



Inspection générale  
des affaires sociales  
R2011-103P

# Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament

SYNTHÈSE

Établi par

**Dr Anne-Carole BENSADON, Etienne MARIE et Dr Aquilino MORELLE**

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales



## Synthèse du rapport

La France connaît depuis quelques mois une crise sanitaire provoquée par la gravité des faits révélés par l'affaire du MEDIATOR® (benfluorex) : selon les études disponibles, entre 500 et 2000 décès seraient attribuables à l'usage de ce médicament. Gravité et ampleur aussi des anomalies et des fautes commises durant 35 ans : si cette affaire est, par certains aspects, singulière, elle n'en révèle pas moins, en effet, des travers et des errements de portée générale.

Lors de son rapport remis le 15 janvier 2011, l'IGAS a ainsi mis en lumière et situé :

- la véritable nature pharmacologique du benfluorex : un anorexigène. Les travaux de la mission et l'analyse finalement conduite par l'AFSSAPS, telle qu'elle est consignée dans une note qui retrace désormais la position officielle de cette institution (annexe n° 1-37 du premier rapport) ont établi ce premier fait, central ;
- « la responsabilité première et directe » de la firme qui, dès l'origine, a déployé une stratégie de positionnement du MEDIATOR® en décalage avec la réalité pharmacologique de ce médicament, utilisant tous les moyens à sa disposition pour faire prévaloir sa position. La responsabilité de la firme fait l'objet d'instances judiciaires en cours ;
- la responsabilité de l'Agence chargée du médicament, incompréhensiblement tolérante à l'égard du MEDIATOR® et gravement défailante dans les méthodes et l'organisation de son système de pharmacovigilance ;
- la responsabilité des pouvoirs publics, trop lents à dérembourser ce médicament et globalement trop faibles dans leur pilotage de la « chaîne du médicament »..

Le 17 février 2011, le ministre du travail, de l'emploi et de la santé et la secrétaire d'Etat à la santé ont confirmé à l'IGAS leur commande, prévue dès leur première lettre de mission du 26 novembre 2010, d'un second rapport devant proposer les mesures susceptibles de doter la France d'un dispositif de pharmacovigilance efficace et, plus largement, d'une politique du médicament renouvelée.

Pour mener à bien ce second travail, la mission s'est appuyée notamment sur :

- un retour d'expérience précis de sa première enquête ;
- une mise en perspective de l'histoire des politiques et des institutions du médicament ;
- une comparaison internationale de ces politiques et institutions ;
- une analyse du système de pharmacovigilance français.

Au-delà des anomalies particulières qu'elle a relevées, la mission tient à souligner que de graves défaillances globales des politiques et autorités publiques du médicament au général, du système français de pharmacovigilance au particulier révélées par l'affaire du MEDIATOR® –et même si ce cas est paroxystique– existent et qu'elles résultent à la fois d'un affaiblissement du rôle de l'Etat depuis la fin des années 90, et d'un retard pris par rapport aux pays comparables.

Elle propose en conséquence une réforme d'envergure de la pharmacovigilance, une reconstruction de notre politique du médicament et un positionnement nouveau de notre pays dans le concert européen, réformes tout entières ordonnées autour d'un objectif de protection et de promotion de la santé publique.

## **1. UNE PHARMACOVIGILANCE EN DECALAGE AVEC LES OBJECTIFS AFFICHÉS : UN CHANGEMENT DE METHODE ET DE CULTURE QUI S'IMPOSE**

Les objectifs de la pharmacovigilance ont évolué dans le temps. Le programme de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la pharmacovigilance internationale a été instauré en 1968 pour faire suite au désastre de la thalidomide. Le terme pharmacovigilance apparaît pour la première fois au niveau européen dans la directive 2000/38/CEE.

Le code de la santé publique précise actuellement : « *La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain (R 5121-150)* ».

L'évolution vers une pharmacovigilance plus large apparaît dans la récente directive européenne qui précise l'objectif du système de pharmacovigilance mis en œuvre par les Etats membres : recueillir des informations utiles pour la surveillance des médicaments, y compris des informations sur les effets indésirables présumés, en cas d'utilisation d'un médicament conformément aux termes de son autorisation de mise sur le marché, ainsi que lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreurs de médication). Elle comporte également les effets indésirables présumés survenant après une exposition sur le lieu de travail.

Ces évolutions laissent une place importante à la démarche de prévention et sont cohérentes avec les objectifs de pharmacovigilance présentés par l'AFSSAPS à la mission. L'activité de pharmacovigilance est clairement perçue comme constituant un enjeu tout au long de la vie du médicament.

