



Inspection générale
des affaires sociales

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

TOME I : RAPPORT DEFINITIF DE SYNTHÈSE

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

Dr Pierre ABALLEA

Didier NOURY

Hervé LANOUZIERE

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

Clément DELAGE

Stagiaire

Superviseur Isabelle PAVIS

Adjointe au chef de la mission permanente d'audit interne

- Octobre 2018 -

- 2017-158R -

Les ministères chargés des affaires sociales ont déployé depuis 2011 une organisation de nature à améliorer la maîtrise des risques sur leur sphère de compétence, en conformité avec les attentes du Premier ministre et avec les recommandations de la Cour des comptes.

L'architecture générale de la maîtrise des risques a ainsi été définie par le décret n°2011 – 497 du 5 mai 2011 modifié par le décret n° 2014 – 377 du 28 mars 2014, relatif à la maîtrise des risques et à l'audit interne au sein des ministères chargés des affaires sociales. Les chefs de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS), d'une part, et de l'Inspection générale de la jeunesse et des sports (IGJS), d'autre part ont la responsabilité de l'audit interne de ces ministères.

Chacune dans leur champ de compétence, l'IGAS et l'IGJS élaborent et mettent en œuvre la politique d'audit interne des ministères chargés des affaires sociales. A ce titre, elles assurent la coordination des activités d'audit interne que celles-ci trouvent leur origine dans le plan d'audit interne, dans des commandes ministérielles ou dans le programme d'activité de chaque inspection. Elles définissent les outils, diffusent les méthodes d'audit, organisent la supervision des audits, participent à leur mise en œuvre et assurent le suivi de l'ensemble des recommandations émises à l'issue des missions.

Au sein de l'IGAS et de l'IGJS, une mission permanente d'audit interne (MPAI) est chargée de ces travaux et les chefs de l'IGAS et de l'IGJS désignent respectivement un inspecteur général en qualité de chef des MPAI. Les audits internes sont réalisés par les inspections générales, le cas échéant, en partenariat avec d'autres services ayant compétence en matière d'audit au sein de l'État ou avec des prestataires externes pour réaliser les missions.

L'audit interne consiste à évaluer, de manière indépendante et objective, le degré de maîtrise des opérations conduites par les ministères chargés des affaires sociales dans la gestion des politiques publiques qu'ils ont à mettre en œuvre et à apporter des conseils pour les améliorer. En particulier, les missions réalisées doivent permettre d'évaluer l'efficacité des processus de management des risques liés aux activités de ces ministères et contribuer à leur amélioration.

Au-delà de ces missions d'assurance qui fournissent une garantie raisonnable sur le degré de maîtrise des activités, des missions de conseil peuvent également être réalisées, dont le but est d'apporter une assistance pour l'amélioration de la performance des activités auditées et la maîtrise des risques associés. Les missions d'assurance et de conseil contribuent à créer de la valeur ajoutée en augmentant les chances de réaliser les objectifs des ministères chargés des affaires sociales et ceux des établissements et organismes placés directement sous l'autorité de l'État et relevant de ces ministères.

Les missions d'audit sont conduites dans le respect de la charte de l'audit interne et du code de déontologie de l'audit interne adoptés pour les ministères chargés des affaires sociales par arrêté du 24 décembre 2014. La documentation et les informations permettant d'étayer les conclusions et le résultat d'une mission sont conservées par les MPAI dans un dossier d'audit. Ce dossier est consultable auprès des MPAI. Le présent rapport présente une synthèse des travaux effectués, une analyse des risques sur le champ de la mission et les conclusions et recommandations des auditeurs. L'éventuel plan d'action inscrit dans le rapport doit faire l'objet d'une validation par les commanditaires de la mission. Le présent rapport n'a pas vocation à être rendu public. Les rapports traitant d'aspects comptables et financiers pourront être transmis à la Cour des Comptes.

Supervision

La présente mission a fait l'objet d'une supervision.

Visa du superviseur : Isabelle PAVIS

SYNTHESE

Après l'affaire du Médiateur en 2011, l'ANSM a fait l'objet en 2014, d'un audit de l'IGAS portant sur la réorganisation importante qu'elle avait engagée et qui soulignait des fragilités persistantes dans l'exercice de son cœur de métier, s'agissant des processus d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et de pharmacovigilance. La première orientation stratégique du contrat d'objectif et de performance (COP) 2015 – 2018 a réaffirmé que la priorité de l'agence est de « garantir un haut niveau de sécurité sanitaire de tous les produits de santé tout au long de leur vie ».

Alors que l'ANSM est régulièrement confrontée à des crises dont la survenue menace sa crédibilité, et interroge son niveau de maîtrise des risques sanitaires, l'objet du présent audit est d'apprécier la réalité, la pertinence et l'effectivité du dispositif de contrôle interne qui doit permettre à l'agence d'apporter ces garanties. Cette appréciation tient compte des évolutions fortes qui caractérisent l'environnement de l'organisme audité :

- la sécurité des produits de santé repose toujours davantage sur un corpus législatif européen qui s'est renforcé sur le médicament après 2011 (pharmacovigilance) et 2016 (essais cliniques) ainsi que sur les dispositifs médicaux (2017-2020) : la sécurité sanitaire s'appuie corrélativement de plus en plus sur un réseau d'agences européennes ; en leur sein, il est demandé à l'ANSM de conforter sa capacité d'influence au travers de positions crédibles parce qu'étayées solidement en amont et traçables ;
- En France, d'autres acteurs concourent à certains domaines de sécurité sanitaire : sur le mésusage, la HAS et la CNAM, sur la cosmétovigilance, la DGCCRF et potentiellement l'ANSES, ce qui suppose d'avoir défini sur ces sujets une stratégie nationale qui fait défaut aujourd'hui ;
- Un objectif d'efficience et maîtrise de sa masse salariale est fixé à l'agence, parallèlement à celui portant sur la qualité des évaluations scientifiques : ceci oblige l'agence à redéfinir ses processus pour les centrer sur les enjeux prioritaires et garantir un traitement dans les délais impartis.

Toutes les directions de l'agence sont désormais impliquées dans des démarches d'assurance qualité concourant à la maîtrise des risques. Les directions en charge des activités de contrôle en laboratoire et d'inspection, qui s'y sont engagés depuis plus de 20 ans, ont atteint un niveau de maturité élevé en la matière. Ces démarches sont plus récentes et surtout hétérogènes dans les autres directions. Ce n'est qu'à compter de 2015, avec le COP, que la maîtrise des risques, insérée dans une politique de management intégré, a été étendue à l'ensemble de l'agence sous la responsabilité de la mission de pilotage et de contrôle interne (MPCI). L'agence vise l'obtention d'une certification ISO 9001 fin 2018 du macroprocessus « Gérer le risque » qui comprend une partie des principaux processus au cœur de la sécurité sanitaire : la surveillance, le traitement des situations à risque élevé, le contrôle des produits et l'inspection.

Dans le cadre du présent audit, la mission a concentré ses travaux sur le niveau de maîtrise par l'agence de onze risques sanitaires préalablement identifiés parmi quarante-trois en phase préparatoire de l'audit, en concertation avec la DGS et l'ANSM. Malgré l'existence de zones de fragilité, la maîtrise de sept des onze risques apparaît raisonnablement assurée ou en voie de l'être, sous réserve de maintenir ou approfondir la politique engagée par l'agence. Ces sept risques sont les suivants :

- Les activités d'inspection et de contrôle en laboratoire dont le présent audit confirme la maturité élevée en matière de maîtrise des risques. Les activités de ces deux directions sont régulièrement auditées et certifiées ou accréditées par des organismes extérieurs (COFRAC, HMA, EDQM/OMCL, FDA).

- La **prévention des conflits d'intérêts qui a fortement progressé** pourrait franchir une nouvelle étape avec la vérification de la bonne implication des directions produits pour assurer le respect des règles déontologiques dans leurs activités quotidiennes.
- La **transparence des travaux de l'agence a progressé également mais ceci reste perfectible** : il conviendrait de désigner un pilote, garant d'un suivi centralisé du respect des modalités et délais de mises en ligne des comptes rendus des instances consultatives.
- S'agissant des activités d'**autorisation de mise sur le marché (AMM)**, les stocks d'instruction de dossiers en retard constatés en 2014 ont été totalement résorbés fin 2017 ; l'ANSM s'est vu attribuer 12.5% des dossiers 2017 en tant qu'Etat rapporteur ou co-rapporteur des procédures centralisées (vs 21.4% en 2010 et 10% en 2013), cette proportion devrait dépasser les 20% en 2018 avec les ressources spéciales accordées dans le contexte du Brexit ; la procédure centralisée, devenue la voie d'entrée principale sur les marchés, est très encadrée par l'agence européenne du médicament (EMA) ; l'instruction ANSM témoigne d'une expertise consciencieuse des évaluateurs mais d'une instruction peu tracée qui devrait être précisée dans le cadre du « projet AMM » en cours de déploiement ;
- **L'agence est parvenue à faire face à la progression, à relativiser, des ruptures de stocks mais reste essentiellement réactive** ; sa procédure pourrait être davantage formalisée et outillée pour rompre avec une supervision qui reste informelle et mieux tracer les décisions prises ; l'enjeu est aussi d'être plus proactif en identifiant mieux les zones et probabilités de rupture ; toutefois, l'efficacité même renforcée des leviers dont dispose l'agence, ne doit pas être surestimée car celle-ci est située en « bout de chaîne » : la maîtrise des risques de rupture des médicaments d'intérêt thérapeutique majeurs ne peut reposer sur elle seule.
- La **refonte de la pharmacovigilance est bien engagée mais reste inaboutie** : alors que des avancées essentielles sont opérationnelles comme la détection automatisée du signal ou la réalisation d'audits réguliers des dispositifs de l'agence et du réseau des centres régionaux de pharmacovigilance, des arbitrages devront intervenir quant à la refonte de ce réseau, la nouvelle politique de détection multi-signal reste à structurer et un point de faiblesse notable est l'obsolescence de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) qui limite la capacité d'utilisation et de suivi des décisions et rend impérative sa refonte ; la refonte de la pharmacovigilance doit rester pour ces raisons une des priorités affichées.

Une attention particulière combinée à des arbitrages sur les moyens, apparaît nécessaire pour les deux activités suivantes.

- Le développement des études « en vie réelle » de **pharmacoépidémiologie** est une des réussites marquantes de l'agence, mais elle ne couvre pas les besoins et est menacée par l'instabilité des équipes qui ont créé le département et par la réduction des crédits d'études ; la pharmacoépidémiologie nécessite d'être soutenue financièrement et développée.
- L'activité conséquente de **matériorvigilance** reste trop « en réaction ». Elle porte sur des gammes très variées (du drap de contention au défibrillateur implantable) de produits nombreux et fait reposer l'expertise sur un nombre réduit parfois unique d'évaluateurs pour un produit donné. L'évaluation des signaux remontant sur la vie réelle, même concentrée sur les événements les plus significatifs, reste lourde, trop « évaluateur dépendant » en l'absence d'un cadre d'instruction normalisé et harmonisé ; les délais de traitement peuvent être trop longs et enfin, le suivi des suites (efficacité des recommandations, effectivité des mesures imposées aux industriels) est insatisfaisant. Pour autant, la place de l'agence dans le dispositif européen est reconnue et la mise en œuvre du nouveau cadre réglementaire européen à l'horizon 2020 constitue une opportunité pour corriger les faiblesses observées et conforter la place de la matériovigilance de l'agence dans sa stratégie européenne.

Les deux derniers risques audités nécessitent de repenser leur cadre stratégique avec la tutelle de l'agence.

- La **cosmétovigilance d'une part**, compétence partagée avec la DGCCRF et située hors du cœur de métier bénéfice/risque, **a été jugée non prioritaire et ne dispose plus que de moyens très réduits**. L'activité porte sur des volumes de signalements très faibles, sous déclarés et traités de manière réactive. **Une remise en question de la situation actuelle, qui ne permet pas une couverture satisfaisante des risques sanitaires liés à l'utilisation des produits cosmétiques, s'impose en lien avec la DGCCRF et l'ANSES.**
- La **politique de réduction du mésusage d'autre part, est insuffisamment portée**. Le traitement des signalements est intégré à celui des autres signaux de pharmacovigilance mais il n'existe pas de politique lisible en dehors du traitement et du suivi des médicaments bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation. Le risque sanitaire lié au mésusage est majeur en France, mais les leviers d'action ne dépendent pas de la seule ANSM : la définition d'une stratégie nationale précisant les rôles des trois principaux opérateurs (CNAM, HAS et ANSM) doit permettre d'avancer en la matière ;

Pour dépasser le cadre trop étroit de ces onze risques audités et restituer une image d'ensemble de la maîtrise des risques à l'ANSM, **une autoévaluation**, proposée par la mission d'audit, **a été conduite par la MPCl et les 48 entités de l'agence** (directions métiers et supports ainsi que services). Celle-ci conforte les conclusions précédentes : **l'identification et la hiérarchisation des risques, leur couverture par des plans de maîtrise des risques et un dispositif de contrôle interne sont aujourd'hui inégaux mais en progression globale**. Sur une échelle de 0 à 4, la maturité globale moyenne était évaluée en avril 2018 à 1.9 pour l'ensemble de l'agence et à 2,1 pour les seuls processus métier. Davantage qu'une amélioration du score moyen, la réalisation d'un score d'au moins 3 pour tous les processus « métiers » constituerait un objectif de nature à réduire sensiblement le niveau des risques sanitaires de l'agence. Ceci impliquerait de progresser de manière significative sur les zones de faiblesse identifiées que sont la prévention des situations à risque, la surveillance de la performance du système de management de la qualité, la conduite d'audits et la réalisation de revues de direction notamment dans les directions en charge des différents processus. **La répétition de l'autodiagnostic que l'agence a d'ores et déjà programmée, est souhaitable pour mesurer ces progressions.**

Opinion globale sur le degré de maturité du dispositif de maîtrise des risques au moment du rapport définitif

L'ANSM a progressé dans la couverture de ses risques notamment sanitaires, objets de cet audit. Certains processus comme le contrôle en laboratoire et l'inspection ont atteint aujourd'hui un niveau élevé de maîtrise. Les autres sont « en construction » et le niveau de maîtrise est juste moyen.

Tout l'enjeu sera de renforcer les directions métiers et produits afin de progresser et ancrer la culture de la maîtrise des risques dans leurs activités quotidiennes.

Deux leviers devront y contribuer : d'une part le processus d'accréditation ISO 9001 et d'autre part le prochain COP, où ce sujet pourrait constituer un nouvel objectif.

Présentation des principaux points forts/points faibles

Points forts	Points faibles / voies de progrès
Etat du dispositif de maîtrise des risques	
Intégration des démarches de transformation de l'agence, de qualité et de maîtrise des risques Pilotage par une mission de 7 agents rattachée au directeur général	Enjeu de compréhension et d'appropriation dans plusieurs directions
Production en cours de plans de maîtrise des risques qui, fondés sur une description des processus et une formalisation des procédures, visent à couvrir les risques identifiés au niveau des processus métiers	Définition restant à généraliser des mesures opérationnelles pour couvrir les principaux risques identifiés, avec un calendrier précis de mise en œuvre
Existence de démarches qualité et maîtrise des risques très développées dans quelques directions	Globalement, formalisation et actualisation insuffisante des procédures ; contrôle interne souvent lacunaire dans les activités d'évaluation ; faible recours à la collégialité dans les prises de décision ; traçabilité perfectible des éléments fondant les décisions
Restauration d'une capacité d'audit interne au niveau agence, complétant l'activité spécifique d'audit menée dans quelques directions Contrôle intense de l'actualisation des déclarations publiques d'intérêt	Décentralisation au niveau des directions des responsabilités non contrebalancée par des activités d'audit suffisantes (déontologie) et un suivi précis (transparence)
Politique de maîtrise des risques sanitaires	
Positionnement favorable et audience reconnue en Europe, permettant de peser sur les risques sanitaires ;	positionnement à revisiter, pour conforter ou au contraire réduire la présence française selon les secteurs et en fonction des moyens et des enjeux.
	Stratégie coopérative avec d'autres institutions à renforcer pour contribuer davantage à la maîtrise des risques sanitaires/
Rattachement à la direction générale d'une structure dédiée à la gestion de crises sanitaires et à la coordination de la réponse aux situations à risque élevé ; débuts prometteurs pour la promotion d'une capacité d'anticipation permettant de traiter plus en amont et à froid les difficultés	Positionnement essentiellement réactif, en réponse aux demandes ou aux signalements reçus, sans action proactive visant à réduire les risques

RECOMMANDATIONS DE LA MISSION

Recommandations et risques couverts (source mission d'audit)						
Recommandations (Cf. rapport Tome 1) et <i>Préconisations</i> (cf. Tome 2)		Rang de priorités (P1/P2)	Risque identifié lors de l'audit		Entités responsables de la recommandation	Echéancier prévisionnel
			Nature du RISQUE RESIDUEL	Niveau		
ETAT GENERAL DU DISPOSITIF DE MAITRISE DES RISQUES						
1	Recommandation n°1 : Conforter le rattrapage des directions les moins engagées dans la maîtrise de leurs risques sanitaires en les faisant bénéficier de vrais outils de pilotage et d'aide à la conduite sécurisée des missions.	Priorité 1	Ineffectivité d'un dispositif formel et non approprié de maîtrise des risques dans les directions produits	FORT	DG ANSM, MPCI	fin 2019
AMM Risque audité : "Des médicaments mis sur le marché sont susceptibles de générer des problèmes sanitaires (la gravité et la fréquence d'un effet indésirable pour l'homme ou l'environnement sont sous-évaluées ou l'efficacité thérapeutique est surévaluée."						
2	Recommandation n°2 : Instaurer une procédure de contrôle interne permettant de tracer le respect des étapes clé ayant jalonné l'instruction scientifique des demandes d'AMM, afin de conditionner la validation d'un livrable à l'assurance que toutes ces étapes ont eu lieu.	Priorité 1	Procédure peu tracée en amont et en aval de l'instruction	MOYEN	DPAI	fin 2019
RUPTURES DE STOCKS Risque audité : "Les procédures en place pour répondre aux difficultés d'approvisionnement et aux ruptures de stocks de médicaments indispensables ou de dispositifs médicaux sensibles (DM) ne sont pas adaptées à l'augmentation des défaillances d'approvisionnement"						
3	Recommandation n°3 : Formaliser et outiller davantage la gestion des ruptures de stock de médicaments et mettre à profit les moyens ainsi dégagés pour mieux prévenir ces risques de rupture	Priorité 1	Difficultés à faire face à la complexité croissante des solutions à apporter aux ruptures de stocks	MOYEN	DSurveillance	mi 2019
4	<i>Procéder à une analyse approfondie des risques sur l'approvisionnement en DM pour décider de l'opportunité de créer une liste de DM sensibles à surveiller pour risque de rupture de stock</i>	Priorité 2	Apparition de difficultés sur l'approvisionnement en DM	FAIBLE	DSurveillance	mi 2019

DEONTOLOGIE Risque audité : <i>Les déclarations d'intérêt ne sont pas toutes tenues à jour, ni vérifiées et ne font pas l'objet d'un processus de suivi pérenne.</i>						
5	Recommandation n°4 : Redéployer une partie de l'effort actuel de contrôle des DPI sur des audits de processus et de fonctionnement d'instances afin d'apprécier l'effectivité de l'analyse des liens d'intérêts qui incombe aux directions de l'ANSM.	Priorité 1	Attention insuffisante portée par les directions au respect qui leur incombe des règles déontologiques dans leur travail quotidien	MOYEN	DG ANSM, Déontologue	mi-2019
6	<i>Renforcer les mesures de prévention des défauts d'actualisation et cohérence des déclarations publiques d'intérêts : blocage de l'accès aux locaux, prise en compte dans l'entretien d'évaluation, sanctions disciplinaires, transmissions au Procureur</i>	Priorité 2	Relâchement rapide des disciplines imposant un effort coûteux de contrôle	MOYEN	DRH, DAJR, DSI, DAF	fin 2018
TRANSPARENCE Risque audité <i>"La transparence de tous les travaux de l'ANSM n'est pas assurée"</i>						
7	Recommandation n°5 : Désigner un pilote garant de la transparence à l'ANSM outillant le suivi du respect des exigences de transparence et favorisant l'harmonisation des pratiques des directions	Priorité 1	Transparence non satisfaisante suite à des retards de production et à des pratiques divergentes	MOYEN	DG ANSM DAJR	fin 2018
MESUSAGE Risque audité <i>"Un médicament fait l'objet d'une utilisation hors indication précisée dans l'AMM."</i>						
8	<i>Engager l'agence à contribuer, à la faveur de son prochain contrat d'objectifs et de performance et en lien avec la nouvelle Stratégie nationale de santé, à une stratégie volontariste, lisible, partenariale et ciblée de prévention du mésusage, et y affecter des ressources dédiées.</i>	Priorité 2	Idem Risque inhérent ""Un médicament fait l'objet d'une utilisation hors indication précisée dans l'AMM.""	FORT	DSurveillance	mi 2020
PHARMACOVIGILANCE Risque audité <i>"De nouveaux effets indésirables post-AMM, ne sont pas repérés, remontés ou pris en compte de manière adéquate en termes de réactivité et de nature de réponse apportée"</i>						
9	Recommandation n°6 : Maintenir une priorité élevée à la refonte de la pharmacovigilance dans le prochain contrat d'objectifs et de performance	Priorité 1	La refonte du processus, bien engagée, reste inaboutie	MOYEN	DSurveillance	fin 2019
10	<i>Arbitrer et mettre en œuvre la refonte de la BNPV afin de la rendre compatible avec les exigences réglementaires européennes en vigueur depuis 2017 et à venir (Susars essais cliniques 2019)</i>	Priorité 2	L'obsolescence de la BNPV limite la capacité d'utilisation et la traçabilité des décisions	MOYEN	Dsurveillance DSI	mi 2019

MATERIOVIGILANCE Risque audité "De nouveaux effets indésirables pour des dispositifs médicaux mis sur le marché, ne sont pas repérés, remontés ou pris en compte de manière adéquate en termes de réactivité et de nature de réponse apportée"						
11	Recommandation n°7 : Préciser les règles de collégialité, de supervision par les tiers et de contrôle hiérarchique permettant de consolider les initiatives et la démarche de l'évaluateur sur les dossiers à enjeux particuliers.	Priorité 1	Le traitement des signalements de matériovigilance reste trop "évaluateur dépendant"	FORT	Dsurveillance DMTCOS/DMDPT	mi 2019
12	<i>S'appuyer davantage sur les CLMV et CRMV en clarifiant et redéfinissant leurs missions actuelles et en apportant un soutien national plus prononcé aux initiatives local.</i>	Priorité 2	Pas de garantie de l'effectivité des recommandations ou des mesures correctives demandées par l'agence	MOYEN	Dsurveillance DMTCOS/DMDPT	mi 2019
COSMETO VIGILANCE Risque audité " De nouveaux effets indésirables pour des cosmétiques mis sur le marché, ne sont pas repérés, remontés ou pris en compte de manière adéquate en termes de réactivité et de nature de réponse apportée"						
13	Recommandation n°8 : Explorer les voies d'une collaboration avec l'ANSES sur le traitement des incidents liés aux cosmétiques pris en charge par les centres anti poison, afin d'agir sur des signaux d'ensemble plus significatifs que les quelques cas individuels actuellement traités par l'ANSM.	Priorité 1	Absence de maîtrise du risque sanitaire lié à l'exposition massive et prolongée de la population à des produits à toxicité faible et à effets non immédiats inconnus	FORT	DSurveillance, DMTCOS	mi-2019
14	<i>Actualiser et compléter les procédures pour encadrer, sécuriser et tracer la recherche d'imputabilité, les investigations du service et les relations avec les fabricants</i>	Priorité 2	Investigations formelles et non maîtrise des délais de traitement	MOYEN	DSurveillance, DMTCOS	fin 2018
PHARMACOEPIDEMIOLOGIE Risque audité "La place occupée par la pharmaco-épidémiologie dans le système global de la surveillance du médicament limite la capacité d'engager à froid les actions nécessaires de réduction des risques."						
15	Recommandation n°9 : Consolider et développer la capacité d'expertise interne et externe en épidémiologie à l'agence.	Priorité 1	Mobilisation de ressources insuffisante pour couvrir les besoins	FORT	DSSE, DGAO DG ANSM	fin 2019
16	<i>Mobiliser l'ensemble des leviers dont dispose l'agence pour renforcer la pharmacoépidémiologie dans le cadre du prochain COP.</i>	Priorité 2	La couverture insuffisante des besoins est fragilisée par une mobilisation inégale des leviers dont dispose l'agence	MOYEN	DSSE DG ANSM	fin 2019

SOMMAIRE

SYNTHESE	5
PRESENTATION DES PRINCIPAUX POINTS FORTS/POINTS FAIBLES.....	9
RECOMMANDATIONS DE LA MISSION	11
SOMMAIRE.....	15
LISTE DES ANNEXES TOME 2	18
INTRODUCTION.....	19
1 ETAT GENERAL DU DISPOSITIF DE MAITRISE DES RISQUES A L'ANSM.....	20
1.1 Les principaux constats de la mission d'audit.....	20
1.1.1 Insérée dans une politique de management intégré, la maîtrise des risques est portée par un pilote identifié, la MPCl.....	20
1.1.2 Les travaux d'audit font ressortir un niveau très inégal mais en progression globale, de maîtrise des risques sanitaires.....	25
1.2 La démarche d'autoévaluation par l'ANSM.....	32
1.2.1 Co-construite, cette démarche sera déployée dans la durée.....	32
1.2.2 Les résultats sont globalement cohérents avec les constats de l'audit.....	33
2 MATURITE DU DISPOSITIF POUR LES ONZE RISQUES AUDITES.....	37
2.1 L'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM).....	37
2.1.1 Portée par un savoir-faire issu de l'expérience, la procédure d'évaluation est peu tracée en amont et en aval de l'instruction	37
2.1.2 Fortement cadrée par les exigences européennes et des moyens contraints, l'agence cherche à construire un positionnement stratégique au sein du CHMP	39
2.1.3 Représentant une charge d'activité intense et constante, les demandes de modification d'AMM ont été mises sous contrôle.....	41
2.2 La gestion des ruptures et risques de rupture de stock des médicaments.....	42
2.2.1 L'ANSM est parvenue à gérer la progression, forte mais à relativiser, du nombre de déclarations de ruptures de stock.....	43
2.2.2 La gestion des ruptures de stock doit être davantage formalisée et outillée pour contribuer de façon active à la réduction des risques	44
2.3 Le contrôle des déclarations publiques d'intérêts (DPI).....	45
2.3.1 Le contrôle des DPI est très dense, obtient des résultats satisfaisants mais révèle la persistance de quelques anomalies.....	46
2.3.2 Le renforcement de la portée des DPI passe par un développement des audits portant sur l'identification et la gestion des liens d'intérêts dans les directions.....	46

2.4	La transparence des travaux de l'ANSM.....	48
2.4.1	L'absence de pilotage centralisé affecte la qualité de la transparence des travaux.....	48
2.4.2	Les réflexions doivent être approfondies pour faire évoluer le dispositif de transparence ..	49
2.5	La détection et consolidation des signaux issus du mésusage.....	49
2.5.1	L'ANSM assure le traitement des signalements de mésusage de médicaments.....	49
2.5.2	Ce traitement des signalements ne peut tenir lieu de détection proactive des prescriptions « hors AMM ».....	52
2.5.3	L'ANSM peut s'inscrire dans une stratégie concertée de prévention du mésusage.....	53
2.6	Le dispositif de pharmacovigilance.....	54
2.6.1	Les transformations successives de l'organisation conduisent à une maîtrise des risques encore imparfaite de la pharmacovigilance	54
2.6.2	La faiblesse des systèmes d'information de la pharmacovigilance reste un élément important de fragilité	56
2.6.3	La présentation du programme européen « Médicaments sous surveillance renforcée » ne correspond plus à la réalité de sa gestion par l'agence	56
2.6.4	Au final, le dispositif de pharmacovigilance est en progrès mais ne maîtrise encore qu'imparfaitement ses risques	57
2.7	La matériovigilance.....	57
2.7.1	La matériovigilance, en l'absence de procédure d'AMM, confère un rôle majeur à l'évaluateur	58
2.7.2	L'agence pourrait mieux mobiliser ses relais locaux et européens	59
2.7.3	L'agence n'a pas une bonne visibilité de la mise en œuvre effective des mesures correctives décidées.....	60
2.8	La vigilance exercée sur les produits cosmétiques.....	61
2.8.1	Jugée non prioritaire, l'activité de cosmétovigilance ne dispose plus que de moyens très réduits	61
2.8.2	Procédurée, cette activité s'exerce sur un mode purement réactif et sur la base d'un niveau sous-déclaré d'évènements indésirables.....	62
2.8.3	Le maintien de la situation actuelle ne permet pas une gestion satisfaisante du risque cosmétique.....	63
2.9	Le développement de la pharmacoépidémiologie	64
2.9.1	La production interne d'études de pharmacoépidémiologie par l'agence bien qu'ayant démontré son intérêt, stagne et pourrait régresser	64
2.9.2	Cette faiblesse n'est que partiellement compensée par la mobilisation d'équipes de recherches externes financées sur appel à projet.	65
2.9.3	La production d'avis du pôle pharmacoépidémiologie sur les études PASS est insuffisamment articulée avec les directions métier et produits de l'agence	66

2.10 Le suivi des suites d'inspections sensibles.....	68
2.10.1 La mission d'inspection est assurée dans un cadre qualité mature, rigoureux et efficace	68
2.10.2 La construction du programme d'activité est bien cadrée mais peu concertée en interne	69
2.10.3 Le suivi des suites des inspections sensibles est effectif et s'appuie sur des preuves tangibles de mise en conformité.....	70
2.11 L'activité de contrôle en laboratoire des produits de santé.....	71
2.12 Le système de management de la qualité de la direction des contrôles atteint un niveau de maturité élevé qui devrait encore progresser en 2018.....	72
2.13 L'élaboration du programme de contrôle annuel bien que non formalisée repose sur une démarche structurée destinée à cibler au mieux les contrôles au regard des ressources disponibles..	73
.....	
LETTRE DE MISSION	75
LISTE DES PERSONNES RENCONTREES	77
SIGLES UTILISES.....	83
PIECES JOINTES	87
PIECE JOINTE 1 : L'ARTICULATION DES TROIS CHANTIERS : TRANSFORMATION, QUALITE ET MANAGEMENT DES RISQUES.....	87
PIECE JOINTE 2 : ETAT DES RISQUES MAJEURS RESIDUELS DE L'ANSM	89
PIECE JOINTE 3 : ORGANIGRAMME ANSM DECEMBRE 2017.....	91
REPONSE DE L'ANSM	93
FORMULAIRE DE REPONSE DE L'ORGANISME ET DES AUDITEURS.....	95
PLAN D'ACTION	119
NOTE COMPLEMENTAIRE AU PLAN D'ACTION.....	123

LISTE DES ANNEXES TOME 2

Numéro	Thème	Pages
1	AMM	5
1 bis	AMM variations	33
2	RUPTURE DE STOCKS	43
3	DEONTOLOGIE	63
4	TRANSPARENCE	89
5	MESUSAGE	103
6	PHARMACOVIGILANCE	121
7	MATERIOVIGILANCE	157
8	COSMETOVIGILANCE	185
9	PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE	211
10	INSPECTION	247
11	CONTROLES	269
12	AUTOEVALUATION	295

INTRODUCTION

[1] Le plan pluriannuel d'audit interne des ministères chargés des affaires sociales pour la période 2017-2019 a prévu une mission d'audit portant sur la maîtrise des risques sanitaires par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

[2] La réalisation de la mission est confiée à Pierre ABALLEA, Hervé LANOUZIERE et Didier NOURY, membres de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) avec le concours de Clément DELAGE, interne en pharmacie, en stage à l'Inspection. Elle est supervisée par Isabelle PAVIS. Les auditeurs de l'IGAS interviennent sur le fondement du décret n° 2011-497 du 5 mai 2011 relatif à la maîtrise des risques et à l'audit interne au sein des ministères chargés des affaires sociales et du décret n° 2001-775 du 28 juin 2011 relatif à l'audit interne dans les administrations.

[3] En absence de cartographie exhaustive des risques sanitaires, la conduite du présent audit a nécessité de produire, dans la phase d'établissement du cahier des charges, une liste de ces risques et définir ceux sur lesquels porteraient les travaux d'audit. Ce travail a combiné trois approches : par entretiens auprès d'une vingtaine de directions et membres du conseil d'administration ainsi qu'avec la DGS, par l'analyse des retours d'expérience des principales crises sanitaires des dernières années et enfin par une analyse de 43 risques sanitaires inhérents identifiés par la mission.

[4] Au final, 16 thèmes d'audit ont été sélectionnés, onze thèmes ont été finalement audités dont quatre thèmes relevant d'investigations approfondies incluant notamment des tests et sept ayant donné lieu à des investigations plus limitées. Chaque thème fait l'objet d'une annexe dédiée et d'une synthèse dans le corps du présent rapport. Auditer onze thèmes distincts dans un délai contraint ne permet pas de parvenir au même degré d'approfondissement qu'un audit spécifique de chaque thème aurait permis. Ces onze focus doivent être appréciés comme autant de sondages dont la synthèse permet de porter le jugement d'ensemble attendu sur les risques sanitaires. Celui-ci constitue la première partie du présent rapport.

[5] Par ailleurs, pour compléter ce jugement de synthèse issu de cette sélection de risques sanitaires, un autodiagnostic portant sur la maîtrise de l'ensemble des risques de l'agence, métiers mais également managériaux et supports, a été réalisé par l'ensemble des directions en avril 2018, sur proposition d'une grille d'audit soumise par la mission et adaptée aux spécificités de l'agence. La démarche et ses principaux résultats figurent également en partie I du rapport et sont détaillés en annexe 12.

[6] Le périmètre de la mission, centrée sur les risques sanitaires, a concerné les activités des douze directions produits et métiers de la direction générale adjointe aux opérations (DGAO) ainsi que celles de la direction des situations d'urgence, des affaires scientifiques et de la stratégie européenne (DSSE), de la Mission de pilotage et de contrôle interne (MPCI) et enfin du service de déontologie de l'expertise. Deux entretiens ont été par ailleurs conduits auprès de deux directions de la direction générale adjointe chargée des ressources : la direction des ressources humaines (DRH) et la Direction de la maîtrise des flux et des référentiels (DMFR). Enfin, les services de la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) et de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) ont été interrogés. En région Auvergne-Rhône-Alpes, la mission a rencontré les centres de vigilance sur les médicaments, dispositifs médicaux et le centre antipoison. La liste des personnes rencontrées est détaillée en fin de ce rapport.

1 ETAT GENERAL DU DISPOSITIF DE MAITRISE DES RISQUES A L'ANSM

1.1 Les principaux constats de la mission d'audit

1.1.1 Insérée dans une politique de management intégré, la maîtrise des risques est portée par un pilote identifié, la MPCCI

[7] L'ANSM mène actuellement de front trois chantiers visant à sécuriser le suivi de l'ensemble des activités dont elle a la charge : une politique de transformation, une démarche qualité et une démarche de management des risques. Ces démarches participent de la même finalité, visant à doter l'agence et plus particulièrement ses instances de direction d'un appareillage de pilotage intégré, fiable et durable, de nature :

- en interne, à lui donner de la visibilité sur l'ensemble des actions qu'elle conduit (pilotage) ;
- à l'externe, à garantir et rendre compte de la qualité, de la maîtrise et du suivi de ses activités.

[8] Ces démarches n'ont pas toutes le même objet, le même périmètre ou la même chronologie mais se recouvrent néanmoins en partie. Elles coexistent et tendent à converger, même si leur articulation n'est pas toujours aisée à appréhender (cf. pièce jointe 1). La conduite et la coordination de ce qui peut être qualifié de « politique ou système de management intégré » de l'agence, ont été confiées à une mission de pilotage et de contrôle interne.

1.1.1.1 La mission de pilotage et de contrôle interne

- sa composition

[9] Depuis le début 2015, l'ANSM dispose d'une mission de pilotage et de contrôle interne (MPCCI) rattachée au directeur général. Cette structure réunit actuellement 7 agents : un chef de mission, un responsable qualité et un délégué qualité, un chef d'audit renforcé d'un auditeur depuis janvier 2018, un chargé de performance (COP, tableau de bord et indicateurs) et un urbaniste système d'information.

[10] Le responsable de la maîtrise des risques a quitté la MPCCI en septembre 2017, pour rejoindre le Centre d'appui aux situations d'urgence (CASAR) créé à ce moment au sein de l'agence. Ses attributions ont été transférées au responsable qualité, qui concentre actuellement les démarches qualité et maîtrise des risques. Le 8ème poste actuellement vacant devrait être pourvu d'ici la mi-2018, avec un recrutement positionné soit sur la maîtrise des risques, soit sur l'audit interne.

- son activité

[11] La MPCCI contribue à l'établissement de la stratégie de l'agence, notamment au travers du contrat d'objectifs et de performance, des notes d'orientations stratégiques ou de la maîtrise d'ouvrage sur le schéma informatique.

[12] Elle participe au pilotage de l'établissement axé sur le développement de la performance, le suivi de projets prioritaires et la mise en œuvre d'une politique de transformation basée sur la revue des missions et l'optimisation des moyens de l'agence. La MPCCI est engagée également dans le pilotage des démarches simultanées de gestion des risques et de management de la qualité dont la gouvernance est désormais intégrée.

[13] Enfin, en conséquence de ces différentes missions, la MPCl assure la programmation et la réalisation d'une activité d'audit interne. Cette activité d'audit ne regroupe toutefois pas toutes les ressources d'audit de l'ANSM : audits réglementaires de la Direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR), audits de certification pour les directions de l'inspection et du contrôle, audits financiers et comptables, audits déontologiques sont réalisés indépendamment dans leurs directions propres.

[14] En particulier, afin de garantir l'application des règles en matière de déontologie, une mission d'audit et de contrôle internes a été confiée au service de déontologie de l'expertise (*cf. infra* 4.3). Cette mission recouvre d'une part, des opérations périodiques de contrôle de l'existence de déclarations publiques d'intérêt à jour et cohérentes et d'autre part, des audits de processus ou d'instances portant sur la prise en compte du risque déontologique dans les processus décisionnels.

[15] Il serait cohérent à terme que le pilotage des audits internes soit rassemblé. Ceci ne constitue toutefois pas une priorité au regard de l'attention à porter aux risques sanitaires « cœur de métier » dont le niveau de maturité actuel de maîtrise des risques apparaît le plus faible.

1.1.1.2 Les trois chantiers majeurs de l'ANSM

[16] La direction générale porte depuis 2016 un plan de transformation de l'agence où les sujets d'efficacité et de maîtrise des risques sont introduits parallèlement aux démarches qualité et de management des risques, engagées par ailleurs. Une certification qualité ISO 9001 est visée à compter de fin 2018 pour un des 9 macroprocessus de l'agence, le processus « Gérer le risque » et les processus support et pilotage associés. Le choix de certification de ce processus découle d'un premier travail d'analyse des risques où « *une carence dans la production de l'agence* » est apparue comme un des risques de l'agence à traiter en priorité (criticité majeure et maîtrise faible).

➤ La politique de transformation

[17] Elle s'appuie initialement sur un portefeuille de projets constitué en 2015 à partir d'un recensement de besoins de l'ensemble des directions. Chaque année, le portefeuille de projets fait l'objet d'un bilan et d'une actualisation pour l'année N+1. Le pilotage stratégique de ce portefeuille est confié au Comité Stratégique de Suivi des Projets (COSSUP) composé du DG et des deux DGA, animé par la MPCl. Cette dernière assure également le pilotage opérationnel.

[18] Un programme de transformation est venu se greffer sur ce portefeuille en 2016, dans le contexte de plus en plus prégnant de contraintes des moyens. Il s'est alors agi de procéder à l'identification de toutes les activités de l'agence et de lancer un programme de restructuration des modalités de gestion des activités dans un objectif d'efficacité et de sécurité des activités :

- 69 activités ont été regroupées dans « référentiel d'activités », qui constitue un intermédiaire entre l'organisation structurelle de l'agence par directions et la cartographie des macroprocessus élaborée dans le cadre de la démarche qualité (*cf. infra*).
- 28 activités ont été retenues et réparties en trois catégories, selon le degré d'évolution jugé nécessaire de leur mode de gestion : évolutions fortes/réingénierie/simple ajustement des pratiques.

[19] Il en est ressorti un programme de transformation lancé début 2017, enrichi en dernier lieu d'un objectif complémentaire, à savoir l'identification du coût des activités en ETPT et en coût financier selon une approche analytique de la charge et du dimensionnement des activités par « unité d'œuvre ». Après évaluation par chaque direction de ses besoins en ETP pour 2018, la direction générale a pu identifier des activités prioritaires présentant des enjeux d'efficacité, d'organisation

ou de santé publique : en l'occurrence, les trois activités d'essai clinique des produits de santé et hors produits de santé, de vigilance des essais cliniques et d'autorisations de mises sur le marché.

[20] Les projets associés à ces trois activités présentent des liens forts avec la sécurité sanitaire des produits de santé. Ils intègrent une approche par les risques, avec une analyse de risques attendue dans les dossiers pour chacun de ces projets. Les parties des processus portant sur la démarche d'analyse de risque sont supervisées par le CASAR et la MPCCI pour s'assurer, notamment :

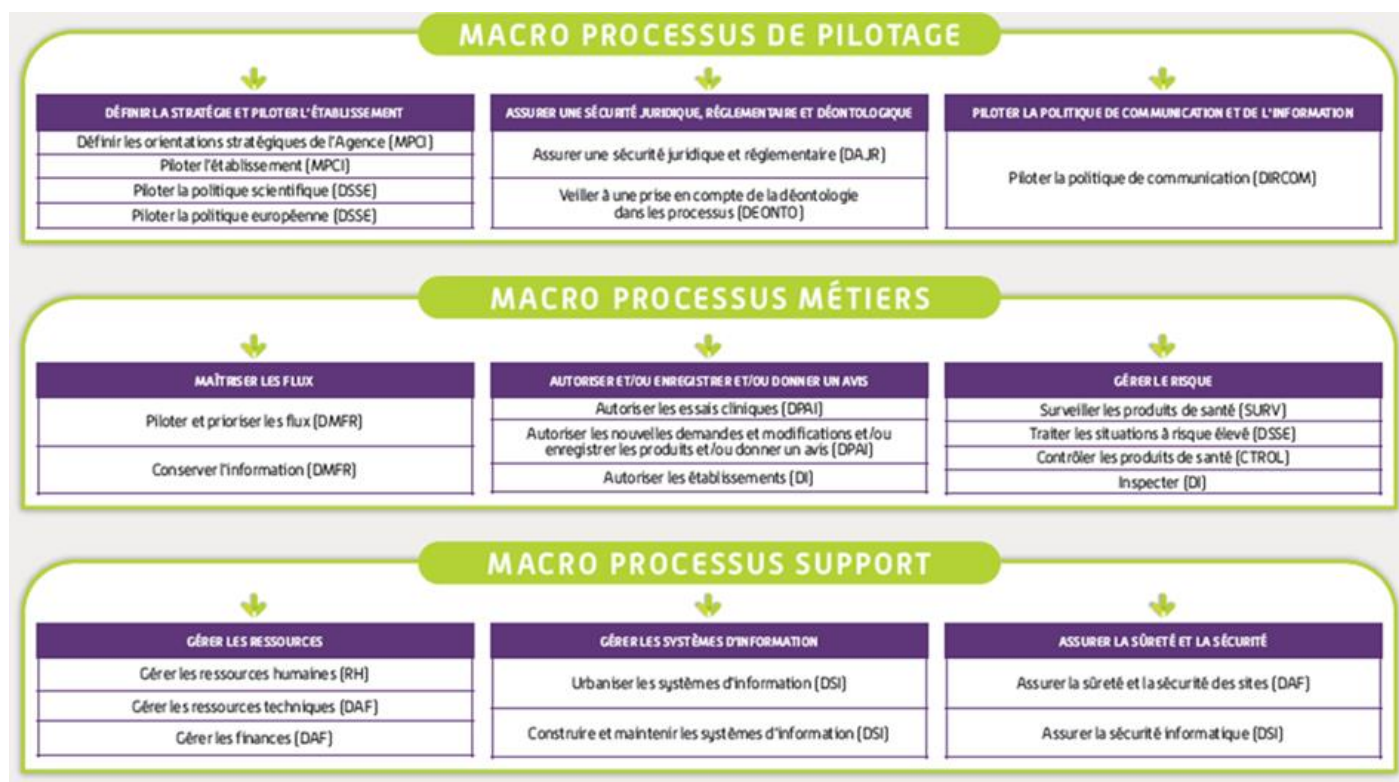
- D'objectifs, de méthode d'analyse et de critères "métier" communs et harmonisés ;
- D'un complément d'analyse de risques particuliers par processus ;
- De modes de traitement adaptés aux enjeux sanitaires identifiés.

[21] Cette approche, débutée en mars 2018, s'appuie sur la méthode déjà utilisée à l'ANSM dans ses directions de l'inspection et des contrôles, familières de ces démarches, et capitalise sur les analyses de risques faites sur les processus de surveillance et de vigilance afin de pouvoir modéliser les traitements des processus d'autorisation.

➤ **La démarche qualité**

[22] Elle s'appuie sur une cartographie des macro-processus et processus associés de l'agence. L'objectif de la direction générale est d'avoir certifié fin 2018 le périmètre du macro-processus « Gestion du risque », concentrant 4 processus métier : Surveiller les produits de santé, Traiter les situations à risque élevé, Contrôler les produits de santé et Inspecter ainsi que l'ensemble des processus de pilotage et de support y concourant, plaçant au total 20 des 23 processus métiers dans le périmètre de certification. Le choix de démarrer par ce macro processus lui permet d'une part de cibler les enjeux sanitaires majeurs, d'autre part de valoriser et s'appuyer sur l'expérience des directions contrôle et inspection où des démarches qualité sont déjà existantes. La certification des processus d'autorisation est reportée à l'horizon 2019.

Tableau 1 : Cartographie des macroprocessus de l'ANSM au 14/03/2018



Source : ANSM/MPCI 2018

[23] Une politique « Qualité de l'établissement » a été établie en mars 2018. Elle décline les orientations générales de l'établissement en 4 axes majeurs : *Concilier santé publique et service public ; Conjuguer performance et qualité de vie au travail ; Affirmer la volonté de partage des informations ; Faire de la gestion du risque le principe d'action commun à toutes nos décisions.*

[24] La démarche Qualité a sa propre gouvernance. Ainsi, 8 délégués Qualité et 1 Responsable Système de management de la qualité (SMQ) Agence, positionnés dans les directions métiers, à la DMFR et à la MPCI, animent le Système de management de la qualité (SMQ) dans une ou des direction(s). Ils cumulent les missions de conduite du déploiement des processus métiers et sont en appui des missions des pilotes de processus.

[25] Le pilotage du SMQ de l'agence est centralisé par le responsable qualité de la MPCI, rattachée au DG. Les pilotes de processus métiers et support sont les directeurs et/ou directeurs adjoints des directions concernées. Depuis de 2018, ceux-ci pilotent les revues de fonctionnement et d'efficacité des processus, avec en appui les délégués qualité. Les revues de directions doivent être pilotées par la direction générale, appuyée par la MPCI, avec pour objectif de veiller à la pertinence, l'efficacité et l'adéquation du SMQ de l'agence par rapport à la politique qualité et aux objectifs de qualité définis.

[26] Au total, fin avril 2018, 12 processus sur 23 sont diffusés, 8 sont en cours de signature (soit un taux de réalisation de 87%) et 3 sont en cours de rédaction. Une gouvernance des audits qualité doit être définie en mai 2018, afin que chaque processus soit audité selon la norme ISO 9001 version 2015 d'ici la fin d'année 2018.

➤ **Le management des risques**

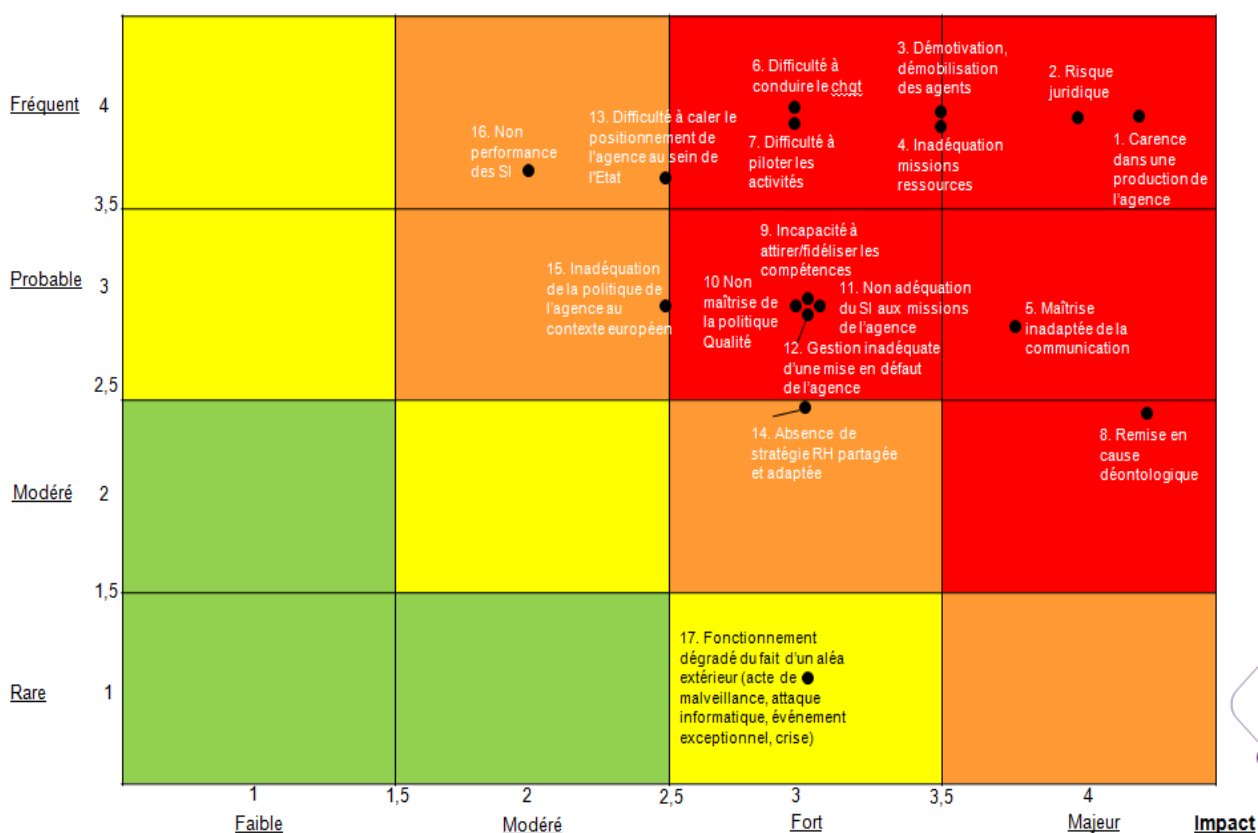
[27] Le management des risques vise à identifier, évaluer et gérer les risques auxquels l'agence est exposée. En lien avec les démarches engagées au niveau ministériel et l'objectif 26 du COP 2015-2018 prévoyant l'élaboration d'une cartographie des risques, l'ANSM s'est engagée fin 2015 dans la première étape de la démarche consistant à établir la cartographie des risques majeurs.

[28] Ce travail de cartographie s'est appuyé sur la méthodologie « analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité » (AMDEC) et un consensus d'évaluation. Les travaux ont été conduits entre octobre et décembre 2015 par la MPC1, à travers une dizaine d'entretiens préalables auprès de la direction générale et plusieurs directions métiers. Il en est résulté un premier niveau d'identification des risques majeurs « à dire d'experts ». Ils se sont poursuivis par l'identification et la cotation de la criticité des risques majeurs retenus, bruts puis résiduels, réalisées par un groupe de travail de neuf managers croisant vision managériale et opérationnelle.

[29] Au terme de cette étape, 17 risques majeurs ont été identifiés pour intégrer une cartographie validée par le comité de direction (CODIR) en février 2016. La plupart de ces risques ressortent avant tout du pilotage et du management de l'agence, même s'ils peuvent indirectement avoir un impact sanitaire. Toutefois, la cartographie met au premier plan le risque « Carence dans une production de l'agence, pouvant aller jusqu'à mettre en danger les patients ». La dimension sanitaire est donc bien incluse dans ce risque même si celui-ci ne la résume pas : des impacts sanitaires peuvent également être liés à des risques communication, déontologie, ressources d'expertise interne/externe, etc.

Schéma 1 : Risques majeurs inhérents (bruts) identifiés par l'ANSM

Probabilité d'occurrence



Source : ANSM, cartographie des risques majeurs validée en février 2016 par le CODIR

[30] Les risques sont caractérisés par leur probabilité d'occurrence et leur impact (risques bruts) et leur niveau de maîtrise (risques résiduels). Une mise à jour annuelle est réalisée, uniquement sur l'axe « niveau de maîtrise », afin de prendre en compte les actions et leviers de maîtrise mis en œuvre dans l'année écoulée. Trois niveaux de maîtrise sont prévus :

- Rouge : le niveau de maîtrise est insuffisant. Les dispositifs en place sont inexistantes ou inefficaces ou bien ceux-ci ont seulement été définis sans encore être mis en œuvre.
- Orange : le niveau de maîtrise est modéré. Des dispositifs existent mais nécessitent un plus haut niveau de mise en œuvre et des compléments sont envisageables voire nécessaires.
- Vert : Les principaux dispositifs de maîtrise sont en place et éprouvés, seules des améliorations peuvent être encore attendues.

Pour maîtriser ces risques majeurs, l'agence a mis en œuvre une série d'actions, pour la plupart contenues dans le portefeuille de projets prioritaires revisité chaque année (*cf. supra*):

- optimisation de processus critiques : gestion de flux, pharmacovigilance, variation d'autorisation de mise sur le marché (AMM), demande d'AMM, surveillance des DM ;
- renforcement du pilotage : gestion de crise, maîtrise des risques, communication, politique européenne, continuité d'activité ;
- mobilisation des moyens et compétences : recours à l'expertise externe, schémas directeurs ressources humaines et système informatique, amélioration du dialogue social.

[31] Ces actions ont permis à l'ANSM de réduire le niveau résiduel de ses risques identifiés comme majeurs dans sa cartographie générale (*cf. pièce jointe 2*).

[32] Une mise à jour complète est prévue tous les 3-4 ans, en lien avec les renouvellements du COP. La prochaine mise à jour complète devrait donc avoir lieu début 2019 et s'appuyer sur les travaux de définition et de mise en œuvre des plans de maîtrise des risques par processus (*cf. infra*).

1.1.2 Les travaux d'audit font ressortir un niveau très inégal mais en progression globale, de maîtrise des risques sanitaires

1.1.2.1 L'identification et la hiérarchisation des risques à impact sanitaire

[33] L'ANSM ne dispose pas à ce jour d'une analyse spécifique, menée de manière rigoureuse et préalable, conduisant à une cartographie opérationnelle recensant et hiérarchisant ses risques sanitaires avérés ou émergents.

➤ La cartographie des risques

[34] Comme évoqué supra, l'ANSM s'est dotée en février 2016 d'une cartographie de 17 risques majeurs, à partir d'une analyse des risques menée *ex nihilo* « à dire d'expert », faute à l'époque de pouvoir s'appuyer sur l'existence d'une description formalisée des processus de l'agence. La plupart de ces risques relèvent du pilotage et du management, mais le risque « Carence dans une production de l'agence » avec ses impacts sanitaires est mis en exergue. Si par ce positionnement, la cartographie des risques illustre la priorité accordée aux enjeux sanitaires, ce qui est logique dans une agence de sécurité sanitaire, elle apparaît peu opérationnelle au regard de la faible granularité de la formulation retenue : « risque de carence dans une production ».

[35] Dans une perspective plus opérationnelle, certaines des directions de l'agence ont toutefois mené de longue date un effort d'analyse de leurs risques propres (et pas seulement sanitaires), de manière souvent rigoureuse comme à la direction des contrôles qui s'est appuyée sur une grille de

scoring établie au niveau européen par la Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé (DEQM). L'ancienne version de la norme ISO 17025 ne l'imposant pas, cette analyse n'a toutefois pas été formalisée dans une cartographie. De même, la cartographie des risques de la direction de l'inspection, qui en est à sa 7^{ème} version, ou bien à la direction de la surveillance, très fine et multirisques, peuvent être mentionnées.

➤ **La cartographie des processus**

[36] Dans le cadre de la démarche qualité, l'agence a relancé des travaux de cartographie de processus engagé en 2012-2014 mais restés sans suite. Une cartographie de macro-processus construite en ateliers avec les directions concernées, a été validée en mars 2016. Elle a été actualisée en mars 2018 pour comporter dorénavant 9 macro processus et 23 processus métiers.

[37] Cette cartographie fournit le cadre de l'écriture ou réécriture en cours des différents processus de pilotage, métiers et support de l'agence et des procédures qui y sont associées. Mais elle doit également permettre d'identifier à un niveau opérationnel, les différents risques attachés à ces processus, auxquels l'agence doit faire face.

➤ **L'identification des risques produits et population**

[38] L'approche par risques sanitaires produits ou risques population en est pour l'essentiel au stade des réflexions. Les quelques exceptions concernent la direction de la surveillance (grossesse et médicaments ou pharmacovigilance par exemple) ou s'inscrivent en prolongement de la création du CASAR, chargé d'élaborer une doctrine d'anticipation plutôt que de réaction. Dans la même perspective, la direction de l'inspection s'efforce de répondre aux défis de la mondialisation de la production qui complique son rôle, car elle multiplie les champs d'inspection : aucune agence au monde n'ayant les moyens d'aller inspecter tous ces acteurs, la maîtrise du risque repose sur la capacité à se faire confiance mutuellement entre inspections et sur la capacité collective à couvrir toute la chaîne de production ; ce qui place aux premiers rangs des préoccupations les problèmes de coordination et d'harmonisation des pratiques d'inspection entre Etats.

[39] Au-delà, le traitement peu différencié des risques en réponse aux demandes ou signalements domine. En matière d'autorisation, l'agence traite ainsi avec les mêmes ressources l'évaluation des essais de produits de santé et hors produits de santé qui ne recouvrent pas les mêmes risques. Dans le domaine de la surveillance du marché et des vigilances, les services se bornent à réagir aux signalements qui leur parviennent : pour les ruptures de stocks, il n'y a pas d'analyse de risques permettant de façon proactive de challenger les industriels ou de contribuer aux réflexions sur la massification des marchés hospitaliers ; en cosmétovigilance, la sous-déclaration massive des incidents conduit l'ANSM à sous-estimer un risque qui apparaît faible dès lors qu'il est circonscrit au traitement annuel d'une centaine de cas individuels peu significatifs.

[40] Dans le cadre de la démarche de gestion du risque, les risques populationnels et les risques produits pourraient être davantage intégrés pour filtrer les flux entrants, adapter l'activité (surveillance renforcée notamment) et dimensionner les moyens au regard des enjeux.

[41] Au-delà, la cartographie des 17 risques majeurs devrait être revue dans le cadre du prochain contrat d'objectif et de performance avec la DGS. Cette révision pourrait cette fois se fonder sur la description formalisée des processus métiers et des risques associés, actuellement en cours dans le cadre des macro-processus de la démarche qualité. La cartographie des risques de l'ANSM devrait ainsi gagner en précision et complétude des risques à couvrir, ainsi qu'en opérationnalité.

1.1.2.2 La couverture des risques par un dispositif de contrôle interne

[42] L'adéquation du dispositif de contrôle interne aux risques encourus suppose une définition et une attribution précise des tâches ainsi qu'un système de contrôle détectant les erreurs.

➤ **La formalisation des procédures**

[43] Cette formalisation des procédures peut-être très ou largement développée comme par exemple, dans les directions de l'inspection, du contrôle, des affaires juridiques ou de la surveillance. Le problème peut alors se poser non pas en termes d'extension mais de maintenance du stock de procédures existantes : la direction de l'inspection qui gère 500 documents qualité (procédures, guides, lignes directrices...) a mis à jour 212 documents en 2017 et 120 en 2016 ; la direction des contrôles réfléchit à la réduction de ses 1 017 documents qualité, au regard de la charge de maintenance occasionnée ; la direction de la surveillance connaît des retards de mise à jour, s'agissant notamment des ruptures de stocks de médicaments où procédure et formulaire datant de 2014 n'ont pas intégré les importantes évolutions de la réglementation. La direction des politiques d'autorisation et d'innovation (DPAI) enfin, s'interroge sur l'opportunité de produire des fiches techniques supplémentaires pour le traitement de demandes de modifications d'AMM, certaines demandes correspondant à des situations en pratiques très rares.

[44] Les directions outillées n'ont pas de difficulté à s'inscrire dans le cadre de la démarche qualité de l'agence, qui, dans son plan de déploiement des processus, prévoit de mi-2017 à mi-2018, la formalisation de 20 processus de pilotage, métiers et support et des procédures afférentes. Pour l'essentiel, il ne s'agit que d'un travail limité d'adaptation ou de réécriture de procédures existantes ; dans quelques cas, une refonte est nécessaire pour enrichir les procédures en précisant plus clairement les responsabilités respectives des différents intervenants.

[45] La situation est plus difficile pour la plupart des autres directions qui ne disposent guère de procédures formalisées.

[46] Cet effort de formalisation est un chantier considérable s'agissant des activités d'évaluation, particulièrement dans les directions produits. Ainsi, il faut encadrer la gestion des délais, la priorisation des travaux, le suivi des dossiers à risques et surtout harmoniser les pratiques existantes. Or, il existe des niveaux de priorité très variables d'une direction produits à l'autre, des référentiels différents d'une activité à l'autre (par exemple, un évaluateur essai clinique n'applique pas le même référentiel qu'un évaluateur AMM) et des approches particulières des enjeux (par exemple, trop de temps peut être passé sur la toxicologie du générique d'une crème alors que le temps manque sur les essais cliniques, activité plus à risque).

[47] La culture qui a pu opposer le respect de procédures formalisées au libre exercice des compétences scientifiques n'est plus que ponctuellement prégnante dans quelques directions produits. Mais, au-delà d'un accord de principe sur cette formalisation, l'appropriation de la démarche reste un enjeu dans des directions produits confrontées aux réorganisations imposées de l'extérieur et à leur charge de travail quotidienne.

[48] Avec cette formalisation des processus de pilotage, métiers et support, l'objectif n'est pas seulement de sécuriser le traitement des dossiers en assurant la conformité et l'harmonisation des modalités de prise en charge. Il s'agit également de rationaliser les choix afin de prioriser les travaux de l'agence et de renforcer l'évaluation sur les dossiers à risque.

➤ **Le dispositif de contrôle**

[49] Dans les activités comme l'inspection ou les contrôles en laboratoire qui sont soumises à des certifications ou accréditations, l'existence d'un dispositif de contrôle interne de la qualité et de la conformité des travaux est incontournable. A la direction des contrôles, ce dispositif repose sur un outil informatique qui suit le rendu correct des résultats en recollant la traçabilité et l'analyse, avec une approbation aux différents niveaux (technicien réalise, scientifique approuve et chef de pôle valide). Il est complété par un regard croisé de tiers sur les résultats d'analyse, le management de la qualité, la maintenance et qualification des équipements, sous la forme d'études collaboratives qui testent les échantillons de la direction des contrôles.

[50] A la direction de l'inspection, ce regard croisé est formalisé dans la procédure prévue pour les groupes de suivi. La direction, les chefs de pôle, les inspecteurs et/ou les évaluateurs font inscrire à l'ordre du jour de ces instances collégiales souples, les sujets qu'ils souhaitent aborder, tels qu'une suite à donner à une inspection, une question réglementaire, un signal en provenance d'un lanceur d'alerte ou une saisine. Le référent du domaine concerné ou au moins un inspecteur non impliqué dans le traitement du sujet est associé aux réunions. Les décisions et les actions, arrêtées en séance font l'objet de relevés de décisions mentionnant le responsable de ces actions et les délais de réalisation associés. Le tableau de suivi des actions est régulièrement mis à jour.

[51] Hormis dans ces deux directions, ces dispositifs de contrôle sont rares dans les directions auditées (DGAO et DSSE) : il y a peu d'autocontrôles formalisés (*check-list*), peu de contrôles mutuels organisés entre agents, même périodiquement. Le contrôle de supervision relève du contrôle hiérarchique lors de la signature. Celui-ci peut être bien organisé à l'aide de parapheurs qui apportent une traçabilité précieuse : à la direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS) par exemple, les dossiers sortants sont annotés le cas échéant puis visés par le chef de pôle ou le directeur, avec une attention particulière pour les travaux des juniors (« tutorat ») conduisant à viser chacune des pages de l'instruction et du projet de décision qu'ils présentent. Dans quelques domaines, les nouveaux processus ont été outillés dans l'applicatif commun de suivi transverse des dossiers (Variations d'AMM et Essais cliniques) ou dans des applications dédiées (Bases Cas marquants et Suivi des rapports de sécurité périodiques).

[52] Dans nombre de cas, la supervision est en revanche informelle, mise en œuvre au travers de points quotidiens où les dossiers problématiques peuvent être évoqués oralement. A cette occasion, le chef de pôle porte une appréciation non formalisée sur la pertinence des solutions envisagées et sur le bien-fondé des décisions prises. Les outils de suivi sont artisanaux, reposant sur des tableurs à la fiabilité et à l'exhaustivité relative et sont dépourvus d'alerte (notamment sur la criticité ou les délais).

[53] Ce défaut de regard organisé sur les travaux des agents, ne permet pas de prévenir les situations où un évaluateur présume de ses compétences, de la justesse de ses analyses ou de sa capacité à faire. Combiné à une lacune ou à une insuffisance des procédures encadrant le travail, cette situation est porteuse de dérapages, en termes de réactivité et de pertinence des réponses apportées.

[54] Un dossier relatif à des draps de contention, examiné par la mission, illustre les conséquences sanitaires sérieuses que peuvent aggraver une procédure insuffisamment sécurisée et un défaut de collégialité ne permettant pas d'apporter un regard externe (pairs, hiérarchie) aux moments clef d'un dossier (*cf. infra* 4.5 et annexe 7).

➤ **Les facultés d'adaptation du dispositif**

[55] L'ANSM a reconstitué une capacité d'audit interne, disparue en 2014, pour la rattacher à la MPCCI : le recrutement d'un premier auditeur a eu lieu fin 2016 et un second recrutement est en cours. Un premier programme annuel d'audit a été mis en œuvre en 2017 avec 6 audits réalisés (modification AMM, pharmacovigilance, traduction des autorisations, monétique, et Levothyrox). Sur la base d'un binôme comprenant le chef d'audit et un autre agent de la MPCCI, ce rythme annuel de 6 audits devrait être maintenu.

[56] Comme évoqué *supra*, cette capacité d'audit intervient en subsidiarité des autres capacités d'audit activées dans quelques-unes des directions de l'ANSM. Ces directions disposent d'une faculté autonome pour questionner régulièrement et faire évoluer leur organisation et processus de travail. Il peut s'agir d'audits externes, sous forme croisée ou non, notamment dans le cadre des certifications, ou bien de questionnements internes, à l'occasion des revues annuelles de direction qui permettent de faire le point sur le système de management particulièrement en matière d'inspection ou de contrôle en laboratoire.

[57] Pour les autres directions, la maturation d'une culture d'objectifs associés à des indicateurs n'est que progressive. La préoccupation pilotage/priorisation/plan d'action étant encore peu répandue, la démarche qualité prévoit au second semestre 2018, le lancement d'audit pour chacun des processus de pilotage, métiers et support . Ces audits « à blanc » doivent préparer une certification ISO 9001 management par la qualité fin 2018.

1.1.2.3 La production en cours de plans de maîtrise des risques

➤ l'état d'avancement des plans de maîtrise des risques (PMR)

[58] La cartographie des macro-processus doit conduire à la mise en place d'un dispositif de contrôle interne homogène, structurant pour chacun des processus métiers, les risques identifiés et hiérarchisés, les mesures de couverture de ces risques et des indicateurs d'effectivité.

[59] Ce programme est en cours pour les 21 processus métiers et supports entrant dans le périmètre de la certification engagée pour le macro-processus « gérer le risque ». Des délégués qualité assistent les différentes directions concernées par ces processus, pour analyser la couverture des principaux risques identifiés et proposer des actions réunies dans un plan de maîtrise des risques.

[60] A terme, lorsque les processus concernant les autorisations auront pu combler leur retard et rejoindre la démarche (horizon prévu à la mi-2019), 23 PMR couvriront les 23 processus métiers, pilotage et supports, avec chacun une cartographie des risques, les mesures existantes de couverture des risques, le plan d'action de couverture des risques résiduels et des indicateurs.

[61] La production des 21 premiers PMR des processus entrant dans le champ de la certification devait intervenir à la fin du premier semestre 2018 pour permettre le lancement des audits qualité par processus au second semestre et une certification en fin d'année 2018.

[62] A quelques jours de la restitution des travaux d'audit à l'ANSM, 17 PMR étaient finalisés dont 5 validés et 12 en cours de signature :

Tableau 2 : Plan de maîtrise des risques finalisés mi-mai 2017

Processus de pilotage	Processus métiers	Processus support
Piloter la politique scientifique* Piloter la politique européenne Assurer une sécurité juridique et réglementaire Veiller à une prise en compte de la déontologie Piloter la politique de communication	Piloter et prioriser les flux Conserver l'information Autoriser les essais cliniques* Autoriser les établissements* Traiter les situations à risques élevés Contrôler les produits de santé* Inspecter*	Gérer les ressources humaines Gérer les ressources techniques Urbaniser les systèmes d'information Assurer la sûreté et la sécurité des sites Assurer la sécurité informatique

* PMR validés ; en grisé, 3 des 4 PMR du macro processus Gérer les risques

1.1.2.3.1.1.1 ANSM, envoi du 18 mai 2017

- Premiers commentaires sur les PMR finalisés
 - Pour les processus relevant du macro-processus Gérer les risques

[63] Dans l'attente du PMR relatif au processus métier central « surveiller les produits de santé », la production des trois premiers PMR appelle les observations suivantes.

[64] Pour la direction de l'inspection, l'exercice PMR s'inscrit en pleine continuité de ses analyses de risques antérieures qui conduisaient à la mise en œuvre de plans de traitement :

- sur la forme, les PMR des deux processus relevant de la direction, « inspecter » et « autoriser les établissements » sont en fait identiques ; ce PMR commun *de facto* reprend largement la maquette antérieure des plans de traitement, distincte de la maquette type de la MPCl articulée autour des 17 risques majeurs ; il n'y a pas de calendrier fixé pour la mise en œuvre des mesures de prévention ou de protection ;
- sur le fond, l'analyse est détaillée en 82 risques avec distinction des domaines inspection, management, programmation, planification, préparation, sécurité, production de rapport, et suites ; l'inventaire des mesures existantes conduit à considérer que 63 risques ne sont plus significatifs et que 17 autres risques, redevables de mesures précises de prévention ou de protection, doivent être placés sous vigilance ;
- le plan de traitement se concentre sur la maîtrise de deux risques majeurs qui suppose des mesures lourdes de prévention ou protection : le risque de « gestion défaillante d'une crise sanitaire » avec la mise en place d'une organisation spécifique à la DI et une revue périodique des activités à risque à mettre en "veille accident" ; le risque de « manquements graves des Organismes notifiés (ON) dans la surveillance des opérateurs en DM » avec mise en place d'un processus global de gestion des ON (ISO17011) et d'une analyse annuelle des résultats des inspections des opérateurs au regard de leur organisme notifié.

[65] Le PMR de la direction des contrôles, afférent au processus « contrôler les produits de santé », s'inscrit dans la maquette type organisée autour des 17 risques majeurs de l'agence :

- pour le risque majeur « carence dans une production de l'agence » et au regard du renvoi laconique au système de management de la qualité existant au sein de la direction, le risque résiduel est coté faible ; en action de maîtrise, le PMR se borne à rappeler la réalisation prévue d'un audit qualité avant la fin de l'année 2018 ;

- trois risques sont identifiés comme prioritaires à traiter : démotivation des personnels, difficultés à conduire le changement et inadéquation du système d'information ; la maîtrise de ces risques passe respectivement par des « échanges avec les agents », « la communication sur les réussites réalisées et l'utilisation des échecs pour ne pas refaire les mêmes erreurs », « la systématisation des chefs projets utilisateurs » ;
- toutes les mesures à mettre en œuvre ont leur échéance fixée en décembre 2018, date prévisionnelle de la certification.

[66] Rédigé par la MPCI, le PMR afférent au processus « traiter les situations à risques élevés », peut faire figure de modèle de ce que l'agence attend des PMR :

- le risque majeur « carence dans une production de l'agence » est décliné en « difficulté à coordonner les expertises entre les directions » ; de criticité brute élevée, ce risque apparaît maîtrisé au regard de la description précise des mesures existantes, et redevable de simples mesures d'audit ;
- deux risques relèvent d'un traitement prioritaire : l'insuffisante prise en compte des parties prenantes qui relève d'un aménagement des modalités de gestion des crises et d'une meilleure communication ; le risque de désaveu par les instances européennes des décisions prises pour répondre aux crises sanitaires, avec des mesures dont la définition est renvoyé à la DSSE ;
- les mesures existantes comme les mesures à mettre en œuvre sont précises, leurs responsables sont désignés et les délais prévisionnels définis ; la distinction prévue dans la maquette type entre mesures de prévention (fréquence) et mesures de protection (gravité) n'apparaît pas opérante et n'est pas utilisée.
 - Pour les autres processus dotés de PMR

[67] L'examen rapide de ces documents confirme la bonne facture globale de ces premiers PMR, même si plusieurs d'entre eux apparaissent perfectibles :

- sur la forme, le risque majeur de « carence dans la production » apparaît trop agrégé conduisant parfois à le scinder en deux ou trois ; accessoirement, la distinction entre mesures de prévention et mesures de protection est d'un maniement complexe et n'est pas utilisée, sauf une exception ;
- sur le fond, l'opérationnalité des PMR est affectée par des délais de mise en œuvre qui peuvent être absents ou très indicatifs (2019), et par des mesures de traitement des risques qui sont dans plusieurs cas insuffisamment travaillées, très elliptiques ou trop générales¹ ;
- par ailleurs, l'implication des processus supports dans le traitement du risque majeur et primordial d'une « carence dans la production de l'agence » est peu lisible ; la gestion des ressources humaines et techniques comme l'urbanisation et la sécurité informatiques ne traitent en effet pas de ce risque qui vise pourtant une production de mauvaise qualité, erronée ou trop tardive : profil de recrutement et formation des experts, gestion des vacances de poste (315 jours de délai de traitement des cas graves de cosmétovigilance), circuit d'information interne, dispositif de suivi et d'alerte...

¹ Pour le caractère parfois elliptique, simples renvois à l'intitulé d'un projet (en cours ou en perspective), à une autre direction (chargée de faire) ou à des outils d'automatisation
Pour le caractère général, certaines mesures à mettre en œuvre telle que « augmenter les moyens humains et informatiques », « dégager du temps aux managers pour le pilotage de l'activité », « optimiser les collaborations avec la communication », « améliorer le process expertise externe », « mettre en place des indicateurs », etc.

[68] Ces PMR ont le premier mérite d'exister et de constituer le premier élément concret d'un dispositif de maîtrise des risques susceptible de faire évoluer, dans l'ensemble des directions de l'agence, l'organisation, les méthodes et les modalités de sécurisation du travail quotidien des agents. Leur pleine portée suppose toutefois, pour plusieurs d'entre eux, un effort complémentaire pour conforter leur opérationnalité en matière d'identification des risques de chaque processus, de précision accrue des mesures à mettre en place et surtout de calendriers précis et réalistes de mise en œuvre.

Conclusion :

[69] L'ANSM a indiqué à la mission que son audit intervenait trop tôt au regard des développements attendus de son dispositif de maîtrise des risques qui devraient lui permettre une affectation priorisée des ressources selon les enjeux sanitaires. La mission confirme que la réalisation effective de ces développements permettrait à l'agence de relever sensiblement son niveau de maîtrise des risques, en embarquant des secteurs d'activité restés jusqu'à présent largement à l'écart des dynamiques pilotées par la MPC. Plus que les points forts du dispositif de l'agence, qu'il convient de reconnaître, ce sont ces points faibles qui intéressent, dans la mesure où leur persistance constitue un facteur permissif ou amplificateur des crises qui affectent régulièrement les produits de santé.

Recommandation n°1 : Conforter le rattrapage des directions les moins engagées dans la maîtrise de leurs risques sanitaires en les faisant bénéficier de vrais outils de pilotage et d'aide à la conduite sécurisée des missions.

1.2 La démarche d'autoévaluation par l'ANSM

[70] La mission d'audit a proposé un test d'autoévaluation à l'ANSM pour restituer une image d'ensemble de la maturité globale du dispositif de maîtrise des risques déployé par l'agence, corroborant ou non ses conclusions issues de son audit limité aux 12 risques retenus dans son cahier des charges initial. La démarche et ses principaux résultats sont synthétisés ci-après et sont détaillés en annexe 12.

1.2.1 Co-construite, cette démarche sera déployée dans la durée

[71] L'audit a pour objet d'apprécier le niveau de maturité du dispositif de maîtrise des risques sanitaires mis en place par l'ANSM pour le déploiement de l'ensemble de ses activités. Onze risques sanitaires, parmi les 47 identifiés lors de la phase préparatoire, ont fait l'objet d'un examen plus ou moins approfondi selon les cas, assortis ou non de tests.

[72] Au-delà des investigations conduites sur certains de ces 12 risques, la mission a souhaité faire procéder à une auto-évaluation administrée à l'échelle de toutes les directions de l'agence en vue de pouvoir se forger une opinion générale sur son niveau de maîtrise des risques, étant entendu que l'immense majorité de ses activités sont susceptibles d'avoir un effet, plus ou moins direct, sur la sécurité sanitaire. Ce test devait par ailleurs permettre de comparer les constats et résultat des tests opérés sur les risques audités avec la propre perception par l'agence de sa maîtrise des risques.

[73] Sur le plan méthodologique, une grille d'auto-évaluation a été proposée par la mission, les questions ayant été conçues pour tenir compte des risques identifiés pour l'élaboration de la matrice des risques lors de la préparation du présent audit et soumises à l'ANSM. L'ANSM a constitué sous l'égide de la MPC un groupe de travail d'utilisateurs comprenant des agents familiers des démarches qualité, issus notamment de la direction de l'inspection et de la direction des contrôles. Elle a proposé de structurer l'organisation du questionnaire sur l'architecture de la norme ISO 9001 mise à jour en

2015 (publiée le 24.9.2015). Celle-ci renforce en effet la prise en compte des risques dans le management de la qualité. Après validation conjointe du nouveau questionnaire par la mission IGAS et l'ANSM, un test a été réalisé avant envoi à toutes les directions.

[74] **Conçue comme un « point zéro », l'autoévaluation a ainsi vocation à être administrée régulièrement à l'avenir, de manière à pouvoir observer les évolutions et devenir un véritable outil de pilotage.**

[75] Elle se présente sous la forme d'une série d'une ou plusieurs exigences énoncées au sein d'une batterie de 16 items. Les critères d'évaluation s'étalent, pour chaque exigence, sur une échelle de 0 (très bas) à 4 (très élevé) et permettent d'établir un score pour chaque item. Ainsi par exemple, dans l'item « cartographie des processus », l'exigence 1 énonce « *L'entité utilise une cartographie des processus pour identifier les processus clés de son système de management de la qualité* ».

[76] Les critères d'évaluation qui peuvent être sélectionnés par le répondant sont :

Tableau 3 : Critères de cotation de l'autoévaluation

très bas = 0	bas = 1	moyen = 2	élevé = 3	très élevé = 4
Aucun signe de procédure, politique, pratiques, ou processus permettant de répondre aux exigences du référentiel ou de garantir la conformité réglementaire	Quelques éléments, formalisés dans la documentation ou identifiés dans les pratiques, témoignent d'une volonté de répondre aux exigences du référentiel.	Un dispositif formel est mis en œuvre pour répondre aux exigences du référentiel ; on en trouve les traces dans les procédures et dans les pratiques opérationnelles	La satisfaction des exigences au référentiel est mise sous contrôle, au travers d'un dispositif de revue et de traitement des écarts.	Le dispositif va au-delà des exigences. Il semble difficile de faire mieux.

Source : Mission IGAS

[77] L'exploitation de toutes les réponses permet d'éditer un radar visualisant le score de chaque item et donnant à voir l'écart entre la cible et le résultat, qui s'étale de 0 à 4 (cf. infra).

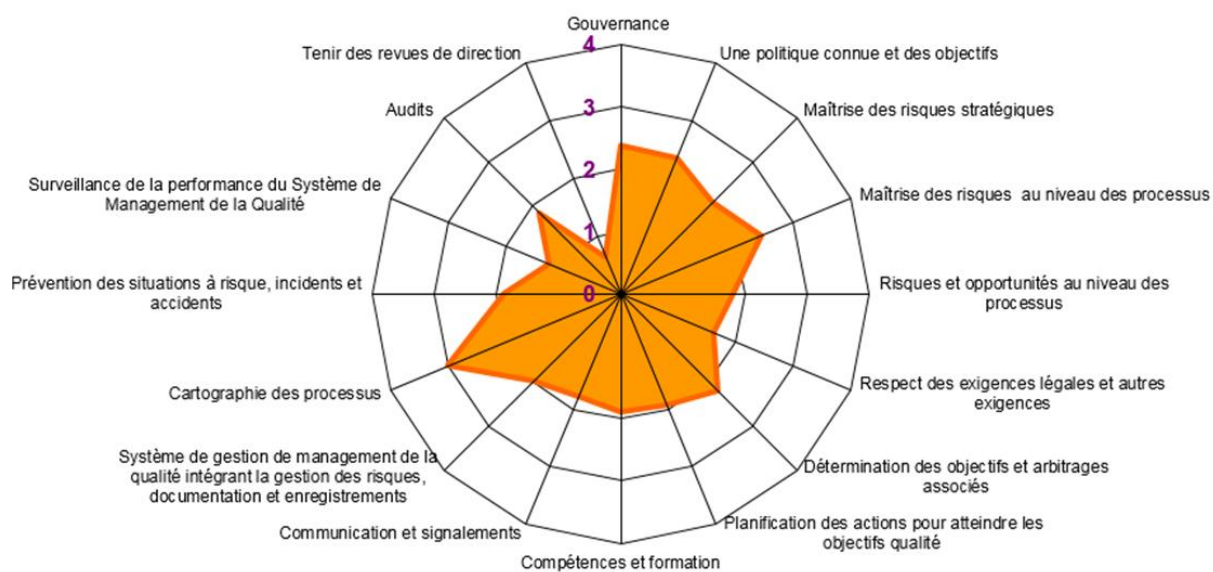
[78] L'autoévaluation a été réalisée par chaque direction de l'agence (soit 48 entités distinctes) sur le ou les processus qu'elle pilote parmi les 23 processus de la cartographie des macro-processus de l'agence (cf. tableau 1).

[79] Les interviews ont été menées par les délégués qualité auprès des directeurs et/ou directeurs adjoints de chaque direction. Au 23 avril 2018, 100% des autoévaluations, soit 48 radars, avaient été réalisées, reflétant le niveau de déploiement de la démarche qualité à cette date. Toutefois, cette démarche étant en plein déploiement et de nombreux items étant en passe d'évoluer dans les semaines suivantes, il a été convenu que l'exercice serait renouvelé au mois de septembre afin de rendre compte de l'état d'avancement des travaux au moment de la clôture de l'audit.

1.2.2 Les résultats sont globalement cohérents avec les constats de l'audit

[80] **La mission, sans reprendre intégralement à son compte les réponses à un exercice dont les résultats relèvent de l'auto-déclaration, considère que le score et le radar général reflètent plutôt sa propre perception du niveau de maturité de l'agence.** Elle ne repère pas de surévaluation notoire. Elle retrouve bien en outre aux extrêmes, à travers la forme des radars des directions concernées, celles dont elle pouvait s'attendre à les trouver en meilleure ou au contraire en moins bonne position. Elle est également confortée, à travers la diversité parfois surprenante des graphiques entre certaines directions exerçant des activités proches (directions produits), dans sa perception de pratiques très différentes d'une direction à l'autre.

Schéma 1 : Moyenne générale issue de l'autoévaluation de tous les processus de l'agence



Source : ANSM/MPCI, avril 2018

[81] Le schéma 1 ci-dessus correspond à un score général moyen de 1,9 sur 4 soit, aux yeux de la mission, un résultat cohérent avec ses constats à date.

[82] Une approche globale des macro-processus selon leur appartenance aux groupes "pilotage", "Métiers" et "Supports" est détaillée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Synthèse par macroprocessus et processus

UNIVERS	Score	MACROPROCESSUS	Score	PROCESSUS	Score
PILOTAGE	1,8	Définir la stratégie et piloter l'établissement	1,6	Définir les orientations stratégiques de l'agence	1,7
				Piloter l'établissement	1,7
				Piloter la politique scientifique	1,6
				Piloter la politique européenne	1,6
		Assurer une sécurité juridique, réglementaire et déontologique	1,9	Assurer une sécurité juridique et réglementaire	1,6
				Veiller à une prise en compte de la déontologie dans les processus	2,2
Piloter la communication et l'information	2,1	Piloter la politique de communication	2,1		
METIERS	2,1	Maîtriser les flux	1,8	Piloter et prioriser les flux	1,8
				Conserver l'information	1,8
		Autoriser et/ou Enregistrer et/ou Donner un avis	2,2	Autoriser les essais cliniques	1,9
				Autoriser les nouvelles demandes et modifications et/ou enregistrer les produits et/ou donner un avis	1,8
				Autoriser les établissements	3,0
		Gérer le risque	2,2	Surveiller les produits de santé	1,8
				Traiter les situations à risques élevés	1,6
				Contrôler les produits de santé	2,4
				Inspecter	3,0
		SUPPORT	1,9	Gérer les ressources	2,0
Gérer les ressources techniques	1,8				
Gérer les finances	2,3				
Assurer la sûreté et la sécurité	1,7			Urbaniser les systèmes d'information	1,2
				Construire et maintenir les systèmes d'information	1,2
				Assurer la sûreté et la sécurité des sites	2,6
				Assurer la sécurité informatique	1,7

Source : ANSM/MPCI ; mise en forme IGAS

[83] Au milieu du gué, la démarche qualité de l'agence peut globalement être qualifiée de « chantier en construction ». Ses exigences sont « incorporées » mais pas encore vraiment appropriées par les différentes entités.

- Des exigences incorporées signifient une formalisation de la démarche qualité relativement avancée ou tout au moins programmée de manière explicite et à des échéances rapprochées selon les directions (quelques semaines ou quelques mois). Les acteurs sont conscients de ces échéances et ont intégré l'impact de la démarche sur leur pratique future. Ce travail de formalisation ne ressort pas comme un exercice formel déconnecté de leurs réalités.

- Des exigences non appropriées signifient en revanche un niveau d'effectivité ou d'opérationnalisation encore faible. Le pilotage par les risques et l'outillage qui en résulte ne sont pas encore un réflexe. Ce travail d'appropriation, néanmoins perceptible, est en cours. Ainsi, logiquement, le meilleur score est attribué au processus de cartographie des processus, qui constitue chronologiquement une étape fondatrice de toute démarche de qualité. Tout aussi logiquement, le moins bon score est attribué aux revues de direction, qui constitue l'aboutissement et un signe d'effectivité d'une telle démarche. Ces deux caractéristiques sont partagées par l'ensemble des directions et se traduisent, dans presque tous les radars, par l'apparition d'un pic de performance marqué dans un cas (quart sud-ouest du radar) et une dépression tout aussi marquée dans l'autre (quart nord-ouest du radar). Entre les deux, l'analyse et la maîtrise des risques sont en cours d'intégration. Le risque sanitaire n'est pas dissocié des risques inhérents à l'ensemble des activités de l'agence et des risques associés, tous concourant peu ou prou à la réalisation ou non de ce risque.

[84] Certains processus révèlent une maturité globalement supérieure à la moyenne. Ils correspondent sans surprise à des activités qui jouissent d'une antériorité importante dans les démarches de qualité et de maîtrise des risques ou qui ont fait l'objet d'une attention particulière depuis la réorganisation de l'agence suite au dossier du Médiateur.

[85] C'est le cas au sein de la direction de la déontologie (processus « veiller à une prise en compte de la déontologie dans les processus »), qui font partie des risques audités par la mission, et dont le score et le radar révèlent une couverture plus large sur les champs de la politique, de la surveillance de la performance qualité, des audits, des signalements, de la planification ou de la prévention des situations à risque.

[86] C'est également vrai, de manière nette et tout à fait logique au regard de leur expérience reconnue dans le domaine, pour la direction de l'inspection et les processus « autoriser les établissements » et « inspecter » ainsi que pour la direction des contrôles et le processus « contrôler les produits de santé », ce dernier processus étant nettement moins mature s'agissant de la surveillance des dispositifs médicaux par les directions produits qui en ont la charge. Ces constats sont corroborés par les audits réalisés par la mission.

[87] C'est encore vrai, mais dans une moindre mesure, pour le processus « autoriser les essais cliniques », dont les scores pour la maîtrise des risques, la compétence et la formation, sont globalement plus élevés, ce qui s'explique par l'attention particulière portée dès 2016 sur ce processus. On note toutefois des différences notables de profils entre directions produits. De telles différences se retrouvent aussi entre directions produits, et, de manière encore plus marquée, pour le processus « autoriser les nouvelles demandes et modifications et/ou enregistrer les produits » ou le processus « surveiller les produits de santé » ce dernier étant « tiré » par une plus grande maturité de la direction métier de la surveillance.

[88] Enfin, bien que n'entrant pas dans le périmètre de l'audit de la maîtrise des risques sanitaires, la mission ne peut pas ne pas remarquer le faible niveau de maturité des processus pilotés par la direction des systèmes d'information (DSI).

2 MATURITE DU DISPOSITIF POUR LES ONZE RISQUES AUDITES

2.1 L'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM)

[90] Tout médicament doit faire l'objet avant sa commercialisation d'une autorisation de mise sur le marché préalable (AMM) qui garantit sa qualité, sa sécurité et son efficacité.

[91] Une AMM peut être délivrée selon 4 procédures différentes : une procédure nationale et trois procédures européennes.

- La procédure nationale permet l'obtention d'une AMM dans un seul Etat membre (EM) de l'Union européenne ;
- La reconnaissance mutuelle permet l'obtention d'une AMM dans plusieurs EM à partir d'une première AMM déjà obtenue dans un EM dit de référence ;
- La procédure décentralisée permet l'obtention d'une AMM simultanément dans plusieurs EM choisis par le demandeur, lorsqu'aucune autorisation n'a encore été délivrée dans l'UE ;
- La procédure centralisée permet l'obtention d'une seule AMM valable dans tous les EM ;

[92] En France, l'autorisation est accordée par l'ANSM dans les trois premiers cas. Elle l'est par la Commission européenne pour la procédure centralisée, pilotée et coordonnée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA en anglais) avec le concours des Etats membres.

[93] L'ANSM a octroyé 935 AMM en 2017 au titre des trois procédures non centralisées, la très grande majorité concernant des médicaments génériques. Elle s'est vue par ailleurs attribuer l'instruction de 12 dossiers d'AMM en procédure centralisée sur 96 demandes à examiner. Cinq directions, spécialisées par gammes de médicaments, procèdent à l'évaluation scientifique des dossiers au sein de l'agence.

[94] La mission d'audit parvient aux principaux constats suivants quant à l'exercice de cette activité.

2.1.1 Portée par un savoir-faire issu de l'expérience, la procédure d'évaluation est peu tracée en amont et en aval de l'instruction

[95] La demande d'AMM est examinée à partir d'un dossier en 5 modules rédigé dans un format international standardisé (Common Technical Document CTD) comprenant des informations sur le médicament, des données sur sa qualité pharmaceutique, des données pré-cliniques et des données cliniques. Le recours à ce format est obligatoire et s'applique à toute demande d'AMM, qu'elle relève de la procédure nationale, centralisée, décentralisée ou de reconnaissance mutuelle.

[96] L'évaluation scientifique des dossiers réalisée au sein de l'une des cinq directions produits (DP) repose sur un travail documentaire qui s'appuie sur les pièces fournies par le laboratoire demandeur de l'AMM. Le format CTD, les lignes directrices et les guides d'instruction européens sont très modélisants pour l'activité des évaluateurs, de sorte que l'omission d'un point de contrôle lors du travail d'instruction apparaît peu probable. Plus complexe, en revanche, est l'appréciation de la profondeur de l'évaluation effectivement réalisée par les agents, faute d'une traçabilité suffisamment formalisée des travaux intermédiaires qui leur ont permis de parvenir à leurs conclusions, quand bien même il y a tout lieu de penser, à l'examen des dossiers, que le travail réalisé est consciencieux.

[97] En effet, sauf à confondre le résultat de l'évaluation (le rapport lui-même) et le processus qui a conduit à ce résultat, il n'est pas possible de considérer que le rapport d'évaluation « EST » la preuve de la démarche et que la qualité de l'instruction transparait et se déduit de la qualité des commentaires qu'il contient.

[98] Au total, le processus interne de traitement des demandes d'AMM auditées au sein des directions produits apparait peu formalisé au vu de l'absence de procédures écrites, modes opératoires, check-lists susceptibles d'outiller les agents dans l'exercice de leur mission d'évaluation. Ce constat, parfaitement identifié par l'agence, est à mettre en regard du faible niveau actuel de formalisation du processus d'autorisation de mise sur le marché à ce jour. Le « projet AMM » piloté par la direction des politiques d'autorisation et d'innovation (DPAI), en cours de déploiement, devrait être de nature à y remédier

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

2.1.1.1 Mieux jalonner en amont le parcours de l'évaluateur

[100] Même si le résultat de l'évaluation apparait comme un processus itératif issu d'un travail constant d'échanges verbaux et écrits (mails, réunions informelles, réunions d'équipe...), il n'existe pas de traçabilité organisée de ces derniers. Il apparait peu probable, aux yeux des agents interrogés, qu'un rapport puisse être livré sans qu'un point essentiel ou une question levée ait fait l'objet d'un examen par un pair, un référent, un expert.

[101] Mais l'audit révèle, en l'absence de règles formalisées en la matière, des pratiques très différenciées selon les évaluateurs. La saisine d'un expert de la ligne métier (DPAI) pour apprécier le volet qualité pharmaceutique du dossier, du pôle de pharmaco-épidémiologie (DSSE) pour analyser le protocole de suivi du médicament proposé par le demandeur, de la direction de l'inspection (DI) pour vérifier le respect des bonnes pratiques de laboratoire, d'un expert extérieur ou d'un groupe de travail, etc. est laissée à l'initiative de l'évaluateur. Un recours systématique à ces ressources aurait pour effet d'alourdir inutilement les processus d'instruction alors qu'il est demandé aux agents de cibler et prioriser leurs champs d'investigation à partir d'une analyse des risques selon les dossiers.

[102] Par conséquent, afin d'homogénéiser les pratiques et de palier l'effet « évaluateur-dépendant », il apparait nécessaire d'objectiver les critères et/ou d'élaborer des arbres de décision formalisés, permettant de déterminer les cas et conditions dans lesquels des investigations complémentaires ou des regards croisés sont requis, recommandés ou facultatifs (expérience de l'évaluateur, nature de la difficulté rencontrée, nouveauté du médicament, population de patients concernée...).

2.1.1.2 Sécuriser en aval la validation du superviseur

[103] Pour un livrable donné, un contrôle interne au sein d'une direction produits doit permettre au superviseur de s'assurer que les vérifications et consultations requises ont effectivement eu lieu. A ce jour, ces étapes ne sont pas documentées et sont difficiles à retracer en l'absence de formalisation des ordres du jour et compte-rendu des différentes réunions et échanges qui ont pu se tenir durant tout le processus d'instruction. La propension des agents audités à se reposer sur le regard du (co)rapporteur, du Peer reviewer et des autres Etats destinataires au CHMP pour apprécier la qualité du travail d'évaluation de l'agence, conduit à une confusion entre maîtrise interne des risques et évaluation critique extérieure.

[104] Ainsi, si les traces du contrôle interne sont assez succinctes, ce serait en partie en raison des vertus intrinsèques de la procédure européenne, perçue comme autant de garde-fous contre les éventuelles carences du rapporteur principal, lequel ne manquerait pas d'être mis en difficulté par ses pairs européens s'il n'avait pas correctement réalisé son travail. L'obligation de qualité de résultat qui en résulterait induirait *de facto* l'obligation morale pour chacun d'accomplir toutes les diligences normales afin de déceler et prévenir tout risque de « carence dans la production de l'agence », pour reprendre la terminologie de l'ANSM. Cette conscience de la responsabilité professionnelle revient à opérer une forme de délégation du contrôle qualité de l'agence en faisant porter ce dernier sur l'appréciation que feront les autres Etats membres de son travail, ce qui ne saurait tenir lieu de dispositif de maîtrise interne des risques.

[105] L'agence devait donc disposer d'une procédure interne traçant les étapes clé ayant jalonné l'instruction des demandes d'AMM, en particulier les temps d'expertise scientifique collégiale interne. Cette procédure pourrait rendre impossible la validation d'un livrable tant que le superviseur qui la réalise (chef de pôle ou directeur produits) ne dispose pas de toutes les assurances que ces étapes ont eu lieu.

Recommandation n°2 : Instaurer une procédure de contrôle interne permettant de tracer le respect des étapes clé ayant jalonné l'instruction scientifique des demandes d'AMM, afin de conditionner la validation d'un livrable à l'assurance que toutes ces étapes ont eu lieu.

2.1.2 Fortement cadrée par les exigences européennes et des moyens contraints, l'agence cherche à construire un positionnement stratégique au sein du CHMP²

2.1.2.1 Les enjeux

[106] Le champ d'application obligatoire des AMM centralisées et le pouvoir décisionnaire de la Commission européenne opèrent un déplacement des centres décisionnels stratégiques en faveur de l'échelon communautaire. La capacité d'expertise et d'influence d'un Etat s'avère déterminante face à la collégialité européenne. Un consensus existe à l'agence autour de ce constat. Il ne s'agit pas seulement du transfert des lieux de décision et des stratégies d'influence et d'alliance qu'il conviendrait de savoir mener pour faire valoir son point de vue. Il s'agit aussi du déplacement des lieux et niveaux de confrontation de l'expertise scientifique. Cette confrontation est tout d'abord celle des commentaires respectifs des deux pays rapporteur et co-rapporteur, puis de leur position commune avec la relecture du *peer reviewer*, puis enfin avec les éventuels commentaires des autres pays, dits « destinataires », au sein du Comité des médicaments à usage humain (CHMP en anglais).

2.1.2.2 La stratégie européenne de l'agence

[107] L'agence a par conséquent adopté des axes stratégiques en vue d'une prise de rapporteurship au CHMP. Ces axes la conduisent à candidater comme Etat rapporteur ou co-rapporteur dans les spécialités qu'elle juge prioritaires et de pondérer ses actions sur les dossiers « destinataires ». Trois niveaux de priorité ont ainsi été retenus : Priorité systématique (rang I), priorité possible (rang II) et absence de priorité (rang III)³. Les cibles de volume d'activité dans les

² Committee for Medicinal Products for Human Use/ Comité des médicaments à usage humain

³ Les priorités retenues pour le rang I sont la cancérologie, l'hématologie, la neurologie, les maladies infectieuses (virologie) et les vaccins

trois catégories sont de 70 % pour les priorités systématiques, 20% pour les priorités possibles et 10 % pour les non-priorités.

[108] En pratique toutefois, les choix européens de l'ANSM sont aussi guidés par la disponibilité des équipes administratives et scientifiques au point que la gestion de la pénurie ont par le passé tenu le plus souvent lieu de stratégie. De fait, l'activité et la présence de l'agence au niveau européen ont été jusqu'à maintenant en décroissance. L'ANSM s'est vu attribuer 12.5% des dossiers 2017 en tant qu'Etat rapporteur ou co-rapporteur des procédures centralisées (vs 21.4% en 2010 et 10% en 2013). Sur 96 dossiers d'AMM en procédure centralisée en 2017, 12 ont été attribués à la France en tant que rapporteur ou co-rapporteur. Ce chiffre est en augmentation régulière depuis 2012 mais reste faible relativement au poids de la France dans l'Union européenne.

[109] Le nombre de dossiers pour lesquels la France était Etat de référence dans les procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle n'a quant à lui pas cessé de diminuer depuis 2012 (36 dossiers sur 316 en 2012, 2 dossiers en 2017), ce qui place l'ANSM au niveau des agences de Chypre et Malte.

[110] Cependant, le contexte du Brexit conduit l'agence à renforcer son potentiel d'influence à l'échelle européenne suite à la réattribution de l'instruction de dossiers d'AMM par l'EMA aux agences des Etats membres. En acceptant de traiter 23 dossiers centralisés en 2018 (soit 9 dossiers supplémentaires par rapport aux 14 initialement prévus), l'ANSM a obtenu l'autorisation de recruter 10 ETP en CDD hors plafond. La proportion devrait donc dépasser les 20% en 2018.

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

[111] L'observation des données disponibles sur le résultat des votes finaux émis sur l'ensemble des procédures d'AMM centralisée sur la période d'avril 2017 à mars 2018 (cf. Annexe 1 bis), montre que l'agence respecte globalement ses cibles sur les plans quantitatif et qualitatif. Son activité se reflète à travers l'existence de commentaires formalisés dans près de la moitié des cas et les votes du représentant français au CHMP sont, dans presque la totalité des cas, conformes à ceux adoptés par ce dernier. On constate en revanche l'absence de traçabilité de l'avis des directions produits dans les cas où la France est seulement destinataire et la part relativement conséquente de votes des représentants au CHMP ne s'appuyant sur aucun commentaire des directions expertes, ne serait-ce que pour acter leur accord ou leur absence d'opposition.

[112] Au regard de l'investissement requis pour la prise en charge d'un nombre substantiellement supérieur de demandes d'AMM centralisées, outre la pérennisation des ressources humaines et financières correspondantes, il conviendrait de fiabiliser et stabiliser l'organisation qui permettra de soutenir durablement l'effort d'instruction qualitative de ces dossiers. En particulier, il serait souhaitable que toutes les positions des directions produits soient formalisées avant la tenue du CHMP

Les priorités de rang II sont l'endocrinologie, la gynécologie, les traitements de l'obésité, la pneumologie, les maladies orphelines métaboliques

Toutes les autres thématiques sont de rang III soit, antalgiques, cardiologie, dermatologie, diabétologie, gastro-entérologie, néphrologie, ophtalmologie, ORL, psychiatrie, rhumatologie, stomatologie, etc.

2.1.3 Représentant une charge d'activité intense et constante, les demandes de modification d'AMM ont été mises sous contrôle

[113] Les modifications d'AMM (ou variations) sont classées réglementairement en trois catégories, selon qu'elles sont mineures ou majeures et susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Elles sont soumises, selon le cas, à un régime de notification ou d'autorisation préalable. Leur nombre et leur variété soumettent l'agence à un flux constant et volumineux. Ainsi, le flux des entrées et sorties a correspondu respectivement à 9 442 et 6987 variations en procédures nationale et européenne pour l'année 2017. Ce sujet a été l'objet d'une forte mobilisation pour résorber le stock de dossiers en souffrance découvert à l'occasion de la bascule en 2012. Le stock a été totalement résorbé en 2017 à la suite d'une opération spécifique⁴.

[114] Les travaux initiés en 2015 dans le cadre de l'un des projets classés ultra prioritaires par la direction générale ont permis de simplifier le traitement des demandes de variation en s'appuyant notamment sur :

- la notion de risque et d'enjeux sanitaires,
- un traitement adapté et différencié du cas simple au plus complexe,
- le renforcement du système d'assurance qualité (traçabilité, sécurisation des modes de traitement, harmonisation de la production collective, introduction de contrôles et audits, revue de processus).

[115] Un travail d'analyse des risques associés à chaque type de variation a conduit l'agence à catégoriser les variations en fonction de leur risque d'impact sanitaire faible, modéré ou majeur. Les variations sont désormais qualifiées en quatre catégories (très simples, simples, complexes et très complexes). Les modifications de catégories 1 et 2 sont désormais traitées en amont, dès leur réception, par la direction de la maîtrise des flux et des référentiels (DMFR). L'évaluation des demandes de catégories 3 et 4 est réalisée au sein des directions produits. Les procédures et modes opératoires ont été simplifiés. Les méthodes d'évaluation (outils & référentiels) ont été harmonisées par la DPAI. Un outil informatique de suivi et de pilotage de l'activité (Suivi transverse des dossiers STD), permet de maîtriser les flux d'entrées et de sortie et de veiller au respect des délais.

[116] Le traitement expérimental par la DMFR des demandes de modifications de catégories 1 et 2 en procédure nationale a conduit début 2016 à un contrôle par sondage de la qualité du traitement des dossiers réalisé au cours des six derniers mois. Il a conclu à la validation des catégories mises en place, à la nécessité d'optimiser le traitement à la DMFR et à la poursuite des contrôles pour une durée de 6 mois. Début 2017, un audit du processus « Modification d'AMM » par la MPCPI a permis de vérifier l'étendue et les conditions de son application tout en constatant quelques difficultés de mise en œuvre induites par les changements opérés (adéquation charges-ressources, adaptation des profils et besoins de formation dans certaines directions produits et à la DMFR).

[117] A ce jour, le processus des modifications d'AMM apparaît sous contrôle. Il est outillé et documenté par des procédures et modes opératoires produits ou en cours de production par la DPAI : référentiel réglementaire, « questions-réponses », tableau de catégorisation des variations recensant plus de 300 types de variations possible, procédure de traitement des demandes (« Prendre une

⁴ Pour mémoire, l'ANSM a découvert courant 2012 un stock de 13 800 dossiers non enregistrés dont 10 200 dossiers de variation d'AMM.

décision en matière de modification d'AMM »), guide d'instruction, fiches techniques décrivant, pour chaque catégorie de modification, les modalités d'instruction de la demande⁵.

[118] Du point de vue de la maîtrise du risque sanitaire, le transfert du traitement des modifications d'AMM des catégories 1 et 2 et des traductions à la DMFR est de nature à alléger la charge des évaluateurs des directions produits. Il devrait permettre à ces dernières de se recentrer sur l'évaluation scientifique des dossiers de demandes de modifications d'AMM des catégories 3 et 4, les plus complexes et à fort enjeu. Toutefois, des difficultés d'adéquation charges/ressources et de montée en compétence de certains profils ont été pointées par un audit interne, générant une mise en tension des organisations au sein des directions (respect des délais, multiplication des sollicitations, etc.) et des arbitrages (sous-traitance des évaluations, etc.) qui, si les ressources de l'agence devaient encore se réduire, se traduiraient à terme par une moindre capacité d'approfondissement de l'évaluation scientifique des dossiers qui le méritent. La question de la charge de travail des évaluateurs AMM et modifications d'AMM, non expertisée dans le cadre du présent audit, devrait être un point d'attention pour le prochain COP.

2.2 La gestion des ruptures et risques de rupture de stock des médicaments

[119] Les difficultés d'approvisionnement en médicaments se multiplient en France comme à l'étranger, sous l'effet de facteurs structurels :

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

[120] Dans un cadre renforcé et précisé à plusieurs reprises par le législateur depuis 10 ans, l'ANSM intervient dans la gestion des ruptures et risques de rupture de stock lorsque les médicaments concernés sont considérés comme indispensables, afin de sécuriser au mieux l'accès des patients aux médicaments ne disposant pas d'alternatives thérapeutiques sur le marché français.

[121] Cette intervention engagée sur la base des déclarations de ruptures transmises par les fabricants se situe en bout de chaîne du circuit pharmaceutique : elle ne peut donc peser qu'à la marge sur les facteurs structurels qui génèrent les pénuries et ne peut garantir en toutes circonstances la mise en œuvre de solutions alternatives satisfaisant l'ensemble des besoins identifiés.

[122] La mission d'audit parvient aux principaux constats suivants quant à la gestion de ces ruptures de stock.

⁵ Exemple : « Demande de modification d'AMM de Catégorie 1 et 2 - Procédures Européennes-FR CMS

2.2.1 L'ANSM est parvenue à gérer la progression, forte mais à relativiser, du nombre de déclarations de ruptures de stock.

[123] Avec 541 déclarations reçues en 2017, le nombre de signalements a plus que décuplé en 10 ans mais avec une progression non linéaire, marquée par deux pics suivant les réformes de 2012 et 2016 qui ont pu inciter les industriels à davantage déclarer voire sur déclarer. Cette progression des déclarations est en partie dé-corrélée de l'évolution de la charge de travail du service Défaut qualité et ruptures de stocks (DQRS) qui, au sein de la direction de la surveillance, réceptionne et traite ces signalements.

[124] Les 5,5 ETP affectés à ces tâches (encadrement compris) clôturent actuellement les 2/3 des déclarations reçues dès lors que celles-ci portent sur des médicaments non indispensables, disposant d'alternatives ou en rupture de courte durée. Leur activité de gestion se concentre sur le 1/3 des déclarations concernant des médicaments indispensables et sans alternatives disponibles, pour lesquels des solutions correctives ou palliatives doivent être mises en place avec le concours des fabricants.

[125] Ces solutions sont généralement relativement simples et à la main de la DQRS : gestion et suivi des stocks avec constitution d'un stock de sécurité, contingentement quantitatif de la distribution avec réduction des dotations aux grossistes-répartiteurs, report vers des spécialités concurrentes avec demande aux autres titulaires d'AMM d'augmenter leur production, mise à disposition en ville des spécialités réservées aux établissements de santé et inversement. Mais dans un nombre plus réduit de cas, soit une vingtaine de dossiers en 2016, les solutions sont plus complexes et doivent s'apprécier au regard des bénéfices/risques qu'elles apportent : contingentement qualitatif restreignant la prescription à certains spécialistes ou pour certains profils patients, flexibilité réglementaire passant par une accélération de la variation d'AMM ou l'augmentation de la durée de péremption, décision d'importer un médicament disponible à l'étranger qui ne dispose pas d'une AMM en France mais qui doit être conforme aux exigences nationales.

[126] Les apports issus de la loi de 2016 sur la modernisation du système de santé devraient affecter favorablement la gestion des ruptures de stock par l'ANSM : le recentrage de cette gestion sur les seuls médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) et les seules ruptures affectant le circuit de fabrication (et non plus de distribution) devrait peser sur le volume de signalements ; surtout, l'élaboration par les industriels, lorsque l'analyse des risques le justifie, de plans de gestion des pénuries pour les MITM qu'ils fabriquent devrait accélérer et faciliter la définition par l'ANSM des mesures alternatives ou palliatives à mettre en place.

[127] La gestion des ruptures de stock à l'ANSM apparaît moins comme un problème quantitatif, avec en 2016 un ratio théorique par an et par ETP de 25 déclarations à traiter en solutions alternatives ou palliatives (dites « *en clôture 3* »). Il est davantage qualitatif avec le risque de difficultés grandissantes voire d'impossibilité à trouver des solutions : ainsi lorsque la production d'une usine prédominante dans l'approvisionnement mondial en substance active pour antibiotiques est arrêtée, l'impact concerne tous les pays et tous les produits de la classe thérapeutique, sans alternative.

2.2.2 La gestion des ruptures de stock doit être davantage formalisée et outillée pour contribuer de façon active à la réduction des risques

[128] La DQRS a élaboré en 2014 un formulaire de déclaration et une procédure de traitement des ruptures de stocks, qui doivent être actualisés pour prendre en compte les évolutions du cadre législatif et réglementaire. Au-delà, la procédure de traitement devrait également être enrichie pour :

- formaliser la détection des situations à risques élevés sur la base d'une analyse de risques structurée applicable aux signalements entrants ;
- guider l'appréciation par les évaluateurs du caractère indispensable ou non de la spécialité, en raison des conséquences sanitaires potentielles de cette appréciation comme de son impact sur la charge de travail du service ;
- encadrer et prioriser les différentes solutions palliatives mobilisables par les évaluateurs, à commencer par les plus complexes d'entre elles, à l'exemple de la procédure rédigée en 2017 pour l'importation de médicaments destinés à des marchés étrangers.

[129] Cet effort de formalisation doit également permettre de renforcer la traçabilité et le contrôle interne au sein du service. Pour rompre avec une supervision informelle et mieux tracer les décisions prises, il pourrait être envisagé de formaliser les décisions de clôture des dossiers au moyen d'une brève fiche récapitulative visée par le chef de pôle et motivant la décision prise.

[130] S'agissant des outils du service, les données de suivi des dossiers sont passées sous base Access en avril 2018. Ce nouvel outil devrait permettre de remédier aux défauts de fiabilité comme aux lacunes constatées dans un suivi effectué jusqu'alors sur simple tableur. Permettant une gestion dématérialisée et accroissant la traçabilité, cette base de données devrait également outiller le suivi des différents délais concernant les obligations pesant sur les industriels ainsi que les diligences de l'ANSM. Elle devrait enfin soutenir le travail d'analyse de son activité que le service devrait développer.

[131] Ce travail d'analyse apparaît nécessaire à plusieurs titres. Il permet la définition d'objectifs de performance internes au service afin d'optimiser les moyens alloués sur la base d'une formalisation, rationalisation et priorisation des tâches. Il doit également contribuer à renforcer l'efficacité dans la communication externe de l'ANSM, qui ne peut se fonder sur la seule évolution du nombre de déclarations de ruptures de stocks : faute de données d'interprétation, cet indicateur trop fruste conduit le grand public et les médias à surestimer l'impact sanitaire de ces ruptures.

[132] Enfin, ce travail d'analyse doit permettre au service d'identifier les zones de risques affectant l'approvisionnement en médicament. Le système d'information doit mieux tracer les retards voire défauts de déclaration des industriels qui, par des effets en cascades sur les autres fabricants, peuvent aggraver les situations de pénuries à gérer par l'ANSM. Cette identification est un préalable à la mise en œuvre d'amendes financières sanctionnant les écarts les plus graves aux obligations déclaratives. Au-delà, les nouveaux outils prévus par la loi de modernisation de 2016 devraient permettre, en lien avec les autres services de l'ANSM, d'identifier les situations à risques pour challenger les industriels :

- croisement de la liste des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur avec les parts de marché (risques de concentration), avec les évolutions tarifaires (risques de retrait), avec l'accompagnement ou non de plans de gestion de la pénurie (risques reconnus) ;
- analyse thématique de ces plans (notamment par classes thérapeutiques sensibles) pour apprécier leur exhaustivité, leur contenu et la qualité de leurs propositions palliant la survenue de ruptures.

[133] Positionnée en amont du circuit pharmaceutique, l'ANSM a des marges d'action limitées pour prévenir les situations de pénurie de médicaments. Cette position ne lui interdit cependant pas de faire évoluer activement, pour être moins cantonnée à un mode réactif et contribuer davantage à réduire les risques.

[134] A titre indicatif, les analyses de risques de l'ANSM pourraient utilement contribuer à l'aménagement de la massification des marchés publics hospitaliers, afin de limiter la formation de quasi-monopoles dont le retrait du marché français est difficile à gérer. Elles pourraient également promouvoir la concurrence sur des secteurs trop concentrés, avec la venue sur le marché français de laboratoires produisant pour les marchés étrangers (introduction de nouvelles AMM).

Recommandation n°3 : Formaliser et outiller davantage la gestion des ruptures de stock de médicaments et mettre à profit les moyens ainsi dégagés pour mieux prévenir ces risques de rupture

[135] Par ailleurs, s'agissant des difficultés d'approvisionnement en dispositifs médicaux qui sont gérées directement par les deux directions produits, direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques (DMDPT) et direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS), il conviendrait de procéder à une analyse approfondie des risques de rupture de stocks pour décider de l'opportunité de créer une liste de DM sensibles à surveiller.

2.3 Le contrôle des déclarations publiques d'intérêts (DPI)

[136] Afin de contrebalancer le poids des liens d'intérêts des experts travaillant pour les agences sanitaires, les règles de prévention des conflits d'intérêts ont été renforcées par la loi du 29 décembre 2011.

[137] Cette loi exige la transparence des liens d'intérêts des membres des commissions et des agents des organismes sanitaires : elle impose la souscription, l'actualisation et la publicité des liens d'intérêts à tous les membres des instances collégiales, des commissions, des groupes de travail et des conseils des autorités et organismes sanitaires ; elle enjoint les agents des autorités et organismes du champ de la loi, dont les missions ou la nature des fonctions le justifient, d'établir la même déclaration lors de leur prise de fonctions. Une base de données publique et unique « transparence-santé », gérée par le ministère chargé de la santé, assure depuis juin 2014 la transparence des avantages en espèce ou en nature consentis par les entreprises aux professionnels de santé.

[138] Succédant à la cellule de veille déontologique créée en 1997, le service de déontologie de l'expertise est chargé depuis 2012 de veiller à l'effectivité des règles de déontologie au sein de l'ANSM. Au-delà de son rôle de conseil et d'appui dans la prévention et la gestion des situations potentielles de conflit d'intérêts, ce service de trois agents assure une mission de contrôle et d'audit :

- contrôles du contenu des déclarations d'intérêts, tant du personnel de l'agence que des experts externes, en termes de conformité réglementaire et de cohérence au regard des informations publiques disponibles ;
- audit des procédures mises en place au sein de l'agence pour vérifier le respect sur dossiers des règles déontologiques en matière d'expertise interne et externe.

[139] La mission d'audit parvient aux principaux constats suivants quant au contrôle des DPI par l'ANSM.

2.3.1 Le contrôle des DPI est très dense, obtient des résultats satisfaisants mais révèle la persistance de quelques anomalies

[140] Depuis la fin 2013, les opérations périodiques de contrôles de l'existence de DPI à jour se sont enchaînées et intensifiées, les agents de l'ANSM ainsi que chaque type d'instances faisant l'objet d'une à deux vagues de contrôle chaque année. A ces opérations, s'ajoute l'activité d'analyses des DPI effectuées à l'occasion des avis rendus par le service déontologie sur des situations individuelles concernant l'expertise externe (nomination d'experts ponctuels ou de membres d'instances collégiales) et l'expertise interne (recrutement, cumul d'activité, départ d'agents vers le privé) .

[141] Au regard d'un potentiel de quelque 600 DPI des agents et experts internes et 500 DPI des experts externes et membres des instances, le total des DPI contrôlées ou analysées s'élève à 3 833 en 2016 et à 3 791 en 2017 (dont 1 448 pour l'expertise externe et 2 343 pour le personnel ANSM).

[142] En termes de résultats de contrôle, l'indicateur n°18 du COP 2015-2018 (pourcentage de DPI des membres des instances, des experts externes et des personnels de l'agence à jour et publiés sur le site internet de l'ANSM), fait ressortir en octobre 2017, un taux de 96 % pour les experts externes ponctuels ou membres d'instance et de 97 % pour les agents ANSM soumis à la publication de leur DPI (contre respectivement 94 % et 96 % en juillet 2016).

[143] Même s'il n'atteint pas la cible de 100 % prévue au COP, cet indicateur apparaît très satisfaisant. Toutefois, il ne retrace que les anomalies de publication ou d'actualisation des DPI, à l'exclusion des contrôles de cohérence et de complétude sur le contenu de ces DPI. Par ailleurs, il intervient après réalisation des régularisations consécutives aux opérations de contrôle.

[144] Les résultats des trois opérations de contrôles menées entre la mi-2016 et la mi-2017 font ressortir la persistance d'anomalies de publication ou actualisation : le taux d'anomalies est compris entre 4% et 13 % pour les experts externes et les instances et entre 6 % et 20 % pour les personnels ANSM. Les anomalies de complétude ou cohérence des DPI sont moins importantes, mais potentiellement plus ennuyeuses, variant de 4 % à 8 % pour les experts externes et les instances.

[145] Les anomalies sont pour la plupart rapidement régularisées. Des difficultés peuvent subsister pour les membres d'instances qui se réunissent peu voire pas ou interviennent de façon récurrente pour certains membres du conseil d'administration, à commencer par les représentants de l'Etat. Un blocage du badge d'accès aux locaux de l'ANSM devrait pouvoir être programmé en cas de DPI non actualisée ou de DPI non cohérente avec la base Transparence-Santé. Au-delà, les quelques anomalies persistantes devraient pouvoir donner lieu à sanction : pour la première fois, la situation d'un expert au regard du délit de déclaration d'intérêts mensongère a été signalée au procureur de la République en septembre 2017 ; en revanche, aucune mesure disciplinaire n'a encore été prise à l'encontre de rares agents dont l'activité réalisée pendant plusieurs mois, voire années, sans DPI actualisée relève de la faute professionnelle.

2.3.2 Le renforcement de la portée des DPI passe par un développement des audits portant sur l'identification et la gestion des liens d'intérêts dans les directions

[146] La persistance d'un niveau non négligeable d'anomalies rend nécessaire le maintien d'une opération annuelle de vérification exhaustive de l'existence, de l'actualisation et de la cohérence des DPI des personnels et des experts externes. Au-delà, des contrôles plus ponctuels pourraient être ciblés sur des zones de risques identifiés par le service déontologie qu'il s'agisse d'instances ou de directions trop fréquemment en écart aux règles déontologiques.

[147] Des moyens pourraient ainsi être redéployés pour développer les audits dont le service déontologie est en charge depuis 2012. Ce travail d'audit est indispensable dans la mesure où l'ANSM a légitimement choisi de faire de la déontologie l'affaire de tous et non pas l'affaire d'un service spécialisé.

[148] Avec ses trois agents, le service déontologie intervient en amont au niveau des nominations et recrutements, contrôle l'actualisation et la cohérence des DPI qui sont l'instrument de base pour l'analyse des liens d'intérêts, apporte formation, méthode, appui et conseil aux agents chargés de prévenir et gérer les conflits d'intérêts. Mais ce sont les directions de l'ANSM qui sont responsables de la mise en œuvre effective des règles déontologiques dans leur gestion quotidienne :

- ainsi ces directions sont chargées, chacune pour les sujets qui les concernent, du secrétariat des instances, ce qui passe par la vérification de l'existence de DPI actualisées puis l'analyse de ces DPI au regard des dossiers à examiner en séance, pour prévenir d'éventuels conflits d'intérêts ;
- de même, dans les directions produits, c'est à l'évaluateur demandeur d'une expertise ponctuelle externe d'apprécier si les liens d'intérêts figurant sur la DPI de cet expert peuvent ou non générer un conflit d'intérêts sur le dossier qu'il souhaite faire expertiser.

[149] Or, les audits réalisés par le service déontologie sont encore trop peu nombreux. En cinq ans, une dizaine d'audits portant sur un processus décisionnel ont permis l'analyse d'un voire deux dossiers pour vérifier le respect des règles déontologiques aux étapes clés du processus d'instruction et de décision : existence d'une déclaration publique d'intérêts actualisée et datant de moins d'un an, mesures prises pour prévenir et gérer les situations de conflits d'intérêts et leur traçabilité dans le dossier, transparence de ces mesures dans le compte-rendu des instances consultatives éventuellement sollicitées.

[150] Par ailleurs, seulement deux audits de fonctionnement d'instances ont été réalisés, ne concernant à ce jour que les multiples groupes de travail que constitue l'ANSM, généralement pour une durée de 3 ans : existence de DPI actualisées pour les participants aux réunions (membres de l'instance mais également agents de l'ANSM présents en séance) ; formalisation de l'analyse préalable des liens d'intérêts et traçabilité de la gestion de ces liens d'intérêt dans les comptes rendus de séances ; transparence de l'expertise menée au sein des groupes de travail avec publication des comptes rendus de séance dans les 4 mois.

[151] Ces audits n'ont pas relevé d'écarts majeurs aux règles déontologiques susceptibles d'entacher d'illégalité les décisions prises par l'agence. Ils ont toutefois relevé à différentes reprises, plusieurs insuffisances ou lacunes importantes avec une méconnaissance ponctuelle de règles ou de procédures. Même s'ils témoignent aussi d'une amélioration progressive en la matière, ces différents audits font ressortir le niveau encore insuffisant d'attention attachée par la plupart des directions au respect des règles et à la traçabilité des procédures assurant la prévention et la gestion des conflits d'intérêts.

[152] La « décentralisation » des problématiques déontologiques retenue par l'ANSM suppose non seulement un effort de sensibilisation et de responsabilisation des directions quant à leurs obligations de mise en œuvre des règles déontologiques mais également un niveau de contrôle permettant à la direction générale de s'assurer de l'effectivité de ces mêmes règles.

[153] Le développement des audits de fonctionnement d'instances devrait permettre de renforcer le respect des règles et la traçabilité des procédures au niveau des instances consultatives. Cette action devrait être complétée au niveau des expertises ponctuelles menées dans les directions produits, qui constituent une zone de risque importante, insuffisamment couverte par les quelques

audits de processus. Il s'agirait ainsi de vérifier si le contrôle interne est suffisant dans les directions, en précisant qui s'assure et selon quelles modalités et traçabilité que les règles déontologiques ont été respectées non seulement par les secrétariats d'instances mais également par les évaluateurs recourant à des experts externes.

Recommandation n°4 : Redéployer une partie de l'effort actuel de contrôle des DPI sur des audits de processus et de fonctionnement d'instances afin d'apprécier l'effectivité de l'analyse des liens d'intérêts qui incombe aux directions de l'ANSM.

2.4 La transparence des travaux de l'ANSM

[154] Depuis la loi du 29 décembre 2011, l'ANSM, comme les autres agences nationales, est soumise à une obligation d'enregistrement des débats ainsi que de publicité des ordres du jour (ODJ) et des compte rendus (CR) des séances des commissions, conseils et instances collégiales conduisant à l'adoption d'un avis sur une question de santé publique ou de sécurité sanitaire recueilli, à titre obligatoire ou facultatif, préalablement à une décision administrative.

[155] A l'ANSM, sont ainsi concernés les 3 grandes commissions (évaluation initiale du rapport bénéfice/risque; suivi de ce rapport bénéfice/risque; stupéfiants et psychotropes), les 4 comités techniques de coordination des réseaux de vigilance ainsi que, pour 2018, les 10 comités scientifiques spécialisés temporaires et les 23 groupes de travail.

2.4.1 L'absence de pilotage centralisé affecte la qualité de la transparence des travaux

[156] L'ANSM atteint globalement un bon niveau de transparence de ses travaux, sur la base d'instructions précisées dans le cadre des règlements intérieurs des différentes instances mais sans outillage ni pilotage suffisant.

[157] Les attributions de la Direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR), désignée pilote du processus « Garantir la transparence » sont en fait très limitées quant au dispositif de transparence de l'agence. Elle n'a ni visibilité globale, ni compétences sur la gestion, le suivi et l'homogénéité des pratiques de transparence des secrétariats d'instances qui dépendent des autres directions de l'agence. Le dispositif de transparence repose ainsi largement sur de l'autorégulation, de l'autodiscipline par les directions.

[158] Des progrès restent nécessaires au vu des lacunes sur le nombre de compte rendus non encore en ligne (10 % selon le constat de la mission), des dépassements des délais fixés pour la mise en ligne de ces comptes rendus (avec des retards moyens de 11 à 65 jours selon le type d'instances) et des pratiques hétérogènes entre directions quant au contenu et au niveau de détail des compte rendus.

[159] La mise en place d'un véritable pilote garant de la transparence à l'ANSM permettrait de pallier l'éclatement du processus entre la quasi-totalité des directions de l'agence, sans procédure commune. Cette centralisation permettrait de mettre en place des outils partagés pour suivre les mises en ligne des ODJ et CR avec alerte sur les délais. Elle devrait également homogénéiser les pratiques par une formalisation accrue (rappel déclaration publique d'intérêt en séance, niveau de détail des CR, encadrement motifs de report de mises en ligne) et ainsi réduire les délais de publication.

Recommandation n°5 : Désigner un pilote garant de la transparence à l'ANSM outillant le suivi du respect des exigences de transparence et favorisant l'harmonisation des pratiques des directions

2.4.2 Les réflexions doivent être approfondies pour faire évoluer le dispositif de transparence

[160] Le respect des exigences de transparence se fait au prix d'une dépense importante en termes de temps pour les équipes assurant le secrétariat des instances (11,3 ETP) ainsi que d'une dépense financière non négligeable en termes de sous-traitance des enregistrements et de retranscription des débats (115 K€), pour un intérêt relatif des usagers du système de santé (898 visionnages de vidéos en un an, soit un coût de 82€ par visionnage).

[161] A court terme, l'agence pourrait, comme cela l'a été proposé par la DAJR, réfléchir à un système favorisant les auditions publiques sur les sujets médiatiques et simplifiant le contenu et les modalités de diffusion des autres CR dont l'intégralité resterait à disposition à la demande.

[162] A plus long terme, il conviendrait de mener une réflexion plus globale sur la place et les exigences de moyen du processus de transparence, six ans après la parution de la loi du 29 décembre 2011. Cette réflexion devrait associer les agents de l'ANSM, les usagers de santé et les représentants de l'industrie. Cette réflexion devra prendre en compte les coûts financiers et humains pour l'agence, l'intérêt du système actuel pour les usagers, et les contraintes liées aux secrets commerciaux et industriels qui alourdissent le processus de transparence.

2.5 La détection et consolidation des signaux issus du mésusage

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

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

[165] La mission d'audit parvient aux principaux constats suivants quant à l'exercice de cette vigilance.

2.5.1 L'ANSM assure le traitement des signalements de mésusage de médicaments

2.5.1.1 Le traitement du mésusage est intégré dans la gestion globale du signal.

[166] Il n'existe pas à la direction de la surveillance de procédure dédiée à la détection et au traitement des situations de prescription « hors AMM ». Le mésusage est traité dans le cadre global

de la pharmacovigilance, au sein d'une procédure « *Gestion du signal potentiel médicament*⁶ », au même titre que la réception d'un cas marquant, d'une erreur marquante, d'une source issue de la veille bibliographique ou de directions telles que la direction de l'inspection, la direction de la stratégie européenne ou une direction produit. Ceci ne permet pas de mesurer avec précision le volume de l'activité consacrée spécifiquement au mésusage. Il peut être qualifié de réduit au vu du petit nombre de rapports produits par les évaluateurs (de l'ordre de 3 à 4 rapports annuellement) par rapport aux signalements opérés.

[167] Concrètement, le signalement d'un cas de mésusage est traité par le « *pôle gestion du signal* » selon les critères et la grille d'analyse habituelle de la direction de la surveillance. Ce pôle informe ensuite le pôle évaluation ou les directions produits concernées.

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

2.5.1.2 L'obligation de signalement des exploitants est outillée.

[169] Les exploitants doivent contribuer au bon usage des médicaments qu'ils commercialisent en veillant à ce qu'ils soient prescrits conformément à leur autorisation ou RTU, en prenant toutes les mesures d'information vis-à-vis des prescripteurs et en informant l'ANSM lorsqu'ils constatent des prescriptions non conformes⁷ au bon usage de leurs spécialités. A cet effet, l'ANSM a produit en décembre 2017 un guide destiné aux industriels afin que les signalements « *d'usages médicamenteux non conformes intentionnels et dans un but médical, constatés sur le territoire national* », soient documentés.

[170] Toutefois, selon l'agence, sur une centaine de signalements annuels en provenance des exploitants, environ 40% sont en réalité sollicités par l'ANSM après repérage d'un évènement indésirable en provenance d'autres sources (cas marquants, CRPV, erreurs médicamenteuses, évaluation des PSUR dans les directions produits, etc.), ce qui laisse supposer une sous-déclaration potentiellement importante des effets indésirables.

2.5.1.3 Le recours aux recommandations temporaires d'utilisation est limité.

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

- Les recommandations temporaires d'utilisation (RTU), pour les médicaments qui pourraient faire l'objet, dans des conditions sécurisées, d'une utilisation au-delà des indications de l'AMM dont ils disposent déjà ;

⁶ Procédure SURV_VIG_SOP06V01 applicable depuis le 29 mars 2018

⁷ Au sens de la loi du 29 décembre 2011, prescription non conforme = non conforme aux indications thérapeutiques ou aux conditions d'utilisation du produit telles que mentionnées dans l'AMM

- Les autorisations temporaires d'utilisation nominative (ATUn, délivrées pour un patient nommément désigné) et de cohorte (ATUc, délivrées pour un groupe de patients), permettant l'accès à des médicaments innovants, ne bénéficiant pas encore d'AMM, et pour des indications pour lesquelles aucune alternative thérapeutique n'est disponible.

[172] Une RTU est établie en vue d'encadrer et de sécuriser une pratique de prescription hors AMM susceptible d'exposer les patients à des risques, en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU dans l'indication considérée. L'ANSM, au 1^{er} janvier 2018, a octroyé 15 RTU, concernant un nombre limité de patients et 6 projets de RTU sont actuellement en cours d'instruction. Rapportés au nombre de signalements et de situation reconnues recevables, ces nombres apparaissent limités si l'on considère que le volume potentiel supposé et régulièrement invoqué de la prescription hors AMM en France est mal connu et sous-estimé. A l'inverse, ils apparaissent raisonnables si l'on retient que la prescription hors AMM doit rester l'exception et que l'instruction d'une recommandation, qui doit obéir à une procédure rigoureuse au regard des enjeux sanitaires, n'a pas vocation à contourner et se substituer à la procédure d'AMM.

[173] En réalité, aucune indication précise ne permet d'affirmer si le nombre de RTU produites par l'ANSM est à ce jour satisfaisant, suffisant ou au contraire largement insuffisant au regard des situations avérées ou supposées de prescriptions « hors AMM ». Plus généralement, se pose la question plus vaste de l'appréciation mal connue du volume réel de ces prescriptions, de leur encadrement et de leur surveillance, en particulier lorsqu'elles ne sont pas couvertes par une RTU et n'ont pas vocation à l'être.

2.5.1.4 La communication à l'égard des prescripteurs existe et son impact est évalué.

[174] Il n'existe pas de disposition juridique contraignante vis-à-vis des titulaires/exploitants de l'AMM d'un médicament faisant l'objet d'un usage détourné. L'agence, en revanche, peut s'adresser aux prescripteurs en émettant des messages à l'attention des professionnels⁸.

[175] Un travail d'évaluation de l'impact de ses mesures et communications a été réalisé par l'ANSM en 2017. Il met en évidence l'existence d'un effet variable sur les ventes selon les cas. L'étude a porté sur les recommandations et mesures prises au cours des années 2013 à 2015. Elle concernait les lettres adressées aux professionnels de santé ainsi que les points d'information publiés par l'agence dont l'objet était de modifier les conditions de prescription ou de restreindre l'utilisation des médicaments visés. L'impact a été mesuré à partir de l'évolution des ventes des spécialités ou substances concernées en France (exprimée en nombre de boîtes) sur la période 2010/ 2016 de manière à pouvoir évaluer si la mesure ou recommandation a entraîné un retournement de tendance ou une inflexion significative du taux de croissance.

[176] Parmi les 48 médicaments ou substances actives traitées, un impact a été relevé pour 26 d'entre eux, gradué de « faible » à « très important »⁹, soit 54%. Mais pour les 22 autres spécialités, il n'y a pas eu d'impact (les ventes ont continué à progresser ou sont restées stables) ou bien cet impact

⁸ En 2017, la liste des informations de sécurité publiées par l'agence, disponibles sur son site, s'établit comme suit : 44 lettres aux professionnels de santé, 113 informations ruptures de stocks, 870 informations de retraits de lots et de produits, 89 points d'information, 25 communiqués de presse, soit un total de 1141 messages d'alerte.

⁹ « faible » lorsque la baisse observée a été inférieure à 5% par an, « modéré » lorsque cette baisse était comprise entre 5 % et 10 % par an, « significatif » entre 10% et 20% par an « important » entre 20% et 30% par an, et « très important » au-dessus de 30% par an.

s'est avéré très difficile à établir. Pour 12 médicaments, les mesures ont eu un impact important ou très important, soit 25%.

2.5.2 Ce traitement des signalements ne peut tenir lieu de détection proactive des prescriptions « hors AMM »

2.5.2.1 Le mésusage reste géré de manière majoritairement réactive.

[177] Bien que l'agence ait financé deux études en 2013 et 2016, l'une relative aux données de remboursement et à la surveillance du mésusage des médicaments, l'autre sur le mésusage des médicaments psychoactifs par les adolescents français, le dispositif de traitement des signalements de mésusage repose avant tout sur la déclaration spontanée et préalable d'effets indésirables par les professionnels de santé et les patients. Il s'ensuit que seul ce qui est explicitement signalé peut être détecté, ce qui place invariablement l'agence en position de réagir mais pas d'anticiper. D'autre part, la subordination de la détection des effets indésirables à leur déclaration, occulte une sous-déclaration reconnue¹⁰ qui peut en corolaire augmenter les délais nécessaires à la détection des signaux.

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

[179] En l'absence de politique et de méthode de détection proactive permettant de voir émerger précocement les prescriptions « hors AMM », mais aussi de ressources dédiées à la problématique, l'agence apparaît plus en réaction qu'en prévention.

2.5.2.2 Les échanges avec les autres acteurs intéressés à la prescription sont encore limités.

[180] Dans le cadre de la pharmacovigilance, les signaux d'usages médicamenteux non conformes aux termes de l'autorisation ou d'une RTU dont dispose l'agence émanent notamment de ses échanges avec ses partenaires institutionnels. L'Assurance maladie, compte tenu de ses bases de données, apparaît comme un acteur essentiel. Un groupe de travail « hors AMM » s'est constitué en novembre 2017 comprenant des agents de la CNAM et de l'ANSM. Un comité de pilotage CNAM-ANSM, avec les DG, se réunit en outre 4 fois par an. Un projet de convention ANSM-CNAM, de nature à formaliser l'ensemble de ces relations a été annoncé lors de l'audit mais n'est pas conclu à ce jour. Les relations semblent donc en passe de se structurer mais n'ont pas donné lieu à ce jour à un programme de travail formalisé assorti d'objectifs opérationnels.

[181] De même, la prescription hors AMM d'une spécialité peut être signalée à l'ANSM par la Haute autorité de santé (HAS). Une convention de collaboration 2017-2020 existe, dont l'article 3-1-2 est explicitement consacré à l'élaboration des RTU et aux signalements de mésusage. Les deux acteurs s'engagent sur la communication réciproque d'information.

¹⁰ Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. JAMA 2002;288(13):1588.

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

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

[183] Les causes du mésusage et leurs sources de signalement sont multiples, ce qui explique leur traitement intégré dans un dispositif global de gestion du signal, aux côtés des autres signalements de pharmacovigilance. Les mésusages sont par exemple régulièrement révélés de manière fortuite à l'occasion d'une rupture de stock. Mais ils peuvent l'être aussi par le recueil systématique des pratiques en vie réelle et la détection de consommations atypiques quantitativement ou qualitativement. Plus récemment, une réflexion est en cours au sein de l'agence sur la détection du mésusage à partir de l'observation des réseaux sociaux.

[184] De l'avis de tous, on peut raisonnablement faire l'hypothèse que le nombre des cas repérés serait sensiblement plus important si, au lieu d'être colligés et traités au fil de l'eau, ils étaient recherchés de manière active et systématique, dans le cadre d'une politique visible et de ressources dédiées.

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

2.5.3 L'ANSM peut s'inscrire dans une stratégie concertée de prévention du mésusage

[186] Le principal outil d'intervention de l'ANSM en matière de prescription hors AMM est la RTU. Sa portée est limitée et son usage circonscrit à un nombre de situations ne recouvrant que partiellement le périmètre de la prescription inappropriée de médicaments.

[187] Alors que la prévention de cette dernière était un des objectifs majeurs des dispositions réglementaires et organisationnelles ayant fait suite au Médiateur, le sujet apparaît encore aujourd'hui appréhendé de manière dispersée par l'ensemble des acteurs intéressés à un titre ou à un autre aux effets de l'utilisation « hors AMM ». Le fait qu'aucune donnée récente ne permette d'apprécier l'ampleur de la prescription « hors AMM » est en soi une indication : « *Par une carence surprenante au vu de l'enjeu, aucune étude ou programme n'a depuis plus de 20 ans permis d'estimer la proportion ou le nombre des prescriptions non conformes et l'ampleur de leurs conséquences néfastes, tant au plan clinique, sanitaire et économique* »¹¹.

[188] Le dispositif de détection des mésusages ne permet pas encore de garantir la détection précoce de dérives prévisibles et d'éviter l'émergence erratique de crises, rendues toujours possibles

¹¹ Bégau B et Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France. 2013. Ministère des affaires sociales et de la santé. Editeur : Ministère des affaires sociales et de la santé. Septembre 2013 57 pages

par le fort ancrage des pratiques de prescription hors AMM et comportements de surconsommation nationaux.

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

[190] L'ANSM est un des contributeurs de ce dispositif. Sa participation et son engagement explicites, à hauteur de son champ de compétences, dans une politique pluri acteurs volontariste pourraient être inscrits dans les orientations stratégiques de son futur contrat d'objectifs et de performances, en prolongement des axes de la Stratégie nationale de santé 2018-2022 (Améliorer la pertinence des prescriptions et Promouvoir le bon usage des médicaments).

[191] Les progrès en la matière dépendent toutefois de la capacité de la DGS à engager les trois principaux acteurs concernés sur la définition d'un plan d'action structuré de prévention du mésusage. Ceci pourrait se faire dans le cadre de la nouvelle Stratégie nationale de santé et décliné dans les contrats d'objectifs HAS et ANSM et le programme de travail de la HAS.

2.6 Le dispositif de pharmacovigilance

2.6.1 Les transformations successives de l'organisation conduisent à une maîtrise des risques encore imparfaite de la pharmacovigilance

[192] Le début des années 2010 a constitué une période charnière pour la pharmacovigilance française qui a dû se réformer en raison des critiques majeures portées dans l'affaire du Médiateur mais aussi en raison d'évolutions significatives du droit européen de la pharmacovigilance en 2010-2012 dont l'essentiel de la législation et réglementation française procède depuis 1975.

[193] Si le réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) n'a été qu'indirectement impacté, ces évolutions ont dû s'implanter dans une agence en pleine réorganisation que la majorité de son encadrement antérieur avait quitté. Le modèle d'organisation matricielle a conduit à répartir les ressources actuelles de pharmacovigilance entre les directions produits (55%) et métier (45%). Les effectifs attribués ont crû sans qu'il soit possible aujourd'hui d'établir ce qui relève d'un renforcement net ou d'un accompagnement de l'accroissement des missions induites par les évolutions européennes. En 2017, avec près de 65 ETP affectés à la pharmacovigilance, son coût complet est estimé à 18,89 M€ et constituerait le premier poste de dépenses par activités de l'agence. La pharmacovigilance est par ailleurs génératrice de recettes liées à son activité pour l'agence européenne du médicament (EMA), qui étaient de 1,57 M€ en 2016 (second poste des recettes affectées de l'agence soit 18,7%).

[194] Plusieurs évaluations et audits tant externes qu'internes ont été réalisés sur tout ou parties du dispositif de pharmacovigilance depuis 2011 :

- La réorganisation matricielle de 2012 a fait l'objet d'un audit organisationnel de l'IGAS en 2014 dont le plan d'action a été suivi jusqu'en mars 2017. L'audit avait souligné la difficulté de la direction de la surveillance à assurer son rôle d'animateur et de pilote de la pharmacovigilance.

- Mais l'impulsion principale est venue de la réalisation d'audits centrés sur la pharmacovigilance qui reposent depuis 2012 sur l'exigence européenne de transmission de rapports biennaux de chaque autorité nationale sur son dispositif. L'agence a sollicité en 2013, 2015 et 2017 un cabinet externe pour l'aider à construire le diagnostic et sécuriser les points critiques observés tant à l'agence que dans le réseau des CRPV. En 2017, c'est le service d'audit interne de la MPCPI qui a réalisé l'audit sur le périmètre de l'agence.

[195] Ces différents audits ont eu plusieurs effets significatifs.

[196] La pharmacovigilance a constitué un des sujets prioritaires du Contrat d'objectifs et de performance 2015-2018 et un projet prioritaire « Optimisation du processus de pharmacovigilance » a été mis en place en 2015. La direction de la surveillance s'est réorganisée en 2017 afin de mieux traiter et catégoriser les signaux de vigilance (analyse de risques tous signaux et sources confondues), de piloter les processus et les réseaux (CRPV) et animer une démarche qualité, et sécuriser les décisions. Elle bénéficie depuis la fin 2017 d'une gestion renforcée des situations de crises ou d'urgence avec la mise en place d'une procédure *ad hoc* gérée par le CASAR. Une évolution notable a été enfin la mise en place d'une évaluation directe par cette direction métier de dossiers relevant d'une expertise rare absente des directions produits (grossesse, erreurs médicamenteuses).

[197] Dans cette période, plusieurs dispositifs et processus structurants ont abouti :

- Processus nouveaux de traitement des cas marquants issus de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV ; 2016), traitement des « PSURs », les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance européens (2016-2017), évaluation grossesse (2017), détection et gestion du signal (2018).
- Mise en place, entre 2016 et 2017, de la détection automatisée du signal (DAS), recommandation importante du rapport IGAS de 2011.
- Toutes les fiches de postes de la direction de la surveillance ont été refondues. La DRH a formalisé un référentiel métier définissant les compétences attendues d'un évaluateur et une offre de formation importante de formation a été réalisée. Un programme d'accompagnement des évaluateurs de pharmacovigilance en parcours d'intégration a été finalisé mais il ne concerne à ce jour que les nouveaux agents en pharmacovigilance en parcours d'intégration de 2016 à 2018.

[198] Les processus retenus comme prioritaires ne sont cependant passés en phase de pilotage en routine que pour ceux qui ont pu bénéficier parallèlement d'applications de suivi dédiés dans le logiciel de suivi transverse des dossiers (Essais cliniques, variations d'AMM) ou d'outils *ad hoc* (Cas marquants, PSURs¹²). Par ailleurs, si le système de pilotage des CRPV a bien été mis en place en 2016, les fragilités connues du réseau ne peuvent rester en l'état. L'agence devra arbitrer avant le 1^{er} semestre 2018, en lien avec la DGS et la DGOS, les scénarios d'évolution de l'audit que lui a rendu le cabinet MAZAR en 2017.

[199] Au total, l'agence s'est fortement impliquée dans la refonte de son organisation, la réingénierie et le suivi du processus de sa pharmacovigilance mais le dispositif est toujours inabouti et la maîtrise des risques imparfaite : celui-ci doit rester pour ces raisons un sujet prioritaire dans le prochain contrat d'objectif.

Recommandation n°6 : Maintenir une priorité élevée à la refonte de la pharmacovigilance dans le prochain contrat d'objectifs et de performance

¹² Periodic safety update report ou rapport périodique actualisé relatif à la sécurité

[200] Parallèlement à ce rappel historique et à l'état des lieux de l'optimisation de la pharmacovigilance, deux sujets plus limités ont été spécifiquement audités : les systèmes d'information dédiés à la pharmacovigilance et le programme de surveillance renforcée européen.

2.6.2 La faiblesse des systèmes d'information de la pharmacovigilance reste un élément important de fragilité

[201] La simplification des déclarations et l'élargissement des notificateurs aux non-professionnels d'une part et la centralisation de la notification vers un portail unique d'autre part, constituaient deux recommandations fortes du rapport IGAS de 2011. Malgré une mise en œuvre repoussée à mars 2017, le déploiement de la première version du portail unique conduit sous la responsabilité de la DGS, apparaît plutôt contre-productif à ce stade pour le réseau de pharmacovigilance : il a été malgré lui victime « de son succès médiatique » avec le dossier du Levothyrox qui a embolisé au second semestre 2017 l'activité de saisie des CRPV et fragilisé l'exercice de leurs missions antérieures ; par ailleurs, en régime de croisière hors crise, son bénéfice semble limité en termes de détection d'un nouvel effet indésirable non suspecté. Aucune évolution significative de cette situation n'est programmée avant 2019.

[202] Les systèmes d'information européens de pharmacovigilance s'appuient sur des bases nationales qui alimentent et sont alimentées par une base européenne, la base EUDRAVIGILANCE. La BNPV contient l'ensemble des notifications spontanées d'événements indésirables graves et non graves saisies par les CRPV et susceptibles d'être liés à la prise d'un médicament sur le territoire français. Elle comptait environ 650 000 observations en 2015 avec plus de 45 000 observations saisies chaque année. La base EUDRAVIGILANCE regroupe depuis 2001, l'ensemble de notifications spontanées des événements indésirables graves de tous les médicaments ayant une AMM dans l'espace économique européen. Elle comportait en 2016 environ 10,8 millions de notifications d'EI survenus en pré et post-AMM. Le bon fonctionnement de la pharmacovigilance repose sur un interfaçage correct des deux bases qui s'alimentent mutuellement.

[203] Le progiciel ARIS, indispensable à l'activité de la BNPV, date de 2007 et ne répond qu'imparfaitement aux besoins des évaluateurs et aux exigences découlant de la réglementation européenne de 2012. Le projet d'évolution du progiciel mis en chantier en 2014 a échoué fin 2017. Le risque encouru porte moins sur la sécurité des décisions prises que sur leur traçabilité et sur les facilités d'utilisation des outils pour les utilisateurs. Un nouveau projet de relance sera arbitré au second trimestre 2018 après un nouvel audit commandé sur ce sujet.

[204] Ces constats de faiblesse des SI de pharmacovigilance sont bien identifiés par l'agence et rejoignent la question plus générale des faiblesses de la direction des systèmes d'information soulignées dans l'auto-évaluation du SMQ général de l'agence d'avril 2018.

2.6.3 La présentation du programme européen « Médicaments sous surveillance renforcée » ne correspond plus à la réalité de sa gestion par l'agence

[205] A l'occasion de la refonte de la direction de la surveillance courant 2017, un programme de surveillance proactif dit « de surveillance renforcée » doit se mettre progressivement en place. Le programme doit mobiliser l'ensemble des sources d'analyse possibles (revue de littérature, détection automatisée, études épidémiologiques, données d'utilisation ou de vigilance, surveillance des registres de morbidité)... pour confirmer un signal, mieux identifier les produits à risques et les études d'impact nécessaires sur les mesures prises par l'ANSM.

[206] Cette approche, tout à fait nécessaire, n'est clairement pas encore opérationnelle. Elle est destinée à englober une autre démarche de surveillance renforcée, impulsée depuis 2012 par l'agence européenne du médicament, pour tous les médicaments en procédure centralisée commercialisés dans l'espace économique européen. L'inscription sur la liste européenne signifie qu'ils sont surveillés de manière plus étroite que les autres. La gestion de cette procédure européenne n'est ni procédurée ni manifestement suivie : la liste qui était gérée pour la partie française par les référents PRAC¹³ de la DSSE et de la Dir SURV (suppléant) n'est plus mise à jour depuis mai 2016 sur le site de l'agence.

2.6.4 Au final, le dispositif de pharmacovigilance est en progrès mais ne maîtrise encore qu'imparfaitement ses risques

[207] Le dispositif de pharmacovigilance est au total en bonne voie de consolidation mais d'une part ne couvre pas encore l'ensemble des procédures nécessaires ni ne dispose des outils nécessaires à son pilotage et d'autre part, est loin d'avoir trouvé son rythme de croisière pour les procédures existantes. Le dispositif est sans conteste plus solide que celui observé en 2014 et *a fortiori* en 2011, mais il ne couvre pas complètement ses risques principaux. Si l'on devait reprendre l'échelle de maîtrise de la pharmacovigilance développée au niveau européen cotée de 1 à 5, le dispositif de l'ANSM se situerait entre 2 (approche réactive) et 3 (approche système formelle stable). Le dispositif français reste donc à parfaire.

2.7 La matériovigilance

[208] La matériovigilance (MRV) a pour objet la surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux (DM) après leur mise sur le marché. En France, l'ANSM est l'autorité compétente en matière de DM et doit ainsi garantir leur sécurité sur le marché français. A la différence des médicaments, les DM ne sont pas soumis à une procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) préalable à leur commercialisation. L'ANSM n'a donc pas de regard direct sur la mise sur le marché des DM, mais doit s'assurer de la conformité à la réglementation des dispositifs déjà sur le marché.

[209] Paradoxalement, le fait que les DM ne soient pas encadrés par une procédure semblable à l'AMM des médicaments donne à l'agence une certaine latitude décisionnelle dans ses échanges avec le fabricant. En matière de police sanitaire envers les produits sur le marché, elle peut demander un certain nombre de mesures (modification de la notice, modification de conception, etc...) et aller jusqu'à la suspension de la fabrication, la commercialisation et l'exportation d'un produit par une décision de police sanitaire prise au titre de l'article L. 5312-1 du code de la santé publique.

[210] Par ailleurs, l'action de l'agence ne se limite pas à la gestion, au traitement et à l'investigation des signalements reçus relevant de la MRV. Elle comprend également l'activité propre de surveillance du marché des DM.

[211] Le processus de MRV est piloté par la direction de la surveillance et mis en œuvre par les deux directions produits en charge des DM¹⁴.

¹³Pharmacovigilance Risk Assessment Committee/ Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance

¹⁴ Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques et Direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques

2.7.1 La matériovigilance, en l'absence de procédure d'AMM, confère un rôle majeur à l'évaluateur

2.7.1.1 L'évaluateur, en première ligne, peut être seul à piloter

[212] L'effectivité du dispositif de MRV de l'agence repose en très grande partie sur ses évaluateurs et leurs compétences, dont le profil professionnel est au demeurant plus singulier que dans les directions en charge du médicament, en raison de la très grande diversité des gammes de produits. En effet, un évaluateur est seul en charge de l'instruction d'un signalement et doit évaluer sa criticité, l'implication du produit dans l'incident, la nécessité de recourir à des mesures correctives, la pertinence des mesures proposées par le fabricant, etc. La part laissée à la seule appréciation de l'évaluateur est donc importante. Il peut certes avoir recours à un chef d'équipe à n'importe quelle étape, mais ce recours n'est pas systématique pour les incidents qu'il aura jugés mineurs et peu encadré dans les procédures, elles-mêmes peu connues. Les évaluateurs doivent ainsi avoir une forte capacité d'analyse critique des conséquences sanitaires mais aussi socio-économiques des mesures prises et à prendre, ainsi que des compétences de quasi négociation dans ses échanges avec les fabricants.

[213] L'absence de double contrôle et de regard systématique de la hiérarchie, couplé à la forte responsabilité laissée au jugement et à l'interprétation de l'évaluateur, crée un risque de non détection et de non prise en charge à hauteur du risque sanitaire engendré par un dispositif médical. Il conviendrait de préciser les règles de collégialité permettant de confronter le point de vue et les solutions envisagées par l'évaluateur avec l'appréciation de la situation faite par ses pairs ou sa hiérarchie. La nature et les délais de traitement des signalements sont très hétérogènes et parfois très longs

[214] Les délais réglementaires qui régissent la matériovigilance ne concernent que certaines déclarations et sont peu définis. Il en résulte des dépassements à 3 niveaux :

- Les délais entre l'incident et le signalement ne sont pas maîtrisés et dépassent souvent les 3 mois réglementaires pour la déclaration des incidents non critiques, allant même parfois jusqu'à près d'un an. Les signalements d'incidents graves souffrent également de retards de transmission alors qu'ils devraient être transmis « sans délais ».
- Le délai maximal de 60 jours fixé par l'ANSM pour l'établissement d'un rapport fabricant relatif aux incidents majeurs et critiques, contenant les résultats de l'investigation et les propositions de mesures correctives, est dépassé dans la majorité des cas d'incidents majeurs.
- Le délai entre la réponse du fabricant et le déclenchement d'une action par l'ANSM est également allongé. Les réponses du fabricant et les conclusions du rapport final sont généralement discutées par l'évaluateur, dans le cadre d'échanges entre l'agence et le fabricant sur les mesures à prendre. Ces échanges peuvent se multiplier, avec une réactivité variable de l'agence face aux fabricants refusant de remettre en cause l'implication de leurs produits.

[215] Il s'ensuit des délais globaux de mise en place de mesures correctives suite à un incident très variables (de 21 à 215 jours), plutôt longs (95 jours en moyenne) et non corrélés à la gravité de l'incident.

2.7.1.2 Le nombre des signalements à traiter n'est pas compatible avec une veille proactive

[216] Pour la seule année 2017, les 19 évaluateurs (ETP) répartis entre les 2 directions produits ont assuré le traitement de 17 142 signalements, dont 13 467 ont nécessité une investigation

(signalements majeurs et critiques). Une telle charge les contraint à travailler à flux tendu, avec environ en permanence 300 dossiers ouverts simultanément et à traiter certains dossiers majeurs (environ 60%) de manière allégée (sans investigation, pour les événements déjà connus). L'organisation actuelle de la MRV pourrait avoir du mal à absorber une augmentation des incidents critiques et majeurs et ne permet qu'une surveillance passive du marché, en réaction aux signalements des incidents, alors même que les éléments convergent pour considérer que les déclarations d'incidents sont sous-évaluées.

[217] La refonte du système de matériovigilance prévue par la direction de la surveillance et les 2 DP, incluant une part de détection automatisée des signaux, en anticipation de l'application de la nouvelle réglementation européenne devrait permettre un gain de temps au profit des signalements nécessitant des investigations plus poussées.

Recommandation n°7 : Préciser les règles de collégialité, de supervision par les tiers et de contrôle hiérarchique permettant de consolider les initiatives et la démarche de l'évaluateur sur les dossiers à enjeux particuliers.

2.7.2 L'agence pourrait mieux mobiliser ses relais locaux et européens

- Le correspondant local de matériovigilance (CLMV) et le correspondant régional de matériovigilance (CRMV), des acteurs au potentiel insuffisamment exploité

[218] Le correspondant local de MRV (CLMV), présent dans chaque établissement de santé¹⁵, doit être le relais de l'ANSM à l'échelle des établissements de santé. Or, la liste des 3193 CLMV que l'ANSM doit recenser n'est pas tenue à jour et environ 80% des contacts de l'ANSM sont erronés¹⁶. Un tel niveau d'imprécision reflète une sous-estimation de l'importance de cet échelon local, pourtant indispensable à la détection précoce des signaux de MRV et au suivi des mesures mises en œuvre par l'agence et les fabricants. La réactivation de ce réseau à travers une mise à jour et une tenue rigoureuse de sa composition, une campagne de sensibilisation du rôle et de l'importance des CLMV puis une animation soutenue de ces correspondants seraient autant de leviers à même de renforcer l'efficacité de la MRV. Cette mission pourrait être attribuée aux CRMV, qui assurent déjà cette fonction dans certaines régions.

[219] Par ailleurs, depuis 2014, un échelon régional de MRV, financé par l'ANSM, est expérimenté dans 6 régions pilotes¹⁷ et devrait être étendu à toutes les régions d'ici 2019. Les correspondants régionaux (CRMV) sont destinés à fournir un appui technique à l'ANSM en favorisant la remontée et la qualité des déclarations, en facilitant les échanges d'informations entre l'ANSM et le niveau local; et en assurant la tenue à jour, l'animation et la formation du réseau de CLMV. Ils assurent aussi une mission de recevabilité des déclarations d'incidents de matériovigilance et de réactovigilance en réalisant la première priorisation des incidents de MRV avant de les transmettre aux évaluateurs des directions produits de l'ANSM. Si les sessions d'animation et de sensibilisation du réseau de CLMV et de centralisation et de transmission des informations au niveau régional ont donné de bons retours, avec une augmentation du taux de signalement dans les régions pilotes, la valeur ajoutée de la mission de réception des incidents, tant en termes financiers, que d'effectivité du système, peut être interrogée. La première priorisation des incidents avant leur remontée à l'agence ne nécessite de

¹⁵ Le CLMV est chargé d'enregistrer, d'analyser, de valider et de transmettre à l'ANSM tout signalement d'incident ou de risque d'incident, de recommander des mesures conservatoires à la suite d'un incident, de mener les enquêtes et travaux relatifs aux signalements demandés par l'ANSM

¹⁶ Constat fait à la suite d'un déplacement en région

¹⁷ Nouvelle Aquitaine et Hauts de France puis Auvergne Rhône Alpes, Occitanie, PACA et enfin Ile-de-France

précision de la part du déclarant que dans 2% des cas et ne nécessite pas de relation de proximité particulière. Il n'y a donc pas de plus-value à confier cette mission aux CRMRV plutôt qu'à la direction de la surveillance.

[220] Au contraire, les CRMRV pourraient être mieux mis à profit par une implication plus importante dans la sensibilisation des établissements de santé et CLMV aux déclarations de MRV, par le suivi de la bonne diffusion des informations et recommandations de l'agence ainsi que des mesures correctives mises en place (retraits, mise en quarantaine, actions de formations...).

[221] Une place à prendre pour la France au niveau européen

[222] Si, comparé à la procédure d'AMM des médicaments, l'Europe a eu jusqu'à présent un rôle moindre dans la régulation du marché des DM (absence de structure européenne de régulation du marché ; base de données commune de MRV ineffective ; peu d'échanges entre autorités compétentes), la mise en application du nouveau règlement européen¹⁸ va renforcer sa présence et son poids. Elle prévoit notamment la création du groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux (GCDM), destiné à avoir une réflexion et un avis collégial européen sur les sujets relatifs aux DM.

[223] Or, la France, qui dispose notamment grâce à l'ANSM d'une structure spécifique dédiée à la sécurité des DM, possède une expertise en termes de DM, manifestement reconnue par les autres Etats Membres. L'agence a été sollicitée à plusieurs reprises pour piloter des groupes de travail de la Commission Européenne mais rencontre des difficultés pour y consacrer des ressources.

[224] Aussi, si l'ANSM souhaite garder une influence conséquente sur les positions prises au niveau européen et imposer un leadership français en termes de sécurité sanitaire, elle doit se donner les moyens d'être représentée efficacement au sein du GCDM et de ses sous-groupes.

2.7.3 L'agence n'a pas une bonne visibilité de la mise en œuvre effective des mesures correctives décidées

2.7.3.1 L'efficacité de diffusion des informations et recommandations est incertaine

[225] Au vu du nombre de contacts erronés dans la liste de contacts des CLMV dont dispose l'agence, la bonne capacité de diffusion des décisions de recommandations, d'informations ou de mesures correctives, par l'intermédiaire de la liste des fax d'alerte, est sérieusement mise en question. Les autres systèmes de diffusion de l'agence passent par son site internet ou la liste de diffusion électronique, dont l'inscription se fait toutefois sur la base du volontariat. Ces éléments ne donnent ainsi aucune certitude que l'information a été transmise de manière efficace à la totalité des utilisateurs et l'agence ne dispose pas à ce jour des moyens de s'en assurer.

[226] Lorsque le fabricant est chargé de transmettre ces informations, l'agence ne contrôle pas l'exhaustivité et l'effectivité de cette transmission. Elle s'en remet à la bonne foi du fabricant, parfois à tort, comme cela a été le cas par le passé¹⁹.

¹⁸ Règlement UE 2017-745 et 746

¹⁹ Dossier des défibrillateurs Heartsine

2.7.3.2 L'effectivité des mesures imposées au fabricant n'est pas garantie.

[227] L'agence ne dispose actuellement pas des moyens de s'assurer de l'effectivité et de la bonne réalisation des mesures correctives imposées à un fabricant (modification de conception, action de formation, retrait, remplacement...). Sur un certain nombre de dossiers majeurs, les évaluateurs se sont fortuitement rendu compte du déploiement incomplet des mesures par le fabricant, suite à la survenue d'un nouvel incident impliquant un produit normalement retiré du marché et remplacé par le fabricant²⁰.

2.8 La vigilance exercée sur les produits cosmétiques

[228] Disposant de compétences en vigilance sanitaire, évaluation scientifique et qualification réglementaire des produits, exerçant également des pouvoirs de police sanitaire, l'ANSM s'est vue confier depuis 1998 une mission de surveillance du marché des produits cosmétiques (évaluation, vigilance, contrôle en laboratoire et inspection).

[229] L'ANSM est ainsi partie prenante, avec la Direction de la concurrence, consommation et répression des fraudes (DGCCRF), du dispositif français de cosmétovigilance et est reconnue au niveau européen comme autorité compétente pour le signalement des événements indésirables graves. L'agence s'est organisée au sein de la Direction de la surveillance et de la direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS) pour répondre aux deux objectifs de tout système de vigilance sanitaire :

- recueillir et identifier les effets indésirables pour l'homme, liés directement ou non à l'utilisation d'une technique, d'un traitement ou d'un produit cosmétique ;
- analyser les données recueillies afin de mettre en place des mesures préventives ou correctives.

[230] La mission d'audit parvient aux principaux constats suivants quant à l'exercice de cette vigilance.

2.8.1 Jugée non prioritaire, l'activité de cosmétovigilance ne dispose plus que de moyens très réduits

[231] La cosmétovigilance est une activité que l'ANSM ne souhaite plus exercer, car cette activité accessoire est positionnée aux marges de son cœur de métier qui est l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'utilisation des produits de santé. Les produits cosmétiques ne sont pas des produits de santé et ne peuvent faire l'objet d'une telle évaluation puisque la réglementation prévoit qu'ils ne doivent présenter que des bénéfices et non pas risquer de nuire à la santé des consommateurs : la surveillance des cosmétiques concerne essentiellement l'évaluation des risques et non l'évaluation d'un bénéfice/risque.

[232] Au regard de risques sanitaires ne présentant généralement pas de caractère de criticité et d'immédiateté, la surveillance des cosmétiques constitue une priorité secondaire et affichée comme

²⁰ L'agence a constaté, après un nouvel incident mettant en cause un défibrillateur normalement remplacé suite à une mesure corrective, avec risque de décès d'un patient, que seulement 51% des défibrillateurs avaient été effectivement remplacés par le fabricant.

telle. Dans une agence sanitaire qui comme l'ANSM, connaît une tension croissante sur ses effectifs, les arbitrages ont été clairement défavorables à la surveillance des produits cosmétiques.

[233] La direction de la surveillance ne consacre plus que 0,5 ETP à des tâches purement matérielles d'enregistrement des données figurant sur les quelque 200 déclarations d'évènements indésirables liés à des produits cosmétiques qui lui parviennent annuellement. La DMTCOS affecte 4 de ses 44 agents, mais pour l'équivalent de 2 ETP, à des tâches d'évaluation : imputabilité au produit des évènements indésirables graves, conformité technico-réglementaire et qualification des produits cosmétiques, avis toxicologiques et études d'évaluation des risques.

[234] Cette attrition des moyens concerne également l'activité d'analyse en laboratoire de la composition des cosmétiques. Cette activité ne subsiste plus que dans le cadre des contrôles des bonnes pratiques de fabrication des cosmétiques que la direction de l'inspection s'est attachée à maintenir en y consacrant 4 % de ses moyens (3 inspectrices et 27 inspections en 2017).

2.8.2 Procédurée, cette activité s'exerce sur un mode purement réactif et sur la base d'un niveau sous-déclaré d'évènements indésirables

[235] Le traitement des déclarations d'évènements indésirables fait l'objet de procédures précises qui, datant de 2014, pourraient toutefois être actualisées. En dépit de la faiblesse des effectifs concernés, des éléments de contrôle interne sont présents dans ce traitement :

- l'enregistrement effectué par la direction de la surveillance est contrôlé et éventuellement complété par la DMTCOS, notamment quant à l'application des critères objectifs européens fondant la cotation du cas en non grave ou grave (urgences ou hospitalisation, arrêt de travail, séquelles), cotation qui détermine le classement ou l'instruction du dossier ;
- cette instruction des dossiers au sein de la DMTCOS ne donne pas lieu à la formalisation d'autocontrôles ou de contrôles mutuels mais la supervision est assurée étroitement par un chef de pôle qui annote et vise tous les projets de communication externe via un parapheur ; cela concerne la quasi-totalité des dossiers de cas graves de cosmétovigilance qui doivent être transmis sur le portail européen de la commission européenne.

[236] L'application des procédures est obérée par les difficultés à faire face, sur des effectifs aussi réduits, à des remplacements ou des vacances de poste sur 2016 et 2017. Affectant modérément l'enregistrement des déclarations, ces difficultés se sont traduites par des délais de traitement hors normes à la DMTCOS, avec un délai de 263 jours (au lieu des 20 jours recommandés), entre la réception d'un cas grave et sa transmission sur le portail européen.

[237] Surtout, ces procédures sont appliquées dans le cadre d'une activité minimale fondée sur seulement 200 déclarations d'évènement indésirable par an, conduisant à un traitement limité à une centaine de cas graves. Au regard des déclarations de pharmacovigilance (85 000) ou de matériovigilance (15 000), il y a une sous-déclaration manifeste des incidents de cosmétovigilance, même si des éléments objectifs peuvent justifier un niveau relativement plus modeste de déclaration : incidents peu graves, souvent allergiques, difficilement imputables à un des produits utilisés ; faible appétence des généralistes et dermatologues aux déclarations administratives, etc. La mise en œuvre mi 2017 du nouveau portail commun de déclaration des EIG, peu promue pour son volet cosmétovigilance auprès du grand public et des professionnels, n'a pas modifié la situation.

[238] Ce faible niveau de déclarations réduit *ipso facto* la capacité de l'ANSM à promouvoir des actions de maîtrise des risques liés à l'utilisation de produits cosmétiques : l'agence ne dispose pas de la masse critique de signalements lui permettant de dépasser la gestion de cas individuels peu

significatifs pour détecter des atypies, redondances ou tendances justifiant de recommandations ou actions spécifiques sur des produits, substances ou techniques cosmétiques.

[239] Cette faiblesse de la détection n'est pas contrebalancée par une activité interne ou externe significative en matière d'études épidémiologiques ou d'expertise sur les substances. Le sujet cosmétique n'a fait l'objet que d'une seule étude significative en 2012, sur l'exposition aux cosmétiques de la population générale ; le sujet n'a pas été priorisé dans les appels à projets suivants financés par l'agence et, du fait de la faiblesse des évaluations que l'ANSM est censée faire, les besoins ne sont pas couverts, y compris dans un domaine comme les perturbateurs endocriniens pris en compte par un plan gouvernemental.

2.8.3 Le maintien de la situation actuelle ne permet pas une gestion satisfaisante du risque cosmétique

[240] Les enjeux d'une surveillance active du marché des cosmétiques, appuyée sur un dispositif efficace de cosmétovigilance sont économiques, au regard de la place de leader mondial qu'occupe la France sur ce secteur. Ils sont également européens dès lors qu'il s'agit de maintenir la position dominante et l'audience dont bénéficie la France en Europe dans ce domaine.

[241] Même si l'ANSM ne positionne pas les produits cosmétiques parmi ses risques prioritaires, les enjeux sont également sanitaires. Ceux-ci tiennent davantage à l'existence de risques à long terme plus difficiles à identifier et imputer, résultant d'une exposition prolongée et massive de la population à des produits de faible toxicité immédiate. Plus ponctuellement, ils recouvrent également quelques événements graves caractérisés par un risque vital immédiat. Au-delà, l'atomisation du secteur des cosmétiques avec de nombreux fabricants, importateurs et distributeurs méconnaissant largement la réglementation et les obligations de sécurité qui leur incombent, constitue un risque établi.

[242] Face à ces enjeux, l'ANSM s'est cantonnée dans un rôle *a minima* de recueil et d'identification des quelques effets indésirables qui peuvent lui parvenir, sans parvenir à dégager les moyens nécessaires pour assurer la gestion du risque cosmétique.

[243] Cette position de retrait n'est pas compensée par l'engagement de la DGCCRF, autre composante du dispositif français de cosmétovigilance. Cette direction exerce une activité de surveillance d'importance significative et croissante, qui n'absorbe toutefois que 1 % de ses moyens. Mais, constituée en administration de gestion du risque et non pas d'évaluation du risque, la DGCCRF n'a pas de compétences en évaluation scientifique, ce qui limite sa capacité à traiter des signalements de cosmétovigilance qu'elle reçoit et l'amène à privilégier les aspects de conformité technico-réglementaire et d'inspection des sites de fabrication et de distribution des cosmétiques. Signataire d'un protocole de coopération avec l'ANSM, la DGCCRF a pu coordonner et échanger sur ses missions d'inspection mais n'a pu progresser en matière de gestion et d'évaluation des effets indésirables : ne pouvant s'appuyer sur l'ANSM, la DGCCRF s'est autant que possible tournée vers l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) et ses capacités reconnues d'expertise toxicologique.

[244] Pour tirer les conséquences du constat que les produits cosmétiques présentent des risques qui méritent une attention et des moyens que l'ANSM n'est pas en mesure de leur accorder, un projet de transfert à l'ANSES de toutes les compétences et pouvoirs de police de l'ANSM en ce domaine (évaluation, vigilance, inspection, contrôle) a été présenté en 2014. Déjà envisagé en 2011, ce projet validé par les deux agences et le ministère chargé de la santé, se fondait sur le fait que l'ANSES développe son activité sur des produits de consommation incluant des vigilances (toxicovigilance, nutrivigilance) et dispose de moyens importants pour son expertise toxicologique. Or, la toxicologie

est le cœur du travail d'évaluation des produits cosmétiques et de la cosmétovigilance. Pour le reste, la réglementation européenne est assez précise et le travail consiste, en coordination avec la DGCCRF, à vérifier la conformité technico-réglementaire des produits et de la mise en œuvre de bonnes pratiques de fabrication.

[245] Ce projet n'a pas abouti, du fait notamment de l'opposition des industriels du secteur cosmétique, soucieux de conforter leur image auprès de leurs clients en préservant le « label sanitaire » conféré à leur production de par la surveillance, bien modeste en réalité, exercée par l'ANSM.

[246] Pour sortir d'une situation qui ne permet pas d'assurer la maîtrise du risque sanitaire que présentent des produits cosmétiques massivement utilisés par la population, l'ANSM envisage une collaboration avec l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) qui dispose de plusieurs milliers de cas de cosmétiques pris en charge chaque année par le réseau des centres anti poison. La mise en œuvre d'une détection automatisée de signaux sur ces cas permettraient de faire sortir des occurrences que l'ANSM pourrait confirmer ou non, afin d'agir si nécessaire par des décisions de police sanitaire.

[247] Sous réserve de quelques moyens supplémentaires, cette collaboration permettait à l'ANSM de ne plus se cantonner au traitement de quelques signaux individuels et peu significatifs mais d'agir à partir de signalements d'ensemble portant sur des substances ou techniques cosmétiques. Combinée au développement d'études épidémiologique mesurant l'impact des expositions sur le long terme, cette coopération permettrait à la mission de cosmétovigilance de l'ANSM de contribuer efficacement à la maîtrise des risques sanitaires.

Recommandation n°8 : Explorer les voies d'une collaboration avec l'ANSES sur le traitement des incidents liés aux cosmétiques pris en charge par les centres anti poison, afin d'agir sur des signaux d'ensemble plus significatifs que les quelques cas individuels actuellement traités par l'ANSM.

2.9 Le développement de la pharmacoépidémiologie

[248] La loi du 29 décembre 2011 formalise une nouvelle mission pour l'agence qui « encourage la recherche, assure la coordination et, le cas échéant, met en place, en particulier par voie de conventions, des études de suivi des patients et de recueil des données d'efficacité et de tolérance ».

2.9.1 La production interne d'études de pharmacoépidémiologie par l'agence bien qu'ayant démontré son intérêt, stagne et pourrait régresser

[249] L'ANSM a développé depuis 2012, en lien avec la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM), des études de pharmaco-épidémiologie afin de disposer d'une vision globale du profil de sécurité des produits de santé en vie réelle, confirmer un signal ou quantifier un risque et ainsi renforcer la surveillance des produits de santé. De plus, elle finance la réalisation d'études par des structures académiques. Il s'agit notamment d'études conduites par deux plateformes de pharmaco-épidémiologie et d'études financées dans le cadre d'appels à projet ouverts ou ciblés.

[250] Pour accompagner ces évolutions, l'agence s'appuie sur ses différentes directions et des opérateurs externes : équipes de recherche et universitaires publiques.

[251] L'agence a créé *ex nihilo* un pôle de recherche en épidémiologie en 2012, et recruté et formé une dizaine d'épidémiologistes à l'exploitation des bases de données du SNIIRAM. En lien étroit, par voie de convention, avec une équipe de même taille basée à la CNAM, la production d'études en vie

réelle, principalement en pharmacoépidémiologie, s'est développée de manière significative : 36 études ont été engagées depuis 2013, avec une moyenne de 9 études/an en 2016-2018. Beaucoup de ces études portent sur des sujets d'actualité sensible, dont les décideurs publics souhaitent disposer de résultats dans un délai le plus réduit possible.

[252] Ces études ont fait l'objet de plus de cent valorisations depuis 2013 dont un nombre conséquent de publications dans des revues de premier plan : on décompte fin 2017, 18 publications internationales de l'ANSM dans des revues à comité de lecture dont 13 (70%) sont de rang excellent (A) ou de très bon niveau (B), suivant le classement SIGAPS²¹.

[253] Alors que l'activité s'amplifie et que sa reconnaissance scientifique s'affirme, la capacité à faire face aux besoins reste toutefois trop limitée. Elle est estimée à une douzaine de sujets par an maximum, partagée pour moitié entre chaque institution, chacune y consacrant des effectifs de taille similaire soit une dizaine de personnes. Or, alors que les programmes 2018 sont arrêtés, il existe des besoins avérés en attente de programmation qui représentent globalement deux années de travail pour les deux équipes ANSM et CNAM.

[254] Initialement, les deux équipes devaient constituer le noyau d'un GIP qui devait être renforcé avec l'Institut de veille sanitaire (INVS) et la HAS et atteindre une taille critique de trente à quarante agents. L'IGAS a appuyé dans son audit de 2014 la nécessité de ce renforcement. Mais ces recommandations n'ont pas été suivies d'effet et les deux institutions ont poursuivi leurs activités sur la base du partenariat de 2012.

[255] Les acquis sont aujourd'hui menacés : en 2017-2018, l'ANSM a connu cinq départs sur 9 épidémiologistes, dont 3 vers des sociétés privées qui souhaitent structurer leur expertise en vue de l'ouverture attendue des données du système national des données de santé (SNDS). Ces ressources plus réduites et les difficultés à recruter et former les remplaçants fragilisent le dispositif existant destiné à porter une recherche épidémiologique publique et indépendante sur la vie réelle des produits de santé. D'ores et déjà les engagements de projet 2018 seront limités par les ressources disponibles.

2.9.2 Cette faiblesse n'est que partiellement compensée par la mobilisation d'équipes de recherches externes financées sur appel à projet.

[256] Trois dispositifs complémentaires ont été développés par l'agence pour renforcer la recherche, dont le premier peut directement contribuer au développement de la pharmacoépidémiologie en vie réelle : les plateformes en épidémiologie. Sélectionnées après appel à candidature conduit en 2014, deux plateformes réunissant chacune six équipes de recherche ont démarré leurs travaux début 2015. Bénéficiant d'un financement de 5,3 M€ entre 2015 et 2017, les plateformes ont engagé 36 études opérationnelles ou méthodologiques, principalement à partir des bases du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM). L'activité des plateformes n'a pas été expertisée dans le présent audit car l'agence a programmé une évaluation en 2018 pour décider de la reconduction de ces financements conséquents. L'un des critères pourrait être la capacité à répondre aux commandes d'études dans un délai court, souvent déterminant dans les débats de santé publique. Dans la négative, un positionnement sur des travaux plus

²¹ Pour Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques, indicateur utilisé pour évaluer le niveau de production scientifique des établissements de santé et leur attribuer une dotation pour financer leur activité de recherche au travers de l'enveloppe dédiée aux missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation. (MERRI).

méthodologiques ou à moindre enjeu opérationnel immédiat serait une bonne ligne de partage avec les études réalisées en propre par le pôle épidémiologie de l'agence.

[257] Deux procédures d'appel à projet sur la sécurité des produits de santé complètent ce premier dispositif. Toutes deux reposent sur des équipes de recherche et/ou universitaires.

[258] La première procédure dite Appel à projet (AAP) est un appel à candidature sur un programme répondant à une thématique générale proposée par l'agence mais dont les projets en réponse sont librement définis par les chercheurs ; la seconde procédure dite Hors appel à projet (HAP) est ciblée sur un programme de questions opérationnelles des directions pour lesquelles l'agence recherche des équipes en capacité de l'assister. Dans les deux cas, les études conduites peuvent relever du champ de l'épidémiologie, mais ceci ne constitue qu'une partie des projets financés qui ne relèvent pas tous de cette démarche. Par ailleurs, les études HAP ne mobilisent pas les bases de données du SNDS compte tenu de l'expertise spécifique requise. Les équipes financées dans ce cadre ne peuvent pallier la faiblesse des équipes dédiées : ANSM-CNAM et plateformes.

[259] La procédure AAP a mobilisé entre 2012 et 2017, 22,6 M€ pour financer 84 projets de recherche (sur 507 projets reçus) ; 32 projets ont une orientation principalement épidémiologique et ont mobilisés 7,8 M€. La procédure HAP a quant à elle mobilisé sur la même période 6,2 M€ sur 71 projets. 30 projets ont une orientation principalement épidémiologique et ont mobilisés 3 M€. Pour ces deux procédures, les financements alloués se sont réduits progressivement depuis 2012, celui de la procédure HAP étant même stoppé depuis 2017. Cette baisse est à mettre en partie en regard des financements alloués aux deux plateformes. L'ANSM a privilégié le maintien de la procédure compétitive AAP au regard de la bonne valorisation des travaux²² et de l'effet d'entraînement de cette procédure en matière de recherche sur la sécurité des produits de santé dans la communauté scientifique œuvrant dans ce domaine.

2.9.3 La production d'avis du pôle pharmacoépidémiologie sur les études PASS est insuffisamment articulée avec les directions métier et produits de l'agence

[260] Ce développement de la pharmacoépidémiologie rencontre également l'intérêt des autorités européennes qui ont été amenées à mieux mutualiser et coordonner le dispositif de surveillance du marché « en vie réelle » avec l'entrée en vigueur de la nouvelle législation européenne en matière de pharmacovigilance de 2010. Se substituant au groupe européen de pharmacovigilance en juillet 2012, le Comité d'évaluation du risque en matière de pharmacovigilance (PRAC) a été constitué en comité à part entière de l'Agence européenne du médicament. Il a été chargé de la gestion du risque de l'utilisation des produits médicamenteux à usage humain, ce qui inclut la détection, l'évaluation, la réduction et la communication relative aux risques d'effets indésirables. Il doit également porter une appréciation sur la conception et l'évaluation d'études post AMM interventionnelles et surtout non interventionnelles dites « PASS »²³. Ces études peuvent être soit imposées aux industriels lors de l'AMM ou à l'occasion d'un plan de gestion de risque, soit décidées sur leur initiative. Les directions produits de l'ANSM peuvent être amenées à se prononcer pour le PRAC, comme les autres autorités compétentes nationales, sur la qualité des protocoles des études PASS et sur leurs résultats.

[261] Le pôle Epidémiologie qui dispose des compétences en matière d'épidémiologie observationnelle, joue le rôle dévolu à une direction « métier », en soutien des directions produits

²² Début 2018, plus de 330 communications dans des congrès ou colloques nationaux et internationaux, ainsi que 143 publications dans des revues à comité de lecture (132 dans des revues internationales, 11 dans des revues françaises).

²³ Post-authorisation safety study (PASS) dont le design est défini dans les Good Vigilance Practice (GVP) cf. infra

qui ne peuvent toutes disposer de ces compétences rares. Entre 2013 et début février 2018, 348 avis pour 108 dossiers ont été rendus par le pôle Epidémiologie aux directions produits. Le nombre d'évaluations des PASS qui sont réalisées directement par les DP sans sollicitation du pôle n'est toutefois pas connu. Les recommandations de saisine du pôle Epidémiologie ne sont formalisées que dans un document de présentation PowerPoint élaboré en 2016 par le pôle Epidémiologie et leur application n'est pas suivie. En interne, les critères de construction d'un avis par les évaluateurs sur les PASS ne sont pas davantage formalisés alors même que des références internationales sont disponibles. Il n'existe pas d'outil commun de suivi de ces échanges.

[262] Il n'existe au final globalement pas de procédure formalisant le traitement des demandes d'avis PASS et il s'agit clairement d'une zone de faiblesse. Cette insuffisante articulation repose sur deux explications principales.

[263] La première serait l'inutilité de devoir consacrer davantage de temps d'évaluateurs du pôle au regard de la faiblesse intrinsèque des protocoles soumis par les industriels et de la non moins faible capacité des instances européennes à les faire évoluer via les avis rendus au PRAC. L'amélioration dans un cadre européen des études financées par les industriels n'est pas considérée comme un enjeu pour le pôle. Cette faiblesse des premières études PASS est effectivement attestée dans une récente analyse²⁴ mais les auteurs plaident au contraire pour que les autorités de régulation s'emparent de ce levier et renforcent la fiabilité d'études financées par les industriels : sauf à vider l'obligation légale de toute portée pourquoi faudrait-il renoncer *a priori* à peser au niveau européen sur cette production d'études privées qui pourraient compléter les connaissances issues des études menées par les agences de régulation ou leurs opérateurs publics ?

[264] La seconde explication tient au positionnement du pôle Epidémiologie en dehors du périmètre de la DGAO et de la Direction de la surveillance, à laquelle il était initialement rattaché, ce qui lui a conféré probablement une meilleure visibilité²⁵ mais au prix d'un éloignement des préoccupations « de production » des évaluateurs des directions produits. Cet éloignement, s'il doit être maintenu au regard des analyses qui seront portées pour le prochain COP, devrait être pallié en renforçant les procédures et en outillant ces échanges.

[265] Au total, l'agence est confrontée à la stagnation du développement de l'activité de pharmacoépidémiologie qui constituait pourtant une des recommandations principales de l'audit de l'IGAS 2011 sur la pharmacovigilance. Le dispositif imaginé en 2012 qui se voulait prospectif, capable d'anticiper « à froid » les principaux risques, reste limité et principalement réactif. Les deux directions de la CNAM et de l'ANSM ont sollicité un nouvel arbitrage auprès du DGS début 2018 afin de pouvoir relancer ce projet²⁶. Celui-ci doit être soutenu.

Recommandation n°9 : Consolider et développer la capacité d'expertise interne et externe en épidémiologie à l'agence.

[266] Le développement souhaitable du pôle pharmacoépidémiologie ne doit pas conduire à négliger les autres leviers de développement de la recherche épidémiologique et des compétences

²⁴ P ENGEL, Lessons learned on the design and the conduct of Post-Authorization Safety Studies: review of 3 years of PRAC oversight Br J Clin Pharmacol (2017) 83 884–893

²⁵ La mission IGAS de 2014 rappelait que « le 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. ».

²⁶ Note conjointe DG CNAM et DG ANSM à l'attention de J SALOMON, DGS du 7 février 2018 sur maintien et renforcement de l'expertise publique en pharmaco-épidémiologie des produits de santé à l'ANSM et à la CNAM : une nécessité, une urgence.

en ce domaine tant à travers les plateformes que les appels à projets, ni enfin négliger un investissement raisonnable dans l'amélioration de la qualité des études PASS demandées aux industriels. L'articulation de ces différents leviers pourrait à nouveau constituer un des axes du prochain COP.

2.10 Le suivi des suites d'inspections sensibles

[267] L'activité d'inspection de l'ANSM porte sur la qualité des pratiques des opérateurs (fabricants, exploitants, importateurs, distributeurs, promoteurs d'essais, investigateurs). Elle vise à :

- Apprécier la conformité de leurs pratiques aux bonnes pratiques ou aux référentiels qui leurs sont applicables : codes de la santé publique et de la consommation, directives et règlements européens, guides de bonnes pratiques (bonnes pratiques de fabrication, bonnes pratiques de laboratoire, etc.) ;
- Mener des investigations techniques à la suite du signalement d'un défaut qualité, d'un incident ou d'un événement significatif ;
- Recueillir des faits nécessaires à la conduite des actions administratives de l'agence : préparation d'avis technique lors de l'instruction d'une demande d'autorisation/agrément d'établissement ou d'AMM ; établissement, renouvellement ou retrait d'un certificat de bonnes pratiques (BPF...) ; injonction, sanction financière, décision de police sanitaire portant sur des produits de santé, suspension d'une activité à risque.

[268] La direction de l'inspection (DI) compte 128 agents dont 70 inspecteurs répartis dans sept pôles spécialisés par produits (pharmaceutiques, biologiques) ou activités (essais, etc.).

[269] La mission d'audit, qui s'est particulièrement attaché au suivi des suites d'inspection, parvient aux principaux constats suivants quant à l'exercice de cette activité.

2.10.1 La mission d'inspection est assurée dans un cadre qualité mature, rigoureux et efficace

[270] L'activité d'inspection s'appuie sur un système qualité éprouvé :

- L'agence bénéficie d'une accréditation par le comité français d'accréditation (Cofrac) pour l'ensemble des activités d'inspection de la DI, en conformité avec la norme ISO 17020²⁷, ce qui fait figure d'exception à l'échelle européenne. La DI dispose à ce titre de plus de 500 documents qualité (procédures, guides, lignes directrices...) dont la gestion est assurée par une procédure vivante. : ainsi, 212 documents-types ont été modifiés en 2017 (120 en 2016), de sorte qu'au 8 décembre 2017, 98% étaient transposés et conformes à la nouvelle organisation de l'agence.
- La DI a fait l'objet d'un audit complet par le Cofrac du 9 au 12 avril 2018. Son rapport définitif n'est pas parvenu à l'agence à la date de l'audit IGAS mais le Cofrac a fait savoir qu'il entendait renouveler sa confiance dans le système de management de la DI et que l'accréditation ISO 17020 serait en conséquence renouvelée.
- 44 audits internes ont été réalisés en un peu plus de cinq ans pour 1089 points détectés (anomalies constatées) et suivis. 134 points ont été relevés en 2017.

²⁷ ISO/IEC 17020:2012 Évaluation de la conformité -- Exigences pour le fonctionnement de différents types d'organismes procédant à l'inspection

- A l'issue d'un audit interne du pilotage du système de management de la qualité réalisé le 07/03/2017 par des auditeurs de l'Autorité de sûreté nucléaire dans le cadre d'une campagne d'audits croisés, le rapport final concluait en ces termes : « *La DI de l'ANSM dispose d'un système de management robuste et doté d'outils lui permettant d'optimiser les moyens nécessaires au suivi du nombre d'inspection et d'évaluation (...). La DI dispose d'un système de détection et de traitement des écarts efficace et qui permet de mettre en place des actions correctives et préventives* ».
- Enfin, l'Union Européenne et les Etats-Unis ont conclu un accord de reconnaissance mutuelle des inspections menées sur les sites de fabrication des médicaments et des substances actives sur leur territoire respectif. L'ANSM figure parmi les huit premières autorités sanitaires reconnues par la *Food and Drug Administration* américaine.

2.10.2 La construction du programme d'activité est bien cadrée mais peu concertée en interne

2.10.2.1 Le processus de construction programmatique de l'activité

[271] La construction du programme d'activité de la DI fait l'objet d'une procédure détaillée. Les principales orientations du programme sont arrêtées par le directeur général de l'ANSM sur proposition du directeur de l'inspection (feuille de route de la DI). Elles constituent les priorités de l'agence en matière d'inspection. Les activités opérationnelles et les ressources nécessaires pour les mettre en œuvre sont ensuite identifiées dans les feuilles de route de chaque pôle, approuvées par le directeur de l'inspection sur proposition du chef de chacun des pôles.

[272] La programmation de l'année N débute en septembre de l'année N-1 par l'identification des activités souhaitables et des ressources disponibles. Cette phase est réalisée par les pôles de la DI en liaison avec les structures de l'agence externes à la DI et les structures externes de l'agence (demandes en provenance d'autres autorités compétentes ou d'instances européennes et internationales telle que l'OMS, l'EMA). Enfin, pour l'identification des attentes propres à la DI, les pôles identifient leurs propres contraintes (programmation du suivi d'inspections antérieures, campagnes d'inspection souhaitées, inspections réglementairement requises, etc.). Par ailleurs, il existe, pour chaque pôle, des procédures de priorisation des inspections par le risque²⁸.

[273] Au terme de ce processus, la DI est dotée d'une feuille de route qui pour 2018 identifie cinq dossiers structurants prioritaires :

- les vaccins, en lien avec la nouvelle stratégie vaccinale du gouvernement, notamment l'optimisation de la stratégie des contrôles de grands sites de fabrication ;
- le sang et les tissus issus du corps humain, avec la publication de bonnes pratiques, notamment transfusionnelles et les dispositifs d'aphérèse ;
- la nouvelle réglementation des dispositifs médicaux, notamment la désignation d'un organisme notifié ;
- l'adaptation de la stratégie à l'égard des cosmétiques et des matières premières ;

²⁸ Programmation des inspections de matériovigilance (Q13P_OPE_075_v01), Programmation des réinspections des établissements pharmaceutiques en fonction du risque pour la santé publique (Q13P_OPE_045_v03), Priorisation des inspections de pharmacovigilance (Q13P_OPE_081_v01), Priorisation des inspections des essais cliniques par une analyse de risque (Q13P_OPE_104_v01)

- les priorités internes à la direction (pictogramme grossesse, sérialisation, endoscopes, essais cliniques et micro-organismes et toxines).

[274] Les objectifs quantitatifs d'inspections sont en croissance dans tous les domaines par rapport à 2017, sans qu'il soit toutefois possible pour la DI d'objectiver les raisons pour lesquelles il sera possible d'atteindre la cible de 700 inspections (667 en 2017). Un chantier de détermination de facteurs de pondération affectés à chaque inspection est toutefois en cours, afin pour pouvoir mieux réguler la charge de travail, de permettre de décompter les inspections à l'aide d'un indicateur s'appuyant sur la méthode de calcul des unités d'œuvre. Il s'agira de prendre en compte la diversité des inspections en fonction de leur durée et degré de complexité. L'agence souhaite disposer de cet indicateur en 2019 et le tester dès 2018.

2.10.2.2 La qualité de la concertation interne, formellement respectée, est toutefois perfectible

[275] Le recueil des besoins des autres directions de l'agence (directions métiers et directions produits) passe principalement par la tenue d'une réunion bilatérale entre la DI et chaque direction en fin d'année. Mis en place lors de la réorganisation de l'agence en 2012, des « correspondants produits » sont au sein de la DI, les interlocuteurs privilégiés des directions produits. Le fonctionnement de ces deux canaux de remontée des besoins n'est pas optimal.

[276] L'examen du compte rendu des réunions conduites pour la programmation 2018, montre que ces réunions se sont effectivement tenues mais que leur contenu s'est avéré très limité, à l'exception de celles conduites avec les directions en charge des dispositifs médicaux : avec ces directions produits, le passage en revue des différentes catégories de dispositifs est assorti d'échanges motivés et de décisions. Dans les autres directions, les échanges se bornent le plus souvent à énumérer quelques situations particulières, ponctuelles et récentes ou à évoquer l'opportunité du contrôle éventuel d'un opérateur, sans élaboration d'une stratégie globale d'inspection.

[277] Le directeur de la DI en est conscient et souhaite améliorer le caractère itératif et construit de la consultation pour l'élaboration du programme 2019 : deux réunions avec chaque direction en juillet puis septembre devraient désormais être programmées alors que le rôle et la place des « correspondants produits » fera l'objet d'une évaluation.

2.10.3 Le suivi des suites des inspections sensibles est effectif et s'appuie sur des preuves tangibles de mise en conformité

[278] La mission d'audit a examiné selon quelles modalités l'agence s'assure que les mesures demandées à un opérateur sont effectivement mises en œuvre, autrement dit, ce qui fait office de preuves suffisantes pour clôturer une inspection et considérer que les anomalies constatées sont corrigées. Elle s'est appuyée sur l'indicateur 8 du COP qui porte sur le **taux des suites d'inspections sensibles régularisées**²⁹.

[279] Cet indicateur s'avère en pratique difficile à interpréter, en partie parce qu'il mesure deux choses : d'une part la performance de l'agence c'est-à-dire sa capacité à réagir dans les délais qu'elle se fixe, d'autre part la prise en compte effective par les opérateurs des demandes de mise en conformité formulées par l'inspection. Ainsi un taux de régularisation de 90 % ne signifie pas que 90 % des situations de non-conformité visées par les suites d'inspection ont cessé : les situations visées

²⁹ Une note du 5 octobre 2017 intitulée « Lignes directrices relatives aux suites d'inspection » explicite les conditions dans lesquelles l'ANSM gère les principales suites données aux constats des inspecteurs lors des inspections.

ont soit effectivement cessé, soit fait l'objet d'une nouvelle mesure de régularisation demandée par l'inspection.

[280] La cible fixée par le COP, résumée dans le tableau ci-dessous, a été dépassée dès la première année du COP.

Tableau 1 : Cibles et degré de réalisation de l'indicateur 8 du COP 2017-2018

Pourcentage des actions contrôlées dans un délai de 6 mois après l'échéance	Cible	Résultat
2015	75 %	92%
2016	80 %	91%
2017	85 %	93%
2018	90 %	

Source : ANSM, direction de l'inspection

[281] Les différentes vérifications opérées par l'agence pour s'assurer de l'effectivité des mises en conformité sont combinées et mobilisés de façon probante et proportionnée selon les cas.

[282] Les vérifications purement documentaires sont plutôt rares. Dans ce cas, les agents prennent en compte la nature de la preuve apportée pour considérer qu'il y a eu régularisation ou pas. Ainsi, un devis est une manifestation de bonne volonté mais n'est pas un élément de preuve suffisant. Les engagements écrits de l'employeur, pour être pris en compte, doivent ainsi être assortis de justificatifs (photographies, rapports d'organismes vérificateurs extérieurs, etc.).

[283] Lorsqu'une trace documentaire est retenue, elle permet, le cas échéant, de lever une injonction mais elle donne lieu dans la plupart des cas à une inspection ultérieure de suivi sur place. Le dossier n'est pas fermé tant que la preuve objective de la mise en conformité n'est pas apportée. Si des travaux ont été réalisés, l'inspection se rend systématiquement sur place. Si les mises en conformité portent uniquement sur des aspects documentaires, l'opérateur se rend à l'agence avec les justificatifs. La levée des injonctions (ou LPI) et des PDPS est toujours formalisée par un courrier. Tout au long de la procédure, des groupes de suivi, auxquels l'inspecteur peut décider de faire appel et au cours desquels les chefs de pôles, les inspecteurs et/ou les évaluateurs des différents pôles de la DI évoquent des sujets nécessitant une prise de décision par l'échelon de direction, permettent un regard collégial croisé sur la gestion des suites.

[284] Les résultats très satisfaisants de l'indicateur 8 du COP témoignent de l'efficacité du suivi des suites des contrôles de l'inspection. De manière générale, l'inspection de l'ANSM a atteint un niveau de maturité élevé de la maîtrise des risques liés à son activité, sans que le niveau des exigences qu'elle s'oblige à respecter apparaisse comme une entrave à cette dernière. Il lui revient de mettre ces compétences au service de l'agence pour contribuer au déploiement du système de management de la qualité à l'ANSM.

2.11 L'activité de contrôle en laboratoire des produits de santé

[285] L'activité de contrôle des produits de santé à l'agence repose sur deux directions, la direction des contrôles (CTRL) et la direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques (DMDPT). L'audit a porté sur les principales mesures qui permettent à la direction CTRL d'atteindre et garantir ses résultats.

[286] Avec 166 agents, la direction représentent 40% des effectifs de la DGAO et son budget était de 20,65 M€ en 2017, soit le premier budget des directions métiers et produits de la DGAO. Son environnement interne et externe se sont fortement modifiés :

- Pour le premier, passage de l'agence du médicament à l'Afssaps puis à l'ANSM ; forte contrainte sur ses ressources depuis 2012 (-17%). L'environnement interne est encore appelé à évoluer avec la concentration sur deux sites de son activité de contrôle répartie jusqu'à présent, pour des raisons historiques, sur trois sites géographiques (St Denis, Lyon et Vendargues/Montpellier) à l'occasion du rapprochement des laboratoires ANSM et ANSES sur un site partagé à Lyon.
- Pour le second, fort développement des dispositifs européens dans un contexte normatif évolutif : investissement historique de la direction dans les travaux de la pharmacopée³⁰ française et européenne ; activité accrue dans les réseaux des laboratoires officiels de contrôle européens (OMCLs en anglais) pour le conseil de l'Europe et la commission européenne notamment.

[287] La direction développe principalement deux grandes activités en termes de contrôle de laboratoire :

- elle est partie prenante du processus de libération des lots³¹ de médicaments dérivés du sang (MDS) et vaccins pour les industriels d'une part : 3800 contrôles/an ;
- elle contribue en lien avec les autres directions à la surveillance du marché : 700 contrôles dont environ 500 contrôles de lots/an relatifs aux médicaments chimiques y compris les contrôles des génériques.

[288] Seule cette dernière mission participe véritablement du rôle d'autorité de régulation et surveillance de l'agence. La première mission lui donne toutefois une connaissance quasi parfaite du marché des MDS et des vaccins, puisque, contrairement aux autres produits, elle les contrôle de manière exhaustive avant leur mise sur le marché. Bien que la dimension « production d'analyses » constitue le cœur de ses activités, la CTRL a progressivement construit depuis 2012, une activité d'appui des directions produits avec la production d'avis sur dossier. Cette activité reste toutefois aujourd'hui encore limitée (environ 300 avis rendus en 2017).

2.12 Le système de management de la qualité de la direction des contrôles atteint un niveau de maturité élevé qui devrait encore progresser en 2018

[289] L'activité de contrôle de laboratoire bénéficie d'une réputation d'excellence ancienne et constitue un des points forts de l'agence : le SMQ a été mis en place en 2001 et le premier audit de l'IGAS en 2002 relevait que « *La mise en place d'une véritable démarche d'assurance qualité a permis de décrire l'ensemble des procédures scientifiques de la DLC, garantissant ainsi leur fiabilité. Les méthodes d'élaboration des plans de contrôles semblent présenter des garanties de sérieux et de rigueur.* ». Cette appréciation a été réaffirmée par l'Igas dans son audit d'organisation en 2014 : « *La culture qualité est ancienne et solide au sein de la direction des contrôles* »,

³⁰ 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.

³¹ « *La libération de lots est une disposition réglementaire issue des directives européennes. Elle permet de garantir que tous les lots de vaccins ou de médicaments dérivés du sang mis sur le marché européen ont fait l'objet d'un contrôle de qualité par une autorité nationale. Elle consiste en une revue complète du dossier de fabrication des lots et en un contrôle de chaque lot avant sa mise sur le marché, par les laboratoires d'une autorité nationale* ». Source : Site ANSM

[290] Le présent audit conforte les analyses précédentes et confirme la première impression tirée d'une analyse forcément plus succincte lors de la phase d'élaboration de son cahier des charges : la direction des contrôles est porteuse d'une culture de l'assurance qualité ancienne, fortement ancrée dans l'ensemble de ses activités et intégrée par les agents des laboratoires. Elle témoigne ce faisant d'une culture qualité inhérente à l'activité d'analyse de laboratoire construite tant en France qu'en Europe depuis plus de 30 ans.

[291] Le développement de son SMQ est remarquable ; il a su s'étoffer, s'unifier dans un SMQ commun aux trois sites et se renforcer en mobilisant tous les leviers d'amélioration de la qualité alors même que son environnement tant externe qu'interne se sont fortement modifiés.

[292] Cette maturité devrait encore progresser sous le double effet de l'intégration dans le SMQ général de l'agence impulsé par la MPC1 et de la mise en œuvre de la norme l'ISO 17 025 dans sa nouvelle version 2017, norme spécifique aux laboratoires. Tel que précisé dans la revue de la direction en 2017, l'enjeu pour la direction CTROL est de « recentrer le SMQ de CTROL sur son cœur de métier « contrôles en laboratoire » sous ISO 17025, en bénéficiant du SMQ de l'agence développé pour la certification ». La direction des laboratoires n'avait pas formalisé de plan de maîtrise des risques (PMR) jusqu'à ce jour car les versions précédente de l'ISO 17 025 (1999/2005) ne le demandaient pas. Le PMR est formalisé depuis début mai 2018.

2.13 L'élaboration du programme de contrôle annuel bien que non formalisée repose sur une démarche structurée destinée à cibler au mieux les contrôles au regard des ressources disponibles

[293] Le risque d'audit identifié dans le cahier des charges interroge plus spécifiquement la programmation : « La programmation des contrôles qualité des produits est mal ciblée ou insuffisante (médicaments, DM, cosmétiques) ».

[294] Il existe une procédure relative à l'organisation des contrôles mais celle-ci ne décrit que les grandes lignes des modalités d'élaboration de ce programme³². Le programme de contrôle concerne l'activité de surveillance de marché de tous les produits de santé, hormis les médicaments dérivés du sang et vaccins soumis à contrôle pour libération de lots qui ont été exclus de ce programme jusqu'à une date récente (vaccins 2018). Cette exclusion apparaît globalement fondée compte tenu de l'étroite connaissance tant des produits que des industriels qui découle de l'activité de contrôle de tous les produits concernés par la libération de lots par CTROL mais aussi par les autres organismes de contrôle européens qui libèrent les lots dans les autres pays.

[295] Bien que non détaillée, l'élaboration du programme repose en pratique sur deux pôles thématiques SURMAC et LISBIO et un cadre de déroulement structuré avant la phase de validation finale soumise à la direction de CTROL.

[296] Les investigations témoignent d'une activité de ciblage et de programmation des contrôles construite à partir de deux voies principales, externe et interne.

³² Procédure Q26PORG056 Organisation des contrôles dans le cadre de la surveillance de marche V02 du 22/12/2016

- En externe, la CTROL inscrit son activité dans les programmes d’audit européen distincts selon les procédures centralisée, en reconnaissance mutuelle ou décentralisée (MRP/DCP). En procédure centralisée, une méthode de ciblage, proposée par la Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé (DEQM) est mise en œuvre ; l’agence européenne du médicament propose un programme aux autorités de contrôle qui, comme l’ANSM, candidatent sur les tests proposés. En procédure MRP/DCP³³ le ciblage est réalisé par chaque autorité de contrôle et son programme de contrôle est proposé aux autres autorités. Les méthodes de ciblage de ces autorités de contrôle n’ont pas été auditées.
- En interne la CTROL recourt quant à elle pour partie à la méthode de ciblage proposée par l’EDQM afin d’identifier les principales familles de produits à risque, méthode qu’elle complète depuis 2017 par un *screening* des médicaments récents et commercialisés en France et une analyse de risques propre. Le programme est complété par les trop rares propositions qui remontent des directions produits, directions qui apparaissent peu en mesure de pleinement tirer parti de la proximité et réactivité que doit apporter une activité de contrôle internalisée au sein de l’agence.

[297] Le ciblage apparaît donc effectif mais sa traçabilité est par contre réduite. Il apparaît que la direction CTROL se repose sur ses deux pôles thématiques pour produire et valider un projet de programme de contrôle « clefs en main », sans que la traçabilité de la méthode d’analyse de risque réalisée et des différentes consultations internes notamment avec les directions produits ne soit détaillée ni *a fortiori* interrogée. Un principe de réalité est par ailleurs appliqué qui vise à adapter le volume de contrôle proposé aux capacités de la direction dont les ressources sont sous contraintes (effectifs en baisse, plans d’analyse séquentiel adopté en 2017 pour réduire les consommations « inutiles » de réactifs coûteux).

[298] Dans ce contexte, l’information sur le taux de contrôle réalisé chaque année, éventuellement pondéré par famille de risque « DEQM », manque pour pouvoir juger si le taux de couverture des contrôles réalisés est suffisant ou non, à tout le moins pour sa partie contrôle des médicaments. Il s’agit vraisemblablement de la principale faiblesse relevée.

³³ Mutual Recognition procedure/ Decentralised Procedure

LETTRE DE MISSION



Paris, le 12 FEV. 2018

La cheffe de l'Inspection
générale des affaires sociales
à
Monsieur Dominique Martin,
directeur général de l'ANSM

Objet : Mission d'audit interne portant sur la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM

P. J. : Cahier des charges ; Charte d'audit interne et Code de déontologie de la mission d'audit interne

Le plan pluriannuel d'audit interne 2017 – 2019, approuvé le 1er mars 2017 par le comité d'audit interne des ministères chargés des affaires sociales, prévoit une mission d'audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM. Cette mission, souhaitée par la direction générale de la santé, s'inscrit dans les suites de l'affaire Mediator et la réorganisation de l'AFSSAPS, à laquelle s'est substituée l'ANSM en 2012.

Depuis 2012, plusieurs travaux d'audit ou de conseil ont concerné l'organisation et le fonctionnement de l'agence. Mais, à la différence des autres agences sanitaires, celle-ci n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation de sa capacité à maîtriser les risques sanitaires liés à l'accomplissement de ses missions.

La présente mission d'audit s'attachera donc à examiner la réalité, la pertinence et l'effectivité du dispositif de contrôle interne qui permet à l'agence de faire face à plusieurs risques sanitaires majeurs. Ces risques, à la sélection desquels vous avez été associés, sont détaillés dans le cahier des charges de l'audit.

L'objectif de l'audit est de produire une opinion globale portant sur la maturité du dispositif de maîtrise des risques sanitaires à l'ANSM. L'audit vise également à formuler toute recommandation utile pour aider l'agence à élaborer un plan d'action de nature à améliorer son dispositif et remédier, le cas échéant, aux lacunes et dysfonctionnements qui auront pu être constatés par les auditeurs.

Sauf exception liée à un impact direct sur le niveau de risque sanitaire, les investigations de l'audit n'ont pas vocation à s'étendre aux problématiques de gouvernance, de pilotage, d'organisation ou d'adéquation des moyens budgétaires. Sur ces sujets comme sur d'autres, les auditeurs pourront, si nécessaire, s'appuyer sur les travaux d'évaluation, d'audit et de conseil déjà réalisés.

La réalisation de la mission est confiée à Pierre Aballéa, Hervé Lanouzière et Didier Noury, membres de l'IGAS, assistés de Clément Delage, en stage à l'inspection générale. Elle sera supervisée par Isabelle Pavis, membre de la mission permanente d'audit interne de l'IGAS.

RAPPORT IGAS N°2017-158R

Comme vous en êtes convenus avec la mission, une réunion d'ouverture se tiendra le 13 février prochain afin de vous présenter le cahier des charges de l'audit et d'évoquer les modalités de travail.

La mission se déroulera conformément aux dispositions prévues par la charte d'audit interne et dans le respect du code de déontologie des auditeurs, documents joints au présent courrier. Je vous remercie d'avance de prendre toutes les mesures propres à garantir le bon et rapide déroulement de cette mission.



Nathalie DESTAIS

LISTE DES PERSONNES RENCONTREES

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

NOM	Prénom	Fonction	Direction	Sous-direction/ Pôle
MARTIN	Dominique	Directeur général	Direction générale	MARTIN
ZUREIK	Mahmoud	Conseiller scientifique auprès du DG	Direction générale	
RATIGNIER-CARBONNEIL	Christelle	Directrice générale adjointe chargée des opérations	DGAO	
De SALINS	Catherine	Présidente du Conseil d'administration	Conseil d'administration	
JEANNET	Agnès	Ancienne Présidente du Conseil d'administration	Conseil d'administration	
GUILLEVIC-ALPEROVITCH	Annick	Présidente du conseil scientifique	Conseil scientifique	
THEVENET	Nicolas	Directeur	CASAR	
BARBOSA	Frédérique	Directrice adjointe	Contrôles	
DUPERRAY	Françoise	Directrice	Contrôles	
GARINOT	Olivier	Chef de pôle	Contrôles	CPBIO
AULNIER	Carole	Directrice affaires juridiques et réglementaires	DAJR	
BENNEOUALA	Karima	Assistante au pôle réglementaire	DAJR	
GAUTIER	Delphine	Assistante de direction	DAJR	
GOULART	Céline	Juriste	DAJR	
BERCHOUX	Nathalie	Assistante de direction	DEONTOLOGIE	
DEFROY	Marie Laure	Administrateur juriste	DEONTOLOGIE	
HERAIL	Elisabeth	Chef du service, Déontologue	DEONTOLOGIE	

RAPPORT IGAS N°2017-158R

BRUYERE	Hélène	Cheffe d'équipe	DMDPT	
DONATO	Pascal	Chef d'équipe	DMDPT	
GAUDRON	Elisabeth	Evaluatrice	DMDPT	
HAMIDA	Najib	Evaluateur	DMDPT	
NOGARET	Sophie	Evaluatrice	DMDPT	
SIRDEY	Thierry	Directeur	DMDPT	
BUBENICEK	Wenceslas	Directeur	DMFR	
MORELLE	David	Directeur adjoint	DMFR	
BALLOY	Thomas	Evaluateur	DMTCOS	
DUVIGNAC	Hélène	Cheffe de pôle	DMTCOS	DMCOSM
GERBOD	Patricia	Evaluatrice	DMTCOS	DMCOSM
MARLIAC	Nathalie	Cheffe d'équipe	DMTCOS	
TEP	Bopha	Evaluateur	DMTCOS	
THOMAS	Thierry	Directeur adjoint	DMTCOS	
TRUXIANO	Vincent	Evaluateur	DMTCOS	
BELGODERE	Laetitia	Evaluatrice	DP1	
BOUDALI	Lotfi	Directeur	DP1	
D'HERBES	Frédérique	Evaluatrice	DP1	
FRANCO	Sara	Evaluatrice	DP1	
GAZIN	Vincent	Chef de produit	DP1	
GUYADER	Gaëlle	Directrice adjointe	DP1	
SAINTE MARIE	Isabelle	Cheffe de pôle	DP1	STARC
FERARD	Claire	Evaluatrice, ancienne représentante au PRAC	DP3	
PIERRES	Camille	Evaluatrice	DP3	
SANH	Alan	Evaluateur	DP3	
AMEUR	Younes	Evaluateur coordonateur de projet (ECP)	DP3	

RAPPORT IGAS N°2017-158R

BENSAAD	Badis	Evaluateur	DP3	
DEGUINES	Catherine	Cheffe de pôle	DP3	NEURHO SYNAPS
GLASSER	Nicolas	Chef de projet Essais cliniques, évaluateur clinique	DP3	
GUEHOT	Sylvain	Chef de pôle	DP3	ANTAL OPHT
LAVERGNE	Fabien	Evaluateur	DP3	
RASOLONDRAMANITRA	Norondsoa	Evaluateur coordonnateur de projet (ECP)	DP3	
RICHARD	Nathalie	Directrice adjointe	DP3	
VELLA	Philippe	Directeur	DP3	
PERRIN	Mario	Evaluatrice	DP4	
De LIGNIVILLEVILLE	Laure	Evaluatrice	DP4	
DHANANI	Alban	Directeur adjoint	DP4	
DOP	Cécile	Evaluatrice	DP4	
DUMARCET	Nathalie	Cheffe de pôle	DP4	DERMATO
HOLOGNE	Pauline	Evaluateur coordonnateur de projet (ECP)	DP4	
LAGARDE	Fabien	Evaluatrice clinique	DP4	
MIKITA	Blandine	Evaluatrice	DP4	
MORGENSZTEJN	Nathalie	Cheffe de pôle	DP4	VIROGEN
SEMAILLE	Caroline	Directrice	DP4	
TEODOSIU	Simona	Evaluatrice	DP4	
BRUN	Yseult	Evaluatrice	DPAI	
BUISSART	Ghislaine	Délégué Qualité	DPAI	
CHAPEL	Elodie	Directrice	DPAI	
MARTIN	Marc	Directeur adjoint	DPAI	
DEBOURGES	Dominique	Cheffe de pôle	DQRS	Contrôle du marché

RAPPORT IGAS N°2017-158R

RINGOT	Jérôme	Chargé de gestion de l'emploi, (et commission Déontologie)	DRH	
BALLAND	Marie	Directrice	DRH	
GUILLOUZO	Anne	Adjointe DRH	DRH	
HELFRE	Arnaud	Chef de pôle	DRH	Administration des personnels
KERMAGORET	Valérie	Cheffe de pôle	DRH	Formation
CUENOT	Francois	coordonnateur AAP	DSSE	ASCI
DEMOLIS	Pierre	Directeur adjoint	DSSE	
DRAY-SPIRA	Rosemary	Cheffe de pôle	DSSE	EPIDEMIO
LASSALLE	Marion	Evaluatrice	DSSE	EPIDEMIO
MIGUERES	Marie-Lise	Cheffe de pôle	DSSE	ASCI
MIRANDA	Sara	Evaluatrice	DSSE	EPIDEMIO
LABBEE	Dominique	directrice adjointe	inspection	
CACHET	Mélanie	Cheffe de pôle	inspection	IPPLF
CELLI	Bernard	Directeur	inspection	
CORNIL	Xavier	Conseiller spécial	inspection	
MORENAS	Jacques	directeur adjoint	inspection	
DUMORTIER	Annie	Chargée de mission	MPCI	MPCI
DUPLESSIS	Evelyne	Chef de la mission	MPCI	
RICHARD	Thomas	Chargé de la maîtrise des risques	MPCI	
ANGOT	Christiane	Chargée de mission	Surveillance	
BENKEBIL	Medhi	Chef de pôle	Surveillance	Détection du signal
MAISON	Patrick	Directeur	Surveillance	
MOUNIER	Céline	Directrice adjointe	Surveillance	
SAILLY	Anne-Charlotte	Cheffe de pôle	Surveillance	Pilotage

RAPPORT IGAS N°2017-158R

VEYRIES	Marie Laure	Chargée de mission	Surveillance	Détection du signal
---------	-------------	--------------------	--------------	---------------------

Région Auvergne Rhône-Alpes

NOM	Prénom	Fonction	Direction
GRALL	Jean-Yves	Directeur général	ARS Auvergne-Rhône-Alpes
ALLARET	Michel	Responsable du centre	CRPV Grenoble
BEYENS	Marie Noëlle	Responsable du centre	CRPV Saint-Etienne
BOUCHER	Alexandra	Responsable adjointe du centre	CEIP Lyon
BOUSQUET	Camille	Chargée de mission	CRMV Lyon
DERAIN	Laure	Responsable du centre	CRMV Lyon
FORNI	Luc	Coordonnateur	OMEDIT Lyon
FOUILHE-SAMLAI	Nathalie	Responsable adjointe du centre	CEIP Grenoble
GOURAUD	Aurore	Suppléante directeur	CRPV Lyon
ZENUT	Marie	Responsable du centre	CRPV Clermont-Ferrand

Association Mieux Prescrire

NOM	Prénom	Fonction	
CHIRAC	Pierre	Président	
TOUSSAINT	Bruno	Directeur Editorial	

Caisse nationale d'assurance maladie

NOM	Prénom	Fonction	Direction	Sous-direction/ Pôle
GISSOT	Claude	Directeur	Stratégie des études et statistiques	
WEIL	Alain	Intérim direction		Département d'études en santé publique

Direction générale de la santé

NOM	Prénom	Fonction	Sous-direction/ Pôle
AMPROU	Anne-Claire	Directrice générale adjointe	
BOULEY	Martine	Pharmacien chef du bureau PP2	politique des produits de santé et de la qualité des pratiques et des soins
BRUNEAUX	François	Adjoint au sous-directeur	politique des produits de santé et de la qualité des pratiques et des soins
CHENILLET	Louise	Juriste bureau du médicament PP2	politique des produits de santé et de la qualité des pratiques et des soins
DARREUMERLOU	Annick	Adjointe chef du bureau des dispositifs médicaux et autres produits de santé PP3	politique des produits de santé et de la qualité des pratiques et des soins
GIRAUDINEAU	Stéphanie	Adjointe Chef de division	DDUAJE
GUENA	Djamila	Adjointe chef du bureau du médicament PP2	Politique des produits de santé et de la qualité des pratiques et des soins
HORELLOU	Anne-Marie	Chef de division Agences de santé	
KASTLER	Florian	Chargé de mission ANSM/LNE	Politique produits de santé
PAUX	Thierry	Sous-directeur	Veille et sécurité sanitaire VSS
RUEDA	Sarah	Juriste	DDUAJE

Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

NOM	Prénom	Fonction	Sous-direction / Pôle
ARGOYTI	Catherine	Adjoint du bureau	produits et prestations de santé et services à la personne
THONIER	Axel	Sous-directeur Industrie, Santé et logement	

SIGLES UTILISES

AAP	Appel à projet
AEC	Autorisation d'essai clinique
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMDEC	Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMS	Autorisation de modification substantielle
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
ATUc	Autorisations temporaires d'utilisation de cohorte
ATUn	Autorisations temporaires d'utilisation nominative
BEMA	Benchmarking of European Medicines Agencies
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
B/R	Bénéfice/Risque
CASAR	Centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques
CDD	Contrat à durée déterminée
CE	Communauté européenne
CEPS	Comité économique des produits de santé
CEIIP	Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use / Comité des médicaments à usage humain
CMDH	Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (Co-ordination Group for mutual Recognition and decentralised Procedures- Human)
CLMV	Correspondant local de matériovigilance
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
CODIR	Comité de direction
COFRAC	Comité français d'accréditation
COP	Contrat d'objectifs et de performance
CORRUSS	Centre opérationnel de réception et de régulation des urgences sanitaires et sociales
COSSUP	Comité Stratégique de Suivi des Projets
CPSE	Centre de pilotage de la stratégie européenne du médicament
CPP	Comité de protection des personnes
CR	Compte-rendu
CRM RV	Correspondant régional de matériovigilance
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CSP	Code de la santé publique
CSST	Comité scientifique spécialisé temporaire
CTD	Common technical document

RAPPORT IGAS N°2017-158R

CTPV	Comité technique de pharmacovigilance
CTROL	Direction des contrôles
DAJR	Direction des affaires juridiques et réglementaires
DAS	Détection automatisée du signal
DCP	Decentralised procedure
Déonto	Service de déontologie de l'expertise
DEQM	Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé
DG	Directeur général
DGA	Directeur adjoint
DGAO	Direction générale adjointe aux opérations
DGCCRF	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DGII	Direction Générale de la Démocratie (Conseil de l'Europe)
DGS	Direction générale de la santé
DI	Direction de l'inspection
DirCom	Direction de la communication et de l'information
DM	Dispositifs médicaux
DM	Directions métiers
DMDIV	Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
DMDPT	Direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques
DMFR	Direction de la maîtrise des flux et des référentiels
DMTCOS	Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques
DMCOSM	Dispositifs médicaux cosmétiques
DP	Directions produits
DPAI	Direction des politiques d'autorisation et d'innovation
DPI	Déclaration publique d'intérêts
DPS	Décision de police sanitaire
DQFR	Direction de la qualité, des flux et des référentiels
DQRS	Service Défaut qualité et ruptures de stocks
DRH	Direction des ressources humaines
DSI	Direction des systèmes d'information
DSSE	Direction des situations d'urgence, des affaires scientifiques et de la stratégie européenne
DSurv	Direction de la surveillance
ECP	Evaluateur coordonnateur de projet
EDQM	European directorate for the quality of medicines and healthcare
EI	Effets indésirables
EIG	Effets indésirables graves
EM	Etat membre
EM	Erreurs médicamenteuses
EMA	European medicines agency/ Agence Européenne du Médicament
ETP	Equivalent temps plein
ETPT	Equivalent temps plein travaillé
Ext Ind	Extension d'indication
FSCA	Field safety corrective action/ action corrective de sécurité

RAPPORT IGAS N°2017-158R

GCDM	Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux
GCDM	Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux
GT	Groupe de travail
GVP	Guideline on good pharmacovigilance practices
HAP	Hors appel à projet
HAS	Haute autorité de santé
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
INCA	Institut national du cancer
INvS	Institut de veille sanitaire
IPPLF	Inspections des produits pharmaceutiques
ISO	International Organization for Standardization (Organisation internationale de normalisation)
LAD	Logiciel d'aide à la dispensation
LAP	Logiciel d'aide à la prescription
LPI	Lettre préalable d'injonction
LPP	Liste des produits et prestations
MDS	Médicaments dérivés du sang
MITM	Médicaments d'intérêt thérapeutique majeur
MPAI	Mission permanente d'audit interne (IGAS)
MPCI	Mission de pilotage et de contrôle interne
MRP	Mutual Recognition procedure / procédure de reconnaissance mutuelle
MRV	Matéiovigilance
ODJ	Ordre du jour
OMCL	Official Medicines Control Laboratories/ laboratoires officiels de contrôle européens
OMS	Organisation mondiale de la santé
ON	Organisme notifié
PASS	Post-authorisation safety study
PDPS	Projet de décision de police sanitaire
PGP	Plan de gestion de la pénurie
PLFSS	Projet de loi de financement de la sécurité sociale
PMR	Plan de maîtrise des risques
PPAI	Plan pluriannuel d'audit interne
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee/ Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance
PSUR	Periodic safety update report / rapport périodique actualisé relatif à la sécurité
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
PMV	Pharmacovigilance
RMS	Reference member state/ Etat membre de référence
RH	Ressources humaines
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SI	Système d'information
SMQ	Système de management de la qualité
SNDS	Système national des données de santé

RAPPORT IGAS N°2017-158R

SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
SRE	Situation à risque élevé
STD	Suivi transverse des dossiers

PIECES JOINTES

PIECE JOINTE 1: L'ARTICULATION DES TROIS CHANTIERS : TRANSFORMATION, QUALITE ET MANAGEMENT DES RISQUES

Tableau 2 : Les démarches de pilotage de l'agence et leur articulation

	Politique de transformation	Démarche qualité	Management des risques
Objet	<p>Un portefeuille de projets (PP)</p> <p><u>33 projets identifiés en 2015</u>, 13 classés prioritaires dont 6 ultra-prioritaires :</p> <p>1° Pharmacovigilance 2° modifications AMM 3° expertise externe 4° essais cliniques 5° gestion des flux 6° stratégie européenne</p> <p><u>PP rejoint en 2016 par un programme de transformation</u> :</p> <p>-identifiant les activités de l'agence - classant en 3 catégories les restructurations attendues de leur mode de gestion : évolutions fortes (abandon externalisation mutualisation), réingénierie ou simples ajustement des pratiques</p> <p>⇒ 69 activités identifiées dont 28 retenues</p> <p><u>PP enrichi en 2017 d'un objectif complémentaire</u> : identifier le coût des activités (ETPT et coût financier) selon une approche analytique de leurs charges et dimensionnement (méthode d'unité d'œuvre)</p> <p><u>Bilan et actualisation annuels du PP</u> ; 3 priorités pour 2018 : essai clinique, vigilance des essais cliniques et activités d'AMM.</p>	<p>Une cartographie des macro-processus</p> <p><u>3 types de macro-processus retenus</u> :</p> <p>1° Pilotage (<i>comprenant 3 macro-processus et 8 processus associés</i>) 2° Métiers (<i>comprenant 3 macro-processus et 9 processus associés</i>) 3° Support (<i>3 macro processus et 7 processus</i>) Soit 9 macro processus et 24 processus métiers.</p> <p><u>Objectif : certifier en 2018 le périmètre du macro-processus « Gestion du risque » (GDR)</u> concentrant 3 processus métier (<i>surveiller, contrôler et Inspecter</i>) et l'ensemble des macro- processus de pilotage et support associés.</p>	<p>Une cartographie des risques</p> <p><u>17 risques majeurs identifiés</u> dont « Carence dans une production de l'agence, pouvant aller jusqu'à mettre en danger les patients » en risque brut le plus critique</p> <p><u>Mise à jour annuelle du niveau de maitrise</u> en fonction des actions de l'année en passée.</p> <p><u>3 niveaux de maitrise</u> :</p> <p>1° Rouge : niveau de maitrise insuffisant. Dispositifs inexistantes ou inefficaces ou seulement définis sans encore être mis en œuvre. 2° Orange : niveau de maitrise modéré. Des dispositifs existent mais nécessitent un plus haut niveau de mise en œuvre. Des compléments sont envisageables voire nécessaires. 3° Vert : dispositifs de maîtrise en place et éprouvés, seules des améliorations peuvent être encore attendues</p>

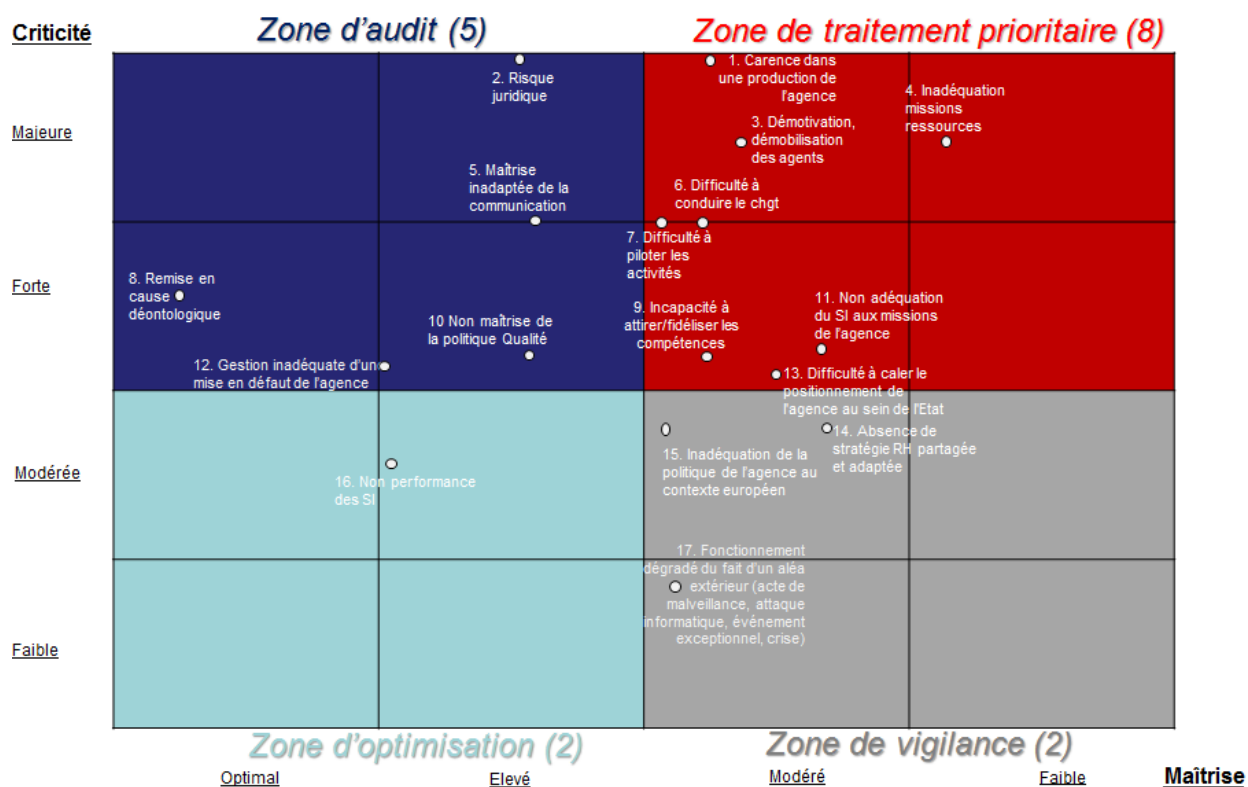
	Politique de transformation	Démarche qualité	Management des risques
Articulation avec les autres démarches	<p>1° Le « référentiel » des 69 activités est un intermédiaire entre l'organisation de l'agence par directions et la cartographie des processus élaborée dans le cadre de la politique qualité (cf. colonne 2) ; il est en correspondance avec cette dernière ;</p> <p>2° Le PP comprend des processus intégrant de manière complémentaire des enjeux de mission de service public (respect des délais) et de santé publique (enjeux sanitaires).</p> <p>3° Les 3 projets prioritaires du PP 2018 concernant des activités présentant des liens forts avec la sécurité sécuritaire, ils intègrent une approche par les risques et sont co-pilotés par le CASAR et la MPCJ dans un souci de cohésion des objectifs et des méthodes.</p>	<p>1° Les délégués qualité cumulent les missions de conduite du déploiement des processus et des Plans Maitrise Risques (PMR) (cf. colonne 3) et sont en appui des missions des pilotes de processus ;</p> <p>2° Le planning de déploiement des processus et procédures entraîne le déploiement concomitant des PMR ;</p> <p>3° La politique qualité bâtie pour fin 2018 sur le macro-processus « Gestion du risque » concentre les 3 processus de surveillance, contrôle et inspection, lesquels sont orientés sur des analyses des enjeux de risques sanitaires.</p>	<p>1° La stratégie de maîtrise des risques majeurs a été établie en cohérence avec l'objectif de certification ISO 9001 fin 2018. Les PMR prévoient donc une couverture des risques par les processus de l'agence définis dans la cartographie des processus (cf. colonne précédente).</p> <p>2° Les délégués qualité, formés à l'analyse de risque, doivent établir, dans le cadre du déploiement des processus, des PMR par processus sur la base des risques majeurs ANSM³⁴.</p> <p>3° les PMR doivent être déployés progressivement en 2018, en cohérence avec l'objectif de certification.</p> <p>4° Les PMR s'appuient sur la politique de transformation (cf. colonne 1), notamment les projets prioritaires qui couvrent tout ou partie du risque.</p>

Source : Mission IGAS

³⁴ vision partagée risques/qualité telle que prévue par la norme ISO 9001 version 2015

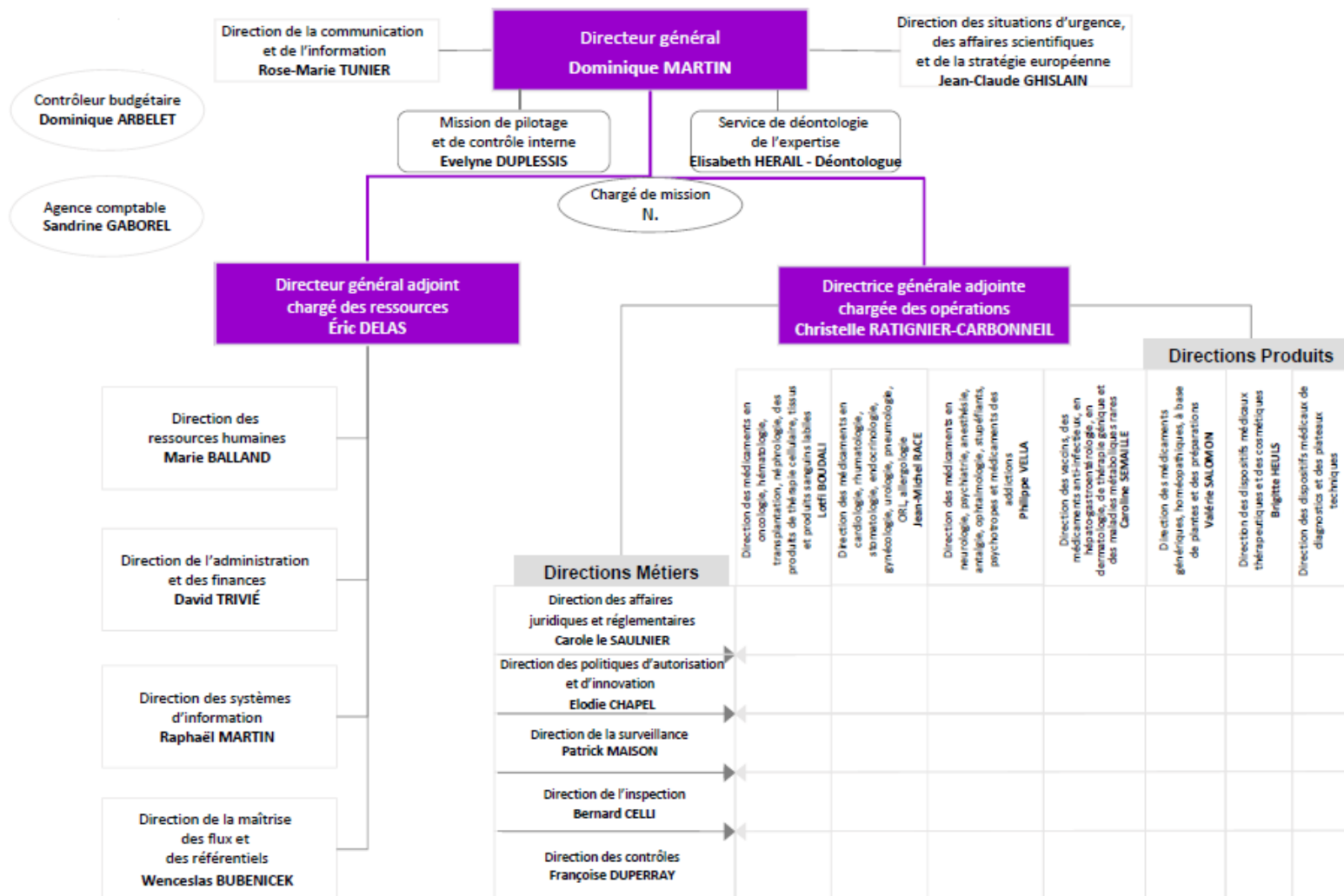
PIECE JOINTE 2 : ETAT DES RISQUES MAJEURS RESIDUELS DE L'ANSM

Schéma 2 : Risques majeurs résiduels identifiés par l'ANSM



Source : ANSM, suivi cartographie des risques majeurs (décembre 2017) validée DG

PIECE JOINTE 3 : ORGANIGRAMME ANSM DECEMBRE 2017



REPONSE DE L'ANSM



Inspection générale des affaires sociales
Mission permanente d'audit interne

FORMULAIRE DE REPOSE DE L'ORGANISME ET DES AUDITEURS

Il appartient à l'organisme de n'inscrire dans ce tableau que les phrases et éléments du rapport commentés.

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
Tome 1 Synthèse §1 / page 6	Audits par les organismes extérieurs	Les organismes extérieurs sont le COFRAC, HMA, EDQM/OMCL, FDA.	Dont acte. Précision apportée dans le rapport définitif.

RAPPORT IGAS N°2017-158R

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
<p>Tome 1 Synthèse §4 / page 6</p> <p>Tome 1 [109] / page 38</p> <p>Annexe 1 [54] / page 22</p>	<p>Proportion de 20% de dossiers rapporteur ou co-rapporteur en 2018</p>	<p>La construction du modèle économique a été validée par la DGS/DB et présenté au CA. La stratégie est d'avoir un taux de croissance sur 2 ans de 57%, soit 6 dossiers supplémentaires. Pour 2018, sur 68 dossiers proposés par l'EMA et 22 dossiers demandés, l'Agence a obtenu 8 dossiers.</p>	<p>Vu.</p>
<p>Tome 1 Synthèse §1 / page 7</p>	<p>L'activité conséquente de matériovigilance reste trop « en réaction »</p>	<p>La surveillance du marché et le contrôle de conformité peut apporter la dimension proactive même si celle-ci reste nécessairement limitée en pratique. L'établissement considère que si le cadre de normalisation reste à optimiser, il n'est pas conforme à la réalité de parler d'absence de cadre</p>	<p>La mission n'a pas entendu relever une absence totale de cadre mais l'absence de cadre normalisé et harmonisé, qui induit des traitements différents des dossiers selon les cas, en nature de traitement et en temps ; elle souligne que le nouveau cadre européen devrait constituer une opportunité pour renforcer la maîtrise de l'activité et rééquilibrer le ratio matériovigilance/surveillance du marché au profit de cette dernière.</p>

RAPPORT IGAS N°2017-158R

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
Tome 1 [24] / page 21	« 9 délégués qualité »	Correction : « 8 délégués Qualité et 1 Responsable SMQ Agence »	Dont acte. Précision apportée dans le rapport définitif.
Tome 1 [54] / page 26	Constat sur le dossier drap de sécurité	La notion d'« artisanale » est à supprimer. Cf. commentaire suivant pour l'annexe 7 Encadré 11 (page 173)	Le terme artisanal peut paraître effectivement connoté péjorativement alors que cette observation réfère au constat ci-dessus sur l'absence de cadre normalisé et harmonisé de la MRV. La mission a entendu illustrer les effets potentiels d'un traitement « au cas par cas » sans procédure formalisée, à la différence du groupe de suivi de l'inspection par exemple. Ceci étant, le terme peut effectivement être supprimé sans dénaturer la phrase. Correction apportée dans le rapport.
Annexe 7 Encadré 11 / page 173	Un dossier reflétant les enjeux de la MRV	La problématique de ce DM combine les caractéristiques du DM et les pratiques des professionnels. Ceci milite effectivement pour une prise de décision collégiale le plus en amont possible.	Vu.

RAPPORT IGAS N°2017-158R

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
Tome 1 [69] / page 30	Recommandation 1	Proposition de retirer la notion de « contrainte inutile ».	Dont acte. Cette mention avait pour objet de lever les objections liées à l'écueil d'un formalisme excessif dans les procédures, au détriment de la finalité « soutien au pilotage », qui doit primer. Il est toutefois exact que, sortie de son contexte, elle peut atténuer la portée de la recommandation alors qu'à ce jour les inconvénients de cette carence en outillage sont nettement supérieurs au risque de « procédurisation » excessive, qu'il conviendra de réguler ultérieurement Notion supprimée dans le rapport définitif. :
Tome 1 [79] / page 31	Second autodiagnostic	Une nouvelle date a été retenue pour septembre 2018.	Dont acte. Date mise à jour dans le rapport définitif.
Tome 1 [133] / page 43	La gestion des ruptures de stock	L'ANSM n'a pas suffisamment de visibilité sur les marchés hospitaliers pour prétendre avoir un impact sur ces marchés. De même, l'ANSM ne peut promouvoir pro-activement la concurrence entre laboratoires.	Dont acte. Il ne s'agit pas d'une fonction dévolue à l'ANSM mais, par contre, ses analyses de risques peuvent contribuer à la réflexion des acteurs hospitaliers et de leur tutelle.

RAPPORT IGAS N°2017-158R

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
Tome 1 Recommandation 5 / page 47	Recommandation 5	L'ANSM est d'accord avec la proposition. Elle entend cependant rappeler que la transparence ne se limite pas aux seules obligations réglementaires. L'Agence a mis en place une procédure très active de transparence active notamment dans ses principales commissions en développant des auditions publiques diffusées en direct sur sa chaîne Dailymotion	Vu.
Tome 1 [164] / page 48	Le traitement du mésusage	Il existe une procédure (cf. PJ).	L'agence a fait savoir début février 2018 qu'une procédure était en cours de rédaction (cible 30 avril 2018) dont une version de travail a été communiquée à la mission : il s'agit de la procédure SURV_VIG- SOP06V01 qui traite plus généralement de « gestion du signal hors DQRS » dont le mésusage. La mission n'a pas disposé de procédure relative au mésusage lors de son audit. La pièce jointe transmise n'est pas une procédure formalisée mais un schéma du circuit de traitements des signalements de mésusage.

RAPPORT IGAS N°2017-158R

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
Tome 1 [175] / page 50	Le mésusage reste géré de manière majoritairement réactive.	Si l'Agence est le plus souvent en réaction, il y a de nombreux exemples d'intervention de l'ANSM qui se situent en amont. Par exemple, dès les discussions sur l'AMM, la question du Hors AMM se pose de façon proactive. La réponse se fait sous forme de demande d'étude d'utilisation afin de vérifier le respect de l'AMM auprès de l'industriel ou bien sous forme de l'octroi de façon proactive d'une ATU au niveau national. Elle peut aussi motiver de façon anticipatoire une opposition de la France à l'AMM (cf. Mysimba) et aboutir à une non commercialisation du produit sur le territoire national malgré l'AMM européenne afin d'éviter un usage Hors AMM sur un produit par ailleurs non indispensable.	Dont acte. Des exemples de gestion pro-active existent également mais il ne s'agit pas encore d'une situation la plus fréquente en matière de mésusage. De plus, la moindre traçabilité des travaux d'instruction des demandes AMM soulevée par la mission dans le rapport, ne permet justement pas d'apprécier l'existence et la nature de ces <i>discussions</i> , au détriment de l'agence.
Tome 1 [196] / page 53	Arbitrage de l'ANSM sur les scénarios du cabinet d'audit	La réflexion sur les missions et organisation des réseaux de vigilance est pilotée par la DGS depuis 2017 ; l'ANSM y participe ainsi que les représentants des réseaux. Un arbitrage ministre sera rendu dans les prochains mois.	Il est pris acte du report de quelques mois de la décision sur ce sujet.

RAPPORT IGAS N°2017-158R

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
Tome 1 [207] / page 55	Pouvoir de police sanitaire concernant la matériovigilance	La latitude décisionnelle est à balancer avec l'exigence de justifier les demandes de l'agence soit par l'objectivation d'une non-conformité formelle (cas simple), soit par la remise en cause d'un bénéfice/risque (cas plus complexe dès lors qu'il s'agit d'une appréciation). Les décisions prises au titre de l'article L5312-1 sont susceptibles, bien entendu, de recours devant une juridiction administrative, mais font également l'objet d'une évaluation par les services de la commission européenne (sur le bien-fondé et l'absence d'atteinte aux dispositions de libre échange Dir.Eur.93/42/CEE art 8 2 ^{ème} al).	Dont acte.
Tome 1 [208] / page 55 Annexe 7 [454] / page 159	La matériovigilance	La surveillance du marché et la matériovigilance sont deux activités distinctes que les autorités compétentes doivent mettre en œuvre sur leur territoire national (Règlement Europ. 2017/745 chapitre 7 sections 2 et 3).	Dont acte. Formulation reprise en conséquence dans le rapport § [208] et l'annexe 7 § [454].

RAPPORT IGAS N°2017-158R

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
Tome 1 [209] / page 55	La surveillance du marché	Il convient de préciser que les activités de surveillance du marché ne sont pas pilotées par la direction de la surveillance mais pas les directions produits DM.	Vu.
Tome 1 [212] / page 56	Dépassement des délais réglementaires régissant la matériovigilance	Il convient de rappeler que l'agence doit apporter la preuve de l'imputabilité du dispositif médical dans l'incident pour obtenir la mise en œuvre d'une action du fabricant. Il faut préciser que la notion d'utilisation prend ici tout son sens. En effet, nombre d'incidents ne reposent pas sur la seule défaillance intrinsèque du DM, mais sur une combinaison de celle-ci liée à son utilisation et aux pratiques médicales. La construction des modes de preuves en est rendue plus complexe.	Vu.

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
Tome 1 [214] et [217] / pages 57/58	Rôle des CRMRV	Les missions prévues des CRMRV ne se limitent pas à la première priorisation des incidents avant la remontée à l'agence ; elle vise à assurer la complétude des incidents via une analyse au plus près du terrain et des conditions d'utilisation du dispositif, en appréciant entre autres, le niveau de risque et les circonstances de survenue afin d'orienter le traitement des incidents. Cela sécurise l'évaluation faite dans les DP sur les incidents critiques et majeurs et réduit le nombre d'incidents en traitement individuel. Cela permet aux DPs de se recentrer sur une activité de niveau national. Cela participe également d'une animation efficace de réseau via la connaissance approfondie des incidents de la région et l'identification d'experts locaux des différents types de DM. Le modèle est proche de celui des CRPV de ce point de vue	Vu.

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R

Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM

Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
Tome 1 [217] / page 57/58	Rôle de l'échelon régional des CRMV	La lecture de l'annexe 7 [480] en page 165 permet de comprendre que seul la priorisation (évaluation préliminaire) serait transférée à l'échelon régional. En fait, le projet de processus de traitement actuellement en cours d'élaboration se propose de confier aux CRMV la pré-évaluation des incidents. Cette tâche qui consiste à évaluer notamment la criticité et la fréquence de l'incident, conditionne le mode de traitement. Sa localisation régionale permet d'une part une appréciation du risque au plus près du terrain, et libère une capacité d'évaluation en interne à l'agence qui devrait permettre de consacrer un temps d'évaluation nécessaire aux incidents à enjeu sanitaire fort ainsi qu'à l'évaluation des signaux issus des nouveaux processus de détections statistiques. Il convient de ne pas considérer uniquement la valeur ajoutée en termes de « qualité de la déclaration ».	Dont acte.

RAPPORT IGAS N°2017-158R

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
Tome 1 [226] / page 59	Vigilance exercée sur les produits cosmétiques	Il y a une inexactitude dans la mention du texte qui a confié la compétence des produits cosmétiques à l'Agence. Il est indiqué la date de 2004. Or, c'est en 1998 que l'Agence s'est vue confier cette mission par la loi n°98-535 du 1 ^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.	Dont acte. Correction faite dans le rapport définitif § [226]
Tome 1 [233] et [234] / page 60	« En dépit de la faiblesse des effectifs concernés... » « Effectifs aussi réduits »	L'Agence, dans le cadre de l'allocation de ses ressources, a adapté ses effectifs pour faire face aux obligations du code de la santé publique qui prévoit la déclaration des seuls effets indésirables graves (cf. articles R 5131-9 à 11 du CSP).	Une vacance de poste de plus d'un an de l'évaluatrice principale en matière de cosmétovigilance a généré des délais de traitement excessifs en 2017, en cours de résorption en 2018. Le traitement minimal des obligations de santé publique ne permet pas de garantir que le risque lié à l'usage des cosmétiques est aujourd'hui sous contrôle.
Tome 1 [238] / page 61	Les enjeux économiques de la surveillance active du marché des cosmétiques	Les enjeux économiques en lien avec la cosmétovigilance ne sont pas dans le champ d'intervention de l'ANSM.	Effectivement, il s'agit simplement de replacer le sujet dans son contexte plus général qui permet de comprendre le moindre empressement (hors ANSM) à intervenir dans ce domaine.

RAPPORT IGAS N°2017-158R

<p>Tome 1 [244] / page 62</p>	<p>Les produits cosmétiques à l'ANSM</p>	<p>L'ANSM a déjà fait la proposition de transfert des compétences et des pouvoirs de police de l'ANSM en ce domaine à une autre entité qui pourrait être l'ANSES. Cette proposition repose notamment sur les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les produits cosmétiques ne sont pas des produits de santé, - le nombre de déclarations de cosmétovigilance (effets indésirables graves) reste extrêmement faible, - l'ANSES dispose des compétences d'expertise et d'évaluation des substances composants les cosmétiques et notamment de leur danger, - l'ANSES peut s'appuyer sur un réseau de centres antipoison en capacité de recueillir des signaux de cosmétovigilance (graves ou non graves) - la réglementation européenne repose sur un règlement précis et sur une activité d'expertise européenne active au travers du SCCS, <p>L'argument de la préservation de l'image des industriels auprès de leurs clients, mis en avant par les industriels, n'est pas, du point de vue de l'ANSM, à retenir pour le choix de la surveillance des produits cosmétiques en France.</p>	<p>Dont acte.</p>
<p>Tome 1 [244] / page 62</p>	<p>« [...] l'ANSM envisage une collaboration avec l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) qui dispose de plusieurs milliers de cas</p>	<p>Le code de la santé publique prévoit (art R 5131-9/10/11) prévoit que soit déclaré sans délai les effets indésirables graves mentionnés à l'article 23 du règlement 1223/2009 relatif aux produits cosmétiques.</p>	<p>L'ANSM a participé à la réunion du Comité stratégique des vigilances des Centres antipoison du</p>

RAPPORT IGAS N°2017-158R

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
	de cosmétiques pris en charge chaque année par le réseau des centres anti poison. »	<p>L'ANSM n'a pas connaissance des milliers de cas évoqués et indiqués pris en charge par les centres anti poison (10500 cas sont évoqués au §729 du tome II du rapport 2017-158R.</p> <p>Une évaluation de la gravité de ces cas est sensée être réalisée par les centres antipoison afin d'envisager si une déclaration de ceux-ci à l'ANSM doit être faite, au titre de l'article R 5131-9 du code de la santé publique qui prévoit que soit déclaré sans délai les effets indésirables graves mentionnés à l'article 23 du règlement 1223/2009 relatif aux produits cosmétiques.</p> <p>Si ces cas ne répondent pas à la définition d'effet indésirable grave, la déclaration à l'ANSM n'est pas obligatoire.</p>	<p>23 janvier 2018, où ces données ont été présentées à la DGS.</p> <p>Il apparaît peu vraisemblable qu'aucun cas ne soit qualifié de grave par les CEIP. Ceci nécessite à tout le moins à une vérification que la mission appelle de ses vœux.</p>

RAPPORT IGAS N°2017-158R

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
Recommandation 8 / page 62	« Explorer les voies d'une collaboration avec l'ANSES sur le traitement des incidents liés aux cosmétiques pris en charge par les centres anti poison, afin d'agir sur des signaux d'ensemble plus significatifs que les quelques cas individuels actuellement traités par l'ANSM. »	Pour les raisons exposées précédemment, l'ANSM propose plutôt d'explorer les voies de transfert des compétences et des pouvoirs de police sanitaire de l'ANSM vers une autre entité qui pourrait être l'ANSES.	L'option du transfert qui a échoué en 2016 peut effectivement être reproposée. Ceci n'interdit pas, quel que soit son succès, de renforcer la cosmétovigilance des signalements issus des CEIP. De manière générale, le propos de la mission n'est pas de se prononcer sur l'opportunité pour l'ANSM de garder la cosmétovigilance mais de constater que, le choix du transfert n'ayant pas été retenu à ce jour, cette activité ne lui paraît pas, en l'état , « sous contrôle ».
Tome 1 [253] / page 63 Annexe 9 [759] / page 220	Nombre de départs d'épidémiologistes	Ce ne sont pas 4 mais 5 départs d'épidémiologistes qui ont été constatés depuis 2017	Dont acte. Correction faite dans le rapport et dans l'annexe 9 définitifs
Tome 1 [254] / page 63	Période de financement des plateformes de pharmacoépidémiologie	Les deux plateformes actuelles ont été financées pour la période 2015-2018 (et non 2017)	Les données complètes traitées dans le rapport portent sur la période 2015-2017.

RAPPORT IGAS N°2017-158R

<p>Tome 1 [256] / page 64</p>	<p>Mobilisation des données du SNDS pour les études financées par AAP</p>	<p>Les études financées sur l'AAP peuvent se baser sur les données du SNDS, contrairement à ce qui est noté dans l'avant-dernière phrase.</p>	<p>Dont acte. Précision apportée dans le corps du rapport pour les études hors appel à projet.</p>
<p>Tome 1 Paragraphe 2.9.3 / page 64</p>	<p>Imprécision dans l'intitulé du paragraphe</p>	<p>Le contenu du paragraphe appelle à modifier son titre en « La production d'avis sur les études post-AMM réalisées par les industriels, du pôle pharmacoépidémiologie est insuffisamment articulée avec les directions métier et produits de l'agence ».</p>	<p>Dont acte. Précision apportée dans l'intitulé du § 2.9.3</p>

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
Tome 1 [266] / page 66	Correction	La DI compte 7 pôles (et plus 8) depuis le 1 ^{er} mai 2018, après la fusion des pôles IPPLF 1 et 2.	Dont acte. Correction effectuée.

RAPPORT IGAS N°2017-158R

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
Tome 1 [273] à [275] / page 68	Concertation interne sur le programme d'inspection	Un travail en ce sens a été lancé. La DI va s'efforcer de plus impliquer les autres directions, notamment produits, dans l'élaboration de la feuille de route annuelle.	Vu.
Tome 1 [281] / page 69	La levée des injonctions et des DPS	Modification : « La levée des injonctions et des DPS est toujours formalisée par un courrier. » et la phrase suivante est à supprimer.	Suppression proposée effectuée

RAPPORT IGAS N°2017-158R

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
Tome 1 [285] / page 70	A la fin du paragraphe il est mentionné « Pour le second, fort développement des dispositifs européens dans un contexte normatif évolutif : investissement historique de la direction dans les travaux de la pharmacopée ³⁰ française et européenne se transformant au profit d'une activité accrue dans les réseaux des laboratoires officiels de contrôle européens (OMCLs en anglais) pour le conseil de l'Europe et la commission européenne notamment. »	Il est à noter que le fort investissement sur les travaux de la Pharmacopée française et européenne a été revu afin de focaliser les travaux sur les priorités de l'ANSM comme les vaccins ou les produits finis. Cependant cette priorisation n'est pas en lien avec les travaux engagés dans le cadre du réseau des OMCL.	Vu. Formulation revue afin de ne pas laisser sous entendre l'existence d'un lien autre que celui d'une plus grande disponibilité des ressources à d'autres activités.
Liste des personnes rencontrées / page 78	Liste nominative incorrecte	LASALLE doit être corrigé en LASSALLE Sarah (MIRANDA) doit être corrigé en Sara	Corrections faites.
Annexe 7 [458] / page 160	(Cf. cas du drap de contention, encadré P21)	Pas d'encadré en page 21 ; encadré n°11 en page 173	Correction faite.
Annexe 7 [462] / page 162	Latitude décisionnelle	Les mesures à la main de l'ANSM doivent être replacées dans le contexte européen et sont susceptibles de contestation au niveau européen.	Vu.

RAPPORT IGAS N°2017-158R

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
Annexe 7 [480] / page 165	Processus de matériovigilance	Le premier tri effectué par la surveillance est une priorisation, le terme d'évaluation préliminaire est impropre.	Il s'agit effectivement d'une première évaluation avec priorisation, ce qui est précisé au § [481].
Annexe 7 [505] / page 170	Absence de double contrôle	Bien qu'il existe un double contrôle sur les dossiers critiques, l'établissement admet qu'il reste à formaliser et à tracer	Vu.
Annexe 7 [510] / pages 170/171	Absence de double contrôle	Le double contrôle systématique et le regard systématique de la hiérarchie n'est pas possible tant d'un point de vue charge que de compétence. Le risque est géré par les procédures et les formations des évaluateurs.	Dont acte. La mission ne recommande d'ailleurs pas la mise en place d'un double contrôle systématique mais constate qu'en son absence un risque existe, qui doit être éliminé ou circonscrit par tout moyen à sa convenance, par exemple en identifiant mieux dans les procédures les critères justifiant ce double contrôle
Annexe 7 [550] / page 179	Place des directions produits au sein de la matrice	Il existe des essais cliniques sur les DM, et la DPAI intervient dans l'animation de la ligne métier et des méthodes en ce qui concerne les DM. (Révision des procédures en 2016, intégration de l'évaluation de la méthodologie - cf. PJ).	Dont acte. Précision apportée dans l'annexe, sur le rôle de la DPAI en matière d'essais cliniques pour les DM

RAPPORT IGAS N°2017-158R

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
Annexe 7 [553] / page 180	Procédure de MV peu connue des DP	L'ensemble des évaluateurs est tutoré sur la base des 3 procédures à disposition sur le serveur informatique (cf. P]).	Vu.
Annexe 7 [567] / pages 181/182	Potentiel des correspondants régionaux	Le paragraphe décrit l'axe principal du projet de transformation de la matériovigilance. A savoir une régionalisation de la phase de pré-évaluation des incidents avec la tâche d'améliorer la qualité des signalements et avec pour effet un dégagement de charge pour les évaluateurs de l'ANSM.	Vu
Annexe 7 [572] / page 182 Tome 1 [220] / page 58	Absence de structure européenne	L'Europe, et en particulier la Commission, n'a pas un rôle mineur dans la régulation des DM. Si le règlement renforce la gouvernance à ce niveau, le système fonctionne tant pour le développement des textes que pour la régulation du secteur via des groupes de travail, auxquels la France prend une part active.	Dont acte ; rédaction modifiée.

RAPPORT IGAS N°2017-158R

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
Annexe 7 [573] / page 183	Mise en place du GCDM	La structure GCDM a été mise en place depuis la publication des règlements en avril 2017. Elle s'est déjà réunie 3 fois. Son action aujourd'hui est principalement lié à la mise en place de la réglementation et notamment l'adoption d'actes délégués.	Dont acte. Correction effectuée.
Annexe 9 [743] / page 215	Le pôle est composé de 39 agents.	Le pôle est composé de 11 agents.	Correction effectuée.
Annexe 9 [744] / page 215	GT « Etudes épidémiologiques des produits de santé »	Le GT « Etudes épidémiologiques des produits de santé » existe depuis 2013 (et non 2016). Il n'a pas de président contrairement à ce qui est écrit dans la dernière phrase.	Dont acte. Corrections effectuées.
Annexe 9 [794] tableau / pages 226/227	NEDNOTE	Lire ENDNOTE	Correction effectuée.

RAPPORT IGAS N°2017-158R

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
Annexe 9 [794] / tableau / pages 226/227	Eligibilité : pas de formulaire type.	Il existe un formulaire type qui était présent dans le dossier examiné mais n'a pas été montré. Ce document a été transmis ultérieurement par mail aux inspecteurs.	Dont acte. Correction effectuée.
Annexe 9 [820] / pages 232/233	Etudes PASS réalisées à l'initiative de l'industriel	La Directive 2010/84/UE du Parlement Européen et du Conseil (Article 107 quaterdecies) indique que les industriels doivent soumettre aux autorités compétentes les résultats des études PASS réalisées à leur initiative, contrairement à ce qui est écrit dans le dernier paragraphe du point 820	Dont acte. Correction effectuée
Annexe 9 [829] / page 238	Nom de produit incorrect	« ELYA » doit être remplacé par « EYLEA »	Correction effectuée.
Annexe 11 [901] / tableau / page 273	observation pour l'indicateur « pourcentage de certificats rendus dans les délais en matière de libération de lots »	L'observation dans le tableau n'est plus vraie depuis 2015.	Observation supprimée.

RAPPORT IGAS N°2017-158R

OBSERVATIONS AU RAPPORT PROVISOIRE 2017-158R			
Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM			
Numéro de paragraphe / page du rapport	Points abordés : constats ou recommandations	Observations de l'organisme	Réponses des auditeurs
Annexe 11 [note 292] / page 274	A la fin de la note, il est mentionné la direction CTROL technique	Il faut enlever le terme « technique »	Correction effectuée.
Annexe 11 [937] / page 281	A la fin du paragraphe il est mentionné « il est consultable par les chefs de pôle »	Il faut remplacer « chefs de pôle » par « correspondants formation »	Correction effectuée
Annexe 11 [note 327] / page 288	La note abordée se réfère au CAP	Cette note se rapporte aux produits en MRP/DCP Précision CTROL : soit supprimer la note, soit la relier au paragraphe [982] ou [983]	Vu. Note 327 supprimée
Annexe 11 [992] / page 291	Sous-traitance	La sous-traitance est également mise en place pour les urgences.	Vu. Complément ajouté.

PLAN D'ACTION

Titre du rapport : Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)										
Nature : Dates repères : Rapport provisoire, définitif, suites....										
Recommandations et risques couverts (source mission d'audit) <i>A renseigner par la mission d'audit</i>				Plan d'action formalisé par les organismes audités et validé en réunion de clôture <i>A renseigner par le (ou les) organisme(s) audité(s) lors de la phase contradictoire</i>						
Recommandation (Cf. rapport Tome 1) et Préconisation (cf. Tome 2)	Rang de priorités (P1/P2)	Risque identifié lors de l'audit *		Entités responsables de la recommandation **	Echéancier prévisionnel	Position de l'administration ***	Actions à mettre en œuvre pour appliquer la recommandation	Responsable de l'action	Date prévisionnelle	Critère de réalisation de l'action
		Nature du RISQUE RESIDUEL	Niveau							
ETAT GENERAL DU DISPOSITIF DE MAITRISE DES RISQUES										
1	Priorité 1	Ineffectivité d'un dispositif formel et non approprié de maîtrise des risques dans les directions produits	FORT	DG ANSM, MPCI	fin 2019 2020	A	Optimisation de la gouvernance DG (Cf. Note jointe) Ajustements organisationnels aux fins d'optimisation et de sécurisation sur le fonctionnement des processus à enjeux sanitaires Après la phase d'analyse des process à travers la certification ISO, les écarts seront identifiés et des mesures seront prises à la fois pour la réduction de ces écarts et pour accompagner les directions identifiées.	DG MPCI	CA nov 2018 CA 2019-2020	Délibérations CA
AMM Risque audité : "Des médicaments mis sur le marché sont susceptibles de générer des problèmes sanitaires (la gravité et la fréquence d'un effet indésirable pour l'homme ou l'environnement sont sous-évaluées ou l'efficacité thérapeutique est surévaluée.)"										
2	Priorité 1	Procédure peu tracée en amont et en aval de l'instruction	MOYEN	DPAI	fin 2019	A	Le projet AMM a donné lieu à un processus cible optimisé validé par la DG en juin 2018 et nécessitant un ajustement organisationnel prévu pour 2019/2020. Dans cet intervalle, pour fin 2018, un processus intermédiaire va être proposé, prenant en compte différents leviers de sécurisation tels que : référentiels harmonisés d'évaluation, éléments d'analyses de risque métier, check-list de points de contrôle... Sa mise en œuvre est prévue pour début 2019. Cf. Note jointe	DPAI	début 2019 2019	Evaluation de la réalisation en juin 2019
RUPTURES DE STOCKS Risque audité : "Les procédures en place pour répondre aux difficultés d'approvisionnement et aux ruptures de stocks de médicaments indispensables ou de DM sensibles ne sont pas adaptées à l'augmentation des défaillances d'approvisionnement"										
3	Priorité 1	Difficultés à faire face à la complexité croissante des solutions à apporter aux ruptures de stocks	MOYEN	DSurveillance	mi 2019	A	Scénario de réorganisation du pôle Rupture de stock Optimisation du process intégrant une analyse de risque dans le but de mettre en œuvre une proactivité dans la limite des champs de compétences et des capacités opérationnelles de l'Agence	SURV	sept 2018 mi 2019	Plan d'action Processus
4	Priorité 2	Apparition de difficultés sur l'approvisionnement en DM	FAIBLE	Dsurveillance, DPDM	mi 2019	PA	Préambule : le dispositif de rupture de stock des DM n'est pas encadré réglementairement. Des groupes de travail avec les industriels vont être mis en place au 2nd semestre 2018 et intégreront une stratégie d'analyse de risque. Toutefois, la création d'une liste de DM sensibles reste hypothétique au regard de la particularité des DM mais une fixation de critères peut être envisagée.	SURV DMDPT	mi 2019	Rapports d'évaluation à mi-2019 Analyse de risque issue des GT
DEONTOLOGIE Risque audité : Les déclarations d'intérêt ne sont pas toutes tenues à jour, ni vérifiées et ne font pas l'objet d'un processus de suivi pérenne."										
5	Priorité 1	Attention insuffisante portée par les directions au respect qui leur incombe des règles déontologiques dans leur travail quotidien	MOYEN	DG ANSM, Déontologue	mi-2019	A	Dans le cadre du processus de déontologie : définir des contrôles de niveaux 1 et 2 (Cf. Note jointe) Réalisation d'un audit interne du service de déontologie	DEONTO MPCI/DG	octobre 2018 T4 2018	Processus Rapport d'audit
6	Priorité 2	Relâchement rapide des disciplines imposant un effort coûteux de contrôle	MOYEN	DRH, DAJR, DSI, DEONTO	fin 2018	A	Une note d'instruction DG reprenant les différentes mesures sera publiée.	DRH	novembre 2018	Note Audit interne à 1 an d'application (fin 2019)
TRANSPARENCE Risque audité "La transparence de tous les travaux de l'ANSM n'est pas assurée"										
7	Priorité 1	Transparence non satisfaisante suite à des retards de production et à des pratiques divergentes	MOYEN	DG ANSM DAJR, DMFR, DIRCOM	fin 2018	A	Piloté en direct par la Direction Générale	DG	CA nov 2018	Notes d'information CA
MESUSAGE Risque audité "Un médicament fait l'objet d'une utilisation hors indication précisée dans l'AMM."										

Recommandation (Cf. rapport Tome 1) et Préconisation (cf. Tome 2)	Rang de priorités (P1/P2)	Risque identifié lors de l'audit *		Entités responsables de la recommandation **	Echéancier prévisionnel	Position de l'administration ***	Actions à mettre en œuvre pour appliquer la recommandation	Responsable de l'action	Date prévisionnelle	Critère de réalisation de l'action
		Nature du RISQUE RESIDUEL	Niveau							
8 <i>Engager l'agence à contribuer, à la faveur de son prochain contrat d'objectifs et de performance et en lien avec la nouvelle Stratégie nationale de santé, à une stratégie volontariste, lisible, partenariale et ciblée de prévention du mésusage, et y affecter des ressources dédiées.</i>	Priorité 2	<i>Idem Risque inhérent "Un médicament fait l'objet d'une utilisation hors indication précisée dans l'AMM."</i>	FORT	DSurveillance	mi 2020	A	Travaux en cours d'élaboration du COP incluant un axe GDR, sous réserve d'acceptation par la tutelle. Collaboration CNAM et HAS en cours	DG DGS	CA mars 2019	COP
PHARMACOVIGILANCE Risque audité "De nouveaux effets indésirables post-AMM, ne sont pas repérés, remontés ou pris en compte de manière adéquate en termes de réactivité et de nature de réponse apportée"										
9 Recommandation n°6 : Maintenir une priorité élevée à la refonte de la pharmacovigilance dans le prochain contrat d'objectifs et de performance	Priorité 1	La refonte du processus, bien engagée, reste inaboutie	MOYEN	DSurveillance	fin 2019	A	Réforme des vigilances portée par le Ministère (Cf. Note jointe) Travaux en cours d'élaboration du COP incluant un axe GDR, sous réserve d'acceptation par la tutelle	DGS DG	Fin 2019 Début 2019	COP
10 <i>Arbitrer et mettre en œuvre la refonte de la BNPV afin de la rendre compatible avec les exigences réglementaires européennes en vigueur depuis 2017 et à venir (Susars essais cliniques 2019)</i>	Priorité 2	<i>L'obsolescence de la BNPV limite la capacité d'utilisation et la traçabilité des décisions</i>	MOYEN	Dsurveillance DSI	mi 2019	A	Arbitrage DG du choix de la solution SI incluant le planning d'élaboration (étapes clé et échéances de réalisation) Le suivi fera l'objet d'une transmission auprès de la DGS.	SURV DG	fin 2018	Présentation Décision d'arbitrage
MATERIOVIGILANCE Risque audité "De nouveaux effets indésirables pour des DM mis sur le marché, ne sont pas repérés, remontés ou pris en compte de manière adéquate en termes de réactivité et de nature de réponse apportée"										
11 Recommandation n°7 : Préciser les règles de collégialité, de supervision par les tiers et de contrôle hiérarchique permettant de consolider les initiatives et la démarche de l'évaluateur sur les dossiers à enjeux particuliers.	Priorité 1	Le traitement des signalements de matériovigilance reste trop "évaluateur dépendant"	FORT	Dsurveillance DPDM	mi 2019	A	Dans un 1er temps, formalisation de la procédure du processus adapté mis en œuvre depuis mi 2016 en faisant référence aux règles sénior/junior/tutorat et aux règles de signature déjà en application. Vérification de l'application de la procédure. Dans un 2nd temps, optimisation du processus de vigilance des DM et DMDIV avec, notamment, l'intervention de l'échelon régional pour la partie de pré-évaluation. Le déploiement de ce processus cible sera progressif et subordonné aux financements, recrutement et à la formation des CRMV. Validation de la collégialité au travers de la mise en place de groupes de suivi pour les actions les plus sensibles	SURV SURV DGOS DGS	fin 2018 fin 2019	Procédure Certification ISO Processus optimisé
12 <i>S'appuyer davantage sur les CLMV et CRMV en clarifiant et redéfinissant leurs missions actuelles et en apportant un soutien national plus prononcé aux initiatives local.</i>	Priorité 2	<i>Pas de garantie de l'effectivité des recommandations ou des mesures correctives demandées par l'agence</i>	MOYEN	Dsurveillance -DPDM	mi 2019	A	Actions en lien avec la recommandation n°7. L'échelon régional, en tant que correspondant, est susceptible d'apporter une aide à l'échelon national.	SURV	fin 2019	idem recommandation n°7 Audit interne à 1 an
COSMETO VIGILANCE Risque audité " De nouveaux effets indésirables pour des cosmétiques mis sur le marché, ne sont pas repérés, remontés ou pris en compte de manière adéquate en termes de réactivité et de nature de réponse apportée"										
13 Recommandation n°8 : Explorer les voies d'une collaboration avec l'ANSES sur le traitement des incidents liés aux cosmétiques pris en charge par les centres anti poison, afin d'agir sur des signaux d'ensemble plus significatifs que les quelques cas individuels actuellement	Priorité 1	Absence de maîtrise du risque sanitaire lié à l'exposition massive et prolongée de la population à des produits à toxicité faible et à effets non immédiats inconnus	FORT	DSurveillance, DMTCOS	mi-2019	NA	NA (Cf. Note jointe)	NA	NA	NA
14 <i>Actualiser et compléter les procédures pour encadrer, sécuriser et tracer la recherche d'imputabilité, les investigations du service et les relations avec les fabricants</i>	Priorité 2	<i>Investigations formelles et non maîtrise des délais de traitement</i>	MOYEN	DSurveillance, DMTCOS	fin 2018	NA	NA (Cf. Note jointe)	NA	NA	NA
PHARMACOEPIDEMOLOGIE Risque audité "La place occupée par la pharmaco-épidémiologie dans le système global de la surveillance du médicament limite la capacité d'engager à froid les actions nécessaires de réduction des risques."										
15 Recommandation n°9 : Consolider et développer la capacité d'expertise interne et externe en épidémiologie à l'agence.	Priorité 1	Mobilisation de ressources insuffisante pour couvrir les besoins	FORT	DSSE, DGAO DG ANSM	fin 2019	A	Mettre en place et renforcer une structure publique commune (ANSM, CNAM, ...) pour piloter et coordonner les activités de pharmacoépidémiologie à visée décisionnelle pour les autorités sanitaires. Cf. Note jointe	DG DGS	Fin 2018-2022	Installation du GIS ANSM/CNAM et extension à d'autres partenaires (HAS,ABM, INCA...) : conventions
16 <i>Mobiliser l'ensemble des leviers dont dispose l'agence pour renforcer la pharmacoépidémiologie dans le cadre du prochain COP.</i>	Priorité 2	<i>La couverture insuffisante des besoins est fragilisée par la réduction des ressources et une mobilisation inégale des leviers dont dispose l'agence</i>	MOYEN	DSSE DG ANSM	fin 2019	A	En lien avec l'action précédente, objectif à identifier dans le COP 2019-2022 en cours d'élaboration et sous réserve d'accord avec la tutelle : objectif de progression du nombre d'études réalisées (de 8-10 à 20 par an) corrélée au renforcement des moyens (sur 3 ans estimation de passage de 22 ETP à 50 ETP au sein du GIS dont pour l'agence un renforcement de 10 ETP (soit 3 par an)). La question des PASS doit être intégrée dans la politique européenne et doit faire l'objet d'une évaluation au même titre que notre développement de notre politique européenne. Cf. Note jointe	DG DGS	Fin 2018-2022	COP et suivi annuel

NOTE COMPLÉMENTAIRE AU PLAN D'ACTION

Cette note vise à compléter et préciser certains points du plan d'action.

Les précisions visent les recommandations suivantes :

Recommandations 1 et 2 : A partir du deuxième semestre 2018, dans le cadre la démarche de certification ISO 9001, les processus de la cartographie sont mis en œuvre et sont en cours d'évaluation au travers des revues de process. L'analyse de leur application permettra d'effectuer un diagnostic sur les écarts d'harmonisation entre les directions (et en particulier les directions produits relativement au processus AMM (objet des recommandations 1 et 2) et de mettre en place des actions de réduction de ces écarts par différentes actions d'accompagnement qui seront ciblées sur les directions qui présentent les écarts les plus importantes. Ces mesures feront l'objet d'audits dès 2019.

D'ores et déjà, le plan d'audits qualité a été déployé et permet de contribuer à l'identification des écarts d'application entre les directions.

Par ailleurs la Direction Générale a décidé, comme il avait été expliqué à la Mission IGAS en début d'année 2018, de procéder au recrutement d'un poste d'auditeur interne supplémentaire rattaché à la MPCI.

Sur la base de ces résultats d'évaluations, la Direction Générale proposera au Conseil d'Administration une note de simplification de l'organisation dont une des finalités est de contribuer à la maîtrise des risques sanitaires.

Recommandations 4 et 5 : Le processus déontologie va intégrer dorénavant deux niveaux de contrôles :

- un niveau 1 de contrôle qui sera exercé dorénavant par les directions elles-mêmes
- un niveau 2 qui sera exercé par le service de déontologie et qui portera sur la bonne réalisation des contrôles de niveau 1

L'audit deviendra dès lors le niveau 3 de contrôle au regard du bilan des deux premiers niveaux de contrôles.

La mise en œuvre de cette procédure, incluant les éventuelles sanctions en cas de manquements, fera l'objet d'une note d'instruction de la Direction Générale. Un audit, portant la mise en œuvre de l'instruction, sera réalisé au plus tard en 2019.

Recommandation 6 : Le sujet de la réforme des vigilances est en cours d'arbitrage au sein du ministère de la santé. Il est notamment proposé que le pilotage des vigilances soit effectué par les ARS avec un cofinancement ANSM et MI. L'ANSM passera contrat avec l'ARS sur la base des actions nationales attendues de la part des structures de vigilance (renseignement des bases, expertises, cas marquants, etc.). Les procédures des vigilances devront dès lors, en fonction de l'arbitrage, faire l'objet de modifications.

Recommandation 8 : L'agence est consciente des enjeux de sécurité portant sur les cosmétiques. Cependant elle considère que ce ne sont pas des produits de santé et que les nécessaires arbitrages sur les moyens internes de l'agence ne lui permettent pas de mettre en œuvre la recommandation n°

8 de la mission. Pour rappel cette position constante de l'agence est connue de l'administration centrale et ne peut qu'être confirmée au regard de l'évolution des moyens ces dernières années.

Recommandation 9 : Le futur GIS, qui vise à renforcer la pharmaco épidémiologie publique, inclut la collaboration avec les plateformes de pharmaco épidémiologie. Il est par ailleurs essentiel, dans la même perspective, de préserver, voire de renforcer, les moyens budgétaires (crédits d'intervention) pour les plateformes et les appels à projet et hors appels à projet.