

A S S E M B L É E N A T I O N A L E

X V ^e L É G I S L A T U R E

Compte rendu

Commission des affaires sociales

- Audition, en application de l'article L. 1451-1 du code de la santé publique, de Mme Catherine de Salins, dont le renouvellement à la présidence de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est envisagé 2
- Information relative à la Commission 22
- Présences en réunion 23

Mardi

14 mai 2019

Séance de 17 heures

Compte rendu n° 64

SESSION ORDINAIRE DE 2018-2019

**Présidence de
Mme Brigitte Bourguignon,
*Présidente,***



COMMISSION DES AFFAIRES SOCIALES

Mardi 14 mai 2019

La séance est ouverte à dix-sept heures.

(Présidence de Mme Brigitte Bourguignon, présidente)

La commission entend, en application de l'article L. 1451-1 du code de la santé publique, Mme Catherine de Salins, dont le renouvellement à la présidence de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est envisagé.

Mme la présidente Brigitte Bourguignon. Mes chers collègues, avant de passer au point principal de notre ordre du jour, nous devons procéder à la désignation du second rapporteur sur l'application de la loi du 8 mars 2019, Mme Nathalie Élimas étant rapporteure de droit. J'ai reçu la candidature de Monsieur Paul Christophe. Y a-t-il des oppositions ? Il en est ainsi décidé.

Notre ordre du jour appelle maintenant l'audition de Mme Catherine de Salins, dont le renouvellement en tant que présidente de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est envisagé par le Président de la République. Madame de Salins, je vous souhaite la bienvenue.

Mme Catherine de Salins, présidente de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Madame la présidente, mesdames et messieurs les députés, c'est parce que je suis pressentie pour être renouvelée en qualité de présidente du conseil d'administration de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – mission que j'assume depuis le mois de mai 2016 – que je me présente devant vous. Je propose, dans un premier temps de dresser un bilan des trois années écoulées pour l'Agence, puis de vous soumettre le projet qu'elle porte pour les années à venir et, en conclusion, de partager avec vous mes interrogations.

Préalablement, je voudrais vous exposer les trois raisons qui m'ont conduite à solliciter le renouvellement de ce mandat. À l'intérêt prononcé que j'éprouve pour les missions de service public qui sont celles de l'Agence et qui ont animé ma candidature il y a trois ans, s'ajoute aujourd'hui un attachement profond pour l'Agence et ses agents. Leur très haut niveau d'expertise et leur implication personnelle forte au service de la sécurité sanitaire de nos concitoyens, ainsi que la stabilité et la continuité de la gouvernance de l'Agence, sont nécessaires à la poursuite de la transformation entreprise. C'est la raison pour laquelle, malgré la lourdeur de la tâche, je suis à nouveau devant vous aujourd'hui pour ce renouvellement.

Établissement public administratif créé il y a sept ans en application de la loi du 29 décembre 2011, placée sous la tutelle du ministre chargé de la santé, l'Agence est chargée de procéder à l'évaluation des bénéfices et des risques des produits à finalité sanitaire, tant au plan national qu'au plan européen, ainsi que de celle des produits à finalité cosmétique. Les compétences de l'Agence s'étendent donc ainsi à tous les produits de santé ainsi qu'aux produits cosmétiques. Pour les produits de santé cela signifie médicaments, matières premières à usage pharmaceutique, vaccins, produits biologiques, dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

Afin d'assurer pour l'utilisateur l'accès à des produits de santé sûrs et efficaces et d'encadrer la mise à disposition précoce de produits de santé innovants, l'Agence évalue et surveille les bénéfices et les risques de ces produits et assure leur surveillance tout au long de leur cycle de vie. Elle inspecte les sites de fabrication, contrôle la qualité des produits dans ses laboratoires. Elle est aussi chargée de contrôler la publicité, de développer la pharmacopépidémiologie et de stimuler la recherche indépendante.

Pour s'en tenir à la seule partie décisionnelle de son activité, l'Agence a pris pas moins de 84 000 décisions en 2018, que ce soit des décisions réglementaires ou individuelles expresses ou tacites. Pour citer les plus nombreuses, elle a ainsi pris 22 000 décisions d'autorisations temporaires d'utilisation et 18 674 décisions de modification d'autorisation de mise sur le marché. Elle a accordé plus de 10 500 visas de publicité pour les différents produits pour lesquels un visa est requis. Elle a délivré 5 408 autorisations d'importation ou encore pris 7 343 décisions sur psychotropes ou 5 258 décisions sur stupéfiants. Pour évoquer les décisions les plus significatives, bien que moins nombreuses, elle a délivré 1 334 autorisations de mise sur le marché non centralisées, principalement pour des produits génériques. Elle a autorisé 937 essais cliniques et accordé 3 231 autorisations de modifications substantielles des essais en cours. Elle a délivré 84 habilitations à des organismes notifiés en matière de dispositifs médicaux, a adressé 64 injonctions, procédé à 52 rappels de lots et infligé neuf sanctions financières.

En 2019, les recettes de l'Agence s'élèveront à un peu plus de 127 millions d'euros, dont un peu plus de 116 millions proviendront de la subvention pour couverture de sa charge de service public. Celle-ci est globalement stable par rapport à celle qui lui avait été accordée dans le cadre du budget initial 2018. Un peu plus de 10 millions d'euros sont des recettes propres qui lui viendront pour l'essentiel de sa participation aux activités de l'Agence européenne du médicament. Cette part est en augmentation de 900 000 euros par rapport à l'année 2018. Les dépenses de l'Agence s'élèveront à 126 422 800 euros en autorisations d'engagement et le même montant, 127 millions d'euros, en crédits de paiement dont les 2/3 couvriront les dépenses en personnels, 20 % les dépenses de fonctionnement, environ 8 % les dépenses d'intervention et 6 % ses dépenses d'investissement. Le fonds de roulement, qui était tombé à 14,5 millions d'euros en 2017 et même à 13,1 millions d'euros en 2018, se rétablira à 22,5 millions d'euros. Le nombre total d'emplois équivalent temps plein de l'Agence, qui était de 1 019 en 2012 passera de 971 en 2018 à 948 en 2019, dont 912 emplois sous plafond et 36 emplois hors plafond. Dix de ses emplois hors plafond étant dédiés à l'activité européenne de l'Agence depuis 2018.

De 2015 à 2018, l'Agence n'a cessé de se réformer et de se transformer en vue d'améliorer la qualité du service rendu. L'Agence est engagée dans une politique de cartographie de ses risques majeurs. Elle a identifié dix-sept risques majeurs et de maîtrise de ceux-ci, en particulier des risques sanitaires. La mission de pilotage et de contrôle interne est pilotée par une petite équipe placée auprès du directeur général de l'Agence. Cette politique consiste à obtenir de chaque direction, la production de plans de maîtrise des risques, fondés sur une description formalisée des processus auxquels recourt cette direction afin de couvrir les risques identifiés. L'Agence s'est aussi engagée dans une démarche qualité en matière de gestion des risques pour quatre processus métier : la surveillance des produits de santé, le traitement des situations à risque élevé, le contrôle des produits de santé et l'inspection. Elle a mis au point des procédures et modifié son organisation afin d'assurer l'évaluation des produits de santé, dans le respect des délais légaux qui lui sont impartis pour prendre les décisions qui lui incombent, qu'il s'agisse de délivrance, d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou de modification de celles-ci ou encore d'autorisation d'essais cliniques.

Tout en renforçant l'efficacité des procédures d'évaluation – notamment pour les produits innovants au-delà des changements de procédure et de méthode – cette transformation traduit un changement de culture pour beaucoup d'agents de l'ancienne AFSSAPS. En effet, elle marque la fin de la culture de cette dernière, à savoir qu'en cas de doute sur l'évaluation des bénéfices/risques, il fallait différer toute décision jusqu'à ce qu'une certitude se dégage des pièces du dossier. Parallèlement à la mise en place d'une comptabilité analytique et sous la pression des restrictions budgétaires dont elle a fait l'objet, en particulier pour l'année 2017, l'Agence a identifié toutes ses activités et a lancé un programme de restructuration des modalités de gestion de celle-ci dans un double objectif d'efficacité et de sécurité de ses activités. Cela a permis de faire évoluer les activités dont le mode de gestion le requérait et de procéder à de simples ajustements là où cela suffisait.

Au cours de ces trois années, l'Agence a aussi défini et mis en place une stratégie de renforcement de sa place en Europe. Alors que, jusqu'en 2012, la présence de la France au sein des différentes instances européennes était largement tributaire de la disponibilité des agents y représentant la France et avait connu une baisse sensible entre 2012 et 2015 – précisément par l'effet de l'affaire du Médiateur – l'Agence s'est efforcée depuis de hiérarchiser les thèmes au regard de sa politique publique de santé. Ainsi, elle distingue les thèmes d'intérêt majeur pour la France – priorité 1 –, pour lesquels il convenait qu'elle se porte en priorité candidate, tels que la cancérologie, l'hématologie, la neurologie ou les maladies infectieuses et les vaccins des sujets d'intérêt intermédiaire – priorité 2 – tels que l'endocrinologie, la gynécologie, les traitements de l'obésité, la pneumologie ou encore les maladies orphelines métaboliques. Enfin, l'Agence a qualifié de non prioritaires tous les autres dossiers – priorité 3.

Pour l'AMM, l'objectif affiché est de prendre 70 % de dossiers issus de la priorité 1, 20 % de la priorité 2 et 10 % de la priorité 3. Afin de parvenir à une présence plus forte, l'Agence a obtenu des moyens supplémentaires dédiés à cette activité européenne. Il s'agit de trois emplois équivalents temps plein sous plafond en 2017, auxquels se sont ajoutés en 2018 dix équivalents temps plein hors plafond. L'objectif est que le coût de ces emplois soit couvert grâce aux recettes supplémentaires générées par cette activité supplémentaire de l'Agence auprès de l'Agence européenne des médicaments – *European Medicines Agency* (EMA).

Enfin, l'Agence a poursuivi sa modernisation afin de conjuguer performance et qualité de vie au travail. En particulier, elle s'est efforcée de résorber sa dette informatique et de renforcer la sécurité de ses systèmes d'information. Ces chantiers majeurs pour l'Agence ont porté leurs fruits et j'en donnerai trois illustrations. Fin 2018, l'Agence a apuré son stock de dossiers en retard de traitement. Depuis cette date, elle respecte globalement les délais qui lui sont impartis pour statuer sur les nouvelles demandes dont elle est saisie. Dans son rapport d'audit de la gestion des risques sanitaires par l'Agence, l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) relève en octobre 2018 que l'Agence a progressé dans la maîtrise de ces risques, notamment sanitaires, soulignant que les processus de contrôle en laboratoire et d'inspection ont atteint aujourd'hui un niveau élevé de maîtrise. Cela permet à la direction de l'inspection d'être accréditée pour mener des contrôles et inspections tant au plan européen que pour le compte de la FDA américaine.

Cette politique de maîtrise et de prévention des risques s'est notamment traduite par la mise en place du Centre d'appui aux situations d'urgence aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (CASAR), en septembre 2017. Ce comité est placé auprès du directeur

général de l'Agence et a pour but de traiter rapidement toutes les alertes susceptibles de devenir des situations à risque élevé puis de traiter les situations de crise sanitaire.

Si le rapport de l'IGAS indique que le dispositif dans les domaines autres que le contrôle des médicaments et l'inspection des sites est en cours de construction et que dans les autres directions le niveau de maîtrise est moyen, l'Agence a néanmoins obtenu à la fin de l'année 2018 sa certification qualité ISO 9001. Cette certification atteste de l'engagement durable de l'Agence dans une démarche qualité commune à tous les agents et à toutes les directions et garantit la poursuite et l'approfondissement de cette démarche. Dès 2018, l'Agence a obtenu l'attribution d'un nombre plus important de dossiers au niveau européen. Alors qu'elle en avait obtenu douze en 2014, elle en a obtenu quatorze en 2018. Son objectif est d'en obtenir seize en 2019. Elle a en outre été retenue pour émettre environ 75 avis scientifiques et a obtenu – au titre de la redistribution des dossiers antérieurement attribués aux Britanniques – neuf dossiers en qualité de rapporteur unique et douze en qualité de co-rapporteur. Elle se situe désormais à la quatrième place pour l'attribution de nouveaux dossiers, derrière l'Allemagne, les Pays-Bas et la Suède, et à la troisième place en termes de succès de sa candidature, si on compare le nombre de dossiers obtenus au nombre de dossiers demandés. Ces résultats témoignent de la reconnaissance du très haut niveau d'expertise de l'Agence et de sa position au sein des instances européennes.

Ces transformations ont été accomplies alors que l'Agence a été confrontée en 2016-2017 à une réduction drastique du montant de sa subvention qui l'a conduite à différer des dépenses en matière de résorption de sa dette informatique, de rénovation de ses locaux et à réduire ses dépenses d'intervention alors que les enjeux de sécurité sanitaire dont elle a la charge sont en permanence sous le feu des médias, parfois prompts à dénoncer une institution publique. Il convient de saluer d'autant plus les mérites de l'Agence.

Les années 2019 à 2023 seront marquées par la poursuite et l'approfondissement de ces axes de travail. Dans la droite ligne des préconisations du rapport de l'IGAS sur l'audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'Agence et des leçons tirées des crises récentes le contrat d'objectifs et de performance (COP) de l'Agence pour les cinq années à venir qui sera signé le 23 mai 2019 retient quatre axes stratégiques. Le premier d'entre eux est l'ouverture de l'Agence aux parties prenantes et le renforcement de la transparence de ses travaux. Le deuxième axe consiste à inscrire la gestion du risque comme principe commun à toutes les missions de l'Agence. Cet axe se subdivise en six objectifs : mettre en place une gestion prédictive du risque sanitaire, élargir le champ d'analyse des signaux, assurer la gestion renforcée des situations à risque élevée durant tout le cycle de vie des produits de santé, assurer une communication d'urgence par la mise en place de vigies-médicaments, assurer la couverture des besoins sanitaires des patients, produits de santé d'intérêt majeur, médicaments comme dispositifs médicaux sensibles, sécuriser et optimiser l'accès aux produits de santé pour les patients et, enfin, assurer une vigilance plus efficace sur les produits et les pratiques en renforçant l'organisation territoriale des réseaux de vigilance et le pilotage scientifique. Le troisième axe prioritaire est de renforcer, de stabiliser le positionnement de l'Agence pour l'accès à l'innovation dans l'environnement européen, notamment dans le domaine des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Il s'agit, enfin, stabiliser la performance et l'efficacité de l'Agence.

Je voudrais insister sur deux aspects : tout d'abord sur le premier de ces axes stratégiques car il me semble emblématique de la capacité d'évolution et d'adaptation de l'Agence. Le deuxième aspect consistera à revenir sur la façon dont cette stratégie s'appliquera à deux sujets d'actualité qui ont retenu toute votre attention : la sécurité des

dispositifs médicaux et la sécurité de l'approvisionnement en produits de santé répondant à un intérêt majeur pour les patients. La mise sur le marché de la nouvelle formule du Levothyrox au printemps 2017 a révélé une inadéquation de la politique d'information retenue par l'Agence et des relations insuffisantes avec les usagers, les associations et plus largement avec l'ensemble des parties prenantes au processus de décision. Pourtant, avant la mise sur le marché de la nouvelle formule, l'Agence avait procédé à une concertation avec les associations d'usagers et les sociétés savantes concernées et avait mis en œuvre une campagne d'information intense mais auprès des seuls professionnels de santé, passant par les canaux classiques messages électroniques et courriers.

C'est dans une politique de transparence et d'association des parties prenantes testée en 2018 que l'Agence s'engage depuis le début de l'année 2019. Les processus d'élaboration des décisions de l'Agence invitent désormais les agents des directions métiers et produits à examiner et traiter les demandes ou alertes reçues en ayant d'emblée en perspective les besoins concrets de l'utilisateur dans l'évaluation des bénéfices et des risques. Le conseil d'administration de novembre 2018 a donné son accord à la refonte totale des commissions et groupes de travail de l'Agence. Aux trois commissions permanentes et à la trentaine de groupes de travail qui existaient jusque-là, mais qui se réunissaient de façon très sporadique pour ces derniers, vont se substituer seize commissions permanentes dans lesquelles seront durablement appelés à siéger tant les professionnels de santé concernés et intéressés que les associations d'usagers. Un appel à candidatures a été lancé auprès des associations pour proposer des membres pour ces différentes commissions.

Les travaux de ces commissions, tout comme ceux des comités scientifiques spécialisés temporaires que l'Agence pourra également réunir sur les sujets qui le justifient, sont désormais ouverts au public et retransmis. À cette heure se tient un comité scientifique spécialisé temporaire qui est diffusé sur Internet. Ces comités et commissions donneront lieu également à des auditions publiques pour lesquelles toute personne intéressée pourra s'inscrire et auxquelles il sera possible de participer. L'Agence met également désormais systématiquement en ligne les données communicables dont elle dispose et le fera pour celles qui n'ont pas encore été diffusées, afin que chacun puisse trouver en ligne les données et informations sur les produits de santé. C'est ainsi à partir de l'analyse de données relatives à la nouvelle formule du Levothyrox mise en ligne par l'Agence qu'a été réalisée l'étude parue récemment dans une revue de langue anglaise sur ce produit. Enfin, informer plus systématiquement directement les patients et le plus souvent en provoquant un échange entre le médecin et son patient sur le choix d'un produit de santé, médicament, ou dispositif médical lorsque celui-ci présente un risque. Conformément à l'annonce de la ministre des solidarités et de la santé en septembre 2018 de mise en œuvre du rapport sur l'information des patients, l'Agence va assurer la communication d'urgence en cas d'alerte sur un médicament en s'appuyant sur le CASAR auquel sera ajustée la structure que ce rapport d'information nomme vigie médicaments mais qui sera une commission spécialisée d'information sur tous les produits de santé.

En matière de dispositifs médicaux, le règlement du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 qui entrera en vigueur en mai 2020 est clairement en deçà des positions de négociations du gouvernement français pour améliorer la sécurité de ces produits, notamment de ceux qui présentent le plus de risques : dispositif médical implantable ou dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Il n'en constitue pas moins un progrès par rapport à l'état actuel du droit, très complexe, reposant pour la mise sur le marché, selon le cas sur l'auto-certification ou la certification par des organismes tiers, puis sur la surveillance, notamment dans le cadre de la matériovigilance.

Les efforts de l'Agence se déploieront tout d'abord sur le plan européen en assurant la pérennité d'une présence au sein du groupe de coordination des dispositifs médicaux et en suscitant une réflexion sur le calendrier d'entrée en vigueur du règlement, notamment au regard de l'habilitation des organismes certifiés. Sur le plan national, elle est chargée de mettre en place une évaluation des demandes d'essais cliniques, des dispositifs médicaux, plus proche des exigences de ce règlement. Les efforts de l'Agence porteront aussi sur la mise en place d'un échelon régional de matériovigilance, le renforcement de la formation de ces échelons régionaux et du pilotage scientifique de ce réseau, comme de ceux des autres réseaux de vigilance. L'Agence est pleinement consciente de ses points faibles en la matière. Ils ont parfaitement été mis en lumière par le rapport de l'IGAS déjà cité, notamment en termes d'évaluation et de hiérarchisation des alertes, de délais de réponse. Ce rapport comporte des recommandations lui permettant de progresser et de monter fortement en puissance et le COP s'en inspire. Une des priorités de l'Agence est donc de les mettre en œuvre pour les mois et années à venir.

Enfin, la prévention et la gestion des risques d'approvisionnement en produits de santé sensibles constitueront aussi une des priorités de l'Agence. Les causes de ces ruptures d'approvisionnement peuvent être multiples : défaut qualité sur une matière première, incident technique au sein d'une usine de fabrication, mauvaise organisation d'un producteur ou d'un des maillons de la chaîne de distribution. Elles relèvent toutes de la responsabilité des entreprises qui fabriquent ou commercialisent ces produits. Leur survenance constitue une menace pour la sécurité des patients concernés et impose à l'Agence une gestion très chronophage. La législation française comporte un arsenal déjà très développé de mesures afin de prévenir et sanctionner les entreprises qui se montreront négligentes. L'Agence continuera de veiller au respect des règles qui visent à prévenir ce problème d'approvisionnement – quitte à sanctionner les entreprises qui se montreront négligentes, ce que l'Agence a déjà fait trois fois au cours de l'année 2018 – et à déployer tous ses efforts pour faire face aux périodes de pénurie, comme c'est le cas actuellement pour les produits à base de sartan.

En conclusion, je voudrais faire part de mes interrogations au regard des responsabilités du président du conseil d'administration en charge de donner à l'Agence les moyens de ses missions et d'arrêter sa stratégie. Je vous ai cité le chiffre de 84 000 décisions que l'Agence a prises en 2018, mais ce chiffre ne rend qu'imparfaitement compte de l'importance de l'activité qu'elle déploie et du temps qu'elle y consacre. Les activités les plus chronophages et essentielles pour la sécurité sanitaire, comme celle de garantir les approvisionnements en produits de santé, ne se traduisent pas par le plus grand nombre de décisions.

Est-il pertinent que les recettes que l'Agence perçoit du budget de l'État pour compenser ses missions de service public soient à ce point déconnectées de son activité ? Aujourd'hui, la subvention que l'Agence perçoit – et bien qu'elle soit désormais stable après avoir baissé de façon continue entre 2012 et 2017 – ne tient absolument pas compte du nombre de décisions qu'elle prend et des responsabilités qu'elle assume. Est-ce pertinent alors que la sécurité sanitaire de nos concitoyens est en cause ?

Est-il pertinent que ses dépenses en personnel et de fonctionnement soient plafonnées et soient soumises à une obligation de réduction d'une année sur l'autre quand son expertise repose sur les agents qui la composent ? Je prendrai deux illustrations. L'Agence vient de créer avec la CNAM un GIS intitulé EPIPHARE pour mener des études épidémiologiques indépendantes aptes à éclairer sur la sécurité des produits de santé tout au long de leur vie. Or,

le recrutement et le maintien d'experts au sein de cette structure se heurtent à la concurrence exercée par les laboratoires qui ont aussi des spécialistes en matière d'épidémiologie qu'ils sont en mesure de mieux rémunérer pour la même qualification. La seconde illustration concerne la résorption par l'Agence de sa dette informatique qui a été différée en raison des problèmes budgétaires auxquelles a été confrontée en 2016 et 2017. Or, cette résorption se fait désormais moins par des investissements et plus par la location de matériels ou de logiciels.

Enfin, est-il pertinent – alors qu'elle va signer un contrat d'objectifs et de performance et qu'elle s'engage sur des travaux de plusieurs années – que l'Agence n'ait pas plus de prévisibilités et de sécurité sur son financement pour la période correspondante ? À mon initiative, en décembre 2016, la ministre de la santé de l'époque, avait mis en place un groupe de réflexion sur le financement de l'Agence qui a notamment permis de contribuer à ce que la subvention de l'Agence ne soit plus réduite, comme ça a été le cas, à faciliter la mise en œuvre de la politique européenne de l'Agence qui, on peut l'espérer, avec son développement, garantira une rémunération accrue à ce titre. Il me semble que cet exercice doit être poursuivi pour apporter aux interrogations que je viens de vous soumettre des réponses pertinentes et que celles-ci soient mises en œuvre. Je vous remercie de votre attention.

Mme la présidente Brigitte Bourguignon. Je vous remercie. Je donne maintenant la parole aux représentants des groupes.

Mme Delphine Bagarry. Madame de Salins, merci pour votre exposé. Je suis référente de la commission pour l'ANSM, j'ai eu l'occasion de me rendre dans cet établissement et de rencontrer sa direction. Je souhaite saluer la qualité et le professionnalisme de ses agents. La question de la sécurité des produits de santé est cruciale et la création de votre structure et le renforcement de ses prérogatives sont concomitants avec une sensibilité accrue des Français sur ces sujets qui s'est développée simultanément aux scandales sanitaires.

L'ANSM rend au nom de l'État plus de 80 000 décisions par an et, pour cela, elle dispose de moyens conséquents : presque 1 000 agents et plusieurs laboratoires spécialisés dans divers domaines, répartis sur l'ensemble du territoire. L'expertise de l'ANSM est reconnue et, des agences européennes, elle est une de celle qui est la plus souvent rapporteur à l'EMA, rôle déterminant pour savoir quels médicaments bénéficieront d'AMM européennes.

Néanmoins, de nombreuses questions subsistent. Il y a bien entendu les sujets d'actualité qui vous concernent : le valproate de sodium, le cannabis thérapeutique, la gestion des crises, les informations aux usagers et bien entendu votre capacité à répondre aux angoisses en ces temps où la défiance des Français peut devenir un problème de santé publique. La direction de l'ANSM est répartie en plusieurs pôles et a récemment évolué. Cette évolution est liée aux nouveaux risques qui sont apparus mais également au regard nouveau posé par les Français sur les produits de santé. Parmi ces pôles, le CASAR a fêté il y a peu sa première année. Structure de gestion du risque elle est particulièrement soucieuse de l'environnement global et elle place les patients au centre des actions de sécurité. Sa mission est difficile : elle doit développer une activité de veille lui permettant d'anticiper les risques qui pourraient survenir. Au mois de décembre, quand je les ai rencontrés, ils étaient particulièrement préoccupés par les ruptures de stock qui s'installaient et des collègues vous poseront des questions à ce sujet.

Ma première question porte sur les délais pour retirer l'AMM d'un médicament, par exemple d'un produit de santé pour lequel la balance bénéfice-risque défavorable est documentée par des études souvent anciennes. La sonnette d'alarme est tirée et cependant on constate des délais importants. Pouvez-vous me dire ce que vous pouvez faire pour les réduire ?

L'ANSM a dû considérablement développer ses services de communication. Cela s'explique par l'apparition accrue de scandales sanitaires, en particulier le Médiateur, vous l'avez rappelé. Il était impératif que l'établissement public compétent sur la question sanitaire puisse délivrer les informations nécessaires aux citoyens. Je sais que l'ANSM s'investit beaucoup à ce sujet. Les auditions sont publiques, d'ailleurs et diffusés sur le canal DailyMotion de l'ANSM. L'Agence est également très attentive au développement des fausses informations concernant les produits de santé, et ce sujet n'est pas anodin, il s'agit de santé publique. Là encore, je souhaiterais que vous puissiez approfondir ce sujet qui préoccupe le législateur. Il y a un an et demi, nous avons dû faire face à une défiance vaccinale nouvelle et rendre donc obligatoires certains vaccins pour les enfants lors de notre loi de financement de la Sécurité sociale, afin d'anticiper la réapparition rapide de maladies infantiles.

Je reviens sur le rôle hautement stratégique de la direction des situations d'urgence des affaires scientifiques et la stratégie européenne. Les autorisations de mise sur le marché sont prises au niveau européen pour tous les pays membres. Être rapporteur permet donc d'avoir la main sur une autorisation de mise sur le marché. Longtemps en retrait, la France a changé de stratégie et est depuis peu une des agences la plus souvent désignée rapporteur par ses pairs. Ce revirement stratégique a été fructueux en 2015 : il nous a permis de devenir le quatrième contributeur européen pour les AMM alors que nous étions le huitième.

Enfin, je reviens sur la transparence et l'exemplarité dont l'ANSM a su faire preuve : elle a décidé d'exclure les représentants d'intérêts particuliers de l'ensemble de ses instances. Au service des Français, elle souhaite disposer d'une vision qui soit toujours celle des usagers, du service public. Voici donc ma dernière question : cet intérêt est-il toujours bien respecté ? Comment la France peut-elle avoir la garantie qu'une autre agence européenne rapporteur respecte elle aussi l'intérêt des récipiendaires du service public ?

M. Jean-Pierre Door. Madame la présidente, vous êtes pressentie au renouvellement à la présidence de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, agence qui a succédé en 2011 à l'AFSSAPS, suite à la crise du Médiateur. Depuis 2016, c'est la deuxième fois que je vous interroge ici dans cette commission en tant que porte-parole du groupe des Républicains. Alors que vous aviez placé votre premier mandat sous le signe de l'efficacité et de la transparence, l'Agence a été confrontée pendant ces trois ans à des crises sanitaires telles le laboratoire Biotrial de Rennes, le Levothyrox, la Dépakine, l'Androcur et la pénurie de médicaments. En 2016, vous nous aviez fait part de vos objectifs ambitieux. Madame la présidente, dans quelle mesure le CASAR, créé en 2017, est-il susceptible de mieux anticiper, de mieux traiter rapidement tous les risques élevés ?

Deuxième question : concernant la demande de transparence que vous évoquiez déjà en 2016 et s'agissant du Levothyrox, quelles actions d'information et de communication ont été réalisées ?

Troisième question : en raison du Brexit, l'EMA a procédé dernièrement à une réattribution de l'instruction de dossiers d'AMM jusqu'alors confiés au Royaume-Uni aux agences de sécurité du médicament des États membres. Quelles en sont ces perspectives ?

Ensuite, quels sont les objectifs de l'Agence en ce qui concerne les délais d'examens des ATU et des autorisations d'essais cliniques ?

Je voudrais également évoquer la pénurie critique de médicaments : un usager sur quatre a été en rupture d'approvisionnement. Que faudra-t-il faire ? Concernant enfin la contrefaçon de médicament et de l'explosion des demandes par Internet, quels sont les moyens de l'Agence pour pouvoir réagir ?

Je vous souhaite bon courage, malgré votre statut de juriste qui n'est pas un statut scientifique mais ce n'est pas un défaut.

M. Cyrille Isaac-Sibille. Madame la présidente de l'ANSM, je vous remercie pour votre propos introductif. Vous avez parlé de beaucoup de choses par rapport à l'organisation de l'Agence, au travail que vous faites et au financement. Vous avez un rôle qui est difficile car vous vous trouvez au milieu et, effectivement, il y a eu pas mal de crises ces trois dernières années.

D'un côté, on vous sollicite pour que le processus d'accélération des AMM soit plus rapide, et de l'autre côté il y a le problème du contrôle. Donc, comment vous situez-vous ? Le contrôle post-AMM me semble également important et les scandales sanitaires ne sont pas liés à un problème d'AMM. Comment faites-vous ? Quels sont les indicateurs et comment voyez-vous votre rôle par rapport à la future exploitation des données de santé pour faire en sorte que les choses remontent plus rapidement et quels sont vos outils ? Dernier point, le sous-financement de l'Agence que vous avez évoqué pourrait-il entraîner des risques pour la population ?

M. Paul Christophe. Madame la présidente de Salins, je souhaite connaître vos propositions pour résoudre les problèmes de rupture de stock et d'approvisionnement de médicaments. Avec 530 signalements, soit dix fois plus qu'en 2008, l'année 2017 a constitué une année record en la matière. Aujourd'hui encore, des pharmaciens m'alertent sur les grandes difficultés à s'approvisionner en médicaments à base de cortisone comme le Solupred. J'entends bien votre volonté de faire respecter la règle, mais quelles sont les mesures envisagées par l'ANSM pour améliorer le plan de gestion des pénuries par les laboratoires ? Quels sont les leviers disponibles pour agir concrètement contre ces ruptures de stock ?

Ensuite, je souhaite vous interroger sur les conditions d'accès aux médicaments innovants. En matière d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), le PLFSS 2019 a apporté une avancée significative en autorisant une ATU « de cohorte » pour les médicaments qui disposent déjà d'une AMM dans une indication différente. Le dispositif d'ATU était conçu comme un mécanisme temporaire et dérogatoire d'accès précoce à un médicament innovant. Mais cet accès précoce ne concerne que 10 % de la population cible des produits en raison de l'étroitesse des critères, ce qui ne manque pas de créer des inégalités d'accès renforcées par les délais de mise sur le marché observés en 2018. En moyenne 500 jours séparent l'obtention de l'AMM d'un médicament à sa mise à disposition effective sur le marché alors que la réglementation européenne impose un délai de 180 jours. Seuls le Portugal, la Serbie, la Pologne, la Lituanie ou la Bulgarie ont des délais plus longs que les nôtres. Aussi pour éviter

des pertes de chance pour les patients, je souhaiterais savoir, hors ATU, quelles sont les perspectives envisagées par l'ANSM sur ce sujet.

M. Jean-Hugues Ratenon. Madame la présidente, mon intervention porte sur les outre-mer. L'ANSM a émis des injonctions de mise en conformité de plusieurs pharmacies de la Réunion. En effet, une inspection de l'agence régionale de santé (ARS) a mis en évidence d'importants manquements et non conformités. Premièrement, durant ce nouveau mandat à la tête de l'Agence comptez-vous engager un plan d'évaluation de la distribution pharmaceutique à La Réunion pour que nous puissions nous assurer que ce secteur est bien protégé. Ce faisant, pourriez-vous saisir l'Observatoire des prix, des marges et des revenus de la Réunion pour assurer un contrôle des prix des produits pharmaceutiques qui connaissent parfois des écarts importants avec l'hexagone du fait des fournisseurs et non des pharmaciens. Cette opération pourrait se dérouler sous la direction de votre Agence pour que vous puissiez nous livrer quelques préconisations.

Par ailleurs, l'herboristerie est un sujet que nous avons peu l'occasion d'aborder, mais qui est pourtant essentiel à la Réunion. La médecine par les plantes y constitue un savoir-faire traditionnel depuis plusieurs siècles. En effet, notre biodiversité locale regorge de plantes aux vertus thérapeutiques notables. L'ANSM pourrait-elle, en lien avec le ministère de la Santé, engager un plan de facilitation et de développement de l'herboristerie en outre-mer. Cela pourrait permettre de réduire la consommation de produits de synthèse et on pourrait envisager la création de centres de médecines traditionnelles outre-mer.

M. Pierre Dharréville. Madame la présidente, je souligne à mon tour l'ampleur et l'importance des missions qui sont les vôtres. Vous jouez un rôle de vigie qui est crucial pour la santé publique et pour notre santé à toutes et à tous. Or, la marchandisation de la santé en matière de médicament et de dispositifs médicaux est une réalité qui n'est pas sans effet et vous avez un regard particulier sur ces enjeux. Pour répondre à la question que vous nous avez posée tout à l'heure, je crois que vous avez besoin de moyens et que si nous voulons être à la hauteur des enjeux de santé, vous devez pouvoir œuvrer dans les meilleures conditions possibles. Peut-être auriez-vous également besoin de levier d'une autre nature mais là on se heurte aussi aux limites du système de santé tel que nous le connaissons dans notre pays.

Vous le savez, nous avons rendu il y a quelques semaines, avec mon collègue Julien Borowczyk, un rapport sur les dispositifs médicaux qui a conclu à la nécessité d'un plus grand contrôle des dispositifs médicaux et de se donner des outils supplémentaires. Nous avons un doute sur la nécessité de créer un deuxième organisme certifié mais là n'est pas l'essentiel de mon propos. La question d'un dispositif de matériovigilance est posée et vous l'avez évoquée. La question de la gestion des incidents ainsi que leur collecte en plus grand nombre y compris des incidents qui ne sont pas toujours les plus graves mais qui peuvent à terme donner aide des indications précieuses et permettre de prendre des décisions est importante.

Je vous interroge aussi sur les dispositifs médicaux explantés et sur l'exploitation que l'on pourrait en faire.

Enfin, j'insiste sur la nécessité de la transparence. Nous avons fait des propositions en la matière et je vois que vous n'êtes pas insensible à cette question.

Mme Jeanine Dubié. Madame la présidente, je souhaite vous interroger sur deux sujets. Concernant la rupture de stock de médicaments, la mise en œuvre des obligations de

service confiée aux grossistes répartiteurs est une mission de service public. Son non-respect peut-il entraîner une rupture de stock de médicaments ? Travaillez-vous sur ce sujet ?

Depuis plus de deux ans, 30 000 patients ont signalé des effets indésirables liés à la nouvelle version du Levothyrox. Déjà en 2010, lors de la commercialisation de générique, de nombreux patients avaient été victimes d'effets indésirables provoquant une première crise sanitaire. Cependant, les enseignements n'en ont pas été tirés et voilà que le 4 avril 2019, une publication de l'étude franco-britannique remet en cause le caractère substituable de la formule du Levothyrox contrairement à ce qu'affirment le laboratoire Merck et votre Agence. Comment expliquez-vous ces résultats contradictoires et estimez-vous que l'ANSM a été défaillante ? Quel bilan tirez-vous de la gestion de cette crise ? Les marges de manœuvre que vous laissez aux laboratoires pharmaceutiques ne sont-elles pas trop importantes et au détriment du patient ? Comment entendez-vous à l'avenir et dans l'éventualité du renouvellement de votre fonction réagir à ce type de situation et de crise ?

Mme Catherine de Salins. S'agissant des délais d'instruction des AMM, l'Agence en 2018 a résorbé à la fois son retard en stock et s'est inscrite dans un parfait respect des délais pour ce qui concerne les procédures les plus rapides c'est-à-dire les modifications d'AMM et les autorisations d'essais cliniques. L'Agence a encore des progrès à faire pour la délivrance d'AMM initiales, qui relèvent d'une procédure non centralisée. Pour cela, elle a « procédé », c'est-à-dire qu'elle a donné à ses agents une sorte de guide qui leur permet, à l'échéance donnée, de prendre la décision au regard des éléments dont ils disposent. C'est la procédure que l'Agence compte mettre en œuvre. Il faut encore améliorer ce dispositif car l'objectif des 180 jours n'est pas encore complètement atteint mais l'objectif est de l'atteindre en 2019. C'est grâce à un meilleur « procédurage » et non à une prise de décision plus rapide que l'Agence va y parvenir. Les agents – qui sont confrontés à la crise du Médiateur, à la menace de comparaître un jour devant le juge pénal et préoccupés par la sécurité de nos concitoyens – veulent avoir la garantie que la décision qu'ils prennent est sûre. Ils ont besoin de disposer des éléments pour pouvoir prendre cette décision. Grâce à cette meilleure organisation procédurale, l'Agence est parvenue à respecter les délais pour les modifications d'AMM, pour les autorisations d'essais cliniques et pour les autorisations européennes. Il n'y a pas de raison qu'elle n'y arrive pas pour les délivrances initiales d'AMM.

Il n'existe pas de problème de délais pour les ATU. Il arrive même parfois que l'Agence délivre des ATU nominatives en quelques heures. C'est un dispositif sur lequel il y a une veille de l'Agence, 24 heures sur 24, 7 jours sur 7.

L'Agence fait feu de tout bois en matière de communication. Elle organise à intervalles réguliers des points de presse avec les journalistes spécialisés en matière de santé publique, et ce une fois par mois au minimum en dehors des périodes de crise. Elle a décidé, du fait de la problématique liée aux vaccins, de surveiller tout ce qui se dit et d'exercer une veille sur les réseaux sociaux pour être, lorsque circulent des informations inexacts, en mesure de réagir et de faire circuler la bonne information. Elle compte aussi recourir à ces vecteurs pour faire passer les informations qui lui semblent importantes.

L'Agence avait une activité européenne importante jusqu'en 2011, mais l'affaire du Médiateur a conduit à une réduction importante de cette activité. Avant 2011, c'étaient les agents compétents, qui en fonction de leur disponibilité, géraient les dossiers. L'Agence a alors estimé qu'il était essentiel de définir une stratégie européenne pour être présente sur des dossiers de sécurité nationale. L'Agence a identifié comme sujets prioritaires la cancérologie, l'hématologie, les vaccins, qui sont des dossiers sur lesquels il y a au plan national une vraie

expertise, une vraie compétence, universellement reconnue. Nous avons aussi une politique nationale très forte, qui n'existe pas forcément dans tous les États membres. C'est pour cela que non seulement l'Agence a obtenu le nombre de dossiers qu'elle demandait, mais que la répartition de ces dossiers – en tout cas pour les AMM centralisées – correspond exactement à l'objectif qu'elle s'était fixé pour 2018, c'est-à-dire 70 % de dossiers issus de priorité 1, 20 % de priorité 2 et 10 % de priorité 3. Vous l'avez souligné, l'Agence est écoutée et suivie au plan européen non seulement sur ces questions de délivrances d'AMM, mais aussi dans les débats sur le suivi des produits tout au long de leur vie notamment lorsque l'Agence alerte sur la sécurité de certains produits.

Comment garantir que les autres États membres instruisent les dossiers avec le même respect des règles que les autorités françaises et le même souci de prendre en compte les intérêts des usagers ? En l'espèce, tout repose sur une question de confiance. L'attribution de ces dossiers repose malgré tout sur des réelles compétences des agences nationales qui se portent candidates. Pour le moment, il n'y a pas eu de difficultés rencontrées pour les délivrances d'AMM et je ne vois pas ce stade de raisons de s'alerter.

En matière de transparence, d'exemplarité et de respect des intérêts, la mise en place du CASAR, correspond aussi à celle d'outils d'analyse des signaux. Dans la vie de l'Agence, il y a eu un autre élément très important – et qui a coïncidé avec la mise sur le marché de la nouvelle formule du Levothyrox – qui a été la mise en place du portail de déclaration des incidents sur les médicaments. Jusque-là, les déclarations se faisaient par l'intermédiaire des professionnels de santé, médecins, pharmaciens et des laboratoires, bien sûr. Depuis avril 2017, un portail qui permet aussi aux patients de déclarer eux-mêmes les effets indésirables qu'ils constatent a été ouvert. Là, où il y avait une pré-analyse qui était faite par les professionnels de santé, avec peut-être une rétention d'information, on reçoit des déclarations brutes. Le CASAR s'est donc doté d'une grille d'analyse qui lui permet à la fois de détecter ces situations susceptibles de déboucher sur une situation à risque élevé et ensuite de gestion de ces crises. La mise en place du CASAR a donc fait suite aux différentes crises, notamment à celle du Levothyrox.

Sur la question sur le Brexit et la réattribution des dossiers du Royaume-Uni, ce sont neuf dossiers qui ont été réattribués à la France en analyse comme rapporteur unique et douze comme co-rapporteur avec un autre État membre. Il n'y a pas de raison qui justifierait que ces réattributions soient remises en cause.

L'approvisionnement en médicaments relève au premier chef de la responsabilité de ceux qui les fabriquent, de ceux qui les importent, de ceux qui les commercialisent et de ceux qui les distribuent. La chaîne concerne donc aussi le grossiste répartiteur qui, dans ses responsabilités, a la charge d'approvisionner les pharmacies et de veiller à disposer de stocks suffisants au regard des consommations constatées au cours des périodes antérieures. L'Agence est très vigilante quant au respect des plans de gestion et de prévention mis en place par le législateur en 2016. Elle est très vigilante quant aux signaux de début d'alerte de crise, afin d'être en capacité de mettre très vite en place des solutions de remplacement si la pénurie se confirmait, car lorsque vous avez un incident dû à un problème de fabrication d'un médicament, il n'y a pas moyen de faire autrement. On peut avoir une réflexion plus générale et se demander, par exemple, si une partie de ces problèmes ne vient pas de la localisation des lieux de fabrication, mais il s'agit d'une question qui ne relève pas de la responsabilité de l'Agence. C'est une priorité pour l'Agence de prévenir, dans la mesure du possible, les problèmes d'approvisionnement, mais aussi de les résoudre lorsqu'ils surviennent afin que nos concitoyens soient en capacité d'avoir les produits de santé qui leur permettent d'être

soignés. Mais comment fait-on pour trouver des solutions de remplacement à des produits confrontés à des problèmes de matières premières ?

L'Agence est très vigilante sur la question des grossistes répartiteur et de l'approvisionnement, notamment outre-mer. En 2018, elle a infligé des sanctions à trois grossistes répartiteurs. Elle fait tout ce qu'elle peut. Il ne lui appartient toutefois pas de se substituer à l'une ou l'autre partie et d'intervenir au-delà de ses prérogatives. Elle n'est pas non plus compétente sur les questions de prix des produits. Ce n'est pas dans son domaine de compétence – qui est déjà très étendu – et je ne revendique pas une extension de compétences dans ces domaines. De même, en matière d'herboristerie, il ne lui appartient pas non plus de se substituer et de mettre en place des chaînes de production. Pour autant cette piste est peut-être à creuser en dehors de l'Agence.

J'ai aussi été questionnée sur le Levothyrox et sa nouvelle version, notamment au regard de l'étude franco-britannique publiée en avril 2019 et qui soutient que les deux anciennes versions n'étaient pas substituables. L'analyse de l'Agence sur cette étude – qui a été réalisée à partir de données qu'elle avait mises en ligne – est qu'il y a eu une erreur méthodologique dans l'analyse qui a été faite de ces données. Comment l'Agence explique-t-elle la différence d'analyse ? L'Agence maintient que les contrôles auxquels elle a procédé dans ses laboratoires sur la qualité de ce médicament confirment la substituabilité des deux formules. Cette analyse est d'ailleurs partagée par la Suisse et par l'Allemagne qui ont également procédé au remplacement de l'ancienne formule par la nouvelle sans que des problèmes n'apparaissent. L'Agence reconnaît qu'il y a eu une erreur dans les modalités de mise en œuvre de mise sur le marché de ce produit. Peut-être que la période choisie – le printemps – n'était pas la meilleure car elle coïncidait avec la mise en place de ce portail ? N'ayant peut-être pas été assez à l'écoute des problèmes des usagers, l'Agence n'avait pas assez anticipé le fait qu'il existait un monopole de fait du Levothyrox ancienne formule. Il aurait sans doute été préférable d'étendre et de diversifier l'offre avant de procéder à cette à cette substitution de produit. C'est la première conclusion de l'Agence.

La deuxième conclusion, c'est qu'il aurait sans doute fallu alerter directement les patients et les professionnels de santé pour qu'ils se mettent ensemble et qu'ils analysent bien les risques. L'analyse de l'Agence est cependant que les effets indésirables – qu'elle ne nie pas et qu'elle constate – ressentis par certains patients tiennent au fait que les symptômes des problèmes de thyroïde correspondent aux effets indésirables de chacun de ces produits. L'Agence espère que la substitution par d'autres produits pour cette nouvelle formule permettra de régler le problème, mais, pour elle, il n'y a pas de problèmes liés à la composition de la nouvelle formule. Elle maintient et elle considère qu'il n'a pas failli dans cette analyse. Elle a sans doute failli dans les méthodes d'information du public, dans le calendrier de mise en œuvre de la mesure mais pas dans les éléments techniques et l'analyse de cette nouvelle formule. J'espère avoir répondu à toutes les questions.

Mme la présidente Brigitte Bourguignon. Je vous rassure, madame la présidente, nous avons encore un grand nombre de questions des députés. Nous allons les entendre toutes, et vous pourrez ensuite apporter une réponse globale.

M. Julien Borowczyk. Madame la présidente, nous sommes nombreux à être sollicités par des victimes de l'acétate de cyprotérone, autrement nommé Androcour, traitement qui est prescrit dans le cas d'atteinte hormonal et qui, selon des évaluations récentes, provoquerait manifestement un risque accru de méningiome. En fin d'année 2018, l'ANSM avait réuni un groupe d'étude afin de sécuriser la prescription de ces molécules par les

professionnels et également dans le but de permettre une meilleure information des patients ainsi qu'un retour d'éventuels problèmes d'iatrogénie. Où en est l'ANSM concernant la surveillance de l'acétate de cyprotérone et sa sécurité d'utilisation ?

Mme Isabelle Valentin. Il n'est pas aisé de résumer les missions de l'ANSM, et je vous remercie pour votre exposé. Au fil du temps, les missions de l'ANSM se sont multipliées, et son amplitude d'action est particulièrement large aujourd'hui. On lui demande d'être très vigilante sur la sécurité dans un contexte de scandales sanitaires. Mon inquiétude porte donc, dans un premier temps, sur l'affaiblissement des moyens humains et financiers de l'Agence au nom d'économies budgétaires qui remettent en question la qualité des productions et la capacité à répondre aux demandes.

La seconde question est celle des rapports de l'ANSM avec d'autres structures du champ du sanitaire, en particulier la Commission de la transparence, le Comité économique des produits de santé (CEPS) et la Haute Autorité de santé (HAS), cette dernière édictant des directives pour la réalisation des protocoles. Il aurait été souhaitable de rapprocher ces différents organismes. La responsabilité s'avère très diverse comme on a pu le voir à l'occasion des différents scandales sanitaires. Est-ce l'ANSM, un autre organisme ou le ministère qui est défaillant ?

Enfin, avez-vous des précisions à apporter sur la perte de vitesse de l'ANSM au niveau européen, le nombre de dossiers qui lui sont confiés par l'EMA semblant être en diminution ?

Mme Stéphanie Rist. Je reviens sur le manque de produits à base de cortisone. Je suis rhumatologue et c'est très compliqué de soulager les patients en ce moment, puisqu'il n'y a plus de produits. Vous dites que cela relève effectivement de la responsabilité des producteurs, des grossistes répartiteurs, mais vous dites aussi que l'Agence a une responsabilité de prévention. Quel levier avez-vous ? Qu'est-ce qui pourrait aider l'Agence et éviter de se retrouver dans ces situations très compliquées ?

Mme Audrey Dufeu Schubert. Madame de Salins, je vous remercie pour votre exposé et souligne l'amélioration de certains indicateurs, notamment ceux concernant les autorisations d'essais cliniques. J'avais défendu avec mon collègue Cyrille Isaac-Sibille une proposition de loi sur les comités de protection des personnes. Votre Agence était ciblée et il semble que les remontées du terrain soient plutôt positives : lorsque les choses s'améliorent, c'est important de le dire.

Je vous réinterroge sur l'indépendance sanitaire, notamment au sujet des molécules thérapeutiques innovantes (MTI). Quelle garantie de disponibilité de ces produits très spécifiques et stratégiques, l'Agence peut-elle apporter à nos concitoyens ? Pensez-vous que nous pourrions développer une production académique sur les MTI puisque nos services et nos chercheurs en ont la capacité ? S'agit-il d'un axe que nous pourrions approfondir pour assurer la garantie des MTI en France ?

Mme Caroline Janvier. Je souhaite aborder la gestion du dossier de la Dépakine par l'ANSM. En effet, je suis interpellée en circonscription sur ce sujet et je me dois de faire l'écho des justes préoccupations des familles touchées par ce scandale sanitaire. Les effets tératogènes de ce médicament prescrit pour l'épilepsie étaient connus depuis le début des années quatre-vingt et l'impact sur le développement neuronal des enfants depuis 2005. Or, l'interdiction du Valproate n'est intervenue officiellement par l'ANSM que le 12 juin 2018.

Les chiffres parlent d'eux-mêmes pour définir l'ampleur de ce drame et une étude de 2018 par l'ANSM évalue entre 16 000 et 30 000 le nombre d'enfants touchés depuis 1967, soit de malformations congénitales, soit de troubles neuro-développementaux.

S'il ne s'agit pas de trancher ici à propos de responsabilité – la justice est saisie –, l'ANSM est tout de même chargée de la sécurité des médicaments et des prescriptions. Ainsi, comment expliquez-vous que ce problème, antérieur à votre nomination de 2016, ait été si long à être traité par l'ANSM ? Quelles leçons tirez-vous avec Dominique Martin, directeur général de l'ANSM, de ce problème pour ne pas reproduire ces erreurs manifestes et pour construire des procédures plus réactives ? Enfin, comment comptez-vous améliorer le lien entre l'Agence et les prescripteurs, qui sont au centre des préoccupations dans ce dossier ?

M. Bernard Perrut. Madame la présidente, j'aimerais savoir si vous considérez que l'ANSM dispose de suffisamment de moyens : de moyens humains et de moyens matériels pour assurer la surveillance des produits de santé, la mise en place des dispositifs destinés à recueillir les signalements, les alertes en provenance des patients et des professionnels de santé. Pour nos concitoyens, il est important d'avoir la certitude, lorsqu'ils prennent un médicament, que celui-ci n'aura pas d'effets indésirables et surtout qu'il n'est pas susceptible de constituer un danger pour eux.

L'Agence a été une des premières autorités de santé à intégrer la participation des usagers. Vous développez justement des synergies avec les acteurs, vous en formalisez le cadre et le partenariat. J'aimerais vous entendre sur le bilan des signalements des effets indésirables suspectés fait par les usagers : bilan dans la prise en compte des besoins des utilisateurs, bilan de l'action des usagers dans les conditions consultatives que vous avez mis en place. J'aimerais enfin connaître votre point de vue sur le dialogue continu et savoir où en est la mise en place de tous ces comités permanents qui sont souvent évoqués.

M. Marc Delatte. Madame de Salins, les besoins des patients en médicaments dérivés du sang (MSD) sont en augmentation croissante et nous sommes confrontés à des difficultés d'approvisionnement puisque le laboratoire français de fractionnement et de biotechnologie ne peut assurer la demande. Nous sommes sur un marché très concurrentiel au niveau international et européen avec des entreprises telles que Behring, Baxter ou Octapharma. Vous avez mis en ligne une information mensuelle qui permet d'en savoir davantage sur la couverture prévisionnelle des besoins en MSD au niveau national et notamment de certains médicaments sous tensions d'approvisionnement, tel le Factane par exemple.

Ma question porte sur la filière plasma : quelles mesures complémentaires comptez-vous déployer à l'ANSM pour assurer une couverture adaptée aux besoins en médicaments dérivés du sang dans l'espace européen, tout en assurant la sécurité sanitaire dans cet univers très concurrentiel ? Où en sont vos avancées pour harmoniser les procédures dans cet espace, notamment en termes de pharmacovigilance ?

M. Belkhir Belhaddad. Je m'interroge sur la prise en compte de la parole des patients et de leur représentation au sein des instances consultatives. En effet, à la suite à la crise du Levothyrox, Agnès Buzyn a mis en place une mission sur l'amélioration de l'information des usagers et des professionnels de santé sur le médicament qui a rendu ses conclusions en septembre 2018. Y figuraient notamment des problématiques identifiées telles que la minimisation du ressenti des patients, la méconnaissance de la légitimité de leur

signalement, l'absence d'anticipation et de réaction à de nombreux signaux pourtant facilement « capturables » sur la toile.

Dans le cadre de la réforme des instances consultatives de l'Agence, celle-ci a annoncé un appel à candidatures pour recruter des experts externes et notamment des représentants de patients. Ceux-ci siègeront dans les quinze comités permanents qui remplaceront les commissions consultatives, groupes de travail et comités techniques dont le mandat des membres s'achèvera fin juin 2019. Il s'agit d'une évolution destinée à mieux refléter la vraie vie, selon Dominique Martin, directeur général de l'Agence, afin de prendre en compte les besoins des utilisateurs quant aux produits de santé évalués. Pour autant, les comités seront destinés à émettre un avis et non à prendre part aux décisions. Ne faudrait-il pas aller plus loin dans le processus d'implication des patients pour qu'il soit réellement efficace ? Par ailleurs, et d'ici l'été 2019, l'Agence propose de créer quinze comités permanents sur des sujets récurrents et, en parallèle, des comités temporaires pour les sujets ponctuels. Quelle sera la grille d'analyse de l'Agence pour constituer ces comités temporaires en cas de besoin spécifique ?

Mme Claire Guion-Firmin. L'une des missions majeures de l'ANSM est d'assurer la pharmacovigilance et le contrôle du système des médicaments et des produits de santé. L'Agence est parfois mise en cause et souvent sollicitée. J'aimerais que vous éclairiez notre commission sur des lanceurs d'alerte : une adresse mail spécifique a été créée par l'Agence le 1^{er} février dernier pour faciliter la déclaration des signalements faite par les lanceurs d'alerte et renforcer leur suivi. L'ANSM est-elle en mesure de mener un suivi indépendant de ces alertes ? Quel est le budget et quels sont les moyens que vous allouez aux analyses et aux cas rapportés ?

M. Jean-Carles Grelier. Madame la présidente de Salins, j'ai deux observations. La première est que je n'ai pas été convaincu par votre explication sur les délais des AMM. Notre collègue Paul Christophe le disait tout à l'heure : fin 2018, pour un certain nombre d'AMM le délai est porté à 500 jours quand la norme européenne le fixe à 180 jours et que l'Allemagne est à 90 jours. Cela signifie que, pour un patient français, les délais pour accéder à certains protocoles innovants sont cinq fois supérieurs à ceux que connaissent les patients Allemands. C'est une perte de chance essentielle pour certaines pathologies et pour certains patients et je ne crois pas que vous puissiez simplement nous répondre, en qualité de présidente de l'Agence, que vous allez améliorer le guide des procédures. La responsabilité de l'État français est engagée et votre Agence aura à rendre des comptes.

Ensuite, j'aurais aimé que, parmi les priorités d'un nouveau mandat que je vous souhaite fructueux, vous évoquiez la prescription démoniaque dans notre pays des antidépresseurs. 150 millions de boîtes d'antidépresseurs sont prescrites chaque année. C'est la réalité d'une situation sanitaire sur la prise en compte de la maladie psychiatrique qui est absolument alarmante. La maladie psychiatrique est aujourd'hui dans notre pays, diagnostiquée souvent huit années après l'apparition des premiers signes. C'est 109 milliards d'euros d'engagés par l'assurance maladie. Cela fait de la France le « recordman » du monde en matière de prescription d'antidépresseurs. Ce n'est pas satisfaisant et cela nous inquiète sérieusement sur l'état sanitaire de la population française.

Mme Fadila Khattabi. Je souhaite revenir sur le Levothyrox. Vous avez parlé de la création d'un portail à destination des usagers afin qu'il puisse donner leurs conclusions lors de la prise de médicaments. Comment cela s'organise-t-il ? Il peut arriver que des conclusions de patients soient contradictoires avec celles des scientifiques. Cela a été le cas pour le

Levothyrox, où l'étude franco-britannique et les conclusions de l'Agence divergeaient. Cela n'est pas très rassurant, notamment pour les usagers.

Mme Nadia Ramassamy. Les sciences ont de moins en moins de succès auprès des jeunes générations, alors que nous nous inquiétons de plus en plus pour notre environnement, notre santé et notre alimentation. De plus, de nombreuses fausses nouvelles sur les réseaux sociaux et dans certains médias se réfèrent à de prétendues études scientifiques. Un travail de pédagogie auprès de nos concitoyens – afin qu'ils puissent mieux se repérer et dénoncer les fausses informations – figurera-t-il dans votre prochaine feuille de route ?

Ensuite, la réglementation à l'égard des médicaments se joue au niveau de l'Union européenne. De ce fait, l'EMA voit élargies ses missions et ses compétences. Quelles sont les évolutions à prévoir de l'ANSM vis-à-vis de l'Agence européenne ?

Mme Josiane Corneloup. L'ANSM est une structure qui bénéficie d'une expertise de très haut niveau qui a pour cœur de mission l'analyse des bénéfices et des risques liés aux produits de santé. Ces missions ont été élargies, notamment au soutien de la recherche indépendante.

Nous avons été nombreux à évoquer la problématique de rupture de stock et d'approvisionnement en médicaments. C'est une inquiétude majeure pour les professionnels de santé, mais aussi pour les patients. Ceci génère de grandes difficultés par rapport à l'observance des patients et représente des risques majeurs : nos concitoyens n'ont pas les produits de santé qui leur permettraient d'être soignés correctement. Vous avez évoqué différentes causes, notamment les lieux de fabrication et j'ai tout à fait conscience qu'effectivement aujourd'hui la fabrication est souvent réalisée dans des pays très éloignés qui sont en proie à des problèmes géopolitiques importants. Vous avez évoqué la répartition pharmaceutique qui est aujourd'hui gravement affectée par les baisses de marges liées à la vente massive de génériques. L'export dépasse aussi certainement les valeurs autorisées. Quels sont les moyens dont dispose l'ANSM pour remédier à cela ? Également, notre pays est-il organisé pour sauvegarder durablement l'accès à l'innovation alors que dans ce domaine, la recherche pharmaceutique et l'investissement diminuent fortement.

M. Olivier Véran. Il y a un avis de l'ANSM qui est très attendu par certains malades et professionnels de santé. Il concerne l'usage médical du cannabis et nous espérons qu'il arrivera vite. On nous dit qu'il est attendu avant l'été... Il s'agit d'un accès « compassionnel » pour un grand nombre de malades qui ont des douleurs chroniques qui ne sont pas soulagées. L'excellent professeur Nicolas Authier, qui travaille pour l'ANSM, a eu l'occasion, plusieurs fois, de s'exprimer sur la question. Il y a consensus chez les addictologues comme chez les médecins de la douleur. Des associations de patients usagers se sont réunies pour le demander. Les juristes sont d'accord aussi. Finalement, il n'y a pas d'obstacle aujourd'hui. Près de vingt pays de l'Union européenne l'ont déjà autorisé.

Donc, non seulement on attend un avis positif rapide de l'ANSM pour l'expérimentation et la prescription des premières ordonnances, mais on espère aussi qu'il ne sera pas trop restrictif notamment concernant les galéniques. Est-ce que ce sera sous la forme de feuilles, de fleurs ou d'huile ? Peu importe, du moment que les malades peuvent être soulagés. Les prescriptions seront probablement hospitalières, avec une délivrance en pharmacie intrahospitalière.

Pensez-vous organiser un suivi de cohorte pour les patients qui seront traités, de manière à pouvoir mener un certain nombre d'études en vie réelle qui n'ont pas été menées au préalable ? En effet, en ce qui concerne ce « cannabis thérapeutique », et contrairement à une AMM classique, il s'agira d'un accès quasiment compassionnel ou d'une ATU nominative dérogatoire. Lundi matin, il avait encore beaucoup d'attente constatée en consultation à l'hôpital : depuis que j'en ai parlé, la file de patients grossit. Il s'agit de gens qui ont des douleurs insupportables. Merci beaucoup pour la rapidité avec laquelle l'ANSM rendra sa réponse.

Mme la présidente Brigitte Bourguignon. À titre exceptionnel, j'autorise Pierre Dharréville à reprendre la parole, pour une question courte.

M. Pierre Dharréville. Merci madame la présidente. Le recours aux dispositifs médicaux se développe pour les soins, et j'imagine que cela vous crée un surcroît de travail. Je voudrais savoir quelles dispositions particulières vous prenez pour faire face à ce surcroît ?

Concernant la matériovigilance, nous avons remarqué des failles sévères dans le dispositif. Je voudrais connaître votre sentiment précis sur cette question, avec une insistance particulière sur le besoin de collégialité et sur le travail réalisé par les agents de l'ANSM pour examiner chaque sujet. Je voudrais connaître les mesures concrètes que vous allez prendre pour ramener à moins de 60 jours le délai de traitement des incidents et peut-être modifier le processus de gestion des incidents lui-même.

Mme Catherine de Salins. Pour répondre à la question de M. Borowczyk sur l'Androcur, l'Agence a mis en place, face au risque accru, une procédure pour que patients, professionnels et médecins échangent sur la mise en œuvre de ce protocole récent. À ce jour, je n'ai pas de retour. Si vous le souhaitez, je demanderai au directeur général de vous répondre. En revanche, je confirme que c'est un sujet d'attention, qui relève largement d'une question de pratiques.

Vous m'avez demandé si l'Agence disposait de moyens humains et financiers suffisants. Ma conclusion en forme d'interrogation n'était pas destinée à vous alerter sur un manque criant de moyens... Il s'agit plutôt, lorsque vous voterez les crédits de l'Agence, de veiller à ce qu'ils ne baissent pas trop. L'Agence s'est engagée dans une politique de modernisation, de performance, d'amélioration de son efficacité, et elle ne va pas y renoncer. Ce qui est clair, c'est que, sur la question des vigilances notamment, sur laquelle vous m'avez à plusieurs fois reprise, elle doit mettre beaucoup plus de moyens dans l'articulation de ses réseaux. Il ne s'agit pas là des moyens directs de l'Agence, car même si elle les subventionne, elle n'a pas directement en charge les réseaux de vigilance, de pharmacovigilance, de matériovigilance. Il faut cependant veiller à ce que ces réseaux aient les moyens d'intervenir. C'est une question de lisibilité et de prévisibilité.

Avec un budget annuel dont on ignore ce qu'il sera demain, l'Agence prendrait presque un risque en s'engageant, notamment si la subvention qui lui est accordée l'année prochaine n'est pas en rapport avec sa politique. C'est une demande de lisibilité, de prévisions pluriannuelles. Je regrette que le contrat d'objectifs et de performance ne soit pas un contrat d'objectifs et de moyens. Il serait préférable, au regard des engagements que l'Agence prend sur l'amélioration de sa performance et sur les objectifs, que l'État s'engage sur les moyens qui seront alloués pour la réalisation de ces objectifs. C'est sur ce point que l'Agence est en attente, ainsi que sur sa capacité à bien rémunérer ses agents. Avec les règles de déontologie, la sortie de l'Agence n'est pas toujours facile. Un agent qui a travaillé ne serait-ce que trois

ans à l'Agence, ne peut aller travailler dans une entreprise pour le compte de laquelle il aurait contribué à prendre des décisions. Tout cela a un prix si l'on veut que l'Agence puisse continuer à recruter des personnes compétentes.

Sur les rapports avec les autres structures qui interviennent dans le champ de la santé : le gouvernement français a fait le choix de confier le champ de la santé publique à différentes entités telles que l'ANSM, France santé publique, la HAS, la Commission de la transparence, le CEPS, la direction générale de la santé (DGS), l'Institut national du cancer (INCa) ou l'Agence de la biomédecine (ABM). À chaque fois que l'Agence est saisie d'une question qui est en rapport avec les compétences d'une autre structure, elle s'efforce de travailler avec elle, d'emblée. Le ministère de la santé porte le projet d'un campus réunissant ces différentes autorités en matière de santé. Ce sera une bonne réponse, car il n'y a rien de mieux que d'être réunis dans un même lieu pour bien travailler ensemble. Nous collaborons par exemple avec la HAS qui traite de questions voisines de celles dont l'Agence a la charge et pour lesquelles une coordination est essentielle. Le cas du CEPS est différent, car il intervient en aval et il peut arriver que la fixation du prix d'un médicament prenne du temps et retarde la mise à disposition de médicaments, y compris de médicaments innovants.

Vous avez parlé des retards de l'Agence pour la délivrance des AMM. Je ne le conteste pas, mais les produits les plus innovants ne relèvent pas de la compétence des agences nationales mais de celle de l'Agence européenne. La plupart des AMM non centralisées que délivre l'Agence concernent des génériques. Les pertes ne concernent donc pas l'innovation mais plutôt le budget, avec des génériques proposés à un prix moindre. Je m'inscris donc en faux contre la critique que vous avez formulée tout à l'heure. Il n'en demeure pas moins qu'il y a une volonté ferme de l'Agence de progresser. Elle l'a fait par le biais des procédures. Elle avait un retard en matière d'essais cliniques, de modification des AMM, qu'elle a résorbé. Il n'y a pas de raison qu'elle n'y arrive pas pour les AMM initiales.

Sur la Dépakine, je répondrai brièvement car une procédure judiciaire est en cours, avec laquelle nous ne devons pas interférer. Je ne suis pas d'accord avec l'affirmation selon laquelle l'Agence aurait attendu janvier 2018 pour interdire ce produit. La Dépakine n'est pas interdite. C'est un produit essentiel dans le traitement de l'épilepsie. En revanche, l'Agence – lorsqu'elle a estimé être en mesure de le faire – a adressé des recommandations ou des mises en garde sur l'utilisation de la Dépakine pour les personnes qui avaient un projet de grossesse. C'est là que se situe le problème. Ensuite, depuis 2006, 2008, 2009, l'Agence a renforcé les prescriptions en la matière. Mais là aussi tout ne relève pas de la responsabilité de l'Agence ! L'Agence a pris des décisions pour que la Dépakine ne puisse plus être prescrite que par certains professionnels de santé. Or, des enquêtes ont prouvé que cette instruction n'était pas respectée par les professionnels de santé. C'est peut-être ce qui a conduit finalement à cette interdiction, mais uniquement pour les femmes ayant des projets de grossesse.

L'Agence est consciente qu'elle doit améliorer le suivi des dispositifs médicaux au travers notamment la matériovigilance. L'Agence va mettre en œuvre les recommandations de l'IGAS diffusées dans son rapport d'octobre 2018 de manière à sécuriser et accélérer les processus d'analyse des incidents mais aussi hiérarchiser les incidents sérieux tout en gardant une trace des autres. C'est la démarche dans laquelle l'Agence est engagée dès cette année, dans le cadre de son COP.

Concernant le travail de pédagogie auprès de nos concitoyens, la direction de la communication de l'Agence s'efforce, au travers du suivi des réseaux sociaux tels que Twitter, de voir les messages qui s'échangent. Lorsqu'elle voit que de fausses informations

circulent, l'Agence intervient pour redresser les choses en veillant à être un partenaire crédible ce qui n'est pas toujours facile.

Vous avez de nouveau posé beaucoup de questions sur les ruptures de stock. C'est une vraie difficulté et l'Agence fait vraiment tout ce qu'elle peut. On se trouve dans un pays dans lequel la production, la fabrication de médicaments, leur commercialisation relèvent de la liberté – certes encadrée – du commerce et de l'industrie. Les grossistes répartiteurs, par exemple, ont une obligation de disposer de quinze jours de stock dans chacun des produits au regard des besoins et des commandes qui leur ont été passées dans les mois qui ont précédé. Ils ont l'obligation de ne pas exporter si cela risque de mettre en danger l'approvisionnement du marché national. Il y a vraiment des règles très strictes qui sont mises en place. L'Agence va continuer de réfléchir à ce sujet parce qu'une préoccupation pour elle. Garantir la sécurité d'approvisionnement est essentiel à la sécurité sanitaire de nos concitoyens et la gestion de pénurie ou de rupture d'approvisionnement représente une surcharge de travail considérable pour l'Agence. L'Agence fait tout ce qu'elle peut pour éviter ces situations et elle ne manquera pas – si ça devait passer par des mesures réglementaires ou législatives – de soutenir toute initiative qui permettrait d'améliorer les choses.

Concernant la nouvelle formule du Levothyrox, l'Agence a pris en compte les signalements d'effets indésirables, mais tous ne doivent pas revenir vers elle. Certaines questions relèvent du dialogue entre le patient et son médecin afin d'essayer de trouver, selon le cas, soit un bon dosage soit un produit de substitution.

L'Agence est de plus en plus présente au plan européen. Elle a revendiqué des dossiers, en avait obtenu quatorze en 2017 et seize en 2018. Elle compte progresser encore dans l'attribution de ces nouveaux dossiers de délivrances d'AMM centralisé, que ce soit seule ou en co-rapporteur avec d'autres États, mais aussi dans la délivrance d'avis scientifiques. La présence au plan européen représente un axe de la stratégie de l'Agence.

Mme la présidente Brigitte Bourguignon. Merci, madame la présidente. Comme vous l'avez vu, il y a un foisonnement de questions. Nous avons envisagé d'ailleurs de nous rendre, à la demande de Mme Bagarry, notre référente pour l'ANSM, directement dans vos locaux. Nous attendrons, et nous programmons cette visite pour le deuxième semestre de cette année, si vous le souhaitez.

Mme Catherine de Salins. Vous serez les bienvenus. Les agents de l'Agence en seraient extrêmement honorés. Ils travaillent souvent dans un climat de défiance permanente et avec le poids de campagnes médiatiques difficiles. Je pense aux essais sur Biotrial où aucune instruction n'a été ouverte mais aussi aux mises en causes infondées de l'Agence. Les agents travaillent dans un climat très difficile et toute marque de reconnaissance de leur professionnalisme, de leur expertise et de leur dévouement sera la bienvenue.

La séance est levée à dix-huit heures trente-cinq.

Information relative à la Commission

La Commission a désigné M. Paul Christophe, second rapporteur sur l'application de la loi n° 2019-180 du 8 mars 2019 visant à renforcer la prise en charge des cancers pédiatriques par la recherche, le soutien aux aidants familiaux, la formation des professionnels et le droit à l'oubli

Présences en réunion

Réunion du mardi 14 mai 2019 à 17 heures

Présents. – Mme Delphine Bagarry, M. Belkhir Belhaddad, M. Julien Borowczyk, Mme Brigitte Bourguignon, Mme Marine Brenier, M. Paul Christophe, Mme Josiane Corneloup, M. Marc Delatte, M. Pierre Dharréville, M. Jean-Pierre Door, Mme Jeanine Dubié, Mme Audrey Dufeu Schubert, Mme Catherine Fabre, Mme Emmanuelle Fontaine-Domeizel, M. Jean-Carles Grelier, Mme Claire Guion-Firmin, Mme Monique Iborra, M. Cyrille Isaac-Sibille, Mme Fadila Khattabi, Mme Monique Limon, M. Gilles Lurton, M. Thomas Mesnier, M. Bernard Perrut, Mme Nadia Ramassamy, M. Jean-Hugues Ratenon, Mme Stéphanie Rist, Mme Mireille Robert, Mme Nicole Sanquer, Mme Hélène Vainqueur-Christophe, Mme Isabelle Valentin, Mme Laurence Vanceunebrock-Mialon, Mme Michèle de Vaucouleurs

Excusés. – Mme Ericka Bareigts, Mme Justine Benin, Mme Nathalie Élimas, Mme Albane Gaillot, M. Boris Vallaud