### **1.1. *La pharmacovigilance française n'a adapté ni ses méthodes, ni ses outils au fil du temps : des réformes d'ampleur s'imposent***

Quand il y a 30 - 40 ans, la France a créé les principaux concepts de la pharmacovigilance, elle a joué un rôle de leader, les revues anglo-saxonnes traduisant par exemple les articles français, le terme français de « pharmacovigilance » étant repris tel quel. Selon l'Agence européenne du médicament (EMA), l'AFSSAPS a été un des piliers de la construction du système européen, de même que la Suède, le Royaume Uni, les Pays Bas et l'Allemagne.

#### **1.1.1. Favoriser, simplifier, centraliser la notification des cas et élargir le champ des notificateurs**

Le contenu des formulaires à remplir, le mode de notification avec la voie postale comme seule modalité de déclaration, la nature des retours d'information au notificateur constituent autant d'obstacles à la déclaration d'effets indésirables par les professionnels de santé.

Au Royaume Uni, le système de la « *yellow card* » (carton jaune), qui permet le recueil d'informations sur les effets indésirables émanant des professionnels de santé ou des patients, apparaît beaucoup plus simple pour les notificateurs. Aux Etats-Unis ou au Royaume-Uni par exemple, la notification peut se faire selon différentes modalités en ligne, par téléphone ou par courrier.

Permettre une notification selon l'ensemble des modalités possibles (internet, fax, téléphone et voie postale) constitue une priorité.

Un accusé de réception doit être envoyé de façon systématique par le même mode que celui choisi pour notifier, puis un retour d'information doit être réalisé. Ce retour d'information doit porter sur la fréquence des cas similaires dans la base nationale de pharmacovigilance, y compris pour les traitements comportant plusieurs médicaments. Ce retour d'information peut être complété par une publication adressée sous une forme choisie par les lecteurs potentiels (papier ou électronique), même si ces informations existent sur le site internet de l'AFSSAPS.

L'harmonisation des modalités de codage, l'amélioration des retours d'information aux notificateurs, par une exploitation de la base nationale de données notamment, conditionnent la qualité de la base de données. La réduction des délais entre la notification et la connaissance par l'AFSSAPS d'un effet indésirable grave constitue également un objectif visant à mieux maîtriser la sécurité sanitaire au niveau national. La mission recommande une centralisation de la notification comme l'a fait l'Agence anglaise du médicament (MHRA) il y a 5 ans. Les rapports sont maintenant directement envoyés à la MHRA et une évaluation a permis de s'assurer que le changement d'organisation n'avait pas eu d'impact sur le nombre de rapports reçus.

En outre, il apparaît indispensable d'élargir le champ des notificateurs. Les patients ou les associations de patients agréées peuvent désormais déclarer les effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits de santé (décret du 10 juin 2011).

Actuellement, seuls les médecins, les sages-femmes, chirurgiens dentistes et les pharmaciens ont l'obligation de déclarer les effets indésirables graves et les effets indésirables inattendus. Pour les autres professionnels de santé, cette déclaration est facultative, des incitations par une meilleure sensibilisation, à l'instar des campagnes de communication menées par la MHRA sont là encore indispensables. En outre, la déclaration pour les pharmaciens ne concerne que les médicaments qu'ils délivrent ce qui est trop restrictif.

Cette incitation suppose de donner des « *garanties* » aux notificateurs. Au Royaume Uni, un courrier d'accompagnement précise à la personne qui notifie qu'elle ne sera pas inquiétée. L'anonymat du notificateur et du patient doit être respecté

Par ailleurs, au Royaume Uni, un système de surveillance intensive existe depuis 30 ans pour certains médicaments. Ces médicaments comportent un triangle noir (Black Triangle Scheme) sur leur notice. Ce système n'était pas ancré dans la loi ce qui avait conduit à ne pas faire figurer le logo sur les boîtes de médicaments. Les déclarations d'effets indésirables de ces médicaments représentent 70 à 80% des déclarations d'effets indésirables. De nombreux pays disposent de systèmes analogues. La directive européenne du 15 décembre 2010 prévoit la mise en œuvre d'un dispositif de même type. La mission recommande de rendre effectif le système du triangle noir et de faire figurer le logo sur la boîte de médicament, ainsi que de sensibiliser les notificateurs à l'importance d'une déclaration des événements indésirables pour ces médicaments.

Enfin, la notification par les professionnels doit pouvoir être complétée par une notification plus détaillée émanant de réseaux de professionnels, tels les réseaux sentinelles que mobilise l'INVS par exemple, mais aussi de réseaux de patients, à l'instar de ce que d'autres pays ont mis en place.

### **1.1.2. Modifier la logique d'évaluation des cas**

#### **1.1.2.1. Effectuer les redressements utiles pour le calcul du risque**

La notification des cas provient pour partie des laboratoires pharmaceutiques, pour partie des professionnels de santé. Si la sous-notification est reconnue, le nombre de cas recensés ne fait l'objet d'aucun redressement pour tenir compte de cette sous-notification. La logique d'évaluation des cas doit être modifiée pour que le doute profite au malade et non au médicament. Cela signifie notamment que dans les enquêtes de pharmacovigilance, le calcul du risque soit réalisé en effectuant tous les redressements utiles.

### 1.1.2.2. Supprimer l'usage de l'imputabilité clinique dans les enquêtes de pharmacovigilance

L'étape d'évaluation des cas prend appui sur une étude d'imputabilité des cas qui laisse une large part à l'imputabilité clinique, spécificité française. Si, historiquement, l'imputabilité a été établie pour minorer la subjectivité dans l'évaluation des cas, l'utilisation de l'imputabilité clinique semble aboutir aujourd'hui à une non-prise en compte de cas notifiés qui sont pourtant présents dans la base de données au moment de l'évaluation des cas et du risque.

L'imputabilité se définit comme l'évaluation de la plausibilité de responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un événement indésirable chez un patient donné. Le Pr B. Bégaud souligne que la justification des méthodes d'imputabilité a reposé sur la constatation de la grande variabilité de jugement qui pouvait exister entre des experts mais que le caractère pédagogique de l'usage systématique de la méthode apparaît moins prioritaire. Il note qu'« (...) *au fil du temps, par méconnaissance des règles de base des probabilités et, sans doute, sous pression de la pharmacovigilance industrielle, les observations douteuses ont été peu à peu considérées comme des cas peu démonstratifs, voire dans lesquels la responsabilité du médicament ne pouvait pas décemment être retenue. Ceci a pu justifier de les retirer des séries d'observations présentées au Comité Technique ou à la Commission Nationale de Pharmacovigilance ou, en tout cas, des calculs de « risque », amputant ainsi le numérateur observé d'une bonne part de son effectif (rappelons que la cotation douteuse est de loin la plus fréquemment observée en routine avec la méthode française)* »

Dans ce contexte, la mission recommande la suppression de l'usage de l'imputabilité dans les enquêtes officielles afin d'éviter « *de museler leur fonction d'alerte et de rendre les estimations de risque faussement rassurante* », comme le note le Pr B Bégaud.

### 1.1.3. Développer les méta-analyses et la recherche documentaire

Les travaux de méta-analyse effectués par la revue Prescrire ont montré tout leur intérêt. Ce type de travaux n'est pas réalisé au sein de l'AFSSAPS, qui n'effectue pas non plus de recherche bibliographique approfondie sur des thématiques connexes avec les sujets traités par le département de pharmacovigilance. Il semble indispensable que l'AFSSAPS s'organise pour être en capacité d'effectuer elle-même des études de ce type et n'accorde plus aux analyses fournies par les laboratoires pharmaceutiques un poids prépondérant dans la prise des décisions.

### 1.1.4. Consolider la base nationale de données de pharmacovigilance de l'AFSSAPS

La base nationale de pharmacovigilance était administrée par une seule personne jusqu'en janvier 2011. Depuis l'effectif est passé à 2 personnes ce qui paraît tout à fait insuffisant. Le contrôle de qualité interne est réalisé par des internes en pharmacie. Cette base présente des limites qui posent réellement problème : un manque d'harmonisation des pratiques de codage, des difficultés de connexion et de lenteur du système, l'absence d'un référentiel universel des médicaments. Par ailleurs, la France n'envoie plus de données de pharmacovigilance au centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments d'UPPSALA (UMC) depuis 2007 pour des raisons techniques. Enfin, l'AFSSAPS n'utilise pas de dispositif systématisé de détection de signaux alors que la plupart des autres pays le font.

La consolidation de la base nationale de données constitue un préalable ce qui suppose d'y affecter des moyens complémentaires. Il n'est pas envisageable de faire dépendre la pharmacovigilance et donc d'une certaine manière la sécurité sanitaire en France d'une base administrée au niveau européen qui en outre présente des limites.

### **1.1.5. Mettre en œuvre sans tarder des méthodes automatisées de détection des signaux**

L'utilisation de méthodes automatisées de détection de signaux apparaît indispensable. Au Royaume-Uni, ce système est en vigueur depuis 2008. A partir de seuils statistiques fixés empