclusion de la participation à l'examen, avec trois possibles variantes, selon les cas :
 - ✓ de tous dossiers de l'entreprise concernée (par ex. participations financières dans le capital de la société fabricant ou commercialisant le produit de plus de 5000€ **au cours des cinq dernières années mais plus en cours**)
 - ✓ du dossier en cours d'évaluation (par ex. investigateur principal d'essais cliniques, études épidémiologiques ou expérimentateur principal d'essais ou d'études non cliniques ou précliniques sur le produit E, **en cours ou depuis moins de cinq ans**) ;
 - ✓ du dossier concurrent si le nombre de produits concernés est inférieur ou égal à trois (par ex. investigateur principal d'essais cliniques, études épidémiologiques ou expérimentateur principal d'essais ou d'études non cliniques ou précliniques sur le produit E, **en cours ou depuis moins de cinq ans**).
- **Lien de type 3** : incompatible avec un mandat (par ex. participations financières actuelles dans le capital de la société fabricant ou commercialisant le produit de plus de 5000 €, **en cours** ou encore investigateur principal d'essais cliniques, études

épidémiologiques ou expérimentateur principal d'essais ou d'études non cliniques ou précliniques sur le produit E **essais industriels en cours**)²⁴²

- [717] Dans ce tableau, les différents cas de figure sont clairement spécifiés et les règles s'y appliquant énoncées. Une seule « ambigüité » persiste quant à l'existence de liens familiaux (conjoint, parents et enfants du conjoint, enfants et parents) dans une entreprise du secteur des produits de santé, cosmétiques ou sociétés de conseil), susceptibles de créer des situations de conflits d'intérêts, mais qui seront gérées « au cas par cas » (Version 07.08.12).
- [718] Depuis, le tableau d'analyse des liens d'intérêt du 19 décembre 2013 a apporté des précisions (voir pièce jointe n°2) : pour les proches parents actuellement salariés ou possédant des intérêts financiers supérieurs ou égaux à 5000 € dans le capital de l'entreprise fabricant ou commercialisant un produit, il prévoit une participation sans restriction (**lien de type 1**) s'ils n'occupent pas de poste de responsabilité ni une activité en lien direct avec le produit. Une exclusion de la participation à l'examen de tous les dossiers de l'entreprise est prévue s'ils occupent un poste de responsabilité ou des intérêts financiers supérieurs à 5000 €. En cas d'exercice d'une activité en lien avec un produit, ils doivent se retirer lors de l'examen du dossier de ce produit (**lien de type 2**).
- [719] Aucun cas d'incompatibilité à la nomination (**lien de type 3**) n'est prévu pour les liens familiaux.
- [720] L'analyse des liens d'intérêt, à l'aide de ce tableau et des diagrammes afférents, doit intervenir avant la tenue de la séance. À cette fin, un document récapitulatif des déclarations d'intérêts des membres et des experts extérieurs, extrait de la base de données FIDES, est mis à la disposition des membres en séance, accompagné d'un tableau de classification des intérêts déclarés pour chaque membre et pour chaque expert extérieur, au regard des dossiers à examiner. Cela est directement extrait de FIDES par les directions produits et métier en charge des commissions et groupes de travail.
- [721] Le document édictant les principes de la déontologie de l'expertise présenté au conseil d'administration du 26 octobre 2012 rappelle **la conformité au droit communautaire des principes adoptés par l'agence**. En effet, l'article 63 du règlement (EC) n° 726/2004 modifié du parlement européen et du conseil européen du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une agence européenne des médicaments, mentionne expressément que les membres du conseil d'administration de cette agence, de ses comités scientifiques, les rapporteurs ainsi que les experts auxquels elle fait appel ne peuvent pas avoir d'intérêt financier ou autre dans l'industrie pharmaceutique. Ils remplissent chaque année une déclaration d'intérêts financiers. Tout intérêt indirect susceptible d'avoir un lien avec l'industrie pharmaceutique est déclaré dans un registre détenu dans les locaux de l'agence européenne. En application de ces dispositions, le Conseil d'administration de l'EMA a adopté en 2004 des règles de gestion des conflits d'intérêts qui ont été révisées en 2010 puis, plus récemment, en 2012²⁴³.
- [722] Ces règles reposent sur la distinction entre intérêts directs et indirects et déclenchent trois niveaux de risques. La catégorie de risques la plus élevée est celle de niveau 3 qui correspond aux intérêts patrimoniaux et financiers actuellement détenus ainsi qu'aux intérêts professionnels actuels ou détenus dans les cinq années précédentes. Ces intérêts de niveau de risques le plus élevé entraînent (en termes de nomination ou de niveau de participation) une série d'incompatibilités au champ variable selon le caractère présent ou passé de ces liens, la nature des instances dans lesquelles siège l'expert et selon la fonction occupée au sein de celle-ci (président ou simple membre par exemple).

²⁴² Pour les cas complets, voir pièce jointe n°2.

²⁴³ EMA/513078/2010, 3 avril 2012.

[723] Quant aux intérêts indirects de niveau 2, ceux-ci peuvent impliquer des restrictions dans les modalités de participation aux travaux des comités de l'EMA, là encore selon la temporalité du lien détenu et la fonction occupée au sein de ce groupe. Ainsi, à titre d'exemple, les membres de comités scientifiques, de groupes de travail, de *Scientific Advisory Board*, ne peuvent détenir en cours de mandat aucun lien financier ni aucune rémunération liée à un brevet.

[724] Par ailleurs, l'article 126^{ter} de la directive 2001/83/CE modifiée du parlement européen et du conseil européen du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, prévoit les mêmes règles en termes d'absence d'intérêt financier avec les firmes pharmaceutiques ou tout autre intérêt susceptible de porter atteinte à leur impartialité pour les agents et les experts des autorités compétentes nationales.

2.2.4.2 Pour les personnels de l'ANSM

[725] La loi du 1^{er} juillet 1998 portant renforcement de la veille sanitaire et du contrôle sanitaire des produits de santé instaure une obligation de déclaration d'intérêts à tous les agents des agences sanitaires. La loi du 29 décembre 2011 précise les catégories des personnels **soumis à la publication** de leur déclaration d'intérêts²⁴⁴.

[726] Pour l'ANSM, la décision DG n°2012-202 du 6 juillet 2012 précise la liste des emplois exercés par les agents pour lesquels les déclarations d'intérêt sont rendues publiques :

- les emplois relevant du domaine métier de l'évaluation scientifique, technique ou réglementaire ;
- les emplois relevant du domaine métier de l'inspection ;
- les emplois relevant du domaine du contrôle pour le niveau cadre ;
- les emplois relevant du domaine métier des affaires juridiques.

[727] Pour les personnels de direction et d'encadrement, la publication sur le site de l'ANSM de leur déclaration est intervenue le 12 juillet 2012²⁴⁵, puis progressivement pour les autres personnels.

[728] La procédure de gestion des déclarations d'intérêts a été établie entre le service de déontologie et la DRH, après arbitrage auprès du directeur général : quand des liens d'intérêts figurent dans la déclaration faite au moment du recrutement, des réserves éventuelles peuvent être formulées sur une durée de trois ans, correspondant au délai de viduité prévu à l'article 432-13 du code pénal. Ce délai est prévu entre la fin du service dans la fonction publique et l'exercice d'activités privées dans un secteur dont l'agent public concerné a en charge la surveillance, l'administration ou la gestion. Les restrictions découlant des réserves éventuelles sont, alors, inscrites dans la promesse d'embauche de l'agent en question. Dans les cas les plus complexes, le dossier est examiné par le comité de déontologie (systématique pour les directeurs et directeurs adjoints). **Cette marche à suivre est déjà en place et en cours de formalisation procédurale.**

[729] Lors du départ des agents de l'agence et avant tout passage devant la commission de déontologie de la fonction publique²⁴⁶, le service de déontologie évalue le risque de prise illégale d'intérêts et examine les réserves possibles.

²⁴⁴ Prévues au II de l'article L. 1451-1 du code de la santé publique.

²⁴⁵ CA 26-10-2012, Principes déontologiques. Les déclarations d'intérêts de l'ensemble du personnel de direction et d'encadrement (soit 92 personnes) sont consultables sur le site internet de l'agence, depuis juillet 2012, à l'adresse suivante <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Prevention-et-gestion-des-conflits-d-interets/Declarations-d-interets-des-equipes-de-direction-et-d-encadrement-de-l-ANSM/%28offset%29/1>

Les déclarations d'intérêts des agents est consultable sur le site internet de l'Agence à l'adresse suivante [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Prevention-et-gestion-des-conflits-d-interets/Declarations-d-interets-des-agents-de-l-ANSM/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Prevention-et-gestion-des-conflits-d-interets/Declarations-d-interets-des-agents-de-l-ANSM/(offset)/2)

2.2.5 L'information et la formation en matière de déontologie auprès du personnel pour gérer les commissions et groupes de travail (M2)

- [730] Le service a organisé neuf sessions de formation sur la gestion des commissions et groupes de travail, de mars à mai 2013²⁴⁷. Les 72 participants, évaluateurs et assistants provenaient de douze directions produits et métier de l'agence²⁴⁸. Des présentations ont pu être faites devant les directeurs. Les experts membres des commissions et groupes de travail ont reçu, à ce jour, une information par les présidents aux experts lors de l'installation desdites instances.
- [731] Pour remédier à l'annulation récente, faute de candidats, d'une formation aux conflits d'intérêts à destination des personnels, l'introduction d'un module obligatoire dans les formations juridiques de l'agence serait à l'étude.

2.2.6 L'expertise pour l'élaboration de l'ensemble des textes relatifs à la déontologie et pour traiter les affaires contentieuses (M3)

- [732] La direction des affaires juridiques et réglementaires et le service de déontologie de l'expertise ont produit, en date du 29 mars 2013, une note commune à la signature du directeur général et à l'attention des directeurs et directeurs adjoints de l'agence, relative aux règles de fonctionnement des instances consultatives. Le rappel des règles concerne la composition, l'envoi de l'ordre du jour et des dossiers, le quorum et le déroulement des séances. Un chapitre est consacré à la déontologie : l'obligation de DPI initiale et les mises à jour, ainsi que le contrôle préalable des risques de conflits d'intérêts. Les règles de la transparence des travaux des instances sont enfin rappelées.
- [733] Un autre exemple de collaboration entre la direction des affaires juridiques et réglementaires et le service de déontologie concerne l'instruction du dossier contentieux, illustré par la requête formée par un laboratoire pharmaceutique contre l'arrêté du 28 juin 2012 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de tianeptine administrés par voie orale. Le service de la déontologie a ainsi fourni des éléments de réponse à la direction des affaires juridiques et réglementaires concernant les moyens d'ordre déontologique soulevés par le requérant. Ces éléments ont été retenus en faveur de l'agence dans l'arrêt rendu par le Conseil d'État le 30 avril 2014. Ce contentieux sera examiné de manière plus détaillée au §2.3.2.

²⁴⁶ La loi du 29 janvier 1993 a mis en place une procédure d'avis de la commission de déontologie, réformée par les lois 2007-148 et 2009-972 et le décret 2009-1079 du 10 septembre 2010. Celle-ci apprécie la compatibilité de toute activité lucrative, salariée ou non, dans une entreprise ou un organisme privé ou toute activité libérale avec les fonctions effectivement exercées au cours des trois années précédant le début de cette activité par tout agent cessant ses activités.

²⁴⁷ 27/03/2013, 25/03/2013, 12/04/2013, 24/04/2013, 26/04/2013, 29/04/2013, 15/04/2013, 28/05/2013, 30/05/2013.

²⁴⁸ BIOVAC : 10 (6 évaluateurs ; 4 assistantes) ; CARDIO : 4 (2 évaluateurs ; 2 assistantes) ; DAJR : 4 (1 chef d'unité ; 2 évaluateurs ; 1 assistante) ; DC : 2 (1 évaluateur ; 1 assistante) ; SURV : 10 (7 évaluateurs ; 3 assistantes) ; NEURHO : 2 (2 assistantes) ; DMDPT : 4 (2 évaluateurs, 1 gestionnaire administratif, 1 assistante) ; DMTCOS : 3 (2 évaluateurs, 1 assistante) ; DRH : 2 (2 gestionnaires administratifs) ; EVAL : 20 (1 chef de département, 2 chefs d'unité, 10 évaluateurs, 1 gestionnaire administratif, 1 gestionnaire base de données, 5 assistantes) ; INFHEP : 5 (5 assistantes) ; ONCOH : 6 (1 évaluateur, 5 assistantes)

2.3 La mise en œuvre des règles ainsi édictées n'est pas encore généralisée faute de temps et d'outils adaptés

2.3.1 Le contrôle du contenu des déclarations d'intérêts tant du personnel de l'agence que des experts externes (M4)

2.3.1.1 La rédaction et la validation des procédures qualité ont inégalement progressé

[734] Phase préalable indispensable à la mise en place d'un contrôle interne efficace, la formalisation des procédures de prévention et de gestion des conflits d'intérêts a connu un démarrage tardif à l'agence²⁴⁹. Trois projets se trouvent actuellement à des étapes plus ou moins avancées de rédaction et de validation. Ils sont produits sur la base de documents normalisés de l'assurance qualité de l'agence, à la demande expresse des directions produits et métier en charge des groupes de travail (voir §2.3.3).

[735] Dans la macro-cartographie de l'ANSM (datant d'avril 2013, mise à jour en janvier 2014, un processus/activité de « management » est rattaché au service de déontologie. Il s'agit de Q04 - encadrer la déontologie. Cette activité comprend les sous-activités suivantes :

- Déontologie (définition des règles à appliquer...) :
 - Gestion des DPI et cotation des conflits d'intérêts
 - Prévention et gestion des conflits d'intérêts
 - Conseil déontologique
 - Veille déontologique
- Comité de déontologie.

[736] Au sein de cette activité, la procédure de prévention des conflits d'intérêts du personnel est la plus avancée. Validée par le directeur général, elle devrait entrer en application le 6 juin 2014. Elle décrit : l'objet de la procédure et son domaine d'application ; la responsabilité ; les documents de référence législatives, réglementaires et internes à l'agence ; le corps de la procédure ; le logigramme.

[737] Une deuxième procédure concernant les départs des personnels de l'agence vers le privé est en cours de discussion avec la DRH. Elle implique la consultation du comité de déontologie avant la présentation du dossier à la Commission de déontologie de la fonction publique. Elle définit les missions, les modalités de saisine, le fonctionnement et le déroulement de séances du Comité de déontologie de l'ANSM.

[738] Une troisième procédure concernant les membres nommés auprès des instances consultatives de l'agence et des experts ponctuels est en cours de rédaction. Elle n'est pas nouvelle, c'est la plus systématique. Le document définit le déroulement des opérations incombant aux différentes directions de l'ANSM pour prévenir et gérer, le cas échéant, les risques de conflits d'intérêts des membres des instances collégiales ou consultatives de l'ANSM et des experts ponctuels.

[739] Dans la macro-cartographie de l'ANSM datant d'avril 2013, mise à jour janvier 2014, le processus/mission de « management » Q03 - encadrer l'expertise - est rattaché à la direction de la stratégie. Cette activité comprend les sous-activités suivantes :

- Gestion des instances :
 - Gestion des commissions

²⁴⁹ Dans le plan d'action de 2012, cette phase était prévue pour fin 2012.

- Constitution et gestion des instances
- Gestion des groupes de travail spécialisés temporaires (*ad hoc*), comités d'interface (dont Pharmacopée)
- Recours à l'expertise :
 - Expertise proprement-dite
 - Gestion du recours ponctuel à l'expertise externe
- Les ressources liées à l'expertise :
 - Gestion administrative des experts

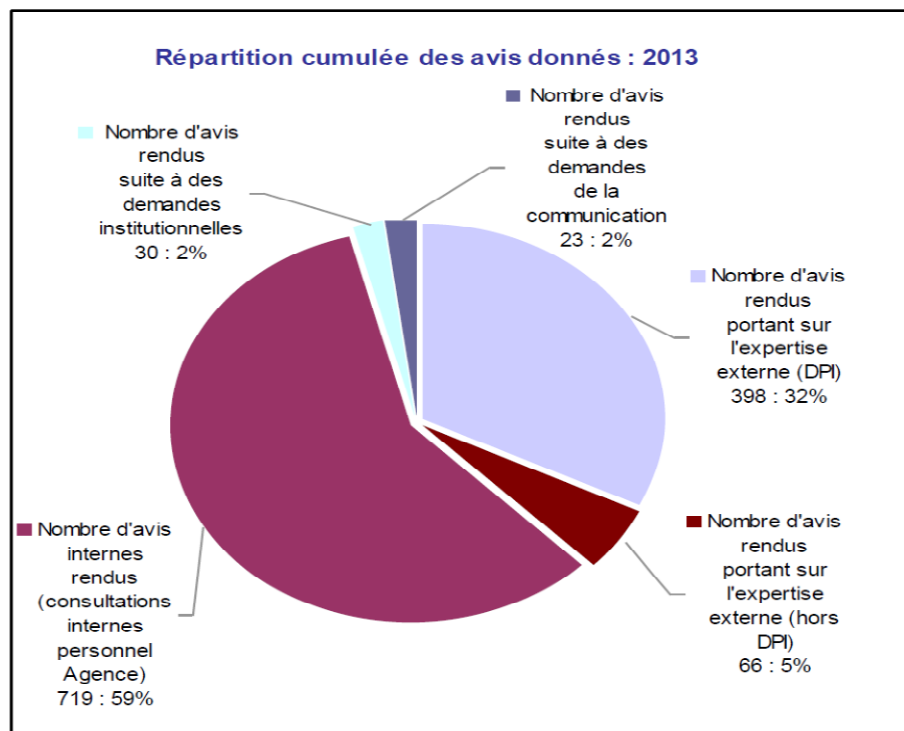
[740] Selon le chef de pôle coordination conseil et communication à la direction de la stratégie, il n'existe pas de procédure rédigée pour le processus Q03, dès lors que la gestion des liens d'intérêt a été allégée d'une part, par la diminution considérable de l'appel à l'expertise externe et d'autre part, par l'entrée en vigueur des régimes d'incompatibilité. En cas de problème, l'expert est prévenu par courriel consigné dans le compte-rendu.

2.3.1.2 Les indicateurs d'activité du service restent sommaires

[741] Les indicateurs de suivi de l'activité du service portent sur l'activité de contrôle interne M4-M5 (nombre d'audits et de contrôles internes lancés ou réalisés), le suivi du comité de déontologie M6 (nombre de dossiers soumis), ainsi que les activités de conseil et d'expertise juridique M1-M3-M4 (nombre d'avis rendus, nombre de contributions aux textes, aux contentieux, à des demandes internes) et de formation / information M2 (nombre de formations / informations, nombre d'interventions extérieures).

[742] L'indicateur de suivi du nombre d'avis donnés en 2013, fait apparaître une activité de conseil portant essentiellement sur l'expertise interne (59 % des avis rendus concernent les consultations internes du personnel de l'agence) et dans une moindre mesure sur l'expertise externe (DPI, 32 %).

Tableau 26 : Répartition cumulée des avis donnés : 2013



Source : ANSM – Pré-rapport d'activité 2013

2.3.1.3 L'application des règles déontologiques ne fait pas encore l'objet d'un contrôle interne rigoureux et systématique

[743] La charte relative à l'expertise sanitaire prévoit que les organismes y ayant recours « *veillent, chacun pour ce qui le concerne, à ce que les expertises soient réalisées dans le respect de la présente charte* » (décret n°2013-413).

[744] Le contrôle du respect des règles de déontologie à l'agence est une mission partagée entre le service de déontologie (tête de réseau), la direction des ressources humaines (service de production des déclarations d'intérêts pour les experts et les agents) et les directions produits et métier ou la stratégie lorsqu'elles assurent le secrétariat des commissions et des groupes de travail. **Ces activités ne font pas l'objet, à ce jour, d'une mesure objective de la charge de travail répartie entre le service de déontologie et les autres directions. Elles ne font pas l'objet d'indicateurs de suivi.**

[745] Dans la mesure où le service de déontologie ne s'estime pas suffisamment outillé pour assurer le contrôle interne de l'application des règles de déontologie²⁵⁰, il travaille à la montée en compétences de l'assistante administrative pour le rendre possible, à condition que cette montée en charge s'accompagne d'une certaine dose de décentralisation du contrôle qualité au niveau des directions. Le comité de direction du 28 mai 2014 semble avoir acté ce principe, en décidant la désignation de « référents groupes de travail des directions ». Sans consigne de la direction générale, la question du profil des personnes désignées, issues de la filière administrative ou scientifique, se pose.

²⁵⁰ En 2012 un ETP de catégorie 2 avait été demandé à cet effet, sans succès.

[746] En attendant, la mission a pu vérifier que **l'instruction du directeur général, extraite de la note commune de la direction des affaires juridiques et réglementaires et du service de déontologie du 29 mars 2013 et reproduite ci-dessous, n'a pas été concrétisée à ce jour :**

« Enfin, je vous demande de bien vouloir inscrire dans le calendrier des instances figurant au répertoire G:\DM-DOFR\OUALI\COMMUN\Dates instances_synthèse.xls les dates prévisionnelles des réunions de celles rattachées à votre direction. De même, je vous demanderai prochainement de mettre les documents définitifs (ordre du jour, feuille d'émarginement scannée, grille de cotation des conflits des séances, dossiers remis aux membres et comptes-rendus adoptés) dans un répertoire commun dont la DSI vous informera prochainement la localisation. »

2.3.1.4 La vérification de la conformité des déclarations d'intérêts des experts n'est pas optimale,

[747] La décision DG n°2012-203 du 6 juillet 2012 précise la liste des instances collégiales pour lesquelles les déclarations d'intérêts des membres sont rendues publiques :

- membres du conseil d'administration et du conseil scientifique ;
- membres des commissions, comités et groupes de travail prévus à l'article R. 5322-14 ;
- experts collaborant occasionnellement aux travaux de l'Agence²⁵¹.

[748] Le règlement intérieur des commissions consigne les règles déontologiques applicables aux membres : la déclaration d'intérêts est obligatoire préalablement à toute participation aux travaux de l'ANSM. Elle doit être mise à jour dès qu'une modification intervient concernant les liens déclarés initialement (dates de fins) et dès que de nouveaux engagements sont pris. Elle doit être mise à jour au moins une fois par an, même sans modification de la déclaration précédente ou en l'absence de liens.

[749] La personne désormais membre d'une instance consultative ne peut être sollicitée ou participer à une réunion qu'à condition d'avoir une déclaration d'intérêts publiées et actualisée, datant de moins d'un an (le contrôle devra être systématique à chaque point de l'ordre du jour). Si un expert découvre, à un moment quelconque de la participation à l'évaluation d'un produit, un risque de conflit d'intérêts, ou qu'il estime en conscience devoir s'abstenir, il le déclare immédiatement afin que toutes mesures utiles puissent être prises.

[750] Comme rappelé précédemment, il revient au secrétariat des instances consultatives de s'assurer du respect des règles relatives aux déclarations publiques d'intérêts ainsi qu'au contrôle préalable des liens d'intérêts susceptibles d'entraîner des situations de conflits d'intérêts.

[751] **La mission a constaté dans certains comptes-rendus de commissions que la vérification en début de séance n'était pas en place.** En revanche, lors des délibérations sur chaque point particulier, les liens d'intérêts ainsi que l'analyse de ces liens par le secrétariat de la commission sont mentionnés, invitant le cas échéant la personne à quitter la séance.

[752] Lorsqu'un expert se trouve en situation de conflit d'intérêts dans une commission, il est maintenant communément admis qu'il devra quitter la séance pour un ou des points particuliers. La mission fonde son appréciation sur les propos recueillis auprès des responsables chargés du suivi des instances consultatives, le visionnage de certaines séances de commission, ainsi que le bilan des situations de conflits d'intérêts des membres des instances en 2013 produit par le service de déontologie (voir tableau n°4 ci-dessous).

²⁵¹ Par définition, les membres des comités d'interface (avec les parties prenantes y compris les représentants des industries de produits de santé) sont porteurs de liens d'intérêt parfois de type 3.

- [753] La plupart des groupes de travail utilisent, pour leurs comptes-rendus, des formulaires standardisés. Une colonne indique s'il y a matière à mentionner les liens d'intérêt avec la formule quelque peu sibylline : « liens DPI, mentionner OUI/NON ».

Tableau 27 : Groupe de travail CPD Séance du 6 juin 2013

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
BROISSAND Christine		CF-INT	2	29/11/12 au 29/11/13	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie X
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Source : Site internet de l'ANSM

- [754] Un encadré est prévu pour consigner les déclarations d'intérêts en séance, le traitement qui leur est réservé et une éventuelle sortie du membre sur un point particulier à l'ordre du jour. Une case offre la possibilité d'actualiser une DPI de plus d'un an en séance. **La mission estime que la déclaration actualisée en séance ne peut être considérée comme « publique », et encore moins comme analysée. Cette situation devrait entraîner la non-participation au groupe de travail.**

- [755] Une rubrique du compte-rendu porte sur le quorum et les DPI. La phrase type étant : « *Le quorum est atteint. Les DPI de chacun ont été examinées par le secrétariat avant la séance et un état des lieux est mis à leur disposition sur table. Aucun conflit d'intérêt n'a été identifié concernant l'examen des dossiers prévus par l'ordre du jour.* ». **La formule ne mentionne pas le caractère à jour des DPI.**

2.3.1.5 La télé-déclaration d'intérêts connaîtrait un meilleur succès si l'anomalie informatique la concernant pouvait être rapidement réglée

- [756] Les déclarations d'intérêts des experts et des agents de l'ANSM sont enregistrées dans la base de données dénommée FIDES. Muni d'un identifiant et d'un mot de passe personnels fournis par l'ANSM²⁵², il est possible d'enregistrer directement sa déclaration d'intérêts et de la mettre à jour dans la base de données FIDES via un service accessible sur internet <https://icefides.ansm.sante.fr/Public/index.php>.

- [757] La base EFIDES permet notamment de dupliquer annuellement et automatiquement tous les intérêts déclarés l'année précédente et toujours en cours. Une procédure de relance est prévue de manière systématique sur la base d'une requête de la base FIDES par la DRH dans le mois précédent l'expiration des déclarations d'intérêts. Un mail est ensuite adressé avec le lien EFIDES et les codes d'accès. La personne concernée peut également renvoyer un document PDF téléchargeable par messagerie ou par courrier, ce qui oblige la DRH à la saisie.

- [758] La base est accessible en temps réel sur le site intranet de l'agence aux personnes habilitées des directions. En revanche la mise à jour du site internet s'effectue tous les trois mois, décalage jugé comme maîtrisé par les interlocuteurs de la mission. La conformité des DPI est vérifiée par la DRH, parfois avec l'aide du service de déontologie pour les dossiers jugés complexes²⁵³.

²⁵² Tout expert enregistré dans la base de données peut obtenir par retour automatique d'email ses codes personnels d'accès au service (cf. page d'accueil d'EFIDES).

²⁵³ Entretien avec la chef du service de déontologie de l'expertise en date du

[759] Un problème technique de mise à jour des déclarations d'intérêts a été identifié depuis six mois : le bouton « dupliquer sa DPI précédente » fonctionne à blanc si aucun lien d'intérêt n'a été déclaré dans la DPI d'origine. La DPI en ligne n'est pas, de ce fait, actualisée alors que la personne peut penser, en toute bonne foi, l'avoir mise à jour. **Ce problème n'est pas techniquement résolu à ce jour.**

2.3.1.6 Les opérations de contrôle de conformité ne sont pas encore systématiques

Pour les experts

[760] Lors de la mise en place des nouvelles instances consultatives de l'ANSM, le service de déontologie a analysé les liens d'intérêts de 711 déclarations déposées par l'ensemble des candidats, accompagnées des curriculum-vitae correspondants. Ont ainsi été recensés 167 dossiers présentant un ou des liens incompatibles avec la fonction de membre d'une instance. Les personnes présentant les compétences requises ont été invitées, si elles souhaitaient maintenir leur candidature à se désengager de ces liens. C'est ainsi qu'à l'issue des différents jurys pour la constitution des commissions et groupes de travail, 56 candidatures parmi ces 167 ont été retenues : elles présentaient les compétences afférentes à ces instances, les candidats ayant accepté de renoncer durant leur mandat à ces liens d'intérêt²⁵⁴.

[761] La nomination de nouveaux experts fait également l'objet d'une analyse préalable du service de déontologie. Celui-ci informe alors la direction en charge de l'instance des cas d'incompatibilité, ou de liens d'intérêts appelant une gestion particulière²⁵⁵.

[762] Fin 2013, le service a initié un contrôle de la conformité aux dispositions législatives et réglementaires du contenu des déclarations d'intérêts des experts externes membres des groupes de travail et du personnel de l'ANSM, afin de s'assurer de leur cohérence au regard des différentes informations publiques disponibles et de leur caractère à jour²⁵⁶. Ont ainsi fait l'objet de ce contrôle environ 180 DPI des membres des quatre commissions, des comités techniques de pharmacovigilance et de matériovigilance et de six groupes de travail. Les résultats du contrôle ont été les suivants :

- nombre total de membres contrôlés : 180
- nombre de membres ayant une DPI non actualisée : 12
- nombre de membres dont la DPI n'a pas été saisie dans FIDES : 2
- nombre de membres dont la DPI devait être complétée : 8 dont 3 présentant des liens potentiellement incompatibles avec un mandat d'expert dans une instance consultative.

[763] D'après les informations fournies par le service de déontologie, pour la très grande majorité des membres (88 %)²⁵⁷, les DPI étaient à jour et ne présentaient pas d'incohérence avec les éléments contenus dans les déclarations faites au titre du *Sunshine Act*²⁵⁸. **12 % des DPI ne seraient donc pas à jour. Elles seraient non conformes aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.**

²⁵⁴ « Étapes clés de la politique de déontologie mise en place à l'ANSM depuis 2011 », note du service de déontologie du 27 janvier 2014.

²⁵⁵ Procédure illustrée à partir de deux courriers internes en dates du 13 février 2014, concernant la nomination d'un membre auprès du groupe de travail « receveurs de produits du corps humain » et d'un membre auprès du groupe de travail « sécurité virale ».

²⁵⁶ « Note de présentation de la mise en place d'un contrôle interne sur l'application des règles déontologiques – Bilan 2013 », séance du 26 juin 2014 du conseil d'administration.

²⁵⁷ Id.

²⁵⁸ Détails fournis par mail du chef du Service de la déontologie en date du 25 juillet 2014

[764] Toujours pour les experts, un recensement par instance, des liens d'intérêt susceptibles de créer une situation de conflit d'intérêts (lien de type 2) et de leurs conséquences, en terme de participation aux travaux de l'ANSM, a été effectuée. À l'issue de ce recensement et au regard du « nombre de situation de conflits d'intérêts /.../ peu élevé », le service conclue qu' « aucun expert présentant un risque de conflit d'intérêts avec un sujet inscrit à l'ordre du jour n'a assisté aux travaux des instances portant sur ce point »²⁵⁹ (voir tableau 4).

Tableau 28 : Bilan des situations de conflits d'intérêts des membres des instances en 2013

Instances	Nb réunions	Nb CI élevés (lien type 2)	Modalités de gestion du conflit d'intérêts		
			N'a pas assisté à la réunion	Est sorti lors du traitement du dossier en cause	N'est pas sorti : motifs de la dérogation
4 commissions	19	3	0	3 (dont 1 association de patients) a assisté à la présentation du dossier et sortie au moment du vote	0
39 comités techniques, comités scientifiques spécialisés temporaires et groupes de travail (actifs en 2013)	113	29	9	20	0
Total : 43 instances	132	32	9	23	0

Source : ANSM – Service de déontologie de l'expertise

Pour les personnels de l'agence

[765] S'agissant des personnels d'encadrement, une première analyse du risque déontologique a été réalisée en 2012 lors de leur recrutement, avec passage systématique devant le comité de déontologie puis une deuxième analyse en avril 2013 pour les autres catégories de personnels (agents participant à l'évaluation scientifique, technique, juridique et réglementaire, à l'inspection et au contrôle des produits de santé : essentiellement des évaluateurs, inspecteurs, scientifiques chargés du contrôle et juristes). La totalité des agents concernés par une DPI²⁶⁰, soit 560 personnes, ont ainsi fait l'objet de l'analyse et 86 agents (15 %) présentant des liens d'intérêts susceptibles d'entraîner une situation de conflit d'intérêts ont été identifiés. Dans sa note de bilan au conseil d'administration du 26 juin 2014, le service les qualifie « majoritairement de liens familiaux ou d'activités professionnelles exercées par les agents avant leur prise de fonction auprès d'entreprises relevant du champ de compétence de l'agence ». Les mesures prises consistent à suppléer l'agent en situation de conflit d'intérêts par un autre agent et à confier le dossier à une autre personne. Un encadrant lui-même en situation de conflit d'intérêts sera invité s'abstenir d'adresser des instructions et de traiter le dossier en cause, avec mention de ces mesures de prévention portée sur le dossier.

[766] Le contrôle de conformité de DPI des agents à la réglementation des déclarations d'intérêts, en 2013, révèle un taux de DI à jour de 90 % sur FIDES²⁶¹. Quand le recoupement est possible, celles-ci ne présentent pas d'incohérence entre les éléments déclarés et ceux contenus dans les déclarations faites au titre du *Sunshine Act*.

[767] À l'issue des contrôles réalisés pour les experts comme pour les personnels de l'agence, trois types de mesures correctrices des anomalies ont été pris :

²⁵⁹ « Note de présentation de la mise en place d'un contrôle interne sur l'application des règles déontologiques – Bilan 2013 », séance du 26 juin 2014 du conseil d'administration.

²⁶⁰ Chiffres communiqués par le service de déontologie de l'expertise en date du 24 juillet 2014.

²⁶¹ « Pour réaliser ce type de contrôle, il est procédé à un instant T à une extraction de la base de données FIDES des personnels dont la déclaration d'intérêts est soumise à publication et qui n'est plus à jour ». Note de présentation de la mise en place d'un contrôle interne sur l'application des règles déontologiques – Bilan 2013, séance du 26 juin 2014 du conseil d'administration.

1. mise à jour et correction de certains éléments liés à la gestion interne des DPI : messages de rappel de mise à jour des DPI, harmonisation de informations contenues dans FIDES, intranet et internet, publication des DPI manquantes²⁶² ;
2. contact avec les experts pour obtenir des précisions quant aux liens déclarés par les entreprises au titre du *Sunshine Act* et ne figurant pas sur les DPI ;
3. relance par la DRH des personnels n'ayant pas procédé à l'actualisation de leur déclaration.

[768] Dans son programme de travail 2014, le service compte poursuivre le contrôle, par échantillon, de la conformité aux dispositions législatives et réglementaires du contenu des déclarations d'intérêts des experts et du personnel ANSM ainsi que de leur cohérence au regard des différentes informations publiques disponibles.

2.3.1.7 L'application des règles de déontologie aux membres des deux conseils d'administration et scientifique de l'agence fait l'objet d'appréciations divergentes

Les membres du conseil d'administration

[769] La mission d'audit interne du recours à l'expertise conduite par l'IGAS a mis en évidence, en mai 2014, un nombre important de DPI non mises à jour. L'extraction de FIDES en date du 21 mai 2014 pour les deux conseils d'administration et scientifique fait ainsi apparaître :

- Pour la CA :
 - 8 DPI de membres datant de plus d'un an : dont cinq représentants de l'administration, un parlementaire, un représentant d'association et un élu du personnel ;
 - 13 DPI non parvenue, dont 12 représentants de l'administration et un parlementaire²⁶³.
- Pour le CS (*le nom à occulter*) :
 - Une DPI datant de plus d'un an²⁶⁴.

[770] Assuré par les deux pôles « coordination, conseil et commissions » pour le conseil d'administration et « animation scientifique » pour le conseil scientifique, à la direction de la stratégie et des affaires internationales, les secrétariats respectifs de ces deux instances estiment :

- d'une part que la tenue des déclarations d'intérêt des membres du conseil d'administration relève de l'instance de nomination, en l'occurrence l'autorité administrative de tutelle de l'ANSM, qui aurait tardé à les fournir²⁶⁵, qu'une cotation des liens d'intérêt serait inutile dans la mesure où les points à l'ordre du jour de cette instance ne sont pas en lien avec un produit de santé ;
- d'autre part que la tenue des registres des déclarations publiques d'intérêts des membres du conseil scientifique ne pose pas de question particulière.

²⁶² Voir à ce sujet la partie sur EFIDES.

²⁶³ La mission d'audit d'organisation de la l'ANSM a trouvé quelques variantes à cette liste : trois DPI de représentants de l'administration sont parvenues mais elles ne sont pas à jour.

²⁶⁴ Cette mission a retrouvé à un degré moindre cette faiblesse dans le taux de déclaration et de mise à jour annuelle de DPI des conseils d'administration des principales agences sanitaires dont l'expertise est sollicitée par la DGS : à l'ANSM, le taux de déclaration des membres du conseil d'administration serait de 91% et 43% des DPI dateraient de plus d'un an.

²⁶⁵ Mail du 27 février 2014 de B Guéneau-Castilla à C Choma (DGS) à la suite duquel 19 mails de relance ont été effectués par le secrétariat du conseil d'administration le 28 février 2014. Un exemple scanné de ces 19 mails a été transmis à la mission duquel l'identifiant et le mot de passe personnel ont été retirés), ainsi que les courriers du 13 mai 2014 de D.Maraninchi aux directeurs d'administration centrale (1 fichier PDF regroupant les courriers), 3 Mails du 14 mai 2014 de D Maraninchi aux parlementaires dont la déclaration d'intérêt date de plus d'un an, 12 Mails du 14 mai 2014 du secrétariat du conseil d'administration aux autres membres du conseil d'administration dont la déclaration d'intérêt date de plus d'un an. Un mail de relance mise à jour DPI à 4 membres du conseil scientifique du 24/04/2014.

- [771] Le bilan 2013 de la mise en place du contrôle interne sur l'application des règles déontologiques mentionne, au titre de l'analyse du risque déontologique des instances de gouvernance de l'ANSM, « 3 membres [du CA] présentant des liens d'intérêts qui pourraient être susceptibles d'entraîner une situation de conflits d'intérêts (**versements supérieurs à 5000 € par une entreprise relevant du champ de l'ANSM au budget d'une structure au sein de laquelle le membre exerce des responsabilités, études et participations ponctuelles effectuées dans les cinq dernières années pour des laboratoires pharmaceutiques interrompues lors de la prise de fonction, proches parents exerçant des responsabilités dans les entreprises relevant du champ de l'ANSM**) »²⁶⁶. Dans ce bilan, l'agence se fonde sur le fait qu'aucune question soumise à délibération du conseil d'administration n'aurait entraîné de situation de conflits d'intérêts « *qui aurait pour conséquence l'absence de participation d'un de ses membres* ».
- [772] S'appuyant sur le diagramme d'aide à l'analyse des liens d'intérêts la mission constate le cas problématique d'un membre du CA exerçant des responsabilités (sans mention de temporalité) dans une structure ayant perçu de l'industrie pharmaceutique un versement supérieur à 5000€ (inférieur à 10 000€ ?). Or, dans ce diagramme le code VB prévoit un régime d'incompatibilité (lien 3) dans le cas de versements supérieurs à 10 000 € et « en cours ou inférieurs à deux ans », en cas de responsabilité dans une structure financière (subventions, conventions...) par l'entreprise fabriquant ou commercialisant le produit E²⁶⁷. La consultation des DPI en ligne des membres du CA n'a pas permis à la mission d'identifier ce cas particulier. Elle a pu tout au plus repérer dans la DPI d'un membre titulaire, un cas de rémunération supérieure à 5000 € inscrit au code CF-INT (Rédaction d'articles et interventions dans des congrès, conférences, colloques, réunions publiques diverses ou formations organisés ou soutenus financièrement par des entreprises ou organismes privés entrant dans le champ de compétence de l'ANSM).

Les membres du conseil scientifique

- [773] Les membres du conseil scientifique ont été nommés par le ministre de la santé par arrêté du 29 juin 2012 sur proposition du directeur général de l'ANSM en date du 13 juin 2012. Les membres nommés suite au renouvellement du conseil ont répondu à l'appel à candidature et ont été choisis pour leurs qualités scientifiques. Leur DPI (ou sa mise à jour) ont été demandées après leur nomination et après la mise en place de la nouvelle organisation de l'agence. En raison de cette demande tardive, certains membres ont dû démissionner, peu après leur nomination, pour des motifs liés au conflit d'intérêts.
- [774] La présidente du conseil scientifique a dû ainsi se défaire de deux liens d'intérêts après sa nomination²⁶⁸.
- [775] La mission a aussi pris connaissance des échanges de courriels entre l'ANSM et un membre du CS, demandant à ce dernier de fournir des informations relatives à l'institut de recherche pharmacologique dont il est directeur. Le courriel en question invitait l'expert à suspendre sa participation au conseil scientifique pour laisser le temps au service compétent de l'agence d'étudier les réponses apportées. L'analyse des documents révélant de nombreux financements de l'institut par l'industrie (pour un montant total demeurant toutefois inférieur à 15 % du budget global mais supérieur à 5 %), le dit-membre est alors invité à démissionner, ce qui fut le cas par retour de courriel²⁶⁹.

²⁶⁶ Note de présentation de la mise en place d'un contrôle interne sur l'application des règles déontologiques – Bilan 2013, séance du 26 juin 2014 du conseil d'administration.

²⁶⁷ Voir pièce jointe n°2.

²⁶⁸ Entretien de la mission avec la présidente du conseil scientifique du 7 mars 2014.

²⁶⁹ Échanges de mails entre le directeur de la stratégie (ANSM) et l'expert en question communiqué par le service de déontologie à la mission par mail du 4 juin 2014.

- [776] Un autre membre dont la DPI datait de 2006 a été relancé par mail pour une mise à jour. Par lettre du 6 décembre 2012, celui-ci informe l'agence de sa démission du conseil scientifique. La raison invoquée par l'intéressé est celle de la « *situation de confusion actuelle entre conflits et 'liens' d'intérêt* ». Il cite alors les fonctions occupées par lui dans le cadre de la présidence d'une université et celles de diverses associations et fondations pour le développement de la recherche, dont certaines rattachées à cette université. Sont enfin évoqués des « *événements récents* » faisant vraisemblablement allusion à un article de presse²⁷⁰ sur certains liens d'intérêts mentionnés dans le courrier.
- [777] Le 3 juin 2013, un troisième membre a également démissionné de son propre chef, ayant pour projet créer une société de biotechnologie avec plusieurs de ses collègues de l'INSERM dont l'objet est de promouvoir le développement de médicaments de thérapie génique²⁷¹.
- [778] Dans sa note de bilan 2013, le service de déontologie mentionne la situation de sept des douze membres du conseil scientifique dont les liens d'intérêts, majoritairement pour des raisons d'invention de brevets, pourraient entraîner des conflits d'intérêts. La note précise également que les activités de conseils de certains membres ont été interrompues lors de leur prise de fonction et conclut : « *À ce jour, aucune question soumise à délibération du conseil scientifique n'a entraîné de situation de conflit d'intérêts qui aurait pour conséquence l'absence de participation d'un de ses membres* »²⁷².
- [779] La note de bilan 2013 reconnaît la nécessité de sensibiliser les membres de ces deux instances à expliciter leurs liens d'intérêts dans le but de faciliter la gestion des risques de conflit d'intérêts et de mettre à jour leur DPI au moins annuellement, « *le non-respect de cette dernière disposition pouvant entraîner aux termes de l'article L.1451-1 du code de la santé publique leur non participation aux travaux du conseil* ».
- [780] Lors de la dernière vérification effectuée par la mission en date du 25 juillet 2014, dix membres de droit du conseil d'administration (représentants de l'administration) n'avaient toujours pas fourni de déclaration d'intérêts. Les DPI de trois membres du conseil scientifique ne sont plus à jour depuis une durée inférieure ou égale à un mois.
- [781] Conformément à la législation en vigueur, **les règles d'incompatibilité, de gestion de conflits d'intérêts et de publication et de mise à jour des déclarations d'intérêts**, telles que décrites dans la procédure formalisée et validée Q04P - Prévention et gestion des conflits d'intérêts des membres nommés auprès des instances consultatives de l'Agence » - et récapitulées dans les diagrammes et tableaux d'aide à l'analyse des liens d'intérêts de l'agence, **s'appliquent pourtant pleinement aux membres du conseil d'administration et du conseil scientifique de l'ANSM** : en l'absence de la présentation et de la mise à jour de leurs déclarations d'intérêts, les membres de ces instances (ou leurs représentants) ne devront pas siéger auxdites instances sous peine d'illégalité des décisions prises lors de leur tenue.

²⁷⁰ Un article de *Médiapart* du 13 mai 2012 fait part du financement de l'une de ces associations par l'industrie pharmaceutique.

²⁷¹ Courrier du 3 juin 2013.

²⁷² Note de présentation de la mise en place d'un contrôle interne sur l'application des règles déontologiques – Bilan 2013, séance du 26 juin 2014 du conseil d'administration.

2.3.2 Le risque de l'annulation d'une décision de l'agence en cas de non-respect des règles déontologiques est réel, y compris par défaut de publicité

- [782] La mission a été destinataire du dossier en réponse de l'agence à une requête en contentieux ayant pour objet l'annulation d'un arrêté se fondant sur un avis de l'agence, rendu à l'issue d'une procédure jugée irrégulière. **L'absence de publication des déclarations d'intérêts d'un certain nombre de membres de la commission des stupéfiants** constituerait pour le requérant une cause d'irrégularité de la procédure suivie, entachant par là-même d'illégalité l'arrêté²⁷³.
- [783] Les services juridiques de l'agence fondent leur réponse sur la jurisprudence - arrêt du 17 février 2012 du Conseil d'État, Mme E et autres, arrêt du 23 décembre 2011, Danthony et autres - aux termes desquels le Conseil d'État fait preuve de pragmatisme et de mesure dans les conséquences à tirer d'une irrégularité dans l'édition d'un acte administratif et précise que l'absence de souscription et de publication d'une déclaration d'intérêts ne révèle pas par elle-même, malgré le caractère impératif de ces formalités, une méconnaissance du principe d'impartialité.
- [784] Pour l'agence, cette jurisprudence vient corroborer une lecture de l'article L. 1451-1 du code de la santé publique selon laquelle **la participation aux travaux, aux délibérations et aux votes d'une instance consultative est subordonnée au fait d'avoir rempli une déclaration d'intérêts et de l'avoir actualisée, mais en aucun cas au fait que cette déclaration ait été rendue publique.**
- [785] Par conséquent, seule une irrégularité susceptible d'avoir exercé une influence sur le sens de la décision prise au vu de l'avis rendu ou d'avoir privé les intéressés d'une garantie peut entraîner l'annulation de l'acte. Dès lors, la légalité de la procédure de consultation de la commission des stupéfiants dans sa séance du 14 février 2012 doit s'apprécier, pour les services de l'agence, non pas au regard de toute irrégularité qui aurait pu être commise mais au regard des irrégularités ayant pu, en l'espèce, porter atteinte au principe d'impartialité. Il n'est pas fait mention, en revanche, au fait qu'à la date du 14 février 2012, les textes d'application de la loi du 29 décembre 2011 n'avaient pas encore été pris (voir *infra*).
- [786] Par voie de conséquence, le moyen tiré de ce que l'absence de publication des déclarations d'intérêts d'un certain nombre de membres de la Commission des stupéfiants constituerait *de facto* une cause d'irrégularité de la procédure suivie, entachant par là-même d'illégalité l'arrêté du 28 juin 2012 ne peut qu'être rejeté, dans la mesure où, pour l'agence, aucune atteinte n'a été portée au principe d'impartialité, irrégularité qui seule pourrait entraîner l'annulation de l'arrêté litigieux, lors de la séance du 14 février 2012 de ladite commission. Pour l'ANSM, la production par ses soins, devant le juge administratif, des déclarations ou l'ensemble des pièces démontrant que celles-ci ont bien été souscrites, ainsi que la démonstration faite qu'aucune des personnes concernées ne se trouvait en conflit d'intérêts est un élément de preuve suffisant²⁷⁴.
- [787] La société requérante mentionne également à l'appui de son argumentaire qu'à la date de son mémoire, le 26 décembre 2012, l'ensemble des déclarations d'intérêts des membres composant la commission susvisée le 14 février 2012 devaient figurer sur le site de l'ANSM, et ce depuis le 1^{er} juillet 2012.

²⁷³ Se fondant sur l'article R1451-3 du code de la santé publique, issu du décret n°2012-745 du 9 mai 2012, entré en vigueur le 1^{er} juillet 2012, la société requérante estime que les déclarations des membres composant la commission à la date du 14 février 2012, à laquelle la Commission a rendu l'avis visé par l'arrêté du 28 juin devaient être en ligne depuis le 1^{er} juillet. Or tel n'aurait pas été le cas de 17 des 28 membres de la commission réunie le 14 février 2012. En conséquence, l'avis de la commission aurait été rendu à l'issue d'une procédure irrégulière entachant par là-même d'illégalité l'arrêté du 28 juin 2012.

²⁷⁴ Les déclarations d'intérêts pour la période concernée des membres présents lors de la réunion du 14 février 2012 sont jointes à la réponse

- [788] Pour l'agence, conformément à l'arrêt du Conseil d'État, Syndicat national CGT des chancelleries et services judiciaires du 22 janvier 2013, la régularité d'une procédure consultative d'une instance s'apprécie au regard des textes en vigueur à la date à laquelle intervient la décision devant être précédée de cette consultation, soit en l'espèce le 28 juin 2012. À cette date, le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, pris en application de la loi du 29 décembre 2012, n'était pas encore entré en vigueur, celle-ci étant fixée au 1er juillet 2012. Dès lors, l'argumentation développée par la requérante sur ce point lui paraît totalement inopérante.
- [789] Dans sa décision de rejet de la requête en annulation, le 30 avril 2014, le Conseil d'État considère, sur la légalité externe de l'arrêt attaqué, qu'en dépit des obligations faites aux membres des commissions de l'agence par l'article L. 1451-1 du CSP, les dispositions de l'article 41 de la loi du 29 décembre 2011 n'ont pu entrer en vigueur, avant l'entrée en vigueur du décret relatif à la DPI et à la transparence (1^{er} juillet 2012). **La Haute juridiction se fonde ainsi sur la régularité de la procédure au regard des textes en vigueur à la date à laquelle intervient la décision et non sur le rejet du moyen tiré de l'absence de publication des déclarations d'intérêts d'un certain nombre de membres de la Commission.**
- [790] Dans deux arrêts plus anciens, le Conseil d'Etat abroge, des décisions d'agences sanitaires, lorsque l'impartialité des membres des instances à l'origine desdites décisions est en cause ou n'est pas démontrée.
- [791] Ainsi, dans son arrêt du 11 février 2011, le Conseil d'Etat saisi par une société française pour annuler pour excès de pouvoir la décision du 22 février 2008 par laquelle le ministre de la santé, de la jeunesse et des sports a refusé de lui délivrer l'autorisation de mise sur le marché français du procédé « spirofiltration » pour le traitement des eaux destinées à la consommation humaine, enjoint le ministre du travail, de l'emploi et de la santé de procéder au réexamen de la demande d'autorisation de mise sur le marché dans un délai de six mois à compter de la notification de la décision.
- [792] La société requérante soutient que les décisions qu'elle attaque sont entachées d'illégalité, *« dès lors que l'avis de l'AFSSA, sur le fondement duquel elles ont été prises, a été élaboré à partir des travaux du comité d'experts spécialisés Eaux siégeant auprès de cette agence, dont le président et plusieurs membres entretenaient avec une société concurrente des liens de nature à affecter leur impartialité ».*
- [793] Pour les rapporteurs du Conseil d'État, *« l'AFSSA ne saurait rendre régulièrement un avis sur une demande d'autorisation de mise sur le marché sur la base de travaux et délibérations d'un comité d'experts spécialisés auxquels aurait pris part un de ses membres qui entretiendrait avec une entreprise intéressée par les résultats de l'examen de cette demande des liens, directs ou indirects, mêmes déclarés par lui, suffisamment étroits pour être de nature à affecter son impartialité ; que l'obligation d'impartialité vaut notamment pour le rapporteur désigné pour instruire une telle demande, qui est chargé de rédiger le rapport initial soumis à la discussion du comité d'experts, ainsi que pour le président de ce comité, auquel il incombe de désigner les rapporteurs dans chaque dossier, de conduire les débats du comité et d'en signer les avis ».*

Arrêt du Conseil d'État du 11 février 2011 – Résumé :

1) Les liens entretenus par deux membres du comité d'experts spécialisés eaux de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) avec une société ayant développé en vue de son exploitation commerciale un brevet d'invention concurrent faisaient obstacle, en vertu du principe d'impartialité, à ce qu'ils prennent part à l'instruction de la demande d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité pour la santé humaine du procédé dont le ministère de la santé avait saisi l'AFSSA... 2) En l'espèce, le président du comité d'experts spécialisés eaux était l'un des deux inventeurs du procédé concurrent et avait été salarié de la société concurrente en qualité de directeur de la « qualité environnement », 3) Alors même que les fonctions de conseil et de recherche scientifique exercées par un membre du comité pour le compte de l'entreprise concurrente n'auraient pas été rémunérées, elles doivent néanmoins être regardées, en vertu du principe d'impartialité, comme faisant obstacle à ce qu'il prenne part à l'instruction de la demande d'avis.

Source : Conseil d'État, N° 319828, publié au recueil Lebon, 3ème et 8ème sous-sections réunies, lecture du vendredi 11 février 2011

- [794] Dans son arrêt du 27 avril 2011, le Conseil d'État abroge la recommandation de la HAS relative au traitement médicamenteux du diabète de type II au motif que l'association requérante a « produit à l'appui de ses allégations des éléments susceptibles d'établir l'existence de liens d'intérêts entre certaines personnes ayant participé au groupe de travail et des entreprises ou établissements intervenant dans la prise en charge du diabète ». En revanche, « ni dans le cadre des échanges contradictoires entre les parties, ni au terme d'une mesure d'instruction ordonnée à cette fin /.../, **la Haute Autorité de santé n'a été en mesure de verser au dossier l'intégralité des déclarations d'intérêts dont l'accomplissement était pourtant obligatoire de la part des membres de ce groupe de travail ; que les déclarations d'intérêts fournies par la Haute Autorité de santé ne portent ainsi, au total, que sur vingt-trois des vingt-sept membres du groupe ; que la Haute Autorité de santé n'a pas davantage versé au dossier, pour ceux des membres dont la déclaration obligatoire de liens d'intérêts échappe ainsi au débat contradictoire, les éléments permettant au juge de s'assurer de l'absence ou de l'existence de tels liens et d'apprécier, le cas échéant, s'ils sont de nature à révéler des conflits d'intérêt** ».

Arrêt du Conseil d'État du 27 avril 2011 – Résumé :

[L'association] requérante soutenant que la recommandation de bonne pratique édictée par la Haute autorité de santé qu'elle attaquait, était illégale pour avoir été adoptée en méconnaissance du principe d'impartialité en raison de la présence, au sein du groupe de travail chargé de sa rédaction, d'experts médicaux entretenant avec des entreprises pharmaceutiques des liens de nature à caractériser des situations prohibées de conflit d'intérêts et produisant des éléments susceptibles d'établir l'existence de liens d'intérêts entre certaines personnes ayant participé au groupe de travail et des entreprises ou établissements intervenant dans la prise en charge de l'affection concernée par la recommandation. Ni dans le cadre des échanges contradictoires entre les parties, ni au terme d'une mesure d'instruction ordonnée à cette fin par le Conseil d'Etat, la Haute autorité de santé n'a été en mesure de verser au dossier l'intégralité des déclarations d'intérêts dont l'accomplissement était pourtant obligatoire de la part des membres de ce groupe de travail. Pour ceux des membres dont la déclaration obligatoire de liens d'intérêts n'était pas fournie, n'ont pas été non plus fournis au contradictoire les éléments permettant au juge de s'assurer de l'absence ou de l'existence de tels liens et d'apprécier, le cas échéant, s'ils sont de nature à révéler des conflits d'intérêt. Par suite, le moyen tiré de ce que la recommandation de bonnes pratiques litigieuse a été élaborée dans des conditions irrégulières ne peut qu'être accueilli.

Source : Conseil d'État, N° 334396, ECLI:FR:CESSR:2011:334396.20110427, publié au recueil Lebon, 1ère et 6ème sous-sections réunies, lecture du mercredi 27 avril 2011

- [795] La jurisprudence du Conseil d'État invite les agences sanitaires, et l'ANSM, à la plus grande exigence quant au respect de l'application des obligations légales et réglementaires de publicité et de mise à jour des déclarations d'intérêts, ainsi que du contrôle interne des règles déontologiques applicables.

2.3.3 Mission d'audit des différentes procédures de respect des règles déontologiques mises en place au sein de l'agence (M5)

- [796] En 2013, l'ANSM a initié un programme d'audit du respect d'application des règles déontologiques portant sur :
- l'appropriation par les différentes directions des règles déontologiques dans la gestion des groupes de travail ;
 - la prise en compte du risque déontologique dans un processus décisionnel de l'agence ayant conduit à une suspension d'AMM²⁷⁵.

2.3.3.1 L'audit sur l'appropriation par les différentes directions des règles déontologiques dans la gestion des groupes de travail révèle une prise en compte progressive des règles

- [797] À la fin du 2^e trimestre 2013, a été mené un audit interne portant sur l'appropriation par les différentes directions des règles de gestion relatives aux groupes de travail récemment mis en place au sein de l'agence et, en particulier, des règles relatives à la transparence et à la déontologie²⁷⁶.

²⁷⁵ Projet de rapport d'activité 2013.

²⁷⁶ « Bilan spécifique relatif à l'application des règles déontologiques dans la gestion des groupes de travail suite à l'audit interne sur le processus d'expertise », 19 septembre 2013

- [798] Le bilan de ce premier audit portant sur la période du 24 mai au 28 juin 2013, a été communiqué à la mission. Conduit par le service de déontologie, cet audit sous forme d'interviews, a concerné sept directions produits et trois directions métier (directions des affaires juridiques, de la surveillance et de l'évaluation). Il a donné lieu à 12 entretiens auxquels ont participé 54 personnes représentatives de l'organisation du secrétariat de ces instances (directeur, directeur adjoint, secrétariat des groupes de travail, évaluateurs, assistantes). Une *check list* des points identifiés propres à chaque direction a été établi au fur et à mesure des auditions. Elle portait sur l'organisation des groupes de travail et les difficultés rencontrées lors de l'utilisation du « kit de l'expertise » informatique²⁷⁷, dans le but de formuler des préconisations d'amélioration.
- [799] La grille de l'audit interne à disposition des trois auditeurs²⁷⁸ énumère les principaux thèmes examinés, établit un plan d'audit et les deux catégories de questions relatives à chaque point du plan : 1/ mise en pratique des modalités décrites dans les règlements intérieurs et suggestions d'amélioration le cas échéant ; 2/ pratique effective du kit de l'expertise et suggestions d'amélioration le cas échéant.
- [800] **Il en ressort, sur la base de la déclaration des participants à l'audit, une appropriation progressive des règles déontologiques par les directions, à mesure du déploiement des formations sur la gestion des instances.** Le tableau d'aide à l'analyse des liens d'intérêt est utilisé et les conflits d'intérêt « *semblent* » être répertoriés dans les comptes-rendus (sans plus d'assurance car peu de comptes-rendus sont rédigés au moment de l'audit). En revanche, l'utilisation du kit informatique paraît rigide, complexe et peu adaptée aux besoins.
- [801] Trois points d'incompréhension ou de méconnaissance des règles déontologiques ressortent de ce premier bilan :
- le circuit interne de recueil et de transmission des engagements d'indépendance des membres ;
 - l'obligation de déclaration d'intérêts des institutionnels invités ;
 - la mise à disposition, lors des réunions, du rapport des déclarations d'intérêts des membres du groupe de travail et des experts ponctuels sollicités ; **règles non encore appliquées pendant la période d'audit dans 50 % des groupes de travail**²⁷⁹.
- [802] S'agissant de la transparence, certaines règles, notamment celles relatives à la confidentialité ou à l'articulation de la loi CADA²⁸⁰ avec les exigences issues de la loi médicament, semblent méconnues. L'audit aurait été réalisé à une date trop rapprochée, dans la mesure où une majorité des groupes de travail ne s'était réuni qu'en fois au moment de son déroulement, cette première réunion étant davantage consacrée à la mise en place qu'à une présentation de dossiers pour avis.
- [803] De ce fait, l'Agence convient, concernant notamment l'application des règles déontologiques, de renouveler cet audit au 2^e trimestre 2014 « *afin d'avoir le recul suffisant, après une année de fonctionnement des différents groupes de travail créés, pour apprécier plus complètement la bonne appropriation de ces règles par les directions* » (à actualiser).
- [804] Ce premier audit est l'occasion, pour les directions auditées, de formuler deux « *questions de fond* » :
- la lourdeur des nouvelles procédures d'organisation des groupes de travail au regard de l'apport scientifique limité des « experts extérieurs aux compétences hétérogènes et généralistes » sur des questions pointues. La proposition est alors faite de faire appel à

²⁷⁷ Ce kit a été élaboré par le pôle coordination des instances de la direction de la stratégie et mis à la disposition des personnes assurant le secrétariat des commissions et groupes de travail.

²⁷⁸ La grille fournie à la mission comprend les principaux thèmes, le plan d'audit, le questionnaire.

²⁷⁹ Il est à noter que sur les 31 groupes de travail créés et nommés depuis février 2013, une moitié seulement s'était réunie au moins une fois à la date de l'audit.

²⁸⁰ Commission d'accès aux documents administratifs.

l'expertise ponctuelle, à des groupes de travail *ad hoc*, voire même des réunions d'experts ponctuels ;

- la demande d'un accompagnement plus structuré dans l'organisation et le fonctionnement des groupes de travail.

2.3.3.2 L'audit sur la prise en compte du risque déontologique dans un processus décisionnel de l'agence révèle des fragilités en situation d'urgence et de gestion de crise non formalisée

[805] Dans le cadre de la série d'audits à mener sur la prise en compte du risque déontologique dans les processus décisionnels de l'ANSM, le premier dossier audité a concerné Diane 35[®], un processus décisionnel faisant intervenir en premier lieu l'expertise interne de l'agence, sur un temps très court à la suite d'une « crise médiatique »²⁸¹.

[806] Le processus complet a été mis sous revue²⁸², avec identification des intervenants à chaque étape, ainsi que l'évaluation de la prise en compte du risque déontologique par les intervenants selon les trois principes d'indépendance, de traçabilité et d'archivage, ainsi que de transparence de l'expertise.

[807] Le rapport d'audit interne²⁸³ retrace les principales étapes décisionnelles, explicite la méthodologie et les points de contrôle de la démarche de l'audit, consigne les constats, la synthèse de l'évaluation des points contrôlés, identifie les risques associés et propose un plan d'action. Les principaux enseignements qui en ressortent sont :

- Indépendance de l'expertise :
 - absence d'analyse du risque déontologique en situation « sensible » ;
 - absence d'éléments à jour permettant de prévenir et de gérer un éventuel conflit d'intérêts ;
 - une « majorité des agents » ayant participé à l'évaluation a une DPI à jour et publiée et n'a pas de conflit d'intérêts avec le dossier ; les problèmes suivants ont néanmoins soulevés : l'absence de DPI publiée pour 3 agents, l'absence de DPI enregistrée dans FIDES pour un agent ayant quitté l'agence en mars 2013, l'absence d'archivage en ligne des DPI des agents et experts ayant quitté l'Agence, le problème de l'enregistrement sous deux noms différents d'un agent ;
 - absence d'élément permettant de savoir si le risque déontologique a été pris en compte au moment de l'attribution du dossier aux évaluateurs.
- Traçabilité et archivage de l'expertise :
 - aucune personne en situation de conflit d'intérêts n'est intervenue dans ce dossier, mais aucun élément « *procéduré* » ne permet de déterminer selon quelles modalités le risque déontologique a été pris en compte tout le long du processus ;
 - s'agissant de l'appel, à titre non principal, à l'expertise externe, l'absence d'éléments à jour permettant de prévenir et de gérer un éventuel conflit d'intérêts des membres des instances consultées est notée ;
 - le recours à l'expertise externe manque de lisibilité (motivations, suites données, apport). Le degré d'implication et le niveau de responsabilité des différentes parties prenantes à l'évaluation du dossier ne sont pas identifiés ;
 - la démarche d'évaluation, tant interne qu'externe, n'est pas clairement explicitée ;

²⁸¹ En quelques semaines après la fuite dans la presse d'un document confidentiel de l'agence mentionnant des données issues de la pharmacovigilance.

²⁸² L'audit exclut de son champ les échanges avec les instances européennes.

²⁸³ Rapport d'audit interne du 13 janvier 2014.

- l'archivage des différentes pièces du dossier n'est pas centralisé : éclatement entre différentes directions, méthodes de classement hétérogènes et dossier de feuille de garde incomplet.
- Transparence de l'expertise :
 - absence de transparence sur l'expertise externe et, donc, de transparence sur la prévention et la gestion des conflits d'intérêts ;
 - manque de lisibilité sur le degré d'implication et le niveau de responsabilité des acteurs ayant participé au processus d'expertise, rendant difficile l'identification des situations potentielles de conflits d'intérêts.

[808] En conclusion, le service de déontologie de l'expertise convient que si « *les décisions prises par l'ANSM concernant Diane 35 ne souffrent pas d'illégalité au motif de situations de conflits d'intérêts ayant entouré leur édition, toutefois les modalités de prise en compte du risque déontologique, de sa gestion avec les mesures de transparence y afférentes, présentent encore des fragilités **en situation d'urgence et de gestion de crise non procédurée*** ».

2.4 La création d'un comité de déontologie au sein de l'agence apporte un regard collégial sur des situations sensibles ou complexes

[809] Le service de déontologie de l'expertise a pour mission d'animer les travaux et assurer le secrétariat du comité de déontologie (M6).

[810] Le comité de déontologie, créé par la décision DG n°2012-170 du 24 mai 2012, donne un avis au directeur général sur toute question relative à la déontologie de l'expertise et, en particulier, sur les situations les plus sensibles ou les plus complexes. Cet avis traite, en particulier, de la qualification du niveau de risque des conflits d'intérêts et de ses conséquences en termes d'intervention dans le processus décisionnel ou dans les missions d'expertise.

[811] Il est composé du directeur général ou son représentant ; d'un directeur de l'agence ; du responsable du service de déontologie de l'expertise ou son représentant ; d'une personne chargée de la coordination de la politique de prévention des conflits d'intérêts auprès de la direction de la délégation aux affaires juridiques des ministères sociaux ; du président du conseil d'administration ou son représentant ; du président du conseil scientifique ou son représentant.

[812] Le comité de déontologie peut être consulté lors des processus de recrutement, de nomination, de changement de fonctions, de promotion et de départ des agents de l'agence et lors des processus de sélection et de nomination des experts externes. Il émet, au regard de l'analyse des déclarations et des risques éventuels encourus, des recommandations à l'attention du directeur général. Il examine le bilan annuel relatif à l'application des règles déontologiques, préparé par le service de déontologie de l'expertise et formule des recommandations ou toutes mesures de nature à améliorer les règles déontologiques applicables tant au personnel de l'agence qu'aux experts externes.

[813] Le comité de déontologie est saisi par le service de déontologie de l'expertise :

- pour l'examen de toute candidature à un poste d'encadrement supérieur ainsi que de toute candidature pour laquelle ce service ainsi que la direction des ressources humaines estiment l'avis du comité nécessaire ;
- sur les projets de départ des agents de l'agence vers le secteur privé avant transmission des dossiers à la commission de déontologie de la fonction publique ainsi que sur les projets de cumul d'activités des agents de l'agence posant une difficulté déontologique particulière ;
- lorsque se pose un problème complexe ou particulièrement sensible en matière de déontologie ;

- à la demande du directeur général, sur toute autre question entrant dans son champ de compétence.

[814] Le secrétariat de ce comité est assuré par le service de déontologie de l'expertise.

[815] En 2012-2013²⁸⁴, le comité de déontologie a examiné 27 candidatures externes et a émis 18 avis avec des restrictions relatives à la condition d'emploi en raison des conflits d'intérêts identifiés au regard des activités antérieures ou de liens d'intérêts actuels et des fonctions envisagées à l'agence :

- 20 candidats ont finalement été recrutés dont 12 pour lesquels le comité de déontologie avait émis une restriction ;
- 7 candidats n'ont pas été retenus dont 5 pour lesquels une réserve avait été formulée par le comité de déontologie ;
- Le comité de déontologie a examiné 59 candidatures de repositionnements internes (directeurs, directeurs adjoints, chefs de pôle, chefs de produits, évaluateurs) : 10 conflits d'intérêts ont été identifiés.

Tableau 29 : ANSM - Bilan quantitatif du Comité de déontologie 2012-2013

	2012	2013	Nb de dossiers
Départs	2	-	2
Recrutements externes	24	7	31
Repositionnements internes	57	2	59
Total	83	9	92

Source : ANSM – Tableau communiqué par le service de déontologie

[816] À titre d'exemple, le comité a recommandé qu'un candidat à une fonction à l'agence s'abstienne de toute intervention et signature dans le domaine des produits cosmétiques pendant une période de trois ans à compter de la fin de son contrat au sein d'une société de produits cosmétiques et qu'il s'engage à avoir liquidé les actions détenues au plus tard dans un délai de six mois après la fin de sa période d'essai.

[817] Dans un autre cas, il a recommandé que le candidat s'abstienne d'intervenir sur des dossiers concernant le laboratoire où il a travaillé. Sous cette réserve, le comité considère alors qu'il n'y aurait pas de risque majeur de conflit d'intérêt en raison de la nature du poste.

[818] Lors du départ d'un agent vers le secteur privé, dans le domaine de conseil notamment, la commission a rendu également un avis communiqué par la DRH à l'intéressé, mentionnant les restrictions d'activités et les délais de viduité. Ces restrictions concernent notamment toute relation professionnelle avec l'EMA, l'ANSM et la HAS ainsi que toute intervention auprès d'elles dans les dossiers dont l'intéressé avait eu à connaître dans le cadre de ses fonctions à l'agence pendant trois ans. De plus, il est spécifié que l'activité de conseil devra rester d'ordre général et ne pourra interférer en particulier sur le développement d'un médicament (rédaction d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché, montage d'un dossier de demande de remboursement...)²⁸⁵.

²⁸⁴ Cinq réunions en 2013.

²⁸⁵ Courrier DRH du 7 août 2012 communiqué à la mission par le Service de déontologie de l'expertise le 21 mai 2014.

3 LA TRANSPARENCE DES TRAVAUX DES INSTANCES CONSULTATIVES DE L'AGENCE EST UNE EXIGENCE LEGISLATIVE NOUVELLE INEGALEMENT APPLIQUEE

3.1 La transparence des travaux des instances et commissions est formalisée

[819] L'article 1^{er} de la loi 2012-2011 du 29 décembre 2011 prévoit l'introduction dans le code de la santé publique d'un nouvel article L. 1451-1-1 disposant : « *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. À 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. »

[820] En conformité avec la loi, les comptes-rendus des débats et les enregistrements audiovisuels des séances des commissions consultatives de l'agence sont désormais disponibles sur son site Internet. La note commune de la direction des affaires juridiques et du service de déontologie du 29 mars 2013 rappelle les règles « *impératives* » de transparence applicables aux travaux des instances consultatives :

- la veille de la réunion de l'instance, son ordre du jour doit être mis en ligne sur le site de l'agence ;
- les séances des commissions doivent faire l'objet d'un enregistrement audiovisuel et les groupes de travail et comités technique d'un enregistrement sonore ;
- les comptes-rendus doivent refléter l'exactitude des débats, mentionner les opinions négatives et minoritaires le cas échéant, le sens du vote, les conflits d'intérêts, leur nature et leurs conséquences en terme de retrait lors du traitement d'un dossier ou de dérogation au retrait. Ils doivent être mis en ligne dans les 45 jours suivants la séance des instances et au plus tard et à titre exceptionnel dans les trois mois suivant les séances des dites instances ;
- les comptes-rendus et les ordres du jour ne doivent faire figurer aucun élément susceptible de porter atteinte aux secrets protégés par la loi, « notamment aux secret médical, secret industriel et commercial (secret des procédés, secret des informations financières ou des stratégies commerciales. Cette analyse se fait sous la responsabilité du directeur en charge de l'instance avec l'aide de la direction des affaires juridiques²⁸⁶ ;
- à l'issue des seules séances des commissions, un communiqué de presse reprend les principaux points examinés par celles-ci. Lorsque l'agence souhaite prendre une mesure défavorable sur des dossiers examinés (refus, suspension, retrait, restriction de prescription, suppression d'une indication thérapeutique, décision de police sanitaire, etc.), les firmes ou les personnes concernées sont informées au préalable, et avant la diffusion du communiqué de presse, des avis des commissions. Cette information ne se substitue pas à la procédure

²⁸⁶ La direction des affaires juridiques et réglementaires aide les différentes directions dans l'occultation des mentions dont la divulgation serait susceptible de nuire aux secrets légalement protégés. Ces documents concernent les comptes-rendus et les mêmes règles sont appliquées aux vidéos. Courriel de chef de pôle expertise de la direction de la stratégie du 30/05/2014 comportant les diagrammes d'aide à l'occultation en vue de la mise en ligne des comptes-rendus des commissions, comités et groupes de travail (processus AMM, processus RTU, processus ATU, processus réévaluation B/R, processus EC).

contradictoire, qui sera menée ultérieurement avec les personnes concernées, sur une décision que l'agence souhaite prendre.

3.2 Les règles de transparence applicables aux travaux des instances consultatives sont, néanmoins, inégalement appliquées

- [821] La mission a constaté une mise en ligne des DPI et des règles déontologiques plutôt satisfaisante. Le site Internet de l'agence offre un accès clair et lisible à la présentation des règles déontologiques et aux déclarations publiques d'intérêts des experts et des agents. Par ailleurs, le site unique prévu comme support de publications des DPI de toutes les agences sanitaires est en projet²⁸⁷ par le ministère de la santé et avec la participation de l'ANSM. Il devra assurer une meilleure accessibilité du public aux déclarations publiques d'intérêt, tout en simplifiant les démarches pour les experts participant aux travaux de plusieurs agences.
- [822] Les comptes-rendus des séances des commissions prennent la forme d'un procès verbal et permettent de donner la place (avec les extraits audiovisuels) à l'expression des avis divergents nominatifs (recommandation formulée par le rapport Mediator[®])²⁸⁸. Les formulaires de compte-rendu des groupes de travail prévoient une entrée spécifique pour les avis minoritaires où leur présence est mentionnée sans que leur argumentation puisse être reconstituée à partir des comptes-rendus. Il en est de même des comptes-rendus des séances du conseil scientifique qui se présentent sous forme d'un résumé non nominatif sur Internet (un procès verbal nominatif non public est tenu par ailleurs).
- [823] Faute de temps et de moyens humains des directions concernées, les secrétariats des groupes de travail peinent, en revanche, à produire des comptes-rendus dans les délais impartis.
- [824] Il est enfin à noter que, contrairement aux comptes-rendus des commissions établis par l'AFSSAPS, ceux de l'ANSM ne comportent pas de mention spécifique de la déclaration, ou non, des conflits d'intérêts en ouverture de séance. Cette déclaration figure en revanche lors de l'examen des points particuliers de l'ordre du jour.

²⁸⁷ Pour l'état d'avancement de ce projet voir le rapport IGAS expertise DGS non public à ce stade.

²⁸⁸ « La sécurité sanitaire est un métier difficile et exigeant. La vigilance sanitaire est une responsabilité fatigante, usante, qui conduit à travailler chaque jour sous la pression. Etre vigilant suppose d'être informé, d'être réactif, d'avoir la disponibilité d'esprit nécessaire, de savoir entendre et écouter les opinions minoritaires et d'être capable d'admettre que l'on s'est trompé ou que l'on se fourvoie dans un raisonnement convenu. »

PIECE JOINTE 1 : CHAMP DES INCOMPATIBILITES S'APPLIQUANT AUX MEMBRES DES INSTANCES



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

CHAMP DES INCOMPATIBILITES GENERALES S'APPLIQUANT AUX MEMBRES DES INSTANCES DE L'ANSM	
Intérêts pour lesquels les experts s'engagent à se défaire et à ne pas contracter pendant la durée de leur mandat	Intérêts actuels que les experts peuvent conserver ou contracter pendant la durée de leur mandat ¹
Emploi dans une entreprise du secteur des produits de santé et cosmétiques ou organisme de conseil du secteur ²	
Participations financières directes ³ > à 5000€ ou 5% du capital dans une entreprise du secteur des produits de santé et cosmétiques ou société de conseil	Participations financières directes < à 5000€ ou 5% du capital dans une entreprise du secteur des produits de santé et cosmétiques ou société de conseil
Participation personnelle <u>rémunérée ou non</u> à une instance décisionnelle d'une entreprise du secteur des produits de santé et cosmétiques ou société de conseil	
Activité personnelle de consultant, de conseil ou d'expertise <u>rémunérée ou non</u> pour le compte d'une entreprise du secteur des produits de santé et cosmétiques ou société de conseil	
Travaux scientifiques et études <u>rémunérés ou non</u> réalisés par l'expert pour le compte d'une entreprise du secteur des produits de santé, cosmétiques ou société de conseil	
Investigateur principal ⁴ d'essais cliniques ou expérimentateur principal d'essais précliniques industriels, <u>rémunérés ou non</u>	- Investigateur principal d'essais cliniques ou expérimentateur principal d'essais précliniques académiques ⁵ , <u>rémunérés ou non</u> - Investigateur non principal d'essais cliniques ou expérimentateur d'essais précliniques institutionnels ou industriels, <u>rémunérés ou non</u>
Rédaction d'articles <u>rémunérée ou non</u> pour le compte d'une entreprise du secteur des produits de santé et cosmétiques ou société de conseil	
Interventions <u>rémunérées</u> dans des colloques ou formations organisés ou soutenues financièrement par des entreprises ou organismes privés	Interventions <u>non rémunérées</u> ⁶ dans des colloques ou formations organisés ou soutenues financièrement par des entreprises
Responsabilité dans une structure financée par un organisme à but lucratif (subventions, contrats pour études ou recherches...) <u>- si rémunération personnelle</u>	Responsabilité dans une structure financée par un organisme à but lucratif (subventions, contrats pour études ou recherches...) <u>- si non rémunérée</u> <u>- si rémunération institutionnelle</u>
	Détention ou invention d'un brevet <u>rémunérée ou non</u> ou l'invention d'un procédé ou toute autre forme de propriété intellectuelle non brevetée, en relation avec un médicament ou procédé du domaine des produits de santé et cosmétiques
	L'existence de liens familiaux dans une entreprise du secteur des produits de santé, cosmétiques ou sociétés de conseil est susceptible de créer des situations de conflits d'intérêts qui seront gérées au cas par cas.

INTERETS DECLARES

V 07.08.12

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.ssaite.fr

¹ Sous réserve de la gestion des conflits d'intérêts et de restrictions de participation aux travaux de l'agence en cas de conflits d'intérêts spécifiques identifiés.

² N'est pas concerné par cette incompatibilité un emploi dans un établissement de santé, une université, un organisme public de recherche, un établissement public...

³ Actions, obligations gérées directement ou capitaux propres. Les fonds d'investissement en produits collectifs de type SICAV ou FCP - dont la personne ne contrôle ni la gestion, ni la composition - sont exclus de la déclaration.

⁴ Est considéré comme « investigateur principal », l'investigateur principal d'une étude monocentrique et le coordonnateur d'une étude multicentrique nationale ou internationale. Sont ainsi exclus de cette définition, les investigateurs - même s'ils sont dénommés « principaux »- d'une étude multicentrique qui n'ont pas de rôle de coordination. Les membres d'un comité de surveillance et de suivi d'un essai clinique sont inclus dans cette définition.

⁵ Par opposition aux études « industrielles » ou « commerciales », une étude (comprenant les essais non interventionnels ou interventionnels) est qualifiée d'académique (ou institutionnelle) sous les conditions suivantes :

- le promoteur est institutionnel (organisme public de recherche, université, établissement de santé...) et n'est pas le détenteur du brevet ou de la marque du produit sur lequel porte l'expérimentation
- l'étude est financée par des fonds publics ; l'essai est mis en oeuvre, suivi et analysé par l'organisme institutionnel
- la finalité de l'essai est non commerciale (ex. pas d'objectif d'AMM ou de marquage CE)
- l'institution exerce les droits de propriété intellectuelle sur la conception de l'expérimentation, sur sa réalisation et les données qui en résultent.

La seule mise à disposition par un industriel des produits expérimentaux ne modifie pas cette qualification. .

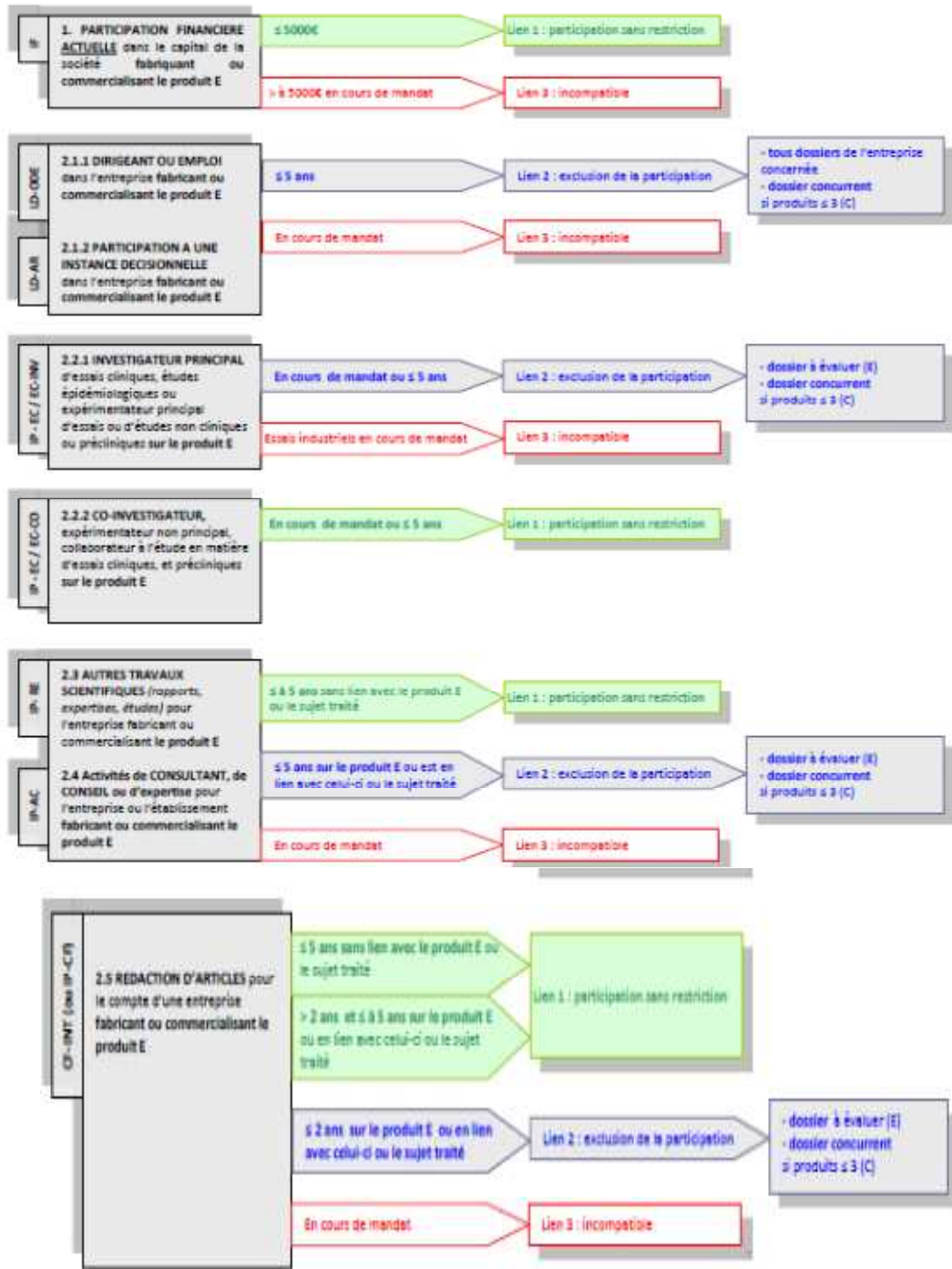
⁶ Les interventions non rémunérées peuvent être néanmoins prises en charge (frais d'hébergement et frais de transport). Dans ce cas, elles doivent être déclarées et donnent lieu à une gestion des risques de conflits d'intérêts. Les interventions ne donnant lieu à aucune prise en charge ni rémunération n'ont pas à être déclarées.

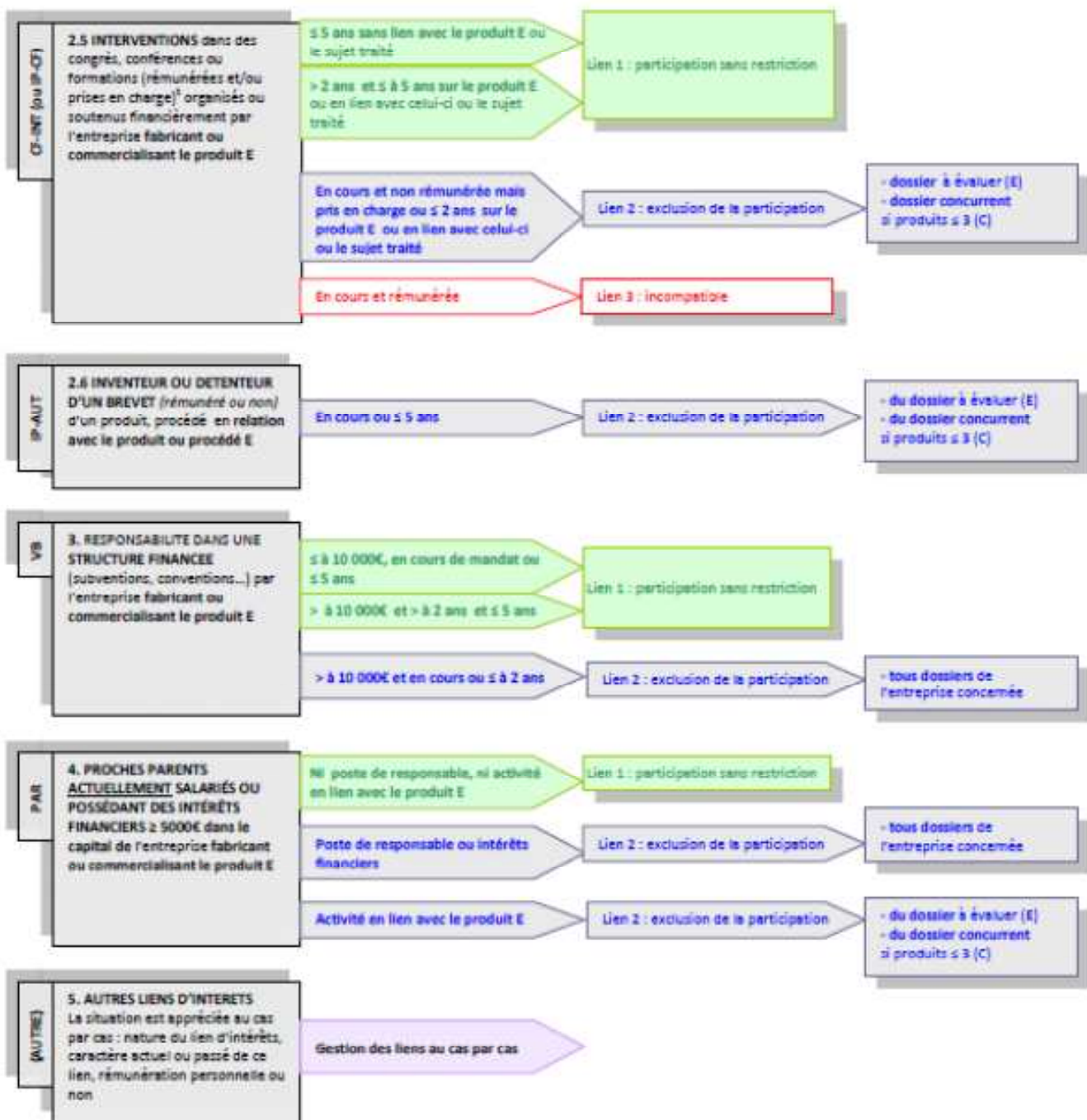
Source : Site internet ANSM

**PIECE JOINTE 2 : DIAGRAMME D'AIDE A
L'ANALYSE DES LIENS D'INTERETS DE L'ANSM :
MEMBRES DES INSTANCES CONSULTATIVES ET
EXPERTS EXTERIEURS**

ANSM - DIAGRAMME D'AIDE A L'ANALYSE DES LIENS D'INTERETS

GESTION DES LIENS D'INTERETS
des membres des instances consultatives





A NOTER

1. « Essais cliniques » : Est considéré comme « investigateur principal », l'investigateur principal d'une étude monocentrique et le coordonnateur d'une étude multicentrique nationale ou internationale. Cette définition n'inclut pas les investigateurs d'une étude multicentrique qui n'ont pas de rôle de coordination - même s'ils peuvent par ailleurs être dénommés « principaux ». Cette définition inclut le coordonnateur national d'une étude multicentrique internationale. Les membres d'un comité de surveillance et de suivi d'un essai clinique sont inclus dans cette définition.

- Sont concernés les essais ou études non cliniques et précliniques (études méthodologiques, essais analytiques, essais chimiques, pharmaceutiques, biologiques, pharmacologiques ou toxicologiques...), études cliniques et études épidémiologiques, études observationnelles sur les pratiques et prescriptions...

- Par opposition aux études « industrielles » ou « commerciales », une étude (comprenant les essais non interventionnels ou interventionnels) est qualifiée d'académique (ou institutionnelle) sous les conditions suivantes :

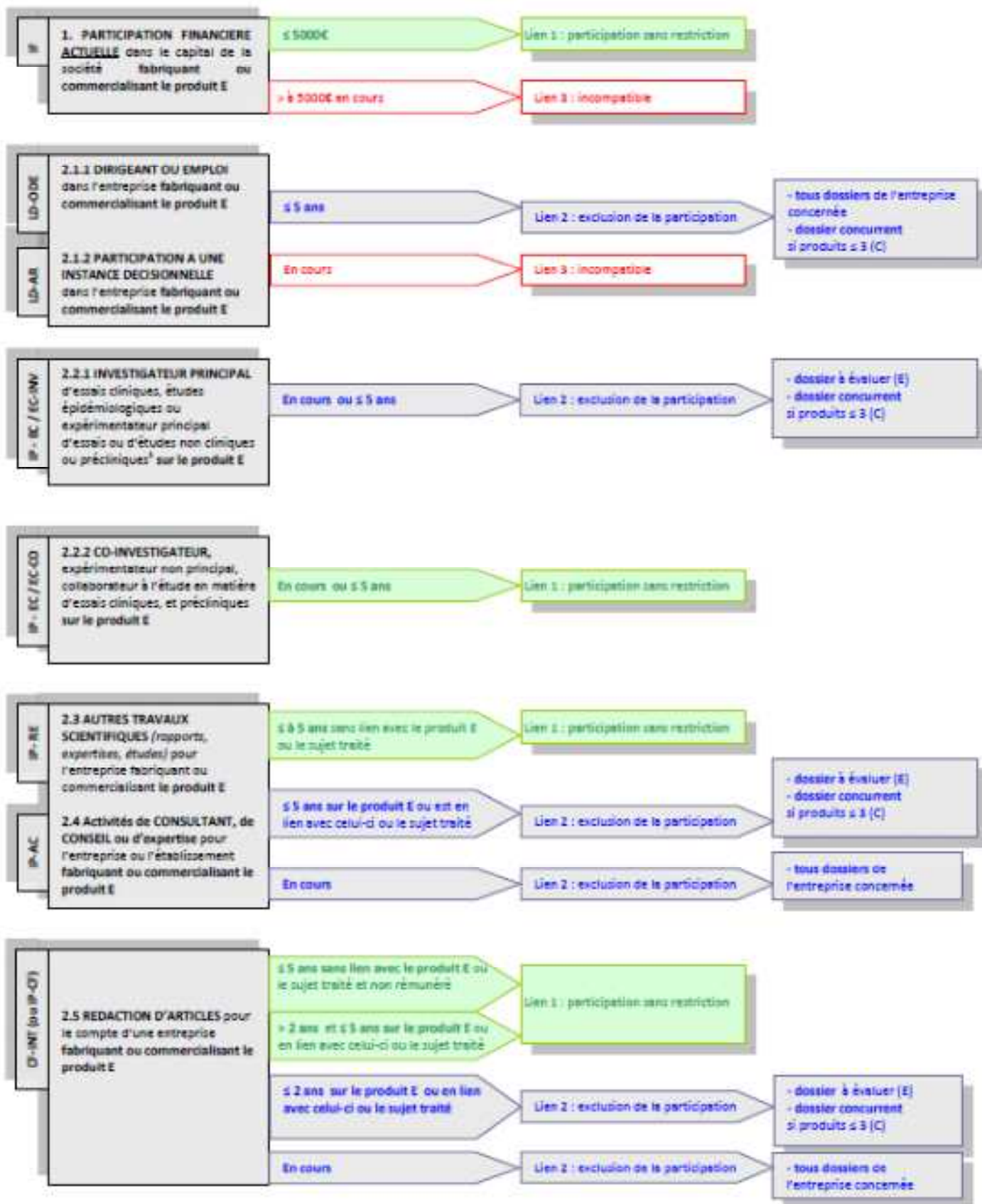
- le promoteur est institutionnel (organisme public de recherche, université, établissement de santé...) et n'est pas le détenteur du brevet ou de la marque du produit sur lequel porte l'expérimentation
- l'étude est financée par des fonds publics ; l'essai est mis en œuvre, suivi et analysé par l'organisme institutionnel
- la finalité de l'essai est non commerciale (ex. pas d'objectif d'AMM ou de marquage CE)
- l'institution exerce les droits de propriété intellectuelle sur la conception de l'expérimentation, sur sa réalisation et les données qui en résultent.

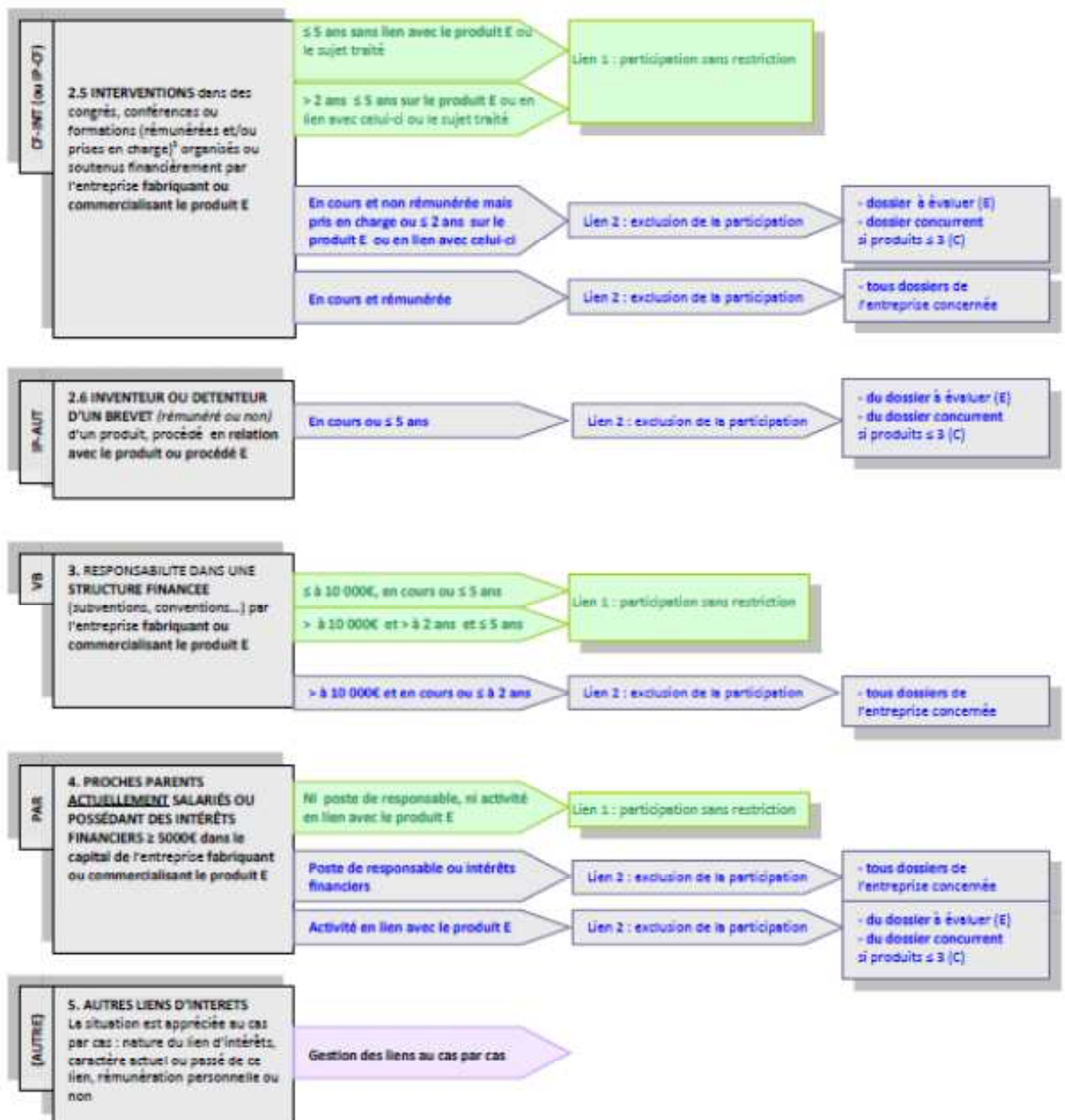
La seule mise à disposition par un industriel des produits expérimentaux ne modifie pas la qualification d'études académiques.

2. Les interventions non rémunérées peuvent être néanmoins prises en charge (frais d'hébergement et frais de transport). Dans ce cas, elles doivent être déclarées et donnent lieu à une gestion des risques de conflits d'intérêts. Les interventions ne donnant lieu à aucune prise en charge ni rémunération n'ont pas à être déclarées.

ANSM - DIAGRAMME D'AIDE A L'ANALYSE DES LIENS D'INTERETS

GESTION DES LIENS D'INTERETS
des experts extérieurs





A NOTER

1. « Essais cliniques » : Est considéré comme « Investigateur principal », l'investigateur principal d'une étude monocentrique et le coordonnateur d'une étude multicentrique nationale ou internationale. Cette définition n'inclut pas les investigateurs d'une étude multicentrique qui n'ont pas de rôle de coordination - même s'ils peuvent par ailleurs être dénommés « principaux ». Cette définition inclut le coordonnateur national d'une étude multicentrique internationale. Les membres d'un comité de surveillance et de suivi d'un essai clinique sont inclus dans cette définition.

- Sont concernés les essais ou études non cliniques et précliniques (études méthodologiques, essais analytiques, essais chimiques, pharmaceutiques, biologiques, pharmacologiques ou toxicologiques...), études cliniques et études épidémiologiques, études observationnelles sur les pratiques et prescriptions...

- Par opposition aux études « industrielles » ou « commerciales », une étude (comportant les essais non interventionnels ou interventionnels) est qualifiée d'académique (ou institutionnelle) sous les conditions suivantes :

- le promoteur est institutionnel (organisme public de recherche, université, établissement de santé...) et n'est pas le détenteur du brevet ou de la marque du produit sur lequel porte l'expérimentation
- l'étude est financée par des fonds publics ; l'essai est mis en œuvre, suivi et analysé par l'organisme institutionnel
- la finalité de l'essai est non commerciale (ex. pas d'objectif d'AMM ou de marquage CE)
- l'institution exerce les droits de propriété intellectuelle sur la conception de l'expérimentation, sur sa réalisation et les données qui en résultent.

La seule mise à disposition par un industriel des produits expérimentaux ne modifie pas la qualification d'études académiques.

2. Les interventions non rémunérées peuvent être néanmoins prises en charge (frais d'hébergement et frais de transport). Dans ce cas, elles doivent être déclarées et donnent lieu à une gestion des risques de conflits d'intérêts. Les interventions ne donnant lieu à aucune prise en charge ni rémunération n'ont pas à être déclarées.

PIECE JOINTE 3 : TABLEAU D'ANALYSE DES LIENS D'INTERETS DE L'ANSM



Tableau d'aide à l'analyse des liens d'intérêts

Abréviations	INTERETS DECLARES	GESTION DES LIENS D'INTERETS			NOMINATIONS		
		LIENS DE TYPE 1 : participation sans restriction	LIENS DE TYPE 2 : exclusion de la participation à l'examen		LIENS DE TYPE 3 : incompatibles avec un mandat		
			de tous dossiers de l'entreprise concernée	du dossier en cours d'évaluation (E)	du dossier concurrent si ≤ 3 produits (C)	membre d'une instance consultative	experts extérieurs
IP LD	1. PARTICIPATIONS FINANCIERES ACTUELLES dans le capital de la société fabricant ou commercialisant le produit E 2.1 Liens durables ou permanents dans l'entreprise fabricant ou commercialisant le produit E	2.1.1 DIRIGEANT OU EMPLOI	≤ 5000€	> à 5000€		> à 5000€ en cours	
		2.1.2 PARTICIPATION A UNE INSTANCE DECISIONNELLE		≤ 5 ans			en cours
LD-AR IP-EC	2.2 Participation à des essais cliniques, précliniques et études épidémiologiques pour des organismes publics ou privés 2.3 AUTRES TRAVAUX SCIENTIFIQUES (rapports, expertises, études) pour l'entreprise fabricant ou commercialisant le produit E	2.2.1 INVESTIGATEUR PRINCIPAL¹ d'essais cliniques, études épidémiologiques ou expérimentateur principal d'essais ou d'études non cliniques ou précliniques ² sur le produit E		en cours ou ≤ 5 ans		essais industriels ³ en cours	
		2.2.2 CO-INVESTIGATEUR , expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude en matière d'essais cliniques, et précliniques sur le produit E	en cours ou ≤ 5 ans				
EC-CO IP-RE	2.3 AUTRES TRAVAUX SCIENTIFIQUES (rapports, expertises, études) pour l'entreprise fabricant ou commercialisant le produit E	- dont l'objet porte sur le produit E ou est en lien avec celui-ci		en cours	≤ 5 ans	en cours	
		- dont l'objet ne porte pas sur le produit E et sans lien avec celui-ci	≤ 5 ans	en cours		en cours	
IP-AC	2.4 Activités de CONSULTANT, de CONSEIL ou d'expertise pour l'entreprise ou l'établissement fabricant ou commercialisant le produit E	- dont l'objet porte sur le produit E ou en lien avec celui-ci		en cours	≤ 5 ans	en cours	
		- dont l'objet ne porte pas sur le produit E et sans lien avec celui-ci	≤ 5 ans	en cours		en cours	
CF-INT (ou IP-GT)	2.5 REDACTION D'ARTICLES pour le compte d'une entreprise de l'entreprise fabricant ou commercialisant le produit E	- sur le produit E ou en lien avec celui-ci ou le sujet traité	> 2 ans et ≤ 5 ans	en cours	≤ 2 ans	en cours	
		- sur un sujet sans lien avec le produit E ou le sujet traité	≤ 5 ans	en cours		en cours	

Tableau d'aide à l'analyse des liens d'intérêts

Abréviations	INTERETS DECLARES	GESTION DES LIENS D'INTERETS			NOMINATIONS			
		LIENS DE TYPE 1 : participation sans restriction	LIENS DE TYPE 2 : exclusion de la participation à l'examen		LIENS DE TYPE 3 : incompatibles avec un mandat			
			de tous dossiers de l'entreprise concernée	du dossier en cours d'évaluation (E)	du dossier concurrent si ≤ 3 produits (C)	membre d'une instance consultative	experts extérieurs	
CF-INT (ou IP-CF)	INTERVENTIONS dans des congrès, conférences ou formations (rémunérées et/ou prises en charge) ¹ organisés ou soutenus financièrement par l'entreprise fabricant ou commercialisant le produit E 2.6 INVENTEUR OU DETENEUR D'UN BREVET (rémunéré ou non) d'un produit, procédé ou toute autre forme de propriété intellectuelle non brevetée en relation avec le produit ou procédé E	- sur le produit E ou en lien avec celui-ci ou le sujet traité	> 2 ans et ≤ 5 ans	en cours et rémunéré	en cours et pris en charge mais non rémunéré ou ≤ 2 ans		en cours et rémunéré	
		- sur un sujet sans lien avec le produit E ou le sujet traité	≤ 5 ans	en cours et rémunéré			en cours et rémunéré	
IP-AUT	2.6 INVENTEUR OU DETENEUR D'UN BREVET (rémunéré ou non) d'un produit, procédé ou toute autre forme de propriété intellectuelle non brevetée en relation avec le produit ou procédé E			en cours ou ≤ 5 ans				
VB	3. RESPONSABILITE DANS UNE STRUCTURE FINANCEE (subventions, conventions...) par l'entreprise fabricant ou commercialisant le produit E. Sont notamment concernés les présidents, trésoriers et membre des bureaux et conseils d'administration des associations de patients ou d'usagers, associations de professionnels de santé, sociétés savantes)	≤ à 10 000€ en cours ou ≤ 5 ans				rétribution personnelle en cours		
		> à 10 000€ et > à 2 ans et ≤ 5 ans	> à 10 000€ et en cours ou ≤ 2 ans					
PAR (AUTRE)	4. PROCHES PARENTS ACTUELLEMENT SALARIÉS OU POSSÉDANT DES INTÉRÊTS FINANCIERS ≥ 5000€ dans le capital de l'entreprise fabricant ou commercialisant le produit E (lien familial proche : conjoint (époux(se) ou concubin(e) ou pacsé(e), parents (père et mère) et enfants du conjoint), enfants, parents (père et mère)) 5. AUTRES LIENS D'INTERETS <i>Exemple : Partie ou témoin dans une procédure en relation avec un produit en cours d'évaluation</i> - La situation est appréciée au cas par cas : nature du lien d'intérêts, caractère actuel ou passé de ce lien, rémunération personnelle ou non	ni poste de responsable, ni activité en lien direct avec le produit E	poste de responsable ou intérêts financiers ≥ 5000€	activité en relation avec le produit E			rétribution personnelle en cours	
				Au cas par cas				

ANNEXE 6 - SYSTEMES D'INFORMATION DE L'ANSM

ANNEXE 6 - SYSTEMES D'INFORMATION DE L'ANSM.....	239
1 L'ORGANISATION DE LA DIRECTION DES SYSTEMES D'INFORMATION S'ADAPTE PROGRESSIVEMENT AUX NOUVEAUX ENJEUX DU SCHEMA DIRECTEUR....	243
1.1 UN POINT DE DEPART JUGE CALAMITEUX	244
1.2 L'EVOLUTION PROGRESSIVE DE L'ORGANISATION DE LA DSI, PREVUE DANS LE CADRE DU FUTUR SDSI, N'A PAS ENCORE ABOUTI.....	245
1.3 DES MOYENS BUDGETAIRES SE SITUANT DANS LA MOYENNE DES AGENCES COMPARABLES	246
1.4 UNE ORGANISATION CLASSIQUE EVOLUANT PROGRESSIVEMENT VERS UNE STRUCTURE PLUS ADAPTEE A LA CONDUITE DE PROJETS	248
1.4.1 Le pôle production et services de proximité souffre d'un sous-effectif lié à l'état des systèmes existants, mais qui pourra trouver une solution efficace dans l'appel à l'infogérance.....	248
1.4.2 La montée en charge du pôle études et projets devra servir à encadrer une maîtrise d'œuvre déléguée dont le coût estimé est élevé.....	249
1.4.3 Le pôle architecture et R&D, fondamental pour le futur schéma directeur, n'est pas encore totalement positionné par rapport à celui-ci	250
1.4.4 Une démarche qualité encore balbutiante au sein de la DSI, mais qui réunit le potentiel nécessaire pour réussir la conduite du changement.....	250
1.4.5 Un effort de formation pour accompagner la montée en compétence interne qu'il faut poursuivre et renforcer	250
2 L'ANALYSE DETAILLEE DES PROCESSUS EN VIGUEUR FAIT ETAT DES NOMBREUSES FAIBLESSES DES SYSTEMES EXISTANTS	252
2.1 LE SDSI RETIENT LES PRINCIPAUX CONSTATS DE CARENCES ETABLIS A L'ISSUE DE L'AUDIT DES SYSTEMES EXISTANTS	253
2.1.1 La construction des SI existants et les solutions déployées relèveraient de la cacophonie technique.....	254
2.1.2 L'infrastructure technique et les réseaux limitent la mutualisation des applicatifs.....	255
2.1.3 La mise en production des nouvelles applications n'est pas formalisée, leur exploitation n'est pas réalisée de manière satisfaisante	256
2.1.4 Le niveau de sécurité des systèmes d'information est problématique.....	257
2.1.5 En l'absence de convention de services entre la DSI et les directions utilisatrices, la gestion des prestataires, des équipes et des relations clients demeure multicentrique	257
2.1.6 Les défaillances majeures d'urbanisation et de pilotage des projets sont compensés par des chefs de projets « <i>débrouillards</i> ».....	258
2.1.7 La gouvernance et la gestion budgétaire des SI ne sont pas professionnalisées.....	258
2.2 UNE PREMIERE ANALYSE FONDEE SUR LE CROISEMENT ENTRE L'ETAT DES SYSTEMES EXISTANTS ET LES ACTIVITES DE L'AGENCE REVELE DES BESOINS IMPORTANTS.....	259
2.3 REALISE DE FAÇON SOMMAIRE, LE PARANGONNAGE INTERNATIONAL N'APPORTE PAS DE VALEUR AJOUTEE CONSEQUENTE AU CHOIX DES FUTURES SOLUTIONS.....	260

2.4 LES AXES D'AMELIORATION IDENTIFIES ET LES RECOMMANDATIONS FORMULEES RELEVANT DU BON SENS	261
3 LES AXES D'AMELIORATION ENVISAGES DANS LE SDSI SONT CONFORMES AUX REGLES DE L'ART	261
3.1 UNE STRATEGIE TECHNOLOGIQUE QUI PRIVILEGIE L'ARCHITECTURE URBANISEE TOUT EN EXTERNALISANT LE DEVELOPPEMENT DES APPLICATIFS	261
3.1.1 Le plan d'urbanisation des SI devra permettre d'éviter l'effet tunnel constaté lors du précédent PDSI.....	261
3.1.2 Le SDSI privilégie les projets courts pour lesquels les développements sont externalisés.....	263
3.2 UNE LISTE DE PROJETS SDSI ISSUE DE LA PRIORISATION DES DIRECTIONS METIER ET SUPPORT, SANS LA CONTRIBUTION DES DIRECTIONS PRODUITS	264
3.2.1 Les enjeux métier identifiés dans le SDSI recourent les objectifs définis dans le programme de travail 2013 de l'agence.....	264
3.2.2 Des projets socle au long cours prévoyant le renforcement en ressources externes, du pôle d'exploitation.....	265
3.2.3 Des projets métier placés sous la responsabilité des directions support et métier, rejetant de fait les directions produits au second plan.....	266
3.2.4 Une articulation à trouver entre la gestion des demandes courantes des directions utilisatrices et la gestion des projets issus du SDSI.....	266
3.2.5 Des comités de domaine pour fixer les orientations, l'arbitrage final étant réservé à un comité de suivi opérationnel	267
3.2.6 Une valorisation des SI par la méthode des rendements futurs, justifiant les efforts consentis au regard des gains de productivité attendus	267
3.2.7 Des indicateurs de suivi du SDSI inexistant à ce stade.....	267
3.3 UN SCHEMA DIRECTEUR QUI DETERMINE LA CIBLE EN LAISSANT LA DEFINITION FONCTIONNELLE DE LA TRAJECTOIRE AU BINOME MOE/MOA	268
3.3.1 Une comitologie dense pour assurer la gouvernance stratégique du SDSI et pour déterminer les charges opérationnelles respectives de la MOE et de la MOA.....	268
3.3.2 Une maîtrise d'œuvre peu impliquée dans la conception du SDSI, mais fortement investie dans le maintien en condition opérationnelle des systèmes existants	269
3.3.3 Un plan de charge global sollicitant lourdement la maîtrise d'ouvrage métier	270
3.3.4 L'état d'avancement des trois chantiers de traitement des ATUn, des autorisations d'essais cliniques et de gestion des flux laisse craindre des dérapages importants de calendrier et des charges inattendues.....	273
3.3.4.1 Le chantier d'amélioration du traitement des ATU nominatives.....	273
3.3.4.2 Le chantier d'automatisation des autorisations d'essais cliniques	274
3.3.4.3 Le chantier de gestion des flux	276
3.3.5 Le domaine de la surveillance comporte des projets jugés non prioritaires par les SDSI et pourtant indispensables pour une meilleure maîtrise des risques sanitaires.....	279
3.3.6 Le cadrage des projets informatiques conduits par la DAF, déterminants pour le pilotage opérationnel de l'agence, a connu un récent coup d'arrêt.....	281
3.3.7 Les projets informatiques élaborés dans les directions de l'inspection et des contrôles semblent mieux maîtrisés	282
PIECE JOINTE 1 : LISTE DES PROJETS METIER RETENUS DANS LE SDSI	285
PIECE JOINTE 2 : LISTE DES PROJETS SOCLES RETENUS DANS LE SDSI.....	287
PIECE JOINTE 3 : PLANNING PREVISIONNEL DES PROJETS METIER.....	289

PIECE JOINTE 4 : PLANNING PREVISIONNEL DES PROJETS SOCLES	291
PIECE JOINTE 5: FICHE PROJET "FLUX"	291

1 L'ORGANISATION DE LA DIRECTION DES SYSTEMES D'INFORMATION S'ADAPTE PROGRESSIVEMENT AUX NOUVEAUX ENJEUX DU SCHEMA DIRECTEUR

[825] Le programme de travail 2013 de l'ANSM prévoit, dans le cadre des opérations liées à la réorganisation de l'ANSM, l'évolution des outils au premier rang desquels les systèmes d'information, pour les adapter aux nouvelles modalités de travail entre les directions (travail collaboratif, modifications des applications, ...). Il envisage l'élaboration d'un nouveau schéma directeur des systèmes d'information (SDSI) en 2013, afin de doter l'agence d'une feuille de route pour la période 2014-2017. Il énumère les nombreux travaux à mener dans l'attente de cette nouvelle phase, à savoir :

- réaliser la première version de la base de données publique sur le médicament, engager les évolutions fonctionnelles nécessaires à l'évolution des référentiels médicaments et substances, et doter l'agence d'un prototype d'application de gestion des annexes de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et de pilotage des dossiers ;
- améliorer la sécurité des SI, lancer dans ce cadre son urbanisation et sa rationalisation, notamment en connectant les applications à des référentiels solides et pérennes (impliquant la direction des systèmes d'information) ;
- étudier une première solution permettant à l'agence de gérer efficacement, et de manière dématérialisée, son flux documentaire²⁸⁹, ainsi que le travail collaboratif autour de ces flux, depuis l'enregistrement à l'arrivée jusqu'à l'archivage, en permettant l'ensemble des productions électroniques qui peuvent y être associées, en facilitant les recherches et la diffusion des informations (impliquant la direction de la qualité, des flux et des référentiels) ;
- réorganiser les SI des essais cliniques en rassemblant les applications en un tout cohérent accessible aux directions produits (impliquant la direction de l'évaluation) ;
- renforcer le SI vigilance en mettant en production le nouveau système d'information de matériovigilance, puis en outillant biovigilance, cosmétovigilance, erreurs médicamenteuses, et les défauts qualité (impliquant la direction de la surveillance) ;
- généraliser l'utilisation du LIMS²⁹⁰, en créant le réseau des instruments et en utilisant certaines de ses fonctionnalités pour remplacer des applications tierces (impliquant la direction des contrôles) ;
- informatiser l'ensemble du processus d'inspection, y compris l'analyse de risque (impliquant la direction de l'inspection).

[826] Le futur schéma directeur des systèmes d'information (SDSI) de l'agence, élaboré conformément à cette feuille de route, repose essentiellement sur les directions métier et support énumérées ci-dessus²⁹¹.

[827] Le programme de travail 2013 confirme, par ailleurs, la présence de l'agence dans les projets des systèmes d'information européens, de façon à faciliter les rapprochements et les interconnexions nécessaires entre SI national et SI européen.

[828] Le programme annuel de travail 2014 désigne l'année en cours comme celle de la première mise en œuvre du schéma directeur des SI, en mentionnant les seuls chantiers les plus structurants et prioritaires :

²⁸⁹ Le document d'état des lieux des systèmes d'information de 2013 estime à 50 % les données entrantes de l'agence qui sont aujourd'hui des données papier.

²⁹⁰ LIMS ou *Laboratory Information Management System* est le système intégré de gestion de l'information du laboratoire.

²⁹¹ Les quatre premières directions concernées par ces travaux sont, dans le SDSI 2014-2018, celles les plus impactées par les charges de maîtrise d'ouvrage.

- le renforcement du système de management des autorisations et de la surveillance par des évolutions des applications existantes et par le déploiement du portail européen permettant la soumission électronique des dossiers d'AMM ;
- les évolutions des outils de gestion : comptabilité, ressources humaines, échanges internes et externes.

[829] Lors de la présentation au conseil d'administration du 27 mars 2014, les enjeux stratégiques du SDSI étendent la mise en place de systèmes performants de management des autorisations à celle du management de la surveillance. La rénovation en profondeur du système informatique de gestion intègre la prise en compte, dans les futurs SI, des exigences fortes de traçabilité et de récupération rapide et complète d'informations archivées.

1.1 Un point de départ jugé calamiteux

[830] la mission IGAS-IGF de 2002 recommandait la mobilisation du département des SI autour d'un réseau de chefs de projets dans chacune des directions afin d'engager un travail en vue d'un nouveau schéma directeur, après l'échec de trois projets depuis 1993. L'axe fort de ce schéma devait privilégier la mise en réseau des applications²⁹².

[831] Lors de la commission des suites de cette mission en 2004, les responsables de l'agence conviennent que les difficultés sur les systèmes d'information demeurent, compte tenu des échecs passés. Ils estiment qu'il importe au préalable de recrédibiliser la fonction SI avant d'engager un processus de schéma directeur. Les principaux points actés par les comités directeurs consacrés à la question depuis 2004 portent sur l'identification de 12 projets jugés prioritaires en 2004 concernant les diverses directions de l'agence, et l'examen, à l'automne 2004, par le conseil d'administration des chantiers structurants pour les trois années suivantes. La mission IGAS-IGF regrettait alors le retard pris sur le chantier d'informatisation et soulignait la très grande sensibilité de la question dans son rapport de 2002²⁹³.

[832] Le contrôle de la Cour des comptes datant de 2006 et portant sur la période 1999-2004, reprend les constats déjà formulés dans le rapport IGAS-IGF de 2002 : obsolescence des SI, cloisonnement des briques existantes, faible couverture des besoins métier, présence d'une centaine d'applications « utilisateurs », défaillance dans la conduite de projets, formations insuffisantes et manque d'implication des utilisateurs,...

[833] Lors de la réorganisation de l'agence en 2012, le plan directeur des systèmes d'information (PDSI) de 2005 et réactualisé en 2008, accuse de nouveau un retard très significatif. Le niveau de réalisation des projets PDSI s'avère faible. Environ 28 % des projets prévus en 2005 ou ajoutés en cours de route (2008) auraient abouti. Sur les 56 projets, dont quatre chantiers majeurs lancés en 2006 pour un budget global (F et I) de 39 M€, 27 étaient lancés et seize seulement achevés. Sur les 12 projets hors PDSI, en revanche, onze auraient été achevés à cette date²⁹⁴.

²⁹² Rapport commun IGAS/IGF d'audit relatif à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), décembre 2002.

²⁹³ Compte-rendu de la commission des suites du 11 mai 2004 sur le rapport commun IGAS/IGF d'audit de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

²⁹⁴ ANSM, « Schéma directeur des systèmes d'information 2014-2018 », p.18.

Tableau 30 : Statistiques des projets (T) terminés, (EC) en cours, ND non démarrés ou (A) abandonnés en nombre par années de programmation : 2007, 2005 ou hors PDSI

	T	EC	ND	A	Totaux	% T	% EC	% ND	% A
2005	14	11	11	3	36	39%	31%	31%	8%
2007	2	1	14	0	17	12%	6%	82%	0%
Hors PDSI	11	1	0	0	12	92%	8%	0%	0%
Totaux	27	13	25	3	68	40%	19%	37%	4%

Source : *Elaboration du Schéma directeur informatique 2014-2017 et mesure de la valeur immatérielle du SI. Diaporama de présentation à la DGS-DB-CGEFI, juillet 2013*

- [834] Parmi les causes de l'échec du précédent schéma directeur, les interlocuteurs de la mission citent notamment l'ambition excessive d'un projet construit comme un monolithe faisant subir aux utilisateurs un important « effet tunnel ». Le palier intermédiaire introduit en cours de réalisation ne parvient pas, en effet, à corriger les difficultés de conduite d'un projet de grande taille pour laquelle l'agence n'était pas outillée.
- [835] L'état des lieux des SI réalisé en 2013²⁹⁵ mentionne, toutefois, certains éléments capitalisables :
- la refonte de la salle machine et du réseau local, la mise en place d'une infrastructure de stockage de données (SAN), le remplacement de la plupart des matériels (serveurs et postes de travail) ;
 - la réalisation d'un certain nombre d'applications, sur lesquelles les futurs SI de l'agence pourront s'appuyer moyennant quelques adaptations d'urbanisation et d'enrichissement fonctionnel et qui concernent les domaines des référentiels, des contrôles en laboratoires, de la gestion de la publicité, de l'inspection, de l'hémovigilance, de la pharmacovigilance, des immobilisations comptables, des stupéfiants, des préparations hospitalières, des demandes d'ATU²⁹⁶.

1.2 L'évolution progressive de l'organisation de la DSI, prévue dans le cadre du futur SDSI, n'a pas encore abouti

- [836] La direction des systèmes d'information (DSI) est la principale composante de l'agence chargée de l'élaboration et de la réalisation du SDSI. Ses effectifs de 32 équivalents temps plein (29 en 2005) sont composés en très grande majorité de personnels de catégorie 1 (cadres). Jugés insuffisants par les interlocuteurs de la mission en son sein (voir *infra*), leur renforcement passe par le recours à des marchés de mise à disposition de la maîtrise d'œuvre et de la sous-traitance (6 ETP de MOE déléguée, 3 ETP de sous-traitance de la hotline, ainsi que des appuis techniques ponctuels). L'essentiel des ressources techniques de la DSI, âgé de 35 à 45 ans, possède une ancienneté relativement importante à l'agence et à la direction, dans la mesure où celle-ci a été très peu concernée par la réorganisation intervenue en 2012.

²⁹⁵ Infotel/Goodwill Management, « Schéma directeur 2013-2017, synthèse de l'analyse de l'existant et des besoins », Lot 1&2, version V1.1, 31 octobre 2013, 217p.

²⁹⁶ Il s'agit des applications existantes LIMS, PUBLICARE, DRAGON, TIGRE & VDG, CODEX (OSCAR), EFIT, ANPV, RESUS, RSP, suite BAL, NDS, PRHOSPER, SATURNE.

1.3 Des moyens budgétaires se situant dans la moyenne des agences comparables

[837] Le parangonnage réalisé auprès des deux agences britannique (MHRA) et allemande (BFARM) fait apparaître un budget consacré aux SI de l'ordre de 10 % du budget total de chacun de ces deux établissements, situant l'agence française dans la moyenne budgétaire européenne sans toutefois que le niveau d'informatisation des processus ne soit comparable, dans la mesure où le taux de dématérialisation des processus avoisine les 100 % à l'agence britannique.

Tableau 31 : Budget DSI 2014 : ventilation en fonctionnement et en investissement en €

DIR	DSI
N° de Compte	Total
205: investissement licences, logiciels,...	5 183 335
218 : investissement matériel informatique	494 217
606 : fonctionnement petites fournitures	40 000
615 : fonctionnement maintenance	553 628
626 : fonctionnement AMOA* et prestations intellectuelles	670 000
628 : fonctionnement AMOA et prestations intellectuelles	2 950 000
Total	9 891 179

Source : ANSM - envoi du 12/05/2014

*Assistance à la maîtrise d'ouvrage

[838] L'exécution budgétaire 2013 révèle une sous-consommation de l'enveloppe de fonctionnement de 23 %, « en raison d'une sous-exécution des frais de déplacement, elle-même liée à un recours à l'expertise plus limité que prévu et du glissement sur 2014 de la mise en œuvre du schéma directeur des systèmes d'information ». Ce glissement expliquerait aussi la sous-consommation de l'enveloppe investissement.

[839] Cette tendance à la sous-exécution a pu être observée pour les budgets 2010-2012. Selon la DSI, le précédent schéma directeur ATHENA ayant prévu les investissements les plus importants à la fin de son cycle, l'arrêt de celui-ci serait la principale cause de la sous-consommation.

Tableau 32 : Dépenses sur budget DSI de 2010 à 2013 (en €)

	2010		2011		2012*		2013**	
	Budget initial	Mandaté	Budget initial	Mandaté	Budget initial	Mandaté	Budget initial	Mandaté
Total Dépenses de fonctionnement	4 212 708	2 661 409	3 312 019	2 007 015	4 971 409	2 204 136	4 027 841	3 238 298
Total Dépenses d'investissement	6 591 015	5 364 103	7 921 538	3 246 936	11 886 465	3 163 548	5 999 626	2 778 778
Total (Compte Financier)	10 803 723	8 025 512	11 233 557	5 253 951	16 857 874	5 367 684	10 027 467	6 017 076

Source : ANSM – envoi du 18/07/2014

* Avec la réorganisation, 2012 aurait été une année particulière de sous-exécution budgétaire pour l'ensemble de l'agence

** 2013 aurait été une année blanche pour le SDSI, entièrement consacrée à l'analyse de l'existant et des besoins.

[840] Les effectifs SI sont plus difficiles à comparer d'une agence européenne à l'autre, dans la mesure où la MHRA comme la BFARM font massivement appel à de la sous-traitance. La MHRA a ainsi noué un partenariat étroit avec une société privée à fort effectif basée dans les locaux mêmes de l'agence, auquel il faudra additionner le recours d'environ soixante-dix informaticiens travaillant à temps plein depuis l'Inde sur les SI de l'agence britannique. Sans pouvoir apporter davantage de finesse dans l'analyse, on peut noter que ces situations confortent l'option du recours intensif à la sous-traitance pour la réalisation et la maintenance des SI (cf. §2.3). Le diaporama de présentation aux administrations de tutelles, juillet 2013 intitulé « Elaboration du Schéma directeur informatique 2014-2017 et mesure de la valeur immatérielle du SI », mentionne le chiffre de 55 ETP « sur la base des ratios standards et en régime de croisière (SI à maturité normale) ».

[841] Le bilan des marchés actifs de la DSI en 2013 et du recours à la centrale d'achat public UGAP pour l'achat des prestations intellectuelles informatiques et les logiciels confirme cette option :

- 71 marchés DSI actifs (ayant fait l'objet d'au moins un mandat sur l'exercice 2013) ;
- 18 marchés notifiés pour un montant forfaitaire global de 4,3 M€ (à ce montant il faudra ajouter un marché de micro-ordinateurs et logiciels afférents, pour un montant global maximum de 153 K€, et un autre pour l'assistance à la gestion de projets informatiques pour un montant estimatif de 1,9 M€²⁹⁷) ;
- un montant mandaté 2013 auprès d'UGAP d'1,5 M€, dont 480 K€ d'immobilisations incorporelles.

²⁹⁷ Marché ne prévoyant ni maximum, ni minimum.

Tableau 33 : Montant mandaté auprès de l'UGAP - 2013

	Compte	Libellé du compte	Montant mandaté
UNION DES GROUPEMENTS D'ACHATS PUBLICS (UGAP)	205	Immobilisation incorporelles	483 311,62 €
	218327	Matériels de bureau et informatique	496 225,98 €
	21847	Mobiliers	503,99 €
	6063	Fournitures d'entretien et petits équipements	2 391,90 €
	60644	Fournitures administratives	452,50 €
	615682	Maintenances sur autres immobilisations corporelles	505 758,90 €
	628882	Autres prestations de services	78 411,22 €
	TOTAL		1 567 056,11 €

Source : ANSM, envoi du 18/07/2014

1.4 Une organisation classique évoluant progressivement vers une structure plus adaptée à la conduite de projets

[842] Lors de la réorganisation de 2012, les trois entités existantes - exploitation, études et projets, unité de traitement de l'information médicale (UTIM) spécialisée dans les applications dévolues au médicament -, ont été configurées en trois pôles « production et services de proximité », « études et projets », « architecture et R&D » de la nouvelle DSI. Celle-ci a été rattachée, comme les autres directions support (RH, DAF et DQFR²⁹⁸), à la directrice générale adjointe chargée des ressources.

1.4.1 Le pôle production et services de proximité souffre d'un sous-effectif lié à l'état des systèmes existants, mais qui pourra trouver une solution efficace dans l'appel à l'infogérance

[843] Au dire des interlocuteurs de la mission, quelques 60 marchés assurent la maintenance des nombreuses applications informatiques utilisées à l'ANSM²⁹⁹, éclatées par éditeur ou par société les ayant développées. Certaines de ces applications utilisent des systèmes d'exploitation obsolètes pour lesquels les compétences techniques auraient disparu, les ressources de ce pôle et la sous-traitance ne parvenant donc pas à assurer un support technique (voir *infra* §2.1.2).

[844] La DSI poursuit, depuis début 2013, le projet d'adhérer au GIE de la Caisse des dépôts, ICDC³⁰⁰, qui cherche aujourd'hui à s'ouvrir à de nouveaux acteurs publics pour assurer des services d'hébergement et d'infogérance, de sécurité et de sauvegarde, d'archivage électronique à valeur probante et de messagerie. Ce service de plus de 700 personnes bénéficie d'une très bonne réputation en termes de retour d'expérience dans le service public, et propose des contrats *in house* (refacturation en coût réel et mutualisation des coûts fixes au nombre d'adhérents au GIE). Une

²⁹⁸ Direction de la qualité, des flux et des référentiels.

²⁹⁹ 94 applications ont été décomptées dans le document d'état des lieux Infotel/Goodwill Management.

³⁰⁰ « Dès 2005, Informatique CDC a investi le domaine de la confiance numérique et dispose aujourd'hui de plusieurs briques de service conformes aux normes édictées par le Référentiel Général de Sécurité (RGS) : une Infrastructure Haute Disponibilité (IHD), une Plateforme d'Authentification Multi-Moyens (PAMM), une Plateforme de Confiance Numérique (PCN) et un Socle d'Archivage Electronique (SAE). Dans la prolongation de son action, Informatique CDC s'est allié avec des filiales de la Caisse des Dépôts, comme [CDC Fast](#) (opérateur de télétransmission), [CDC Arkhinéo](#) (archivage à valeur probante) ou avec des partenaires techniques dans lesquels la Caisse des Dépôts a des participations comme [Keynectis](#) (autorité de certification). Ces partenariats industriels lui ont permis d'intervenir sur des projets sensibles ». Source : site internet d'ICDC.

adhésion de longue durée à un GIE passe par une modification du code de la santé publique et un aménagement réglementaire des statuts actuels de l'agence. Après l'aval des tutelles, le Conseil d'Etat a été saisi, le 7 juillet 2014. Il a rendu un avis positif au projet de décret « relatif à la possibilité pour l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de participer à des groupements d'intérêt économique en matière de systèmes d'information »³⁰¹.

[845] La convention de services (projet de services spécifiques à chaque domaine SI) sera présentée au conseil d'administration de l'agence lors de la délibération relative à l'adhésion de l'agence au GIE, occasion de présenter la comparaison tarifaire au bénéfice d'ICDC, réclamée par les tutelles.

[846] Si l'appel à l'infogérance ICDC pour la gestion et l'exploitation des SI de l'agence devait couvrir des pans entiers de l'activité du pôle PPSP, il serait utile d'anticiper le risque social³⁰² lié à l'acceptabilité d'une telle décision par les agents de ce pôle. Il faudra, ensuite et très tôt, prévoir un plan important de formation afin de préparer ce pôle aux nouveaux métiers de gestion des relations avec l'infogérance et de contrôle qualité des services rendus par elle.

1.4.2 La montée en charge du pôle études et projets devra servir à encadrer une maîtrise d'œuvre déléguée dont le coût estimé est élevé

[847] Ce pôle principalement composé de chefs de projets et de responsables fonctionnels reçoit le renfort en prestations d'expertise ou d'assistance de six (à termes huit) chefs de projet externes par le biais d'un marché d'assistance à la maîtrise d'œuvre sur la base d'unités d'œuvre. Avec le découpage des systèmes d'information en domaines formés d'ensembles cohérents de fonctionnalités, cinq chefs de projets poursuivent leur montée en compétences dans le but d'encadrer la sous-traitance (référénts fonctionnels dans l'organigramme de la DSI). Le pôle comprend également deux chefs de projet. Référénts fonctionnels et chefs de projet devraient utilement représenter la vision et les intérêts de la maîtrise d'œuvre pour la qualité du code produit, le respect des délais, le processus de livraison de développements en recette puis en production et faire le lien avec les autres parties prenantes des projets. La mission a pu constater une certaine lenteur dans cette montée en charge du fait de l'imprécision du rôle dévolu à chacun, et en lien avec les autres acteurs au sein de l'agence. Les raisons identifiées sont d'abord liées au recrutement très récent d'un chef de pôle (juin 2014), au plan de formation qui tarderait à se mettre en place et à des référentiels métier et une méthodologie de conduite de projet encore balbutiantes.

[848] Pour les interlocuteurs de la mission à la DSI, si le recours important à la maîtrise d'œuvre déléguée dans le domaine de gestion des projets présente l'avantage d'une flexibilité des compétences, il comporte néanmoins le risque d'un transfert de compétences métier à des ressources externes à l'agence et donc non pérennes. Sur la base de l'analyse des offres (rapport de choix), le coût moyen TTC du j/h du prestataire choisi s'établit à 725 €. Le coût annuel d'une telle ressource s'établit à 152 250 € TTC pour 201 jourstravaillés. Un chef de projet interne, catégorie 1 avec 16 ans d'expérience, perçoit un salaire brut de 56 175 €, soit un coût pour l'agence de l'ordre de 84 300 €. L'estimation du surcoût par rapport à de l'emploi interne serait donc d'environ 68 000 € par an³⁰³.

³⁰¹ Par ailleurs, pour héberger l'ANSM, l'ICDC devra obtenir l'agrément pour gérer des données de santé.

³⁰² Les représentants du personnel au comité technique d'établissement de l'ANSM, en date des 12 juin et 25 juin 2014, ont rendu un avis négatif unanime sur le projet de décret, « au motif que la possibilité de recourir à un GIE pour laisser craindre que certaines activités de l'établissement soient externalisées ».

³⁰³ Courriel du directeur des systèmes d'information du 5 juin 2014.

1.4.3 Le pôle architecture et R&D, fondamental pour le futur schéma directeur, n'est pas encore totalement positionné par rapport à celui-ci

- [849] Lors de la réorganisation de l'agence, le pôle architecture et R&D s'est substitué à l'unité de traitement de l'information médicale (UTIM).
- [850] Également promis à une montée en compétences progressive, ce pôle est en charge de l'urbanisation³⁰⁴ et de l'architecture fonctionnelle des systèmes d'information, deux sujets jugés essentiels dans le futur SDSI. Les anciens développeurs dont les tâches ont été externalisées se forment progressivement, pour évoluer vers des fonctions d'experts techniques R&D sur des briques centrales indispensables à l'ensemble des projets : gestion électronique des documents (GED), logiciel Business Objects (BO) pour interroger les bases de données, échange d'information entre les applications (ESB³⁰⁵),... Ils ne semblent pas avoir été associés par le prestataire extérieur à la conception du plan d'urbanisation du futur SDSI.

1.4.4 Une démarche qualité encore balbutiante au sein de la DSI, mais qui réunit le potentiel nécessaire pour réussir la conduite du changement

- [851] La direction des systèmes d'information comprend une cellule qualité/portefeuille projets, composée d'un responsable, ancien chef de projet informatique ayant suivi une formation qualifiante à la démarche qualité en 2010, et d'une assistante administrative. La cellule a produit une première cartographie et des indicateurs rendus obsolètes par la réorganisation de 2012. Depuis, la cellule a été principalement mobilisée à des tâches transversales et à la maintenance d'applicatifs courants en soutien au pôle études et projets de la DSI.
- [852] En matière de système de management qualité (SMQ) et dans la mesure où l'ancien système n'a pas été prorogé, le processus Q95 « Gérer les systèmes d'information » devra être totalement reconstruit et de nouveaux sous-processus, comme l'urbanisation, formalisés. Les indicateurs de suivi et de performance, définis à la suite de cette phase de formalisation, prendront place dans le manuel « qualité » de la DSI. Un premier processus, « la gestion de projet informatique » est en cours de documentation (note de cadrage, spécifications générales, etc.). La démarche est donc balbutiante même si les tâches à accomplir et les étapes à franchir sont clairement identifiées.
- [853] De l'avis des interlocuteurs de la mission à la DSI, les indicateurs de suivi d'activités DAF/DG (ex. nombre d'appels SVP reçus par mois, résolus dans la journée, dans les deux jours, dans les trois jours et au-delà) ne parviennent pas à rendre compte de l'activité de la direction dans son intégralité.

1.4.5 Un effort de formation pour accompagner la montée en compétence interne qu'il faut poursuivre et renforcer

- [854] Les collaborateurs de la DSI sont affectés, simultanément, aux projets de développement interne, de suivi des prestataires et de maintien en condition opérationnelle, en fonction généralement de leurs disponibilités au moment où l'affectation devient nécessaire. Comme il devient difficile de dégager du temps du fait des nombreuses urgences à traiter, le bilan des formations suivies par les équipes et de la veille technologique effectuée par elles demeure assez faible.

³⁰⁴ L'urbanisation est un *process* visant à simplifier le SI, à améliorer la communication entre ses composantes et à renforcer ses capacités à évoluer.

³⁰⁵ *Enterprise Service Bus* : technique informatique ayant pour but de permettre la communication des applications qui n'ont pas été conçues pour fonctionner ensemble.

[855] La mission n'a pas pu obtenir de données précises sur les budgets de formation prévisionnels et dépensés pour des formations en informatique et pour la formation des personnels de la DSI. Le bilan des formations 2013 produit par la direction des ressources humaines mentionne dans la rubrique « Informatique et statistiques » de l'axe « adaptation au changement », le nombre de 199 stagiaires formés pendant 300 jours (soit 7 % des formations de l'agence). 39 stagiaires de la DSI, quant à eux, ont été formés pendant 100 jours sur un total de 2843 stagiaires (soit 1,3 % des stagiaires de l'agence) et 4173 jours/formation (soit 2,4 % des formations) pour toute l'agence en 2013³⁰⁶.

[856] Le tableau ci-dessous qui détaille les formations DSI-2013, pour un total de 76 jours et 46 278 € fait ressortir l'accent mis sur les formations Windows 7 dans la perspective du changement de système d'exploitation prévu en 2014. Les coûts engendrés par ces formations représentent 37,5 % des dépenses d'informatique et statistiques (123 247 €).

Tableau 34 : Liste des formations DSI en 2013

Cours	Nb heures	Nb jours	Total des coûts €
Cursus Spécialiste WINDOWS 7	77,00	11	5 535,09
Cursus Spécialiste WINDOWS 7	77,00	11	5 535,09
Cursus Spécialiste WINDOWS 7	77,00	11	5 535,09
Foederis	7,00	1	160,56
Javascript, HTML dynamique	28,00	4	2 643,16
Modélisation des processus et urbanisation	21,00	3	2 128,88
Panorama des architectures informatiques -S-AIN	21,00	3	3 200,00
PHP5 - Développer un site Web avec bases de données	28,00	4	2 246,69
Référentiels d'entreprise: l'état de l'art	14,00	2	2 134,86
Urbanisation des systèmes d'information	21,00	3	3 001,96
WINDOWS 7 Installation et Administration	21,00	3	2 643,16
WINDOWS 7 Installation et Administration	21,00	3	2 643,16
WINDOWS 7 Les Fondamentaux	28,00	4	1 960,24
WINDOWS 7 Les Fondamentaux	28,00	4	1 960,24
WINDOWS 7 Les Fondamentaux	28,00	4	1 960,24
ZENworks 11 Configuration Management Administration	35,00	5	2 990,00
	532,00	76	46 278,42

Source : Direction des affaires financières, envoi du 23 juillet 2014

³⁰⁶ Direction des ressources humaines – Pôle formation, « Bilan de la formation professionnelle 2013 », mars 2014.

[857] Le plan de formation 2014 de la DSI prévoit des modules d'accompagnement de la montée en compétences interne de la DSI. Une première formation à la méthodologie de projet informatique a été dispensée aux chefs de projets utilisateurs et aux correspondants des systèmes d'information. Elle devra être proposée aux directeurs et à leurs adjoints, par le prestataire chargé de l'élaboration du SDSI. Les principaux autres modules proposés respectent les recommandations issues de la synthèse de l'analyse de l'existant et des besoins produite par le même prestataire³⁰⁷.

Tableau 35 : Plan de formation 2014 de la DSI

Formation	Destinataire	Nombre de personnes	Période
gestion de projet MOA 3 sessions en mai-juin 30 personnes	Chef de projet utilisateur et Correspondant SI	30 à 40	3 sessions en Mai-juin 2014
gestion de projet MOE (Toute la DSI) 3 sessions en juin juillet : 30 à 40 personnes	Toute la DSI	30 à 40	3 sessions en Juin juillet 2014
gouvernance SI pour les directeurs ; dates à définir : 30 personnes	Tous les directeurs	30	A définir
ITIL et CMMI pour le Responsable qualité	RQ DSI et responsables de pôle ou délégués	5	A définir
PMO	Directrice adjointe	1	A définir
Urbanisme	Architecte fonctionnel	1	Mars avril 2014
Urbanisme	Chefs de pôle, RF et CP de la DSI	13 à 20 personnes	A définir

Source : ANSM, envoi du 5 juin 2014

2 L'ANALYSE DETAILLEE DES PROCESSUS EN VIGUEUR FAIT ETAT DES NOMBREUSES FAIBLESSES DES SYSTEMES EXISTANTS

[858] Les données générales des systèmes d'information de l'ANSM sont les suivantes :

- 100 serveurs
- 1 200 postes de travail
- 40 To de données
- 74 applications en production prises en charge par la DSI
- Plus de 200 applications « utilisateurs » (hors DSI, Excel, Access,...)
- Plus de 70 marchés
- DSI = 32 ETP

[859] Les lots 1 et 2 de l'appel d'offres intitulé « Élaboration du schéma directeur 2013-2017 et mise en place d'une mesure de la valeur du SI de l'ANSM »³⁰⁸ comprenaient une phase d'analyse de l'existant et des besoins, conduite conjointement par l'agence et la société Infotel/Goodwill Management, d'avril à novembre 2013 (V1.1 du livrable datant du 31/10/2013).

[860] La « Synthèse de l'analyse de l'existant et des besoins » (appelé Infotel/Goodwill dans la suite) a été élaborée sur la base d'une méthodologie classique d'enquête et de recueil de données à partir de l'analyse des spécifications techniques des infrastructures et des applicatifs, de l'interview des dirigeants, de l'envoi de questionnaires aux agents, de l'organisation d'une quinzaine d'ateliers de remontée des besoins, ainsi que d'une étude comparative des agences européennes équivalentes³⁰⁹.

³⁰⁷ « Architecture SOA », « CMMI », « Gestion de projet » / « ITLIL » (*Information Technology Infrastructure Library*)

³⁰⁸ CCTP publié au BOAMP le 28/12/2012, prestataire retenu Groupement Infotel/Goodwill Management.

³⁰⁹ Deux comptes-rendus de réunion communiqués à la mission retracent les grandes lignes des échanges avec les agences allemande et britannique.

[861] Pour ce faire, Infotel/Goodwill a passé en revue les 89 activités en vigueur au sein d'une DSI, réparties en 15 processus selon le référentiel CMMI³¹⁰ de bonnes pratiques pour le suivi et le développement appliquées aux produits et services :

- P01 – Gouvernance du SI
- P02 – Gestion budgétaire des SI
- P03 – Gestion des équipes
- P04 – Relations Client/Maîtrise d'ouvrage – Projet
- P05 – Relation Clients/Maîtrise d'ouvrage – Service continu
- P06 – Urbanisation des SI
- P07 – Organisation, Formation et Déploiement
- P08 – Pilotage des projets SI
- P09 – Construction du SI
- P10 – Support utilisateurs
- P11 – Infrastructure technique
- P12 – Production et Exploitation
- P13 – Réseaux
- P14 – Sécurité
- P15 – Relations Fournisseurs et Prestataires

2.1 Le SDSI retient les principaux constats de carences établis à l'issue de l'audit des systèmes existants

[862] Les processus ont été analysés en fonction de la notion de preuve (défini, formalisé, partagé, appliqué), du degré de maturité (inexistant, initialisé, reproductible, défini, contrôlé, optimisé) et de la position relative vis-à-vis des pratiques du marché (en comparaison aux pratiques des autres clients Infotel/Goodwill, considérées comme la norme).

[863] Dans le tableau récapitulatif de la situation, la quasi-totalité des 15 processus se voient appliqués une appréciation mauvaise ou moyenne avec des niveaux majoritairement en-dessous de la norme³¹¹. Les principaux constats de carence soulignés dans la « Synthèse de l'analyse de l'existant et des besoins » ont bien été retenus dans la présentation du schéma directeur des systèmes d'information de l'ANSM à son conseil d'administration du 27 mars 2014. Lors entretiens conduits à la direction des systèmes d'information, dans les directions utilisatrices et auprès de la direction générale, la mission a pu vérifier la solidité de cette analyse de l'existant.

³¹⁰ CMMI : Capability Maturity Model Integration.

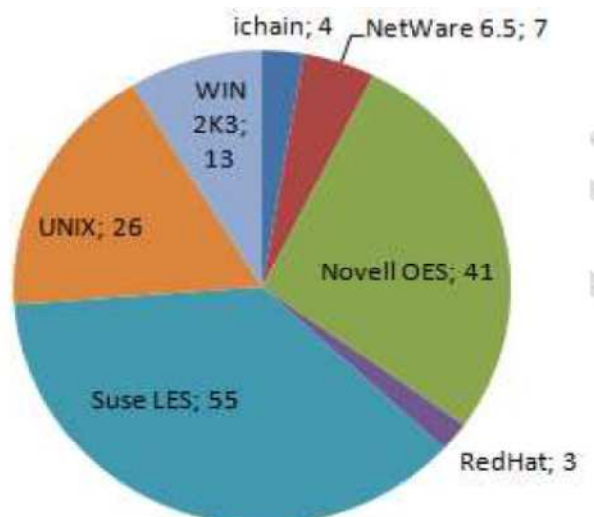
³¹¹ Voir tableau p. 81, du document d'analyse de l'existant et des besoins.

2.1.1 La construction des SI existants et les solutions déployées relèveraient de la cacophonie technique

[864] Les systèmes d'information de l'ANSM reposent sur 149 équipements recensés par Infotel/Goodwill (six sur le site de Lyon, six à Montpellier et le reste à Paris). À ce nombre élevé d'équipements, il faudra additionner les équipements nécessaires, mis à la disposition de l'agence par les hébergeurs qui exploitent certaines applications (+15 %), ce qui, même après déduction de la vingtaine de serveurs encore dédiés à l'ancien PDSI³¹², demeure disproportionné pour un organisme de la taille de l'ANSM. Cette situation est symptomatique d'un système d'information construit par empilements successifs, où les applications et les environnements (techniques ou logiciels) fonctionnent en silo, avec peu ou pas de mutualisation et d'échanges entre eux.

[865] Ces équipements font appel à six systèmes d'exploitation différents répartis comme suit :

Schéma 8 : Répartition des équipements informatiques de l'ANSM selon le système d'exploitation utilisé



Source : Infotel/Goodwill Management, « Schéma directeur 2013-2017: synthèse de l'analyse de l'existant et des besoins », version V1.1, 16/09/2013

[866] Les applications, composées selon la proportion courante de 24 % de progiciels dans des SI semblables, sont construites sur une trentaine de triptyques (Hébergement – Langage – SGBD) différents. Les solutions de développement (hors ERP) correspondent à un millefeuille technologique (Access, PHP, JEE et DotNet WinForm) rendant quasi impossible la maintenance du parc applicatif. Une multitude d'applications développées par les utilisateurs sur des technologies rudimentaires ou obsolètes (EXCEL, ACCESS) viennent compléter le tableau général. Leur construction comme leur maintenance échappent à la DSI, alors que certaines servent de support à des sous-processus métier importants comme l'autorisation d'importations parallèles (AIP) ou le contrôle national qualité (CNQ).

[867] Dans le cadre des applications Web (JEE et PHP), ces technologies (Apache, JVM) embarquent des versions différentes, des *drivers* différents (accès base de données), des serveurs de pages différents (Tomcat, Apache), des serveurs d'applications différents (Jboss, Weblogic), des frameworks applicatifs différents (Hibernate, Spring, Log4j), des frameworks de présentation différents pour JEE (Struts, GWT).

³¹² En attente du règlement de la procédure judiciaire qui oppose l'ANSM à l'ancien prestataire de son PDSI.

- [868] Les solutions déployées sont peu communicantes entre elles. Au sein même de certains progiciels (gestion de la RH par exemple), les modules du produit ne dialoguent pas entre eux. Le portail CESP (soumission AMM) fournit un fichier XML qui n'est pas compatible avec EURS³¹³ (compatibilité de format), alors que cette intégration permettrait de réduire considérablement la saisie des soumissions³¹⁴. Le portail AGORA apporterait une notion de travail collaboratif, service très demandé par les directions utilisatrices et produit peu connu de celles-ci. Sa plateforme d'hébergement en externe, regroupant les besoins internes de stockage et de partage de dossiers, d'agenda et de contacts entre les commissions, les groupes de travail, le conseil d'administration de l'ANSM, et pour les besoins externes pour gérer les relations avec les pays partenaires, n'aurait pas de lien avec le reste des SI³¹⁵.
- [869] L'éditeur commercial de la version actuellement déployée du système d'exploitation cesse sa maintenance en avril 2014 et les bases de données sont issues de multiples éditeurs et des versions qui, sur un même SGBD, se multiplient car des solutions différentes ont été installées selon les compétences des personnes à un instant t.
- [870] À la date de la production du document Infotel/Goodwill, il n'existe pas de solution de gestion électronique de documents (GED) en production. Des solutions métier comme EURS pour gérer les autorisations des produits de santé et LIMS pour gérer les contrôles des laboratoires et des lots possèdent leur propre solution de stockage et de récupération³¹⁶.
- [871] À cette « cacophonie » technique, vient s'adjoindre le manque d'outils de gestion de versions et de sources, de normes de développement, de composants réutilisables, d'outils d'analyse de la qualité du code d'outils, de déclaration et de suivi des bugs, de réalisation et de suivi des scénarii de recette... Par conséquent, les systèmes d'information se révèlent difficiles à maintenir et à faire évoluer.
- [872] Pour Infotel/Goodwill, hormis les applications comptables et de RH, les solutions achetées ou utilisées par l'agence ne sont pas maîtrisées fonctionnellement par la DSI et quand elles le sont, leur paramétrage normalement dévolu aux directions utilisatrices ne devraient pas relever de sa responsabilité. Les applications ne communiquent pas entre elles et ne partagent pas ou peu de données de type « Référentiel » et dans certains cas, ces données sont même dupliquées.
- [873] La rationalisation et la structuration des systèmes d'exploitation sont identifiées comme des objectifs indispensables et prioritaires du futur SDSI.

2.1.2 L'infrastructure technique et les réseaux limitent la mutualisation des applicatifs

- [874] Le renouvellement du parc informatique est conforme à la proportion habituelle d'un tiers par an³¹⁷. Les mises à jour des équipements ou connexions s'effectuent « ponctuellement » en fonction des besoins. Les équipements ont été acquis pour permettre un fonctionnement opérationnel sur 5 à 6 ans. Le renouvellement des serveurs, en revanche, ne suit aucune règle particulière, ceux-ci étant remplacés ou achetés en fonction des projets/besoins.

³¹³ EURS est le logiciel d'enregistrement des dossiers reçus par l'agence dans le but de délivrer des autorisations.

³¹⁴ Aujourd'hui, un fichier CESP passe manuellement sur EURS. D'après la DSI le projet métier P23 de la DQFR « étude architecture gestion des flux » devrait répondre à ce besoin. Voir §3.3.4.3 Le chantier de gestion des flux.

³¹⁵ Son évolution est prévue dans le projet métier P17 de STRAT « évolution plateforme collaborative AGORA ».

³¹⁶ Une bonne étude a été menée par la DSI donnant lieu aux deux projets métier et socle : P29 de la DQFR « généralisation de la GED » et P5 « socle technologique ».

³¹⁷ Exceptionnellement sur deux ans suite au passage à Windows 7.

- [875] La documentation sur l'infrastructure technique hors production semble manquer d'une vue synthétique et complète. D'une part, aucun outil n'est disponible pour permettre de suivre l'évolution de la consommation des ressources informatiques de l'infrastructure. Il n'est donc pas possible de savoir si la mutualisation d'applicatifs ou progiciels est faisable sur un serveur donné. Par conséquent, la notion de « *Capacity Planning* »³¹⁸ est inexistante. Cela n'est pas sans conséquence financière : il est difficile de prévoir et d'anticiper les investissements. D'autre part, la DSI n'étant pas toujours impliquée dans le choix des solutions techniques, la diversité des technologies déployées limite fortement la mutualisation des applicatifs/progiciels sur les serveurs.
- [876] Le réseau LAN³¹⁹ local est performant. Afin de s'assurer du bon fonctionnement de cette infrastructure réseau, la solution déployée permet de prévenir par SMS la survenue d'une panne ou d'un problème sur un équipement. L'accès à Internet a été segmenté selon les trois utilisations principales : les connexions VPN (utilisateurs et site-à-site)³²⁰, l'accès à Internet (surf) et l'hébergement. Chaque fonction dispose de sa propre connexion et de ses propres pare-feux ; ce cloisonnement permet une simplification de la gestion des flux. En revanche, la bande passante des liens inter-sites ne semble pas suffisante pour utiliser les applicatifs en mode « client/serveur ».
- [877] La connexion avec les instances européennes n'est pas gérée par l'ANSM qui prend principalement en charge l'hébergement et l'exploitation de premier niveau des équipements mis à disposition par l'Europe. Les informations relatives à cette connexion sont documentées et maîtrisées par tous les intervenants, même s'il est probable qu'elles soient à actualiser.

2.1.3 La mise en production des nouvelles applications n'est pas formalisée, leur exploitation n'est pas réalisée de manière satisfaisante

- [878] La mise en production de nouvelles applications ou progiciels n'est pas formalisée et rarement planifiée. En effet, le pôle production et services de proximité n'est ni systématiquement sollicité, ni systématiquement impliqué dans les processus de sélection et de validation, mais seulement lors de la mise en production, par l'équipe « projet ». Il découvre alors la solution qui va être déployée, avec toutes les contraintes de sécurité logicielle et matérielle qui lui incombent.
- [879] Quant à l'administration et à la mise à jour des solutions, celles-ci sont principalement gérées par les chefs de projets ou les prestataires. La documentation et les procédures des applicatifs ou progiciels existent mais celles-ci ne sont pas à jour et ne respectent aucun standard ANSM.
- [880] Dans la mesure où les environnements et les procédures ne sont pas documentés et au vu des nombreux produits (certains vieillissants, voire obsolètes) et du nombre de versions présentes, la supervision du bon fonctionnement des applications n'est pas réalisée de manière satisfaisante : les pannes sont détectées avec retard et les interventions sur les applications ne sont pas toujours tracées.
- [881] Bien que le projet de supervision des systèmes d'information soit identifié et défini, il n'y a pas d'outil de *monitoring* et de suivi en place actuellement. Il est donc impossible de connaître l'état d'utilisation des ressources de la plateforme à un moment donné. Pourtant, un outil de ce type permettrait de superviser le bon fonctionnement des applicatifs et de prévoir les évolutions des systèmes d'information et donc, d'anticiper les investissements et les insuffisances de ressources à venir. Le déploiement d'un tel outil a été prévu et tout serait prêt pour son déploiement. Mais faute de temps et de disponibilité au sein du pôle production de la DSI, le projet a été remis à plus tard.

³¹⁸ Définir le plan de capacité matériel (processeur, mémoire,...) ou humain (ETP nécessaire et disponible).

³¹⁹ *Local Area Network* (réseau local).

³²⁰ VPN : *Virtual Private Network* ou réseau privé virtuel.

2.1.4 Le niveau de sécurité des systèmes d'information est problématique

- [882] La sécurité est un argument régulièrement invoquée par la DSI pour justifier des restrictions qui limitent notablement les possibilités de travail à distance des personnels de l'agence³²¹. Infotel/Goodwill détecte, en effet, un niveau de sécurité problématique en l'absence, d'une part, de toute politique visible de sécurité des systèmes d'information en matière de mécanismes de prévention et de détection des intrusions, de définition de plan de continuité (PCA) ou de reprise d'activité (PRA), et d'autre part, par défaut d'audit des prestations critiques ou de certification et d'audit du SI en général.
- [883] Si les salles serveur sont sécurisées à Paris, tel ne serait pas le cas à Lyon et à Vandargues, et la sécurité de l'infrastructure réseau et des différentes connexions manquerait de formalisme. En effet, bien que tous les intervenants soient au courant de la façon d'administrer celles-ci, la documentation qui les décrit n'est pas à jour.
- [884] La sécurité opérationnelle semble suivie et gérée par les équipes. Les équipes ont une bonne connaissance de la plateforme et des zones de fragilité à surveiller. En revanche, la surveillance de la sécurité n'est pas effectuée de façon automatisée. Ce sont les administrateurs de la plateforme qui vérifient et valident manuellement l'intégrité de celle-ci. Des initiatives sont prises lorsque des incidents surviennent pour vérifier l'absence de toute intrusion.

2.1.5 En l'absence de convention de services entre la DSI et les directions utilisatrices, la gestion des prestataires, des équipes et des relations clients demeure multicentrique

- [885] Dans la mesure où chaque besoin conduit à un appel d'offres gagné par tel ou tel fournisseur/prestataire et en l'absence de contrats cadres multiservices, l'effort de suivi de la DSI est démultiplié. Celle-ci n'étant pas toujours le contact, unique et privilégié, des hébergeurs et des éditeurs, il est difficile de mettre en place un plan d'amélioration de la qualité et de la productivité³²².
- [886] Les procédures de collecte des demandes concernant les projets hors SDSI existent, mais les trouvant trop lourdes, les directions métier passent souvent leurs demandes en direct. Pour établir les arbitrages, il existe un formulaire de demande avec des points de force dont la somme devrait fixer la priorité de la demande. Mais il n'est utilisé que partiellement, la méthode n'étant ni approuvée ni comprise par les métiers.
- [887] Infotel/Goodwill souligne, enfin, l'absence de convention de services entre la DSI et les directions utilisatrices³²³. Faute de tableau de bord, de procédure et de règle, les deux outils principaux utilisés, dans le cadre des requêtes utilisateurs, sont la parole et le mail. Par conséquent, il devient difficile de suivre les dossiers ouverts, de savoir qui les traite et ce que les uns attendent des autres. De plus, un utilisateur qui n'a pas de nouvelles concernant sa requête a tendance à recontacter la même service ou la même personne, ou d'autres..., contribuant un peu plus à un pilotage et à une gestion de portefeuille déjà défailants.

³²¹ Absence d'accès à la messagerie professionnelle sur *smartphone*, absence de connexion aux bases à distance.

³²² Une classification des fournisseurs suivant un niveau stratégique serait à prévoir dans le cadre d'une politique de continuité informatique.

³²³ D'après la DSI, le projet socle P3 « SMQ DSI et méthode de gestion de projet » du SDSI répond à cette exigence.

[888] Pour Infotel/Goodwill, la nouvelle organisation de la DSI, actuellement en phase de transition, devrait apporter à terme, une spécialisation des ressources sur les axes « métier » et « produit/solution » (pôle architecture et R&D). Les cinq référents fonctionnels du pôle études et projets y ajouteraient l'élément organisationnel par l'encadrement de plusieurs chefs de projet informatique (CPI), à condition que les directions utilisatrices parviennent à ne pas leur opposer de nombreux interlocuteurs métier. La note souligne, par ailleurs, une certaine faiblesse du niveau d'expertise des postes clefs comme l'architecture applicative, l'architecture fonctionnelle et la qualité, par manque de compétence, du fait de désignations très récentes ou de l'obsolescence du système qualité.

2.1.6 Les défaillances majeures d'urbanisation et de pilotage des projets sont compensés par des chefs de projets « débrouillards »

[889] L'urbanisation des SI et le pilotage des projets concentrent les critiques les plus vives d'Infotel/Goodwill. Les difficultés proviennent d'une cartographie des processus existante mais incomplète et non mise à jour, d'une documentation inexistante des flux entrants et sortants, d'une modélisation des banques de données reposant sur des pratiques compétentes mais personnelles.

[890] L'architecture urbanisée requiert, en outre, une documentation propre avec des référentiels de conception, de développement, de services, d'applications, de déploiement et d'exécution, à ce jour lacunaires pour les SI existants.

[891] Le pilotage des projets semble souffrir d'une démarche de gestion des risques initialisée puis laissée à l'abandon, des pratiques non standardisées de conduite du changement dans les métiers, d'une gestion de planning erratique et d'une activité de qualification et de recette métier « totalement négligée ». Ces défaillances seraient compensées en partie par des chefs de projets « débrouillards » et par la délégation de la spécification des besoins à des prestataires extérieurs.

2.1.7 La gouvernance et la gestion budgétaire des SI ne sont pas professionnalisées

[892] Pour la définition de sa stratégie SI, l'agence s'est fait accompagner en deux étapes par une société de consultants pour l'établissement d'un PDSI 2005-2010 et par une autre société de consultants pour la révision du PDSI 2008-2012. Pour Infotel/Goodwill, les principales faiblesses identifiées dans la définition de cette stratégie SI proviendraient d'un pilotage insuffisant, des options techniques trop avancées et insuffisamment opérationnelles par rapport aux capacités de l'agence, de l'absence de règles d'urbanisation et d'un planning ne prenant pas en compte les passations des marchés.

[893] Hormis des pratiques mises en place par le pôle production et service de proximité pour les consommables et les immobilisations, le processus de gestion des actifs (matériels et logiciels) à l'ANSM ne serait, ni identifié, ni géré, conduisant à un inventaire des actifs non consolidé, ainsi qu'à une impossibilité de toute démarche d'optimisation.

[894] Aucun outil ne serait disponible pour permettre de suivre l'évolution de la consommation des ressources informatiques de l'infrastructure. Il n'est donc pas possible de déterminer si la mutualisation d'applicatifs ou logiciels est faisable sur un serveur donné ou si une mutualisation réalisée est efficace ou au contraire arrive en limite de capacité.

[895] Les dates d'échéance des contrats de maintenance et/ou de support ne seraient pas maîtrisées. Les relations avec les prestataires de développement et de maîtrise d'ouvrage, les hébergeurs, les éditeurs, ne sont pas centralisées (relations directes des directions utilisatrices). Elles sont faiblement formalisées et des incidents contractuels constatés.

- [896] Les applications, développées en interne ou en externe, n'ont pas de cadre technique à respecter, et le service SVP, sous-traité, ne parvient pas à produire des données exploitables à partir des statistiques sur les incidents de production ou sur les problèmes rencontrés par les utilisateurs, dans la mesure où l'utilisateur peut appeler, suivant la nature de l'application et suivant son niveau de connaissance, des interlocuteurs de différents niveaux.
- [897] Le découpage comptable manquerait de finesse (55 % pour les investissements incorporels logiciels et projets ; 30 % pour les services d'assistance à la maîtrise d'ouvrage et hébergement ; 15% pour la maintenance et le matériel à parts égales) et les chefs de projet ne sont pas, dans leur grande majorité, sensibilisés sur la tenue du budget. Les procédures pour les prestations d'assistance à la maîtrise d'ouvrage et de projets sont bien maîtrisées, ce qui n'est pas toujours le cas pour la facturation des demandes de travaux des hébergeurs.
- [898] Le diagnostic ainsi posé, Infotel/Goodwill décèle des risques non maîtrisés d'inflation budgétaire et de défaut d'engagements contractuels, conduisant *de facto* à une dégradation de l'image de la DSI comme centre de coûts.

2.2 Une première analyse fondée sur le croisement entre l'état des systèmes existants et les activités de l'agence révèle des besoins importants

- [899] Pour mieux cerner les besoins à satisfaire dans le cadre du futur SDSI, l'ensemble des processus de l'agence a été réparti par domaine fonctionnel et par activité, chaque activité correspondant à un objet métier étant vu comme une entité du futur SI (bloc applicatif).
- [900] Le découpage par domaine prend en compte l'ensemble des processus de l'agence en l'état actuel de sa formalisation. L'analyse de chaque domaine a été enrichie par la tenue d'un atelier utilisateurs et l'administration d'un questionnaire web aux utilisateurs. Les dix domaines d'activités suivants ont été déterminés :
1. Domaine AMM et autorisations connexes (AIP, ATUc,...)
 2. Domaine autres autorisations
 3. Domaine surveillance et vigilances
 4. Domaine gérer les dispositifs médicaux
 5. Domaine essais cliniques
 6. Domaine inspection
 7. Domaine gestion des contrôles
 8. Domaine communiquer et collaborer
 9. Domaine gérer l'agence
 10. Domaine référentiels
- [901] Pour chacun de ces dix domaines, les principales applications utilisateurs référencées ont été évaluées selon leur degré de performance et de pérennité (désigné par un code couleur). Pour chaque activité, la couverture fonctionnelle au regard des besoins exprimés a été appréciée selon la grille « non couverte / faisant l'objet d'un plan d'amélioration / correctement couverte / faisant l'objet d'un projet en cours ». Ainsi, les projets en cours (y compris européens), comme les besoins non couverts, ont été identifiés.
- [902] Au total et en l'état, cette analyse révèle un besoin en équipement, en rénovation ou en amélioration significative pour près de 75 % des activités de l'agence³²⁴.

³²⁴ Le taux de 75 % correspond peu ou prou au taux observé de projets prévus dans le cadre du projet Athéna en 2005 ou ajoutés en cours de route en 2008 et ayant abouti en 2013 (28 %), voir §1.1.

[903] Les axes d'amélioration retenus concernent les principales fonctionnalités manquantes, les interfaces susceptibles de fiabiliser les traitements et d'assurer la cohérence des données, les besoins de rattachement à un référentiel (à créer ou à enrichir), les interfaces avec les tiers et partenaires de l'agence (portails et échanges de fichiers), la mise en place d'applications de services comme la gestion électronique des documents (GED), les améliorations de performance d'utilisation et les actions de pérennisation, les actions de sécurisation des données, le pilotage opérationnel et stratégique, les opportunités de marché ou de place, les principes de gouvernance (rôle et responsabilité des acteurs, conduite de projets, gestion des demandes, conduite du changement,...).

2.3 Réalisé de façon sommaire, le parangonnage international n'apporte pas de valeur ajoutée conséquente au choix des futures solutions

[904] Une délégation composée de représentants du prestataire et de la DSI a rendu une visite d'une journée à chaque fois, à la MHRA (Angleterre) et au BFARM (Allemagne), toutes deux comparables en termes de taille à l'ANSM.

[905] La comparaison sommaire réalisée à cette occasion montre, comme déjà mentionné *supra*, des budgets consacrés au SI équivalents, de l'ordre de 10 % du budget total de l'établissement, les deux agences britannique et allemande faisant massivement appel à de la sous-traitance. Ces deux situations confortent, tout au plus, l'ANSM dans la possibilité de recourir intensément à la sous-traitance.

[906] Les DSI des deux agences s'appuient sur des référents métier maîtrisant leurs domaines, certains appartenant à la maîtrise d'œuvre, d'autres à la maîtrise d'ouvrage. L'effectif dévolu à la maîtrise d'ouvrage semble important (20 ETP pour la MHRA) et représente un gage de réussite des projets et du bon fonctionnement du SI.

[907] Le SI le plus significatif est celui de la MHRA qui présente des caractéristiques fortes :

- dématérialisation quasi-totale des flux entrants de données (le contrat visant à numériser les pièces arrivant au format papier a été arrêté à l'épuisement des stocks) ;
- possibilité de travail sur données à partir de tout poste de travail du fait de la dématérialisation des documents de travail des évaluateurs qui sont disponibles sur le réseau de l'agence (plateaux aménagés vs. bureaux cloisonnés) ;
- gouvernance structurée autour d'un « *IT Committee* » mensuel, présidé par la direction générale ;
- du fait de cette construction monolithique du SI, une réflexion est en cours pour introduire de l'agilité dans sa construction avec des investissements importants à la clé.

[908] La note de parangonnage recommande de transposer certaines idées ayant fait leurs preuves, y compris dans d'autres organismes français (ex. le pilote Suivi Transverse de Dossier s'est inspiré d'une solution mise en œuvre à la HAS³²⁵), et d'adhérer à des solutions européennes communes, lorsque celles-ci présentent les caractéristique fonctionnelles attendues et que les techniques mises en œuvre sont compatibles entre elles (ex. l'utilisation du portail CESP proposé par l'Irlande).

³²⁵ Ce projet développé sous PHP et sur base ORACLE a été expérimenté à la direction de l'évaluation pour les essais cliniques. Il a été basculé à la DAF en maîtrise d'ouvrage. Voir §3.3.4.2.

2.4 Les axes d'amélioration identifiés et les recommandations formulées relèvent du bon sens

[909] Le croisement des besoins avec les bonnes pratiques du marché a permis au prestataire de dégager des axes d'amélioration à impact fort donnant lieu à la formulation de six recommandations de mise en œuvre dans le SDSI. Celles-ci reposent sur l'évolution de l'existant ou la mise en œuvre de nouvelles solutions de marché :

- Recommandation 1 - Dématérialiser les flux d'échange avec les tiers
- Recommandation 2 - Mettre en place une « Architecture orientée service ou SOA³²⁶ »
- Recommandation 3 - Automatiser les processus de traitement
- Recommandation 4 - Mettre en place des outils décisionnels et de pilotage
- Recommandation 5 - Fluidifier le travail collaboratif
- Recommandation 6 - Consolider un socle technologique et outiller la DSI

[910] Les axes d'amélioration associés concernent une meilleure gestion de l'infrastructure technique et des postes de travail, le pilotage et l'analyse des activités, la sécurisation et la complémentarité des procédures de travail (traçabilité, suivi d'activité...), l'interopérabilité des SI (échanges inter applicatifs, accès aux référentiels...), l'ouverture vers les projets de place (projets européens...), la sécurisation des applications utilisateur, l'amélioration de la gouvernance du SI.

3 LES AXES D'AMELIORATION ENVISAGES DANS LE SDSI SONT CONFORMES AUX REGLES DE L'ART

3.1 Une stratégie technologique qui privilégie l'architecture urbanisée tout en externalisant le développement des applicatifs

3.1.1 Le plan d'urbanisation des SI devra permettre d'éviter l'effet tunnel constaté lors du précédent PDSI

[911] Le SDSI se donne pour objectif d'industrialiser l'activité d'exploitation de l'agence, notamment en termes de gestion des flux entrants et sortants. La dématérialisation des processus reposerait, quant à elle, sur l'accès à des portails de saisie et de soumission de demandes à disposition des tiers en relation avec l'agence. Le recours à des solutions de type GED, de travail collaboratif et de gestion de la connaissance, devrait permettre le stockage, l'indexation, la recherche et l'analyse d'événements discriminants par *datamining*, la mise à disposition, l'archivage des dossiers et le traitement de demandes pouvant contenir de l'information non structurée.

[912] La mise en place de l'architecture urbanisée (architecture référentielle et de services) devra favoriser l'interopérabilité des applications et l'échange d'information, à travers des projets courts et maîtrisables dans le temps d'une durée d'un an maximum sans les délais liés à l'appel d'offres. De six à huit mois en règle générale, de 30 à 45 jours pour les prestations intellectuelles émergeant aux marchés UGAP, ces délais seront intégrés dans le calcul de la durée de réalisation tout en restant transparents pour les directions utilisatrices.

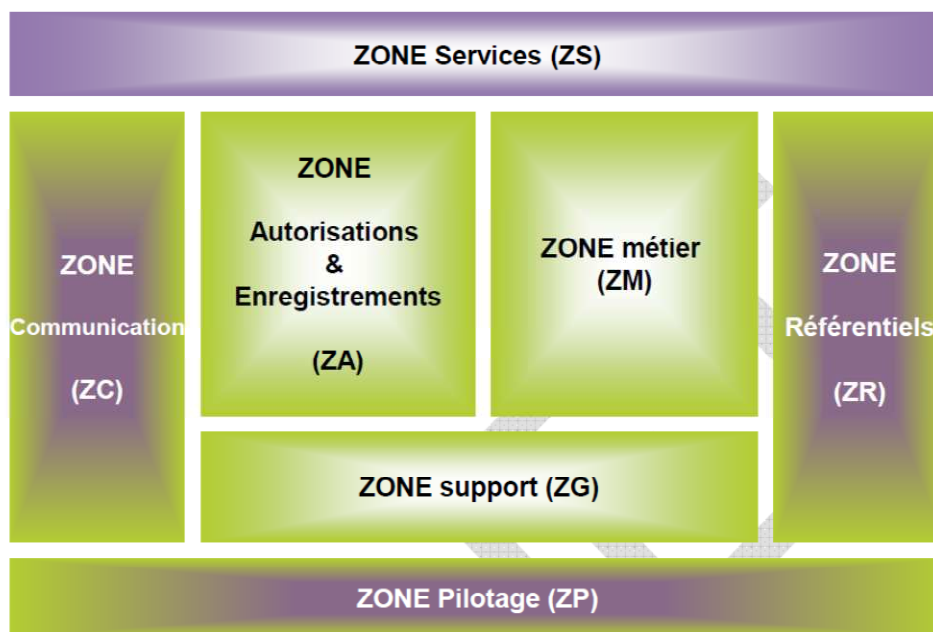
³²⁶ *Service oriented architecture.*

[913] Le plan d'urbanisation devra permettre l'alignement des SI sur la stratégie de l'agence, afin d'améliorer son efficacité tout en sauvegardant sa cohérence. Le besoin stratégique défini par la direction générale consiste en des « solutions permettant la mise en place de projets 'par morceaux' limitant les investissements, les risques et les effets tunnel ». Pour cela, il faudra mettre à jour et assurer le suivi de l'ensemble des processus de l'agence et découper les métiers en Zones, Quartiers et Blocs (plan d'urbanisme ou d'occupation des sols).

[914] Une première représentation du futur SI est obtenue par l'application d'un standard d'urbanisation du marché (le plan d'occupation des sols), reposant sur le découpage du SI en 7 zones, 20 quartiers et 97 blocs. Le niveau de couverture fonctionnelle des blocs est représenté par des codes couleur.

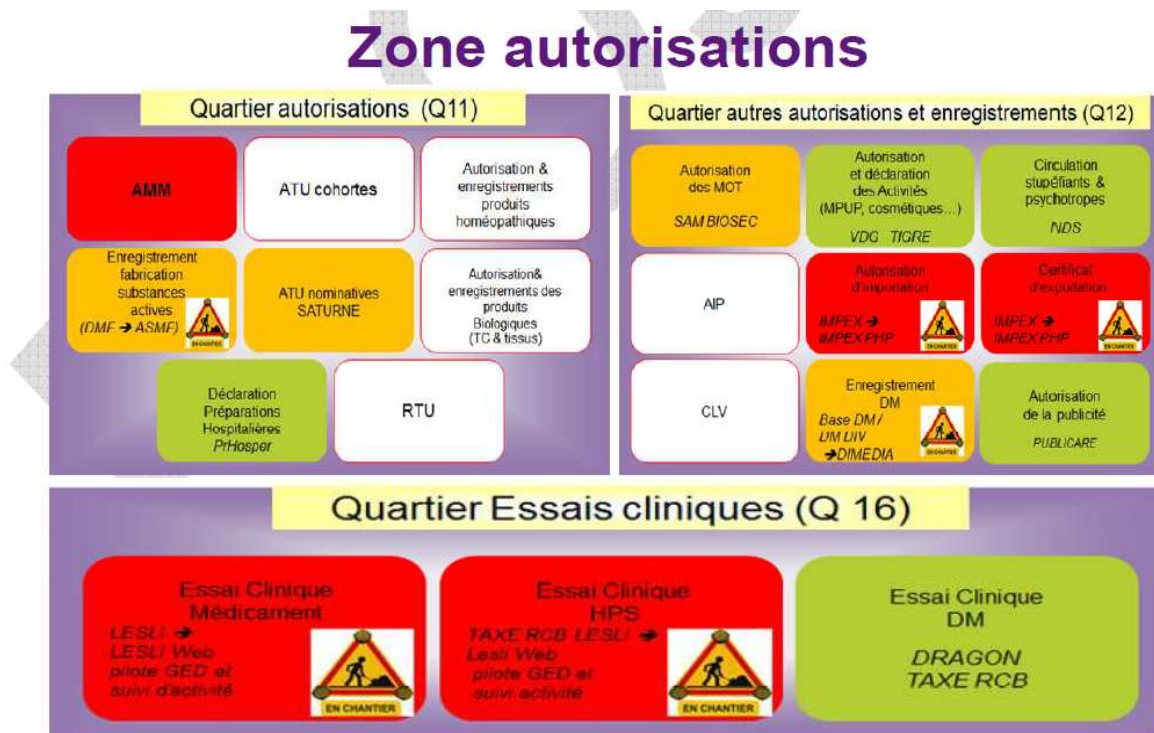
- Zone : La zone est caractérisée par la typologie d'applications qu'elle renferme, ces dernières ont généralement les mêmes caractéristiques d'interaction ou de contribution au sein du SI.
- Quartier : Le quartier est caractérisé par la proximité fonctionnelle ou technique (au sens service applicatif) des blocs qui le constituent, généralement un quartier adresse un processus de l'organisation ou une typologie de services.
- Bloc : Le bloc est l'unité de découpage du SI ou plus petite unité interchangeable du SI. Un bloc métier est généralement qualifié par l'objet métier qu'il encapsule, un bloc de service par le type de services qu'il offre, un bloc référentiel par l'objet référentiel qu'il contient.

Schéma 9 : Cartographie des SI de l'ANSM par zone



Source : Schéma directeur des systèmes d'information 2014-2018 présenté au Conseil d'administration du 27 mars 2014

Schéma 10 : Présentation de la Zone autorisations et enregistrements par quartier et par bloc



Source : Schéma directeur des systèmes d'information 2014-2018 présenté au Conseil d'administration du 27 mars 2014

3.1.2 Le SDSI privilégie les projets courts pour lesquels les développements sont externalisés

[915] Face à la vétusté et à l'obsolescence des technologies utilisées dans l'agence, il est proposé de rénover entièrement le socle technique et les procédures d'administration technique du SI, en externalisant l'ensemble des activités de développement (cette externalisation est entrée en vigueur depuis janvier 2014). Conformément à l'état de l'art, la technologie proposée est celle du langage de programmation PHP pour les développements en interne et la plateforme JEE pour les développements en externe, du fait des compétences respectives interne et externe sur ces deux technologies.

[916] La méthodologie projet retenue est celle d'équipes projets de taille réduite (MOA et MOE de l'ordre de 6 personnes) avec une charge de quatre années hommes au maximum (800 j/h) en fonction du phasage du projet. Avant le lancement de tout projet, une note de cadrage devra déterminer les facteurs de succès et de risques, ainsi que la contractualisation des moyens. Pour éviter les risques d'extension des fonctionnalités en cours de route, une version 2 est prévue pour prendre en compte les nouvelles demandes dans un calendrier déterminé.

[917] Cette stratégie fait courir deux risques principaux aux futurs systèmes d'information :

1. un premier risque est lié à l'éparpillement dans de nombreux petits projets sans réel impact, ne laissant pas entrevoir aux utilisateurs un progrès significatif de leur outil de travail avant longtemps ;
2. un SDSI développé en cinq ans fait prendre un second risque, certaines composantes des projets développés pouvant devenir techniquement obsolètes. Les SI accumulant dans ce cas

une importante dette technologique, la DSI devrait alors consacrer des ressources pour la réduire, ressources qu'elle ne pourra pas employer pour de futures évolutions fonctionnelles.

3.2 Une liste de projets SDSI issue de la priorisation des directions métier et support, sans la contribution des directions produits

3.2.1 Les enjeux métier identifiés dans le SDSI recourent les objectifs définis dans le programme de travail 2013 de l'agence

- [918] Les enjeux métier identifiés dans le futur SDSI concernent l'automatisation des processus d'AMM et les nouvelles orientations de prescription connexes (RTU et ATUc), l'évolution des systèmes de vigilances et de surveillance, l'évaluation du bénéfice/risque des médicaments, le renforcement des processus de contrôle, de libération des lots, et d'inspection. Vient ensuite la nécessité de faire évoluer ses systèmes de gestion, notamment de gestion des ressources humaines et la prise en compte de chantiers européens, pilotés par l'EMA, avec lesquels le futur SI de l'agence devra communiquer et interagir. Les bornes temporelles retenues pour le SDSI, à savoir la période 2013-2017, ont déjà fait l'objet d'un premier glissement vers 2014-2018.
- [919] La liste des projets retenus est issue d'une priorisation au sein des directions métier puis des directions support, à laquelle se sont ajoutés les projets socle nécessaire à la conduite du projet et aux orientations technologiques fondamentales : au total 34 (sur 62 recensés) projets directions métier et 7 projets socle.
- [920] Cette priorisation est rendue nécessaire dans la mesure où il ne sera pas possible, dans le délai imparti, d'atteindre un niveau de performance optimum du SI, mais de s'en approcher. La principale raison invoquée est celle d'un « *effort à fournir largement supérieur à la capacité à faire réaliste de l'agence* » et ce, du fait de l'effectif et du budget constants de la DSI dans les années à venir, comme de la capacité de mobilisation limitée de la maîtrise d'ouvrage. La nécessité du temps nécessaire à la montée en compétence des ressources internes de l'agence est enfin invoquée.
- [921] La poursuite des travaux en cours (Suivi de dossier, GED...) n'est pas, pour autant, remise en cause, tout au moins les travaux faisant l'objet d'un marché, ce qui impacte la capacité de production pour 2014.
- [922] La mise en œuvre des projets repose sur deux préalables :
- d'une part, elle fait apparaître la notion de maîtrise d'ouvrage déléguée sous forme d'apport d'autres directions métier ou support de l'agence à la direction MOA principale, ce qui devrait permettre à la maîtrise d'ouvrage principale de se faire épauler voire renforcer par une autre direction de l'agence, notamment une direction produits (prévue dans six projets avec l'apport des directions dispositifs médicaux, de la stratégie, de la direction des affaires juridiques et du service de la déontologie) ;
 - d'autre part, elle fait reposer le renforcement de la DSI, et notamment de son pôle d'exploitation, sur des ressources externes, ce renforcement étant jugé comme un préalable indispensable à la réussite de l'ensemble du SDSI.
- [923] Le conditionnement à ces deux préalables constitue un facteur de risques non négligeable pour la réussite du projet dans son ensemble.

Méthode et critères d'arbitrage des projets SDSI

Les arbitrages sont proposés sur la base de règles claires et transparentes qui sont :

- Outiller les blocs par ordre de priorité (4 puis 3 puis 2 puis 1) en fonction de leur contribution aux axes stratégiques.
- Fiabiliser l'existant (rouge puis orange puis vert).

- Principe de réalisme : respecter la capacité à faire de l'agence (33 000 j/h).
- Les projets socle sont des pré-requis.
- Les projets en cours sont poursuivis et font partie de la trajectoire.

Les arbitrages s'appuient sur le poids stratégique des blocs applicatifs adressés par les projets listés. Pour chaque bloc applicatif une note est affectée en fonction :

- De son niveau de contribution aux axes stratégiques définis par la direction générale (4 : contribution essentielle, 3 : contribution forte, 2 : contribution moyenne, 1 : contribution faible).
- Des gains potentiels de productivité qui pourraient être dégagés par l'automatisation de ce bloc, notamment par les axes d'amélioration technologique (3 : impact fort, 2 : impact moyen, 1 : non discriminant).

Calcul du poids stratégique d'un bloc applicatif : = 2 x (poids de contribution) + (poids de gain de productivité).

Il est important de s'assurer que les projets ainsi retenus correspondent aux attentes fortes des directions utilisatrices. C'est pourquoi la liste de projets émanant de l'application brute des critères d'arbitrage ne peut s'imposer telle quel et doit être soumise à une ultime validation des responsables métier, puis de la direction générale.

Ce travail de validation a été demandé aux directeurs des directions maîtrise d'ouvrage qui ont ainsi procédé à des ajustements : certains projets retenus ont finalement été repoussés pour laisser la place à des projets d'importance presque équivalente mais qui ne passaient pas les critères d'arbitrage.

Certains projets retenus ont également été restreints dans leurs ambitions, de façon à diminuer la charge de réalisation qui leur était attribuée et à dégager ainsi de la capacité à faire pour intégrer dans le SDSI des projets de poids stratégique inférieur. **Mais toutes les opérations d'arbitrage se sont conformées à la règle du respect de la capacité à faire de l'agence.**

Un arbitrage final, respectant les mêmes règles, a été rendu par la direction générale de l'agence et a conduit à la liste de projets retenus dans le SDSI.

Source : Schéma directeur des systèmes d'information de l'ANSM - Horizon 2014-2018, présenté au CA du 27 mars 2014

3.2.2 Des projets socle au long cours prévoyant le renforcement en ressources externes, du pôle d'exploitation

[924] Les projets socle retenus devraient permettre un renforcement des compétences internes de l'agence en termes de gestion de projet informatique, de maîtrise technologique (applicatifs et urbanisation). Ils prévoient un renforcement du pôle exploitation de la DSI en ressources externes, avec une montée en charge prévue tout au long des cinq années du projet. Leur mise en œuvre s'effectuera, en parallèle de la réalisation des projets retenus des directions métier, alors même que certains projets structurants comme la GED ou le suivi et pilotage des opérations auraient mérité un calendrier en avance de phase par rapport aux projets métier auxquels ils sont censés rendre des services (voir en pièces jointes les calendriers prévisionnels des projets socle et métier, ainsi que le cas précis du projet « amélioration des essais cliniques »).

[925] Qu'il s'agisse de projets relatifs au système de management qualité (SMQ), au plan d'urbanisation, au socle SI et d'exploitation (*helpdesk*, virtualisation, supervision), ou encore de ceux ayant trait à la gestion de projet (gestion de portefeuille, gestion collaborative, gestion des demandes, des anomalies et des versions et sources), au renforcement technique de la DSI et au socle technologique (choix et mise en œuvre des outils, normes et guides), les projets socle prévoient une phase relativement courte de 12 à 18 mois, donnant lieu à des phases 2 et 3 qui s'étendront, en règle générale, jusqu'en 2018.

3.2.3 Des projets métier placés sous la responsabilité des directions support et métier, rejetant de fait les directions produits au second plan

- [926] Les critères de priorisation des applicatifs métier reposent sur l'affectation d'un poids à chaque bloc applicatif en fonction :
- de sa contribution aux axes stratégiques du SI ;
 - des gains potentiels de productivité associés à l'automatisation d'un bloc ;
 - des possibilités de regroupement de blocs.
- [927] Comme le prévoyait déjà le programme de travail 2014, de par leur transversalité, les 34 projets métier retenus mobilisent en maîtrise d'ouvrage principalement et par ordre décroissant, la DQFR, les deux directions de la surveillance et de l'évaluation et dans une moindre mesure, la DAF et la DRH, la direction de l'inspection, les directions de la communication et de la stratégie et la direction du contrôle³²⁷.

3.2.4 Une articulation à trouver entre la gestion des demandes courantes des directions utilisatrices et la gestion des projets issus du SDSI

- [928] Avec l'entrée en vigueur du schéma directeur des SI et durant sa période de validité (2014-2018), les projets informatiques de l'agence relèvent de deux logiques de gestion que la DSI devra conduire en parallèle. Il s'agit d'une part de la gestion des demandes courantes des directions utilisatrices sans lien avec le SDSI et d'autre part de la mise en œuvre des projets inclus dans le SDSI.
- [929] La procédure définie pour les demandes courantes prévoit que seules celles correspondant à des besoins formulées à la DSI par des utilisateurs habilités sont prises en charge. Elles sont gérées (et donc tracées) dans un logiciel de gestion des demandes qui est un point de passage obligé et unique pour que la DSI les prennent en compte. Les demandes, initiées dans différents outils, sont de plusieurs natures :
- ✓ demande d'intervention poste de travail ;
 - ✓ demande de maintenance corrective ;
 - ✓ demande de petite évolution légère : moins de 10 jours homme de charge (3 jours dans les premiers documents de mise en place des comités de domaine³²⁸) ;
 - ✓ demande de grosse évolution de 10 à 50 j/h (3 à 50 jours dans les premiers documents de mise en place des comités de domaine) ;
 - ✓ projet de plus de 50 j/h.
- [930] Les demandes les plus simples sont chiffrées par la DSI au moment de leur déclaration dans l'outil, tandis que celles nécessitant des évolutions significatives ou formant un projet en soi induiront une phase d'instruction par la DSI. Chaque direction utilisatrice gère un portefeuille de demandes en stock (non encore traitées). La procédure d'arbitrage vise notamment à définir les demandes qui seront lancées et celles qui seront conservées en stock ou abandonnées.
- [931] Lors du premier comité de domaine « Flux » du 3 juillet 2014, la DSI a annoncé la mise à disposition prochaine de modèles de documents validés (expression des besoins, note de cadrage, arbitrage, contrat de projet) ainsi qu'un logigramme d'instruction des demandes³²⁹.

³²⁷ La liste des projets retenus est reproduite à la fin de cette annexe.

³²⁸ Direction de la surveillance, « Compte-rendu du comité de domaine Surveillance, vigilance du 9 juillet 2014 ».

³²⁹ DQFR, « Compte-rendu de la première réunion du domaine Flux du 3 juillet 2014 ».

3.2.5 Des comités de domaine pour fixer les orientations, l'arbitrage final étant réservé à un comité de suivi opérationnel

[932] Le SDSI prévoit la création de comités de domaine, se réunissant trimestriellement et ayant pour mission d'assurer le suivi des plans de maintenance, mais aussi de fixer les orientations et arbitrer les demandes de nouveaux projets dans son domaine, en garantissant la cohérence fonctionnelle de l'ensemble et le respecter des budgets alloués. Sur leur proposition, un comité de suivi opérationnel, pour arbitrage, se réunissant mensuellement, procède aux arbitrages opérationnels nécessaires au bon avancement des projets SDSI, notamment en termes de disponibilité des ressources (MOA et MOE) et d'allocation des moyens (voir la comitologie du SDSI *infra*).

3.2.6 Une valorisation des SI par la méthode des rendements futurs, justifiant les efforts consentis au regard des gains de productivité attendus

[933] Le prestataire du SDSI propose une analyse de la valeur des SI existant et cible par la méthode de rendements futurs que la mission n'a pas été en mesure d'évaluer en tant que telle. Cette méthode consiste à : i/ calculer l'investissement qui serait nécessaire pour redévelopper l'application puis à appliquer au résultat deux coefficients liés à la performance et à la pérennité de chaque application (méthode de coûts de remplacement ajustés) ; ii/ valoriser les applications à partir des rendements financiers futurs qu'elles génèrent (méthode de rendements futurs actualisés). Celle-ci établit une multiplication par 9 de la valeur du SI en cinq ans (de 6,5-6,7 à 62 M€). L'investissement pour y parvenir étant estimé à 22 M€ sur la période, les gains de productivité attendus sont jugés substantiels et bien supérieurs à tous les investissements réalisés. Le retour sur investissement est ainsi jugé satisfaisant et justifierait les efforts consentis au regard des gains de productivité attendus.

Tableau 36 : Synthèse de l'analyse de la valeur : existant et cible (en M€)

	Coût de remplacement brut total	Coût de remplacement net total	Coût de remplacement net total (valeur d'utilité brute)	Valeur de référence (valeur d'utilité brute cible – valeur d'utilité existant)
Valorisation du SI existant	15,8	6,5	50,9***	-
Valorisation du SI cible	31,5*	29,5**	113,1****	62,2*****

Source : ANSM – SDSI

* D'après calculs ANSM, cette augmentation importante de la valeur de remplacement brute serait en lien avec l'effort budgétaire consenti de 22M€.

** Valeur nette après décotes liées à la performance et la pérennité

*** Ce montant est inférieur, d'après les calculs de l'agence, d'un SI convenable (53M€)

**** Valorisation par la méthode des rendements futurs

***** Différentiel entre la valeur du SI existant et celle du SI cible

3.2.7 Des indicateurs de suivi du SDSI inexistant à ce stade

[934] Au nombre de cinq, les indicateurs de suivi proposés dans la présentation du SDSI couvriraient :

- les activités liées à la conception et au développement des futures applications (BUILD) ;
- la consommation de l'enveloppe du maintien en condition opérationnelle (RUN) ;
- le taux d'engagement des directions de l'agence et de capacité d'animation de la DSI (taux de tenue des instances SDSI) ;

- le taux d'engagement de la MOA dans le projet (taux de stabilité des correspondants SI) ;
- la réalisation du SDSI est également suivie à travers la valorisation annuelle du SI par l'analyse de la performance et de la pérennité des applications.

[935] Dans les faits, ces indicateurs n'ont pas été retenus par la DSI, la construction d'indicateurs alternatifs n'a pas encore commencé et ne semble pas entrer dans les priorités de la DSI. La mission a seulement pu consulter un tableau de suivi du planning prévisionnel des projets tenu sous Excel.

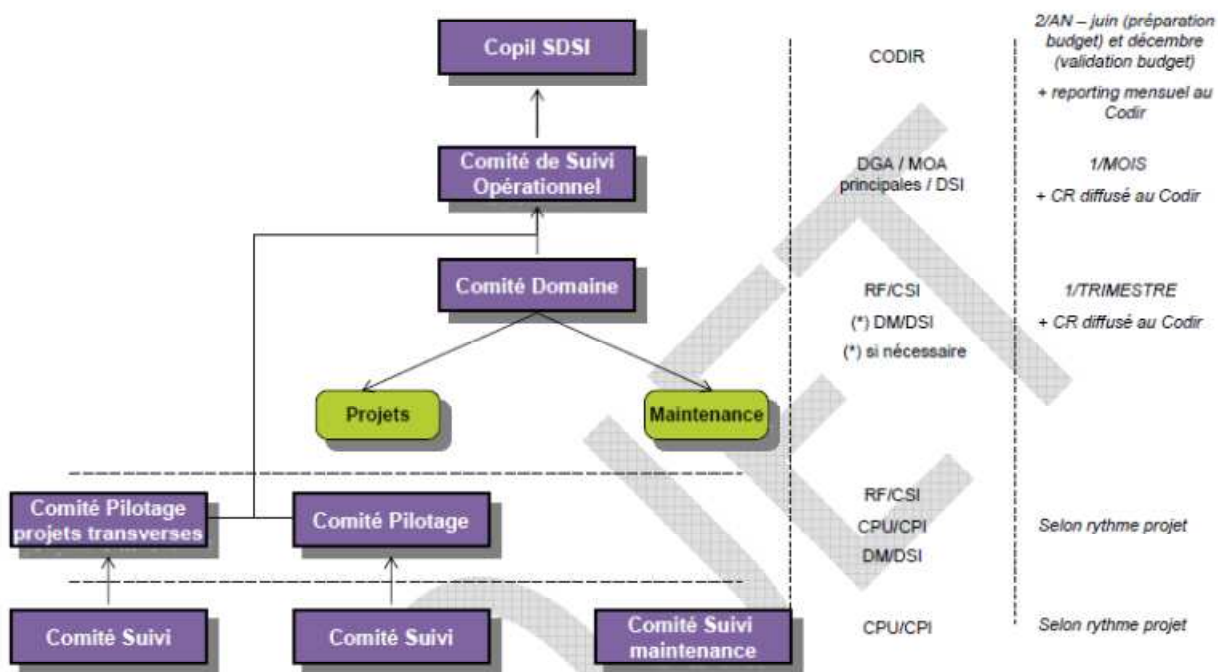
3.3 Un schéma directeur qui détermine la cible en laissant la définition fonctionnelle de la trajectoire au binôme MOE/MOA

3.3.1 Une comitologie dense pour assurer la gouvernance stratégique du SDSI et pour déterminer les charges opérationnelles respectives de la MOE et de la MOA

[936] Le mode de gouvernance proposé dans le schéma directeur repose sur une comitologie dense, et possiblement chronophage, prévoyant de nombreuses instances d'orientation, d'arbitrage opérationnel et de suivi. Pour faire porter les évolutions de l'informatique par l'ensemble des directions de l'agence, le comité de pilotage du SDSI est assuré par son comité de direction (deux réunions par an et *reporting* mensuel au CODIR). Un comité de suivi opérationnel (COSOP), composé des DGA, de la DSI et des MOA principales se réunit une fois par mois pour procéder aux arbitrages opérationnels.

[937] Comme vu précédemment, la grande nouveauté pour l'agence consiste en l'introduction de comités de domaine regroupant dans un ensemble fonctionnel plus cohérent des applications/projets et les demandes d'une même MOA ou d'un même processus, ouvrant la voie à une prise en compte des charges respectives de la MOA et de la MOE lors de la formulation des besoins. La répartition par domaine du plan de charge global du SDSI en j/h devra permettre de préfigurer, au sein de ce comité, un suivi analytique des coûts par projet réalisé.

Schéma 11 : Vue synoptique de la gouvernance du SDSI



Source : Schéma directeur des systèmes d'informations de l'ANSM
 RF : référent fonctionnel / CSI : correspondant des SI / DM : direction métier / CPU : chef de projet utilisateur / CPI : chef de projet informatique DSI

[938] Le sondage réalisé par la mission fait état, à ce jour, de la lenteur de la mise en place des comités de domaines et d'une difficulté des directions utilisatrices à distinguer les instances dédiées à l'échange d'information ou à la recherche d'un langage commun MOA/MOE, des lieux de prise de décision sur les projets. Les premiers comptes-rendus de comités de domaine consacrent une place à la pédagogie des rôles et fonctions de chaque comité en soi et en relation avec les autres, à l'examen du périmètre des domaines à partir d'un document « Etat d'avancement des projets » coproduit par la DSI (référent fonctionnel) et la direction MOA (correspondant des SI) comportant des informations sur la planification, la désignation des CPU/CPI et la description sommaire du projet³³⁰.

3.3.2 Une maîtrise d'œuvre peu impliquée dans la conception du SDSI, mais fortement investie dans le maintien en condition opérationnelle des systèmes existants

[939] Les principes et règles de gouvernance énoncés dans le SDSI positionnent la DSI comme principale force de proposition. La DSI, sur la base de la stratégie de l'agence et avec le concours des directions utilisatrices, devra ainsi proposer à la direction générale, une stratégie informatique qu'elle sera en charge de mettre œuvre une fois validée (projets et grosses évolutions). Elle exercera cette fonction en tenant compte des évolutions dans le temps de la stratégie de l'agence définie par la direction générale et des besoins exprimés par les directions utilisatrices. Elle assurera aussi l'exploitation au quotidien, la maintenance corrective, les petites évolutions et le support utilisateur des systèmes d'information.

³³⁰ « Etat d'avancement des projets » - Direction de la surveillance, CODOM du 9 juillet 2014 « Surveillance, vigilance ».

- [940] Toutefois, les principaux cadres de la DSI, encore en cours de recrutement pour certains, semblent avoir eu un rôle marginal dans la conception du SDSI. Ainsi, le recueil des besoins comme la proposition des solutions avant arbitrage stratégique ont été tous deux conduits par le prestataire de services avec les directions utilisatrices, notamment la DQFR. Les fiches de projet ont été produites par ce même prestataire, sans appel aux ressources internes de la DSI.
- [941] Dans la mesure où le plan d'urbanisation proposé dans le SDSI émane aussi du prestataire extérieur, il serait fort à craindre que la gestion de transition, en lien avec l'expression des besoins fonctionnels des directions utilisatrices fassent ressortir la nécessité d'une révision générale de ce plan, générant charges et délais supplémentaires. Il reviendrait, en effet, aux architectes fonctionnels et techniques, ainsi qu'aux référents fonctionnels d'assurer la gestion de la transition entre les modes existant et futur des systèmes d'information, en se conformant à une trajectoire qu'ils n'auraient pas construite et à laquelle ils risquent de ne pas se sentir tenus. Ce risque est sans doute supérieur à celui encouru par l'allongement des délais ou par une sous-estimation des charges de travail.
- [942] Selon les calculs de charges présentés au conseil d'administration de mars 2014, le SDSI ne devrait pas consommer toutes les ressources de la DSI. Il est ainsi réservé une capacité à faire de 20 % de la charge globale (61 500 jours/hommes), au maintien en conditions opérationnelles (5 000 jours/homme) et aux évolutions nécessaires à la vie courante des SI existants (12 000 jours/homme).

3.3.3 Un plan de charge global sollicitant lourdement la maîtrise d'ouvrage métier

- [943] Le SDSI prévoit une maîtrise d'ouvrage aux attributions élargies, composée de correspondants SI (permanents) et de chefs de projet MOA (temporaires). Ces derniers sont positionnés comme collaborateurs désignés des directions utilisatrices et interfaces des chefs de projets MOE à la DSI.
- [944] La maîtrise d'ouvrage aura pour mission de participer à la définition et à la validation de la stratégie informatique. Elle devra formaliser l'expression des besoins au quotidien, participer aux arbitrages relatifs au lancement des demandes et projets, à la définition des spécifications fonctionnelles. Elle devra suivre l'avancement des travaux, assurer la recette des développements et évolution avant la mise en production des applications. Lors du déploiement des nouvelles solutions, elle devra assurer la formation et la conduite du changement.
- [945] Le budget-temps global de la maîtrise d'ouvrage est estimé de 25 à 35 % de l'effort global des projets. Un volant de prestataires est mis à disposition : d'un apport variable selon les sujets, cette assistance sera totale, par exemple, pour la refonte de l'épidémiologie³³¹, mais ne devrait pas présenter plus de 50 % de l'effort total demandé³³². La méthode de chiffrage des projets SDSI et de répartition des charges MOA / MOE est explicitée dans l'encadré suivant. La valeur principale servant au calcul est fournie par l'agence elle-même.

I. Projets SDSI relatifs à la refonte ou l'amélioration d'applications existantes (blocs applicatifs rouges, oranges, verts, mauves)

Formule :

Charge SDSI (j/h) = VA (*) (valeur applicative en j/h) x 2,5 (**) x coefficient d'effort (***)

(*) VA : valeur de refonte à iso-fonctionnalité de l'(s) application(s) existante(s) = valeur réalisation et tests unitaires (RTU) de l'application

Valeur fournie par l'agence en j/h ou en € par la DSI (pour l'analyse financière lot 2)

³³¹ Pour ce projet métier (STRAT Projet 16), il sera fait ainsi appel à un cabinet de conseil via les marchés de l'UGAP

³³² Diaporama CODIR 26/01/2014.

Si la valeur fournie était en € (coût de remplacement), la valeur en j/h a été calculée en divisant le cout de remplacement par le coût journalier moyen en € : 600 (interne/externe)

(**) le ratio RTU est de 40 % de la charge globale (ou la charge globale vaut 2,5 fois le ratio de RTU). *Ratio de marché communément utilisé.*

(***) Coefficient d'effort : coefficient compris entre 0,1 et 1. Ce coefficient est déterminé en fonction du code couleur (analyse de la valeur) de l'application sur lequel porte le projet et en fonction des axes d'amélioration technologiques retenus dans le cadre du SDSI.

II. Projets SDSI relatifs au développement de nouvelles applications (blocs applicatifs blancs)

Sur la base des fonctionnalités recensées dans le cadre des ateliers nous avons comparé l'application à des références :

- Soit de marché (projets déjà menés) pour les projets transverses ou référentiels (numérisation, parapheur, annuaire, solution de requêtage, *Datamart**, solution de gestion des flux, portails, référentiel TIERS).
- Soit de l'agence pour les projets métier (défauts qualité, PSUR), y compris des projets en cours (ex projets autres vigilances pour les défauts qualité).
- Pour les projets transverses ou référentiels, une moyenne des projets connus.
- Pour les projets métier, une comparaison avec des applications de complexité semblable.

Il est préconisé d'appliquer les principes d'arbitrage proposés en fin de cadrage et de conception d'ensemble (arbitrage par l'analyse de la valeur).

* *Datamart* : entrepôt de données

Source : Document « Méthode de chiffrage des projets SDSI et répartition des charges MOA/MOE », diaporama produit par l'équipe SDSI

[946] Le document de présentation du SDSI du CODIR prévoit également un plan de formation à destination de la maîtrise d'ouvrage sur les rôles et responsabilités d'une MOA, la gestion d'un projet informatique, la gestion d'un portefeuille de projets, l'écriture de notes de cadrage, de spécifications fonctionnelles, l'écriture de plans de tests. Les publics concernés sont les directeurs MOA (1j), les correspondants SI (2 à 3j), les chefs de projets utilisateurs (2 à 3j). Un accompagnement pendant quelques mois sera proposé aux correspondants SI et aux chefs de projets utilisateurs afin qu'ils démarrent leurs missions dans de bonnes conditions.

Deux tableaux produits dans la présentation du SDSI font ressortir des charges MOA relativement importantes (environ 15 685 j/h sur cinq ans, soit l'équivalent de 15,6 ETP/an pour les directions support et métier hors charges DSI). De ce fait et même si le calcul de ces charges inclut celles de la MOA déléguée et de l'assistance externe à la MOA (AMOA)³³³, il serait fort à craindre que les directions métier et support impliquées dans les projets informatiques retenus voient leur charge de travail considérablement alourdie par le SDSI.

³³³ Document « Méthode de chiffrage des projets SDSI et répartition des charges MOA/MOE », diaporama produit par l'équipe SDSI présente la modalité de calcul suivant : i/ la charge de MOA déléguée ne peut excéder 30 % de la charge globale MOA ; ii/ la charge de AMOA (assistance à maîtrise d'ouvrage) ne peut excéder 50 % de la charge MOA globale (essentiellement des charges de production de livrable et de conduite d'ateliers) iii/ les charges MOA incluent les charges d'expertise métier éventuellement nécessaires à la bonne exécution des travaux de conception.

Tableau 37 : Le plan de charge global du SDSI ventilé MOA/MOE en j/h

Toutes les charges sont en j/h	charges	MOA (*)	MOE (**)
Projets Métiers	32 810	9 983	22 827
Projets Socle	11 572	1 352	10 220
MCO	5 000	750	4 250
Courant	12 000	3 600	8 400
	61 382	15 685	45 697

Source : ANSM, Schéma directeur des systèmes d'information 2014-2018
MCO : maintien en condition opérationnelle

[947] Le plan de charge, ventilé par directions maîtrise d'ouvrage, place en première ligne la DQFR (28 % et 4,3 ETP/an), les directions de la surveillance (18 % et 2,75 ETP/an), d'évaluation (12 % et 1,8 ETP/an) et la DAF (10 % et 1,6 ETP/an). La mission a conduit une analyse plus approfondie des projets rattachés à ces quatre directions dans la suite de cette annexe.

Tableau 38 : Plan de charge ventilé par directions maîtrise d'ouvrage en j/h

unité : J/H	Projets Métier	Socle, MCO & Courant	TOTAL	%
CTROL	270	307	577	4%
DAF	939	702	1 641	10%
DI	666	320	986	6%
DIRCOM	765	229	994	6%
DQFR	3 071	1 323	4 394	28%
EVAL	1 296	576	1 872	12%
RH	666	338	1 004	6%
STRAT	531	273	804	5%
SURV	1 510	1 244	2 753	18%
Autres MOA (DM, DAJR, DEONTO, AC)	270	389	659	4%
	9 983	5 702	15 685	

Source : ANSM, Schéma directeur des systèmes d'information 2014-2018

[948] Pour l'heure, les directions utilisatrices ont opté pour une variété de solutions organisationnelles allant de la désignation (ou du recrutement) de responsables à temps plein ou partiel pour le suivi des dossiers informatiques (directions de l'évaluation³³⁴ et de la surveillance), à la ventilation de la charge de la MOA sur une dizaine de personnes, chacune étant chargée d'un projet spécifique, coordonnées par un responsable des SI (DQFR).

³³⁴ La direction de l'évaluation bénéficie de l'arrivée comme CSI à temps plein de l'ancien chef de pôle « architecture et R&D » de la DSI et ancien responsable de l'UTIM (unité de traitement de l'information médicale) de l'AFSSAPS. La direction de la surveillance procède actuellement au recrutement externe (après un échec en interne) d'un évaluateur référent base de données matério-réactovigilance/CPU sur le projet MRVeille (matério-réactovigilance) avec un profil de data manager- informaticien- biostatisticien.

[949] Les premières sessions de formation à destination de la MOA métier semblent avoir fait prendre conscience de la nouveauté des tâches et du volume de temps nécessaire pour la professionnalisation de cette fonction dans un contexte de pénurie de ressources³³⁵.

3.3.4 L'état d'avancement des trois chantiers de traitement des ATU, des autorisations d'essais cliniques et de gestion des flux laisse craindre des dérapages importants de calendrier et des charges inattendues

[950] Trois programmes/projets SDSI ont fait l'objet d'une revue plus détaillée par la mission avec pour objectif :

- d'évaluer, d'une part, les progrès réalisés par les trois chantiers de dématérialisation des échanges et des processus déjà en cours et signalés dans le rapport d'activité 2013 : i/ la déclaration en ligne des effets indésirables des produits de santé, ii/la soumission électronique de dossiers AMM via le portail européen CESP³³⁶, iii/ la dématérialisation des processus internes de traitement et la modernisation des outils de suivi des dossiers : pour les deux projets « gestion électronique des documents-GED » et « suivi transverse des documents-STD » ;
- de mieux cerner, d'autre part, l'état d'avancement de trois projets cœur de métier, d'amélioration du traitement des ATU nominatives, d'automatisation des autorisations d'essais cliniques et de gestion des flux, trois chantiers où les progrès en termes d'efficacité des processus de travail de maîtrise des délais sont les plus attendus.

3.3.4.1 Le chantier d'amélioration du traitement des ATU nominatives

[951] La fiche projet « amélioration du traitement des ATU nominatives » repose sur le processus qualité « Q11 – gérer les autorisations des produits de santé » et sur l'application de référence SATURNE.

[952] L'amélioration du traitement recherchée consiste à automatiser les échanges entre les pharmacies à usage intérieur (PUI) et l'agence, par la mise en place d'un service de télé-déclaration des ATU et l'automatisation de l'envoi de la notification. Il s'agit aussi d'automatiser le circuit d'instruction de la demande (aiguillage, évaluation, notification) des demandes par les directions concernées en fonction du médicament ou de la substance (produit) objet de la demande et mettre en place un tableau de bord ATU. Étant donné le caractère critique du processus d'ATU nominative, il est envisagé d'assurer un niveau de service élevé.

[953] Ce projet reste très sensible à l'état d'avancement de plusieurs projets transverses connexes : mise en place applications de services (portails, parapheur électronique,...), suivi et pilotage opérationnel, référentiel des tiers (PUI), référentiels médicaments et substances, gestion des flux.

[954] La maîtrise d'ouvrage de ce projet a été confiée à la direction de l'évaluation en lien avec la direction produits la plus concernée par les demandes d'ATU-n en maîtrise d'ouvrage déléguée (NEURHO). Son planning prévoit une phase de cadrage en avril-mai 2014, pour une conception prévue de juin à décembre 2014.

³³⁵ Entretien avec la direction de l'évaluation du 9 juillet 2014.

³³⁶ CESP (*Common European Submission Platform*) est le portail développé par l'agence du médicament irlandaise sous l'égide des chefs d'agence, lancé en novembre 2012. Il est utilisé par au moins 26 agences européennes.

[955] Le lancement immédiat du chantier a dû être reporté du fait d'un projet parallèle de la DQFR d'optimisation des processus de travail au-delà des questions informatiques avec un consultant extérieur. Ce projet de « *lean management* » qui a débuté le 7 avril dernier a, d'emblée, noté la « *concurrence* » avec les évolutions envisagées dans le cadre SATURNE-2 (télé-déclaration par saisie directe des PUI) et pour lesquelles une assistance à la MOA était déjà envisagée via la centrale d'achat public UGAP. Depuis, et en attendant les résultats du travail du consultant, le comité de suivi opérationnel aurait pris la décision de geler les travaux sur SATURNE-2 et de confier l'AMOA à cette même société.

3.3.4.2 Le chantier d'automatisation des autorisations d'essais cliniques

[956] La « Synthèse de l'analyse de l'existant et des besoins » fait valoir un chantier d'automatisation des essais cliniques, indispensable et prioritaire dès 2014, dans la mesure où l'application en cours d'utilisation ne couvre pas tous les besoins d'outillage de la soumission des dossiers à l'envoi de la décision, en passant par les modifications de protocole en cours de vie de l'essai³³⁷.

[957] Du côté des directions métier, l'élaboration du processus « essais cliniques » a été pilotée par la direction de l'évaluation, la première procédure relative aux « essais cliniques médicaments et hors produits de santé (EC-M et les EC-HPS) en demande initiale » étant en cours de signature à la direction générale. La formalisation des procédures relatives aux essais cliniques des dispositifs médicaux (plus importants en volume que les EC-M et les EC-HPS), comme celui des demandes de modification de protocoles devraient s'étendre tout au long de l'année 2014.

[958] L'application LESLI utilisée par l'AFSSAPS a été revue pour être adaptée à la nouvelle organisation de l'agence (LESLI 2) : possibilité de saisie multi-utilisateurs pour répondre aux besoins des directions produits, structuration de la saisie manuelle et sécurisation des données. Il en est de même de la prise en charge de l'ensemble de la chaîne de l'essai clinique, dans la mesure où l'application actuelle fait pour l'heure office de simple main courante d'enregistrement des demandes d'essais cliniques et de leurs caractéristiques (spécialité, la dénomination commune internationale - DCI - et le nom de code, l'indication, le titre de l'essai, le promoteur, le demandeur) et ce, pour les seules demandes initiales.

[959] Une première tentative consistant à étendre l'application DRAGON déjà utilisée pour les essais cliniques des dispositifs médicaux ne semble pas avoir donné satisfaction aux utilisateurs. Dès lors, une refonte de la gestion des essais cliniques a été envisagée, prévoyant un rapprochement avec la gestion des effets indésirables (les applications de vigilance). Il s'agit d'automatiser la soumission des dossiers d'autorisation d'essais cliniques et les échanges relatifs à leurs modifications, de prévoir le stockage, l'indexation et la recherche des dossiers en gestion électronique des documents.

[960] Deux projets pilotes (hors SDSI) portant sur la mise en place d'une gestion électronique des documents (GED) et pour la réalisation d'un suivi transverse d'activité ont pu être testés à cette occasion :

- la GED, qui vise à automatiser les échanges entre évaluateurs, fournir des modèles de courriers et de rapports, a été déployée. Les axes d'amélioration reposent sur la mise en place d'un portail de soumission, l'automatisation du processus de traitement (GED, suivi d'activité), l'envoi automatique de l'avis et l'automatisation des échanges avec les tiers partenaires (EudraCT, et les organisations partenaires). Le niveau d'intégration de la GED au SI (notamment l'alléger aux référentiels) est un sujet d'étude notamment pour les référentiels médicaments. En termes d'interface, outre le lien avec les applications de vigilance pour le suivi des effets indésirables, les interfaces avec les applications métier comme l'inspection sont identifiées (en lien avec la direction INFHEP) ;

³³⁷ La mission a instruit ce chantier plus avant, à partir d'entretiens au sein de la DSI et de la direction de l'évaluation.

- le suivi transverse de dossiers d'essais cliniques, avec comme objectif d'être étendu aux autres processus de l'agence. L'objectif serait de suivre le dossier dès la réception et pendant toutes les étapes de l'évaluation : nombre de dossiers autorisés, nombre de dossiers gérés, délai de recevabilité, du courrier de questions et de l'autorisation rendue (en lien avec les directions ONCO, CARDIO, NEURO).

Cet outil qui pourra aussi mettre en évidence la charge de travail par métier ou par évaluateur coordinateur de projet (en écriture pour les dossiers de toute leur direction et en lecture pour les autres directions), est en cours de déploiement et de test dans une direction produit (NEURO).

[961] L'entrée en vigueur du schéma directeur 2014-2018 a mis fin à cette phase d'expérimentation et la fiche projet SDSI « Amélioration des essais cliniques » prévoit de « refondre et intégrer les applications de gestion des essais cliniques, à savoir les applications LESLI et DRAGON » par la réalisation des opérations suivantes :

- intégration et consolidation du pilote GED et pilotage d'activité en cours
- mise en place portail de soumission des dossiers
- automatisation du processus de traitement (y compris les modifications d'essais)
- amélioration de l'intégration avec EudraCT
- automatisation des échanges avec les partenaires (CPP, HCL, ABM...)
- intégration avec les référentiels de l'agence
- échanges avec d'autres applications de l'agence comme les applications de vigilances pour la gestion des effets indésirables des essais cliniques (EIEC)

[962] La fiche projet envisage une étude de cadrage pour permettre de trancher entre une intégration des EC-DM à l'application EC-médicament ou de laisser une application dédiée. La fin de la phase pilote est prévue en juin 2014, laissant place de juillet à décembre à l'étude du choix de solution.

[963] Les résultats de deux pilotes GED et STD, attendus en août 2014, devraient permettre de définir les futurs axes de déploiement au sein de l'ANSM, et d'envisager le rapprochement entre ces deux applications et avec d'autres applications de l'agence. Le dessaisissement de la direction de l'évaluation est donc bien envisagé, en ce qui concerne les deux projets pilotes GED et suivi des dossiers. La fiche projet « essais cliniques » prévoit de son côté une intégration, non pas des deux pilotes dans l'application courante des essais cliniques-médicaments (LESLI), mais plutôt celle des deux applications essais cliniques - médicaments (LESLI) et dispositifs médicaux (DRAGON) après arbitrage suite à une phase de cadrage.

[964] Lors de ses entretiens, la mission a pu constater une certaine incompréhension des interlocuteurs de la direction de l'évaluation quant à l'abandon du projet d'interconnexion de la nouvelle application LESLI (version web livrée récemment) avec les deux projets pilotes de suivi des activités et de GED qui, à leurs yeux, devaient faire gagner du temps au traitement de dossiers à forte contrainte réglementaire et ainsi crédibiliser le futur SDSI (gain rapide à moindre coût). Pour la DSI, ces deux projets Quick Win devaient faire leur preuve sur un périmètre restreint (ici les essais cliniques) avant de passer, sous d'autres directions MOA, à une dimension plus grande.

[965] Dans le cadre du SDSI, les deux projets de généralisation de la GED et du STD ont été bien transférés à la DQFR et à la DAF sans pour autant que les objectifs de ce transfert soient explicités pour l'ensemble des prenantes, y compris pour les nouvelles directions MOA (voir *infra*).

3.3.4.3 Le chantier de gestion des flux

- [966] La mission a pris connaissance d'une note rédigée par la DQFR à destination de la DSI concernant les deux applications OTES, servant à tracer les entrées et sorties de l'agence ainsi que l'interface avec les directions produits, et CESAR, servant à gérer la recevabilité administrative des demandes de modifications post-AMM³³⁸. Dans cette note, partant du nombre conséquent de données identiques, du fait de la double saisie dans deux applications différentes, la DQFR propose d'optimiser le temps de traitement des dossiers par l'arrêt de l'utilisation de l'application CESAR, permettant ainsi de diminuer les délais de traitement des dossiers et d'améliorer la qualité de la saisie des données. La proposition de la DQFR d'arrêt de CESAR a été validée par la DSI à la suite d'un audit d'utilisation de l'applicatif à la DQFR, comme dans les directions produits³³⁹. Les deux applications ne couvrant pas des fonctionnalités identiques, la DQFR formule des demandes précises d'évolution d'OTES « *afin de transmettre aux directions produits et au pôle qualité et gestion documentaire les données et documents nécessaires à leur activité* », et de développement d'un nouvel outil permettant de gérer les quittances de redevance des entreprises. Dans un premier temps, la DSI a retenu la modification de l'application OTES pour la prise en charge de la quittance et la gestion de l'archivage des dossiers³⁴⁰.
- [967] Parmi les projets connexes à la gestion des flux, ayant eu un début de réalisation, on peut également citer la GED (voir 3.3.5.3 *Supra*). La fiche projet « Généralisation de la GED » du SDSI mentionne qu'il conviendra, dans un premier temps, de faire un bilan du pilote mené dans le cadre des essais cliniques médicaments et HPS et d'identifier les axes d'amélioration ou de normalisation à mettre en œuvre, avant de décider, dans un second temps, des « services à mettre en place et de la cinématique d'échange avec les applications métier et les applications de gestion des flux ». La fin de la phase pilote de ce projet étant prévu en juin 2014, le cadrage et l'industrialisation devront s'étendre jusqu'à la fin du 2^e trimestre 2015 pour un déploiement progressif sur trois ans jusque fin 2018.
- [968] De même, la fiche projet « suivi et pilotage opérationnel » mentionne le projet pilote en cours de réalisation sur les essais cliniques qui devra permettre aux évaluateurs coordinateurs de projets de piloter les différentes contributions sur l'évaluation d'un dossier d'essai clinique. La solution pilote essais cliniques semble répondre au besoin de suivi des dossiers. Mais dans la mesure où le pilotage d'activité doit être considéré comme une application de service (au même titre que la GED) susceptible d'être appelée depuis toute application métier, la fiche projet prévoit de la faire évoluer (notamment en termes de paramétrage des calendriers, des tâches et des types d'acteurs) et surtout de la cadrer en termes d'intégration dans les applications métier. La fiche projet prévoit également de développer un outil de requêtage et de reporting opérationnel, capables de fournir des éléments chiffrés d'activité.
- [969] Le planning de ces deux projets connexes à la gestion des flux prévoit des phases de cadrage, de pilote et d'expérimentation, s'étendant jusque fin 2014, avant un déploiement progressif aux 2^e et 3^e trimestres 2015.

³³⁸ Note du 3 mars 2014.

³³⁹ DQFR, « Compte-rendu de la 1^{ère} réunion du comité de domaine Flux du 3 juillet 2014 ».

³⁴⁰ Id.

Tableau 39 : Planning prévisionnel des outils requête et pilotage d'activité

requête	T1 2014	avr-14	mai-14	juin-14	juil-14	août-14	sept-14	oct-14	nov-14	déc-14	T1 2015	T2 2015	T3 2015	T4 2015	T1 2016	T2 2016	T3 2016	T4 2016	2017	2018	
sensibilisation et cadrage		étude solutions & choix du pilote																			
pilote					expérimentation sur 1 ou 2 application + bilan																
intégration solution										installation solution et mise en œuvre prérequis T											
déploiement progressif																					déploiement progressif

pilotage d'activité	T1 2014	avr-14	mai-14	juin-14	juil-14	août-14	sept-14	oct-14	nov-14	déc-14	T1 2015	T2 2015	T3 2015	T4 2015	T1 2016	T2 2016	T3 2016	T4 2016	2017	2018	
fin pilote et bilan																					
conception généralisation																					
développement																					développement par versions
déploiement																					déploiement progressif

Source : ANSM, Schéma directeur des systèmes d'information 2014-2018. Fiche projet Suivi et pilotage opérationnel

[970] Parmi les chantiers réalisés entrant dans le cadre de la gestion des flux, il faut enfin citer l'utilisation par l'agence, depuis octobre 2013, du portail européen CESP³⁴¹ pour la soumission électronique de dossiers AMM, avec une généralisation prévue en quatre phases :

1. phase 1 : 1er octobre 2013 - dossiers de demandes de modifications de type IB et II d'autorisations de mise sur le marché de médicaments génériques ;
2. phase 2 : 17 février 2014 - dossiers de demandes de modifications de type IB et II d'autorisations de mise sur le marché de tous types de médicaments ;
3. phase 3 : juin 2014 - extension aux dossiers de demandes de modifications de type IA ;
4. phase 4 : date à déterminer - extension à l'ensemble des dossiers de demandes d'autorisations de tous types de médicaments.

[971] Des problèmes d'interconnexion avec EURS (logiciel d'enregistrement des dossiers reçus) qui semblaient bloquer la phase 4 du déploiement de CESP à l'agence sont en cours d'identification. Leur résolution devra concerner les difficultés de performance avec des temps d'ouverture de session évalués entre 2 et 30 minutes, voire plus, et de saturation des volumes de stockage³⁴². Un 3^e palier bis dédié aux AMM en procédure centralisée devrait voir le jour en octobre³⁴³, avant une généralisation prévue à la fin de l'année 2014³⁴⁴.

[972] Parallèlement à ces chantiers d'amélioration déjà lancés ou aboutis, deux projets SDSI directement liés à la gestion des flux au sein de l'agence sont en cours de lancement.

³⁴¹ CESP (*Common European Submission Platform*) est le portail développé par l'agence du médicament irlandaise sous l'égide des chefs d'agence, lancé en novembre 2012. Il est utilisé par au moins 26 agences européennes (Rapport d'activité 2013).

³⁴² Compte-rendu de la réunion « EURS is Yours » du 19/06/2014 de la DQFR, DSI, direction de l'évaluation.

³⁴³ DQFR, « Compte-rendu de la 1^{ère} réunion du comité de domaine Flux du 3 juillet 2014 ».

³⁴⁴ Entretien directeur DQFR du 18 juillet 2014.

- [973] Le premier projet concerne le traitement des dossiers AMM sous la responsabilité de la direction de l'évaluation (MOA). Il prévoit, en premier lieu, d'effectuer une cartographie détaillée des chaînes de traitement des dossiers, afin de noter les points de blocage et les manques les plus importants d'avril à décembre 2014³⁴⁵. Le plan d'amélioration envisagé comprend les quatre parties de la chaîne : soumission, recevabilité administrative et aiguillage, instruction, notification et publication (avec une version 1 d'amélioration de janvier à juin 2015). Il prévoit d'instruire en phase de cadrage, la généralisation du portail européen CESP à toutes les soumissions d'AMM, ainsi que son intégration aux SI de l'agence. Il invite à statuer, en phase de cadrage, sur la pérennité de l'application EURS. Une évolution d'OTES est citée sommairement parmi les projets transverses nécessaires à conduire au même titre que la GED, le suivi et pilotage opérationnel ou la mise en œuvre de la numérisation.
- [974] Le second projet « gestion des flux »³⁴⁶ articule davantage la mise en œuvre des solutions de gestion des flux à une évolution d'OTES, l'objectif de ce programme étant de définir, de concevoir et de mettre en œuvre l'architecture de gestion des flux externes, entre l'agence et son écosystème (EMA, TIERS, organisations de place,...) et des flux internes entre les applications de l'agence. Lors de la mise en place d'une architecture des flux, il propose d'envisager une réduction progressive du périmètre d'OTES en lui préférant des solutions de gestion de flux offrant des fonctions d'horodatage. Les trois scénarios à l'étude iraient de l'arrêt total d'OTES en faveur d'une solution nouvelle, une évolution d'OTES lui permettant d'assurer outre le chrono, le suivi de dossier et la gestion de la quittance, et enfin d'adjonction d'une gestion de workflow à l'outil d'horodatage actuel permettant d'assurer le suivi du dossier entre l'entrée et la sortie.
- [975] Ce projet prévoit aussi une phase de cartographie et de choix de solutions de juillet 2014 à décembre 2015 ainsi qu'un lancement de pilotes au premier trimestre 2016, horizon que l'on peut juger éloigné étant donné l'importance stratégique de projet pour la réduction des délais de traitement des dossiers à l'agence³⁴⁷. Les interlocuteurs de la mission à la DQFR, à la direction de l'évaluation et à la DSI ont apporté les précisions suivantes concernant les briques connexes au projet « gestion des flux », faisant même craindre à la mission un allongement des délais au-delà du calendrier prévu du premier trimestre 2016 :
- s'agissant de la GED, projet transversal dont le pilote développé dans l'environnement « essais cliniques » a été transféré à la DQFR en juin, le principe d'une AMOA a été acté au comité de domaine du 8 juillet et le choix du logiciel ALFRESCO validé (prestations UGAP). Dans la mesure où le chef de projet utilisateur est en cours de formation, la définition du périmètre des besoins pourra durer au-delà de la date prévue (octobre 2014) ;
 - en ce qui concerne la récupération du pilote STD, ni la DQFR destinataire plutôt naturel de ce projet, ni la DAF à qui son suivi devait revenir, ne semblent en avoir connaissance à ce jour, alors même qu'une version 2 de STD est inscrite au planning de suivi des projets SDSI avec un cadrage réalisé à 5 %³⁴⁸ ;
 - par rapport au calendrier initial, des retards sont également à prévoir pour la définition du périmètre du projet « numérisation » comme pour la désignation du chef de projet DSI (pilote initialement prévu en juillet 2014) et le lancement du référentiel Tiers (étude et cadrage initialement prévus en juillet 2014) ;
 - la mission a pu également constater un calendrier tardif pour la mise en place du parapheur électronique pourtant fermement réclamé par les directions produits en lien avec les ATUn : démarrage de l'étude de cadrage au 2^e trimestre 2015 pour aboutir à un pilote au 4^e trimestre de la même année et une mise en œuvre au 2^e trimestre 2016 ;
 - s'agissant du projet « portails dédiés », mis à la disposition des interlocuteurs extérieurs de l'agence à des fins de déclaration, d'enregistrement, de suivi ou de réception de leurs

³⁴⁵ Revue des processus d'avril à juin, cartographie des traitements de juillet à décembre 2014.

³⁴⁶ Voir la fiche projet « Flux » reproduite en pièce jointe n°5.

³⁴⁷ Voir annexe II du présent rapport : « Mise sur le marché de produits de santé ».

³⁴⁸ Tableau Excel SDSI SuiviProjets v1 20140703.

demandes, si des améliorations sont apportées aux projets en cours (CESP, ATUn, DIMEDIA, portail de notification), le cadrage de la généralisation des solutions, prévu par la SDSI de juillet à septembre 2014, n'a pas encore commencé ;

- la DQFR estime, toutefois, avoir achevé l'élaboration de la cartographie des flux initialement prévue de juillet 2014 à décembre 2015, sans avoir réalisé pour autant l'étude et le choix de la solution logicielle, tous deux positionnés dans le même créneau calendaire.

3.3.5 Le domaine de la surveillance comporte des projets jugés non prioritaires par les SDSI et pourtant indispensables pour une meilleure maîtrise des risques sanitaires

[976] L'audit de la pharmacovigilance réalisé par la société Mazars en mai 2013 souligne certaines faiblesses des systèmes d'information dans ce domaine. Il relève, en premier lieu, une performance des SI qui ne serait pas mise sous contrôle avec des temps de réponse parfois longs mais difficiles à objectiver en l'absence d'indicateurs de performance mis en place par la DSI (temps de disponibilité, temps de réponse,...). Les relations entre les évaluateurs censés exprimer des besoins et la DSI, qui est supposée les traduire en offre de service, seraient également insuffisantes³⁴⁹.

[977] La société Mazars souligne également les difficultés d'utilisation des deux bases, la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) dans laquelle sont saisis les signalements nationaux des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), et la base européenne Eudravigilance alimentée par les signalements des bases nationales des pays européens et les laboratoires : mauvaise qualité de codage pour la première, difficultés d'accès pour certains utilisateurs et existence de doublons difficiles à traiter pour la seconde, complexité d'utilisation du requêtage et absence de formation, notamment des évaluateurs juniors pour les deux.

[978] Un premier chantier de dématérialisation des échanges a concerné la déclaration en ligne des effets indésirables des produits de santé. Depuis novembre 2013, un formulaire disponible sur le site internet de l'agence, à destination des patients et des professionnels peut être rempli en ligne, permettant de transmettre les effets indésirables des produits de santé *via* un courriel au CRPV dont dépend le déclarant. Depuis le 17 mars 2014, les promoteurs d'essais cliniques adressent également les déclarations des effets indésirables graves et inattendus survenus au cours d'un essai clinique à l'ANSM par courriel. Cette ébauche de dématérialisation³⁵⁰ a été réalisée par la direction de la surveillance, sans l'intervention de la DSI et avec le concours de la direction de la communication.

[979] Les projets SDSI du domaine de la surveillance semblent avoir bénéficié des conclusions de l'audit Mazars au départ. Avec un total de 5 850 j/h, ce domaine occupe la deuxième place en termes de charges de projets retenus au SDSI, la direction de la surveillance étant la deuxième direction la plus concernée en matière de charge de maîtrise d'ouvrage, avec 1 510 j/h pour les projets métier et 1 244 j/h pour les projets socles, MCO et courants (2,75 ETP par an pendant 5 ans). Les projets la concernant sont les suivants :

³⁴⁹ « Audit du système de pharmacovigilance de l'ANSM Rapport de diagnostic - Phase 1 » (fin mai 2013).

³⁵⁰ Le formulaire est descriptif et doit être retraité par les CPRV pour les médicaments.

Tableau 40 : Liste des projets SDSI retenus pour la direction de la surveillance

MOA principale	MOA déléguée	Projets retenus	Charges retenues j/h
SURV		Amélioration ANPV	3000
SURV	DMDIV DMTCOS	Amélioration matérieo et réactovigilance (DIMEDIA)	950
SURV		Défauts qualité	750
SURV		Suivi des PSUR	450
SURV		Etude bénéfice/risque	100
SURV		Mise en œuvre du portail des vigilances	600

Source : ANSM, Schéma directeur des systèmes d'information 2014-2018.

- [980] Le programme d'évolution de la pharmacovigilance (amélioration de l'application ANPV) comprend des objectifs ambitieux pour faire évoluer les normes ou nomenclatures en vigueur dans ce domaine, intégrer des bases externes comme Eudravigilance, faire évoluer le périmètre de l'outil actuel pour gérer différents types d'effets indésirables comme ceux des essais cliniques, faire émerger un portail des vigilances. Il doit permettre de faire évoluer des fonctionnalités comme des outils de requêtage et de *reporting* (alerte automatisée en cas de dépassement d'un seuil critique par ex.), et de mettre en place des solutions de détection automatisée des signaux.
- [981] Le programme est confronté depuis des mois aux impératifs techniques de la montée de version et de la maintenance de l'application développée par la société editrice ARISg supportant la BNPV. La direction de la surveillance a dû attendre, en effet, plusieurs mois pour la mise en production des correctifs demandés. L'outil connaît deux versions de retard, par rapport à la dernière solution de l'éditeur disponible sur le marché. Le planning actuel prévoit la spécification et réalisation d'une première version 1 d'amélioration de la BNPV au cours des trois premiers trimestres 2015.
- [982] Dans les faits, une note d'expression des besoins a été adressée par la direction de la surveillance à la DSI en avril 2014³⁵¹. Le recrutement du chargé de projet informatique DSI est prévu en septembre et un passage devant le comité de suivi opérationnel doit se tenir en novembre en vue d'un appel d'offres en janvier 2015 (+ 6 mois). La réalisation de la version 1 est estimée à 630 j/h (4,2 ETP sur trois trimestres). Ce calendrier est par ailleurs contraint par un changement de la réglementation au niveau européen intervenant en juillet 2016.
- [983] Deux autres projets mériteraient une attention particulière du fait de leur importance stratégique dans le domaine de la pharmacovigilance et de la maîtrise des risques sanitaires.
- [984] Le projet concernant la réévaluation du bénéfice/risque des produits de santé connaît une programmation éloignée dans le temps. L'étude pour définir la nature et le périmètre des solutions logicielles adéquates est prévue de janvier à juin 2015. Le seul préalable de la formalisation du processus ne peut en être la principale raison, dans la mesure où une fiche détaillée décrit le processus de traitement du programme de révision - réévaluation du bénéfice/risque³⁵².
- [985] La même question se pose pour le projet d'automatisation du suivi des rapports périodiques de surveillance PSUR³⁵³ exigés par l'agence européenne du médicament EMA. Les fonctionnalités attendues sont les télétransmissions et le référencement des dossiers, le stockage et la mise à disposition des rapports pour les évaluateurs de pharmacovigilance, un système d'alerte en cas de non réception du dossier au regard de l'ancienneté de l'AMM ou de l'autorisation d'importation parallèle (AIP). Alors que la fiche procédure est déjà rédigée, la conception détaillée de ce projet, pourtant essentiel, n'est prévue qu'au 4^e trimestre 2015, la phase d'audit préalable devant se dérouler le trimestre précédent.

³⁵¹ Direction de la surveillance – Pôle plate-forme de réception et d'orientation des signalements, « Expression des besoins, - Evolution de l'application nationale de pharmacovigilance », version 1, 30 avril 2014.

³⁵² Processus Q22P, V01 impression du 18 juillet 2014.

³⁵³ PSUR : *Periodic Safety Update Report*.

- [986] Enfin, alors que la phase préalable de définition de procédure et de cadrage de la gestion des « défauts qualité »³⁵⁴ est aujourd'hui achevée, le projet reste en attente de la désignation d'un chef de projet DSI pour démarrer sa phase de conception détaillée prévue depuis juillet.
- [987] S'agissant de la surveillance des dispositifs médicaux (DM), le projet DIMEDIA qui concerne l'évolution de l'application AbcDM de gestion du référentiel des DM et DM-DIV comme celle des applications dévolues à la matériovigilance et à la réactovigilance, a connu une première version dont le bilan aurait dû être réalisé à ce jour d'avril à juin 2014. La suite du projet prévoit un extranet DIMEDIA pour l'enregistrement des DM et le signalement des vigilances (en attente du déploiement du module MRVEILLE de gestion de matériovigilance et de réactovigilance), la mise à disposition d'une solution de requêtage et le déploiement du module HERMES (surveillance du marché des dispositifs médicaux). Un plan d'intégration de DIMEDIA avec les applications métier identifiés devra offrir une vision complète de l'activité autour d'un dispositif médical sur la totalité de son cycle de vie (SI DM). La première version de DIMEDIA est positionnée de manière indicative au premier trimestre 2015, la fiche projet mentionne en effet que : « *le projet pourra également être revu en fonction de modalités d'appel d'offres qui seront arrêtées et de la disponibilité des services support pour la conduite de l'appel d'offres* ».
- [988] Dernier point notable, la direction de la surveillance a déclenché à la fin du mois de juin un comité de domaine exceptionnel pour intégrer un nouveau projet SDSI concernant l'application d'hémovigilance EFIT (gestion des effets indésirables des receveurs, télé-déclaration des effets indésirables graves des donneurs et des incidents graves de la chaîne transfusionnelle). L'argument employé est celui d'une position critique de l'agence pour assurer ses missions d'hémovigilance fixées par les directives européennes et les dispositions nationales, « *en l'absence d'un système de recueil efficace de données de l'activité transfusionnelle* ». L'objectif technique consiste à proposer une alternative à la base existante, dénommée « baseCRH » (jugée obsolète et dépourvue de maintenance depuis l'arrêt de celle-ci en 2013), par une extension du périmètre fonctionnel d'EFIT servant à la remontée des données de l'activité transfusionnelle³⁵⁵.
- [989] Cette proposition a reçu l'aval du comité de suivi opérationnel du SDSI selon la méthodologie exposée en §3.2.4 *supra*.

3.3.6 Le cadrage des projets informatiques conduits par la DAF, déterminants pour le pilotage opérationnel de l'agence, a connu un récent coup d'arrêt

- [990] Le schéma directeur 2014-2018 prévoit trois projets avec la maîtrise d'ouvrage de la DAF :
- d'une part, le programme de remplacement du logiciel de comptabilité ADIX, importante sur le plan stratégique pour le suivi de l'activité dans une organisation matricielle et indispensable pour la mise en place de la comptabilité analytique au sein de l'agence ;
 - d'autre part, le projet de la mise en place d'une infrastructure décisionnelle reposant sur des *Datamart*³⁵⁶ et un ETL³⁵⁷, directement lié au programme précédent ;
 - enfin, un programme de suivi et pilotage opérationnel, ayant pour objectif de mettre à disposition des utilisateurs des outils de requêtage et de pilotage d'activité. Alors que la fiche SDSI désigne les « évaluateurs en charge du pilotage des processus d'autorisations » comme principaux destinataires des outils de pilotage, elle prévoit leur possible généralisation au pilotage des différents processus de l'agence 'contraints par des jalons réglementaires ».

³⁵⁴ Défauts qualité transmis à l'agence principalement par les fabricants et exploitants de médicaments (non-conformité par rapport aux dossiers d'AMM ou écart par rapport aux bonnes pratiques de fabrication ou de distribution).

³⁵⁵ « Projet : e-Fit. Version 3.3 – Note de cadrage », 16 juin 2014.

³⁵⁶ *Datamart* : entrepôt de données. La DAF dispose déjà, avec INFOCENTRE, d'un entrepôt de données comptables et budgétaires avec un outil de requêtage de l'éditeur Business Objects (BO).

³⁵⁷ ETL : *Extract, Transform, Load*. Outils de traitement de flux de données.

- [991] En termes de calendrier, le logiciel de comptabilité ADIX arrive en fin de vie fin 2015 (arrêt de la maintenance par l'éditeur) et ne pourra évaluer pour s'adapter aux nouvelles exigences gestion budgétaire et comptable publique (GBCP) entrant en vigueur à l'horizon 2016. Dans la fiche technique SDSI, la spécification et la réalisation de la version 1 de la nouvelle application sont prévues en 2015, les V2 et V3 successivement en 2016 et 2017.
- [992] Ce projet, ainsi que celui concernant l'infrastructure décisionnelle et *Datamart*, ont connu un arrêt dès lors que la direction générale de la santé a associé l'ANSM, fin juin, à une réflexion sur la mutualisation de l'informatisation des fonctions support de toutes les agences sanitaires. D'après les interlocuteurs de la mission à la DAF, ce nouveau projet consisterait à créer une plateforme mutualisée avec un service facturier propre à chaque agence (avec un 1^{er} palier prévu au 1/1/2016 pour se conformer à l'agenda de la GBCP), avant la mise en place d'un service facturier globalisé (palier 2 : calendrier non précisé).
- [993] D'après le planning prévisionnel SDSI, le programme de suivi et de pilotage opérationnel doit avoir réalisé, au 1^{er} juillet 2014, le bilan du pilote STD et se lancer de juillet à décembre 2014 dans la conception de la généralisation après avoir choisi entre une solution « très urbanisée » ou une solution « propriétaire ». La solution très urbanisée serait totalement paramétrée, faisant l'objet d'un enrichissement à chaque projet métier. Dans la solution propriétaire, le pilotage d'activité est « cloné » dans chaque application qui l'adapterait à ses besoins spécifiques. Lors de ses entretiens, la mission a pu constater que le pilote STD n'était pas pris en charge dans le projet. La conception de la généralisation semble être en attente des résultats des travaux de mise en place de tableaux de bord, conduits par le prestataire E&Y à la DMDPT³⁵⁸ des tableaux de bord (Excel retravaillé). Ces nouveaux tableaux de bord, ayant fait l'objet d'une recette fin juin, se poursuivraient avec le même consultant à la DMTCS³⁵⁹ pour une modélisation préalable avant extension autres directions produits.

3.3.7 Les projets informatiques élaborés dans les directions de l'inspection et des contrôles semblent mieux maîtrisés

- [994] Lors des entretiens conduits à la DSI, la mission a pu constater une meilleure maîtrise des programmes des SI « inspection » et « contrôles », à laquelle la stabilité dans le temps des processus de travail des deux directions a dû grandement contribuer³⁶⁰.
- [995] La phase de spécification de l'application ARGOS dédiée à la gestion des missions d'inspection et la capitalisation des informations qui en résultent, a certes connu une interruption récente³⁶¹, du fait d'un planning initial sous-estimant la charge de la MOA pour la direction de l'inspection (une soixantaine d'ateliers de 4 h prévus sur six mois pour une direction dont les membres se trouvent souvent en déplacement). Les travaux de cadrage comme la fourniture d'une documentation technique de qualité par le titulaire du marché auraient toutefois permis de « faire mûrir les besoins » et de préférer, au « monolithe »³⁶² prévu à l'origine une approche modulaire sur un périmètre plus restreint et par paliers successifs.

³⁵⁸ Direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques.

³⁵⁹ Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques.

³⁶⁰ Voir aussi Annexe IV du présent rapport « Inspection et contrôles ».

³⁶¹ Note du directeur général de l'agence aux directeurs de l'inspection et des systèmes d'information, 16 avril 2014.

³⁶² Un premier palier couvrirait pratiquement 70 % du périmètre du projet.

- [996] Dans le cadre du SDSI, la fiche programme des SI inspection prévoit précisément une phase de mise à niveau du processus d'inspection (Q13) afin d'aboutir à une cartographie fonctionnelle, permettant d'identifier les différentes briques et d'élaborer le schéma d'architecture applicative du SI dédié. La fiche décrit la cible en tenant compte, d'une part, de l'interaction importante entre ARGOS et TIGRE, cette dernière couvrant des fonctionnalités d'identification des tiers et des fonctionnalités métier (données d'activité), du développement d'outils de télé-enregistrement web orientés vers les établissements pharmaceutiques et les fabricants de dispositifs médicaux, en lien avec l'application DIMEDIA-TIERS (gestion des référentiels tiers liés aux DM). La trajectoire est en cours d'instruction avec la tenue de plusieurs réunions du comité de domaine et du comité de suivi.
- [997] Concernant les « contrôles », l'application LIMS pour la gestion de l'information du laboratoire³⁶³ est en production depuis trois ans. Elle évolue régulièrement du fait d'importantes demandes de la direction des contrôles. La fiche programmes SDSI prévoit un budget limité de 900 j/h incluant le chantier de la mise en réseau des 80 équipements d'analyse. Afin d'améliorer les accès distants aux applications sur les sites de Lyon et de Vendargues, une enveloppe supplémentaire a été prévue dans le cadre du projet socle (projet P7).

³⁶³ Cette application permet la traçabilité des échantillons, la gestion des utilisateurs, des instruments, des stocks, des approvisionnements fournisseurs, le suivi des produits et équipements utilisés, la définition des tournées de prélèvement, la saisie des prélèvements sur le terrain.

PIECE JOINTE 1 : LISTE DES PROJETS METIER RETENUS DANS LE SDSI

MOA principale	MOA déléguée	PROJETS RETENUS	charges retenues (j/h)	
CTROL		Amélioration LIMS (et réseau des instruments)	900	900
DI		Mise en place ARGOS (évolution ANTARGOS/TIGRE)	2 220	2 220
DIRCOM		Evolutions site Internet	600	1 950
DIRCOM		Evolution site Intranet (dont plateforme collaborative interne)	1 050	
DIRCOM		Evolutions BDM	300	
EVAL		Amélioration Processus AMM	600	4 320
EVAL		Refonte autorisations	2 520	
EVAL		Automatisation des ATU nominatives	600	
EVAL		Amélioration processus essais cliniques	600	
SURV		Amélioration ANPV (dont automatisation détection des signaux)	3 000	5 850
SURV	DM	Amélioration matério & réacto (DIMEDIA)	950	
SURV		Défauts qualité	750	
SURV		Suivi des PSUR	450	
SURV		Etude B/R	100	
SURV		Mise en œuvre du portail vigilances	600	
STRAT		Refonte épidémiologie	900	1 200
STRAT		Evolution plateforme collaborative (AGORA)	300	
DAF		Remplacement ADIX	1 800	3 700
DAF	STRAT	Solution de requêtage	600	
DAF	STRAT	Datamarts dédiés	1 300	
DQFR		Amélioration & Migration CODEX	1 500	10 270
DQFR	DM	Evolution ABCDM	850	
DQFR		Etude architecture gestion des flux	300	
DQFR		Mise en œuvre solutions de gestion des flux	1 500	
DQFR		Evolution OTES	300	
DQFR		Etude référentiel TIERS	300	
DQFR		Mise en œuvre et déploiement référentiel TIERS	2 120	
DQFR		Etude et mise en place portails TIERS dédiés	1 200	
DQFR		Généralisation de la GED	900	
DQFR		Mise en œuvre solution de numérisation	700	
DQFR	DAJR	Mise en place parapheur électronique	600	
RH		Consolidation et intégration Blocs RH	1 050	2 400
RH	DEONTO	Mise en œuvre SI EXPERTS et site unique des DPI	600	
RH		Mise en œuvre annuaire Agence	750	

PIECE JOINTE 2 : LISTE DES PROJETS SOCLES RETENUS DANS LE SDSI

Projets retenus	charges retenues (J/H)
P1 : Outil de gestion de portefeuille de projets (Domaine et DSI) Choix/installation/formation (CSI et RF)/utilisation	1 310
P2 : Outillage DSI : gestion collaborative de projets, gestion des demandes, gestion des anomalies, gestion des versions et sources, qualification des appli.	633
P3 : SMQ DSI et méthode de gestion de projets : formalisation des procédures et méthodes (EB, CC, gestion de projets, recette...), formation DSI et MOA, utilisation	1 592
P4 : Renforcement DSI : formations spécifiques (PHP5, SOA...), renforcement PPSP,	4 570
P5 : Socle technologique : choix et mise en œuvre des outils (framework, ETL, ESB...), normes et guides (PHP5, SGBD, GED, autres outils...)	1 132
P6 : plan d'urbanisation : choix et mise en œuvre d'un outil, reprise de l'existant, maintien à jour	365
P7 : socle SI : W7/Office/messagerie, réseaux distants, SGBD...	700
P8 : exploitation : outil help desk, PSSI, PCA-PRA, procédures, SLA, SAN, virtualisation, supervision...	1 270

PIECE JOINTE 3 : PLANNING PREVISIONNEL DES PROJETS METIER

MOA principale	PROJETS	2014				2015				2016				2017				2018			
		T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
CTROL	Amélioration LIMS (dont réseau des instruments)	Montée de version en cours + cadrage suite				Amélioration LIMS et intégration réseau des instruments (V1)				V2											
DI	Mise en place ARGOS (évolution ANTARGOS/TIGRE)	Plan d'actions ARGOS		V1		V2		V3		V4											
DIRCOM	Evolutions Site Internet					cadrage & conception		V1		V2											
DIRCOM	Evolution Site Intranet (dont plateforme collaborative interne)	projet en cours + cadrage suite				V1		V2		V3											
DIRCOM	Evolutions BDM	Cadrage				Déploiement évolutions demandées															
Eval	Amélioration Processus AMM	Cadrage & conception		V1		V2															
Eval	Refonte autorisations					Cadrage & conception		V1		V2											
Eval	Automatisation des ATU nominatives	Cadrage & conception		V1		V2															
Eval	Amélioration processus essais cliniques	Fin pilote		V1		V2															
SURV	Amélioration ANPV (dont détection automatique des signaux)	Cadrage & conception		V1		V2		V3		V4											
SURV	Amélioration Métério & rSacto (DIMEDIA)	Déploiement MRVelle		cadrage et conception suite Myville & HERMES		V1		V2													
SURV	Defaults qualité	Cadrage & conception		Mise en œuvre																	
SURV	Suivi des PSUR					Cadrage & conception		Mise en œuvre													
SURV	Etude B/R					Etude de cadrage															
SURV	Mise en œuvre du portail des vigilances	cadrage & conception		V1		V2															
STRAT	Refonte épidémiologie	Etude & conception		V1		V2															
STRAT	Evolution plateforme collaborative (AGORA)	Cadrage & conception		V1		V2															
DAF	Remplacement ADIX	Cadrage & conception		V1		V2		V3													
DAF	Solution de requêtage	Etude & choix de solution		Pilote		Déploiement solution															
DAF	Datamarts dédiés	Etude		Choix de solution		Pilote		Déploiement solution													
DQFR	Amélioration & Migration CODEX	Cadrage & conception		V1		V2		V3													
DQFR	Evolution ABCDM	Atterrissage MEP		Etude & conception (extranet)		Mise en œuvre (extranet)															
DQFR	Etude architectures gestion des flux	Etude, choix de solution & pilote																			
DQFR	Mise en œuvre solutions de gestion des flux	Cadrage		Pilote(s)		Déploiement solution															
DQFR	Evolution OTES	Cadrage		Adaptation progressive																	
DQFR	Etude référentiels TIERS	Etude périmètre																			
DQFR	Mise en œuvre et déploiement référentiels TIERS	Cadrage & conception		V1		Déploiement solution															
DQFR	Etude et mise en place portails TIERS dédiés	CESP & Cadrage		Déploiement selon projets porteurs																	
DQFR	Généralisation de la GED	Fin pilote & cadrage		Déploiement solution																	
DQFR	Mise en œuvre solution de numérisation	Cadrage		Conception		mise en œuvre de la solution (pilote)		généralisation solution													
DQFR	Mise en place parapheur électronique	Cadrage & conception		Pilote		Déploiement solution															
RH	Consolidation et Intégration Blocs RH	Audit, cadrage & conception version		V1		V2															
RH	Mise en œuvre SI EXPERTS et site unique des DPI	Suite projet		V2																	
RH	Mis En œuvre Annuaire Agence	Etude		Déploiement solution																	

PIECE JOINTE 4 : PLANNING PREVISIONNEL DES PROJETS SOCLES

	2014				2015				2016				2017				2018			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
P1 : Outil de gestion de portefeuille de projets (Domaine et DSI) Choix/installation/formation (CSI et RF)/utilisation	Etude & Choix																			
									Gérer le portefeuille de projets											
P2 : Outillage DSI : gestion collaborative de projets, gestion des demandes, gestion des anomalies, gestion des versions et sources, qualification des appli.	Etude & Choix (Gestion collaborative, Gestion des demandes, des anomalies, des versions et des versions - Qualification des applications)																			
									Gérer les outils de la DSI											
P3 : SMQ DSI et méthode de gestion de projets : formalisation des procédures et méthodes (EB, CC, gestion de projets, recette...), formation DSI et MOA, utilisation	Rédiger le SMQ, les processus/procédures, les livrables projets et les indicateurs																			
					SMQ - Former la DSI				SMQ - Piloter, Mesurer & Contrôler											
	Projets - Former la MOA																			
P4 : Renforcement DSI : formations spécifiques (PHP5, SOA...), renforcement PPSP,	Former la DSI sur le socle techno (voir socle techno GED, Outils collaboratifs)								Former La DSI - Autres formations en dehors du S0SI											
					Former PPSP sur le socle techno															
									PPSP - Augmenter les moyens											
P5 : Socle technologique : choix et mise en œuvre des outils (framework, ETL, ESB...), normes et guides (PHP5, SGBD, GED, autres outils...)	Socle - Rédiger les NORMES																			
									Socle - Rédiger et maintenir le paller technique et technologique											
P6 : plan d'urbanisation : choix et mise en œuvre d'un outil, reprise de l'existant, maintien à jour	Urba - Choisir solution																			
					Urba - Reprendre existant															
									Urba - Catalogue de services											
P7 : socle SI : W7/Office/messagerie, réseaux distants, SGBD...	Migration SEVEN & Office & Messagerie																			
					Amélioration perf. des app. C/S décentralisées															
									Migration SGBD											
P8 : exploitation : outil help desk, PSSI, PCA-PRA, procédures, SLA, SAN, virtualisation, supervision...					Maj des procédures, PCA/PRA, PSSI, SLA															
					SVP- Etude & Outils															
					Salle blanche (autres que St Denis)															
					Exploitation - St Denis - Infrastructure & Outils (Cœur Réseau, Internet, Électroité)								Exploitation - Mesurer et Contrôler							
					Exploitation-Etude/Projets (Haute dispo., stockage, Infogérance)															

PIECE JOINTE 5 : FICHE PROJET : FLUX – SCHEMA DIRECTEUR 2014-2018

Sommaire

SOMMAIRE	293
1. INTITULE & REFERENCE URBANISATION	294
2. OBJECTIFS	294
3. DESCRIPTION	295
3.1 SYNOPTIQUE	295
3.2 FEDERATION FLUX EXTERNES	295
3.3 EVOLUTION OTES	296
3.4 FLUX INTERNES	296
4. PROJETS CONNEXES	297
4.1 PROJETS TRANSVERSES	297
4.2 PROJET METIER	297
5. ACTEURS	297
5.1 MOA	297
5.1.1 <i>SPONSOR</i>	297
5.1.2 <i>MOA principale</i>	297
5.1.3 <i>MOA déléguée</i>	297
5.2 MOE	297
5.2.1 <i>Référent fonctionnel (RF)</i>	297
5.2.2 <i>Chef de projet (CP)</i>	297
5.2.3 <i>Correspondant PPSP</i>	297
5.2.4 <i>Urbaniste et architecte applicatif (URB & ARCH)</i>	297
6. PLANNING PREVISIONNEL	298
7. PLAN DE CHARGE PREVISIONNEL	298
8. DOCUMENTS DE REFERENCE	298
8.1 NOTES	298

4. Intitulé & référence urbanisation

Cette fiche projet concerne trois lignes du SDSI étroitement liées :

- Étude architecture gestion des flux,
- Mise en œuvre solutions de gestion des flux,
- Evolution OTES (traçabilité des flux).

- **Zone** : Services
- **Quartier** : Gestion des flux
- **Bloc** : flux externes, flux internes, traçabilité des flux.
- **Programme** : FLUX
- **Projet N°** :

5. Objectifs

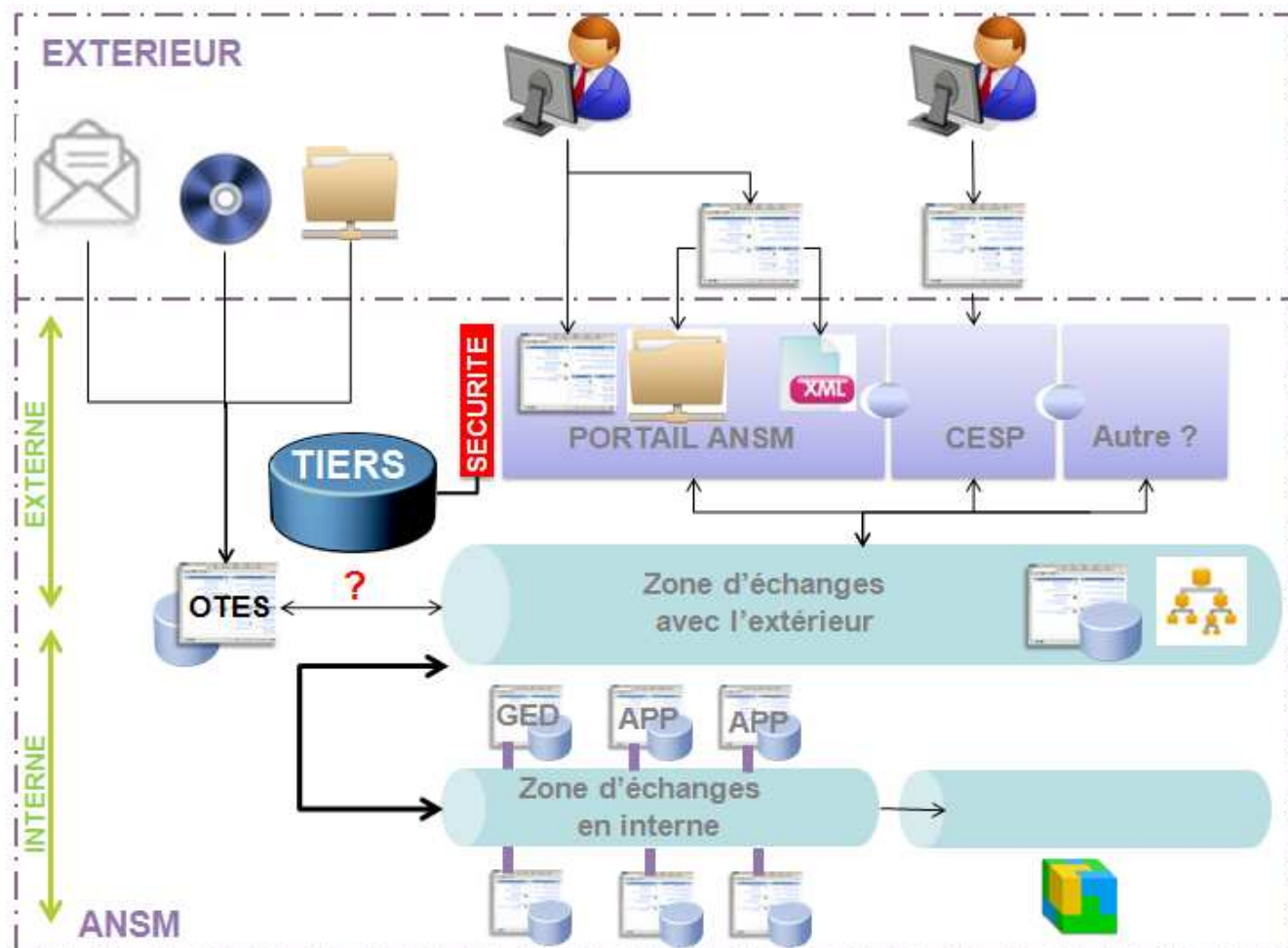
L'objectif de ce programme est de définir, concevoir, mettre en œuvre l'architecture de gestion des flux externes, entre l'Agence et son écosystème (EMA, TIERS, organisations de place...) et des flux internes entre les applications de l'Agence.

Ce programme s'inscrit plus globalement dans la démarche de dématérialisation de l'Agence reposant également sur la mise en œuvre des portails (projets portails dédiés), la mise en place des solutions d'ECM (Enterprise Content Management), notamment les solutions de GED et de numérisation (projets GED et numérisation).

NB : ce projet ne couvre pas la mise en œuvre d'un ETL, qui est traité dans le cadre des projets pilotage.

6. Description

6.1 Synoptique



6.2 Fédération flux externes

La centralisation et le pilotage des flux externes (notamment les flux entrants) permettent d'automatiser le déclenchement de processus applicatif à réception des flux (services d'abonnement) et de permettre la mise à disposition rapide des données contenues soit à travers l'alimentation de base de données (données structurées) soit à travers des systèmes de gestion des documents (GED par exemple).

Les flux seront de nature différente, flux portail (dossier de demande, formulaire), fichier de données...et devront suivre la même logique applicative.

Le choix de la solution logicielle (des expériences reposant sur AXWAY dans les Agences européennes pourront éclairer le choix) est un prérequis et devra s'appuyer sur une étude de marché et sur la réalisation d'un pilote permettant d'illustrer la cinématique d'échange et de déclenchement des applications.

La démarche de mise en œuvre que nous préconisons est la suivante :

1) Elaboration cartographie de flux

Sur la base du recensement effectué en 2013 (DQFR) il sera nécessaire d'établir une cartographie fonctionnelle permettant d'identifier les différents flux, leur volumétrie, leur support (portail, fichier, ...) et leur destination (application métier, GED...).

Ce travail pourra également servir pour le projet portail et le projet GED.

2) Etude et choix de solution

Parallèlement au travail de cartographie les équipes DSI feront une étude de marché (voir préconisation SDSI) et choisiront 1 ou 2 solutions pour mener un POC (Proof of concept).

Cette démarche est tout à fait compatible avec des procédures d'AO public notamment le dialogue compétitif avec versement de prime (pour indemniser le POC).

3) Pilote

Après le choix de la solution logicielle il conviendra de mener un pilote, non pas pour valider la solution, c'est l'objet de l'étape précédente, mais définir les conditions de déploiement et finaliser l'architecture et l'infrastructure d'échange.

4) Déploiement

6.3 Evolution OTES

Le positionnement et l'évolution d'OTES est indissociable de la montée en gamme du guichet de flux.

OTES sert aujourd'hui d'horodateur (sa fonction de base), d'aiguilleur et de transporteur de données métier pour les DP notamment.

L'émergence d'une architecture de flux déclenchant des processus permet d'envisager de réduire progressivement le périmètre d'OTES.

Au final il conviendra de se positionner sur la continuité d'OTES les solutions de gestion de flux offrant des fonctions d'horodatage.

6.4 Flux internes

La mise en place d'un bus applicatif est une composante essentielle de l'architecture de service.

Le choix d'une solution logicielle doit être faite et la démarche projet peut-être sensiblement la même que pour les flux externes, même si la nature des questions à se poser est sensiblement différentes notamment en termes d'interopérabilité du SI

Le marché est à maturité sur les ESB (y compris sur les solutions open source), il conviendra de faire un choix en cohérence avec les orientations technologiques de l'agence.

7. Projets connexes

7.1 Projets transverses

- Mise en place portails TIERS dédiés
- Mise en place applications de service (GED, parapheur)
- Suivi & pilotage opérationnel / reporting opérationnel

7.2 Projet métier

- Tous les projets métiers

8. Acteurs

8.1 MOA

8.1.1 SPONSOR

- **DQFR**

8.1.2 MOA principale

- **DQFR**

8.1.3 MOA déléguée

8.2 MOE

8.2.1 Référent fonctionnel (RF)

- **Oliver LISKA**

8.2.2 Chef de projet (CP)

- **A désigner**

8.2.3 Correspondant PPSP

- **A désigner**

8.2.4 Urbaniste et architecte applicatif (URB & ARCH)

- **A désigner**

9. Planning prévisionnel

FLUX	T1 2014	avr-14	mai-14	juin-14	juil-14	août-14	sept-14	oct-14	nov-14	déc-14	T1 2015	T2 2015	T3 2015	T4 2015	T1 2016	T2 2016	T3 2016	T4 2016	2017	2018			
étude & cadrage					cartographie des flux, étude solutions & choix.																		
pilote																pilotes							
intégration solution																	installation solution et mise en œuvre prérequis T						
déploiement progressif																					déploiement		

Ce planning sera revu en en phase de cadrage pour envisager de mener séparément le projet guichet (flux externe) et le projet ESB et pour tenir compte des modalités d'AO qui seront arrêtées et de la disponibilité des services de supports pour la conduite de l'AO.

10. Plan de charge prévisionnel

FLUX	J/H	MOA	RF	CP	URB	ARCH	RQ	MOEd
	2100	462,0	147,0	630,0	94,5	94,5	21,0	651,0
étude et cadrage	315	105	21	84	42	42	21	0
pilote	157,5	42	10,5	42	10,5	10,5	0	42
intégration solution	430,5	63	31,5	105	21	21	0	189
déploiement progressif	1197	252	84	399	21	21	0	420

Ce plan de charge est l'addition des trois lignes SDSI : étude architecture flux (300 j/h), mise en œuvre gestion des flux (1 500 j/h), évolution OTES (300 j/h).

Il conviendra de prévoir une charge de support conséquente du pôle production et support de proximité (PPSP) de 150 j/h (charge provisionnée dans le projet socle « renfort DSI projet P4).

Les charges MOA incluent les charges d'assistance à la MOA (AMOA) et de MOA déléguée.

11. Documents de référence

- Rapport analyse de l'existant et des besoins.

11.1 Notes

FIN DU DOCUMENT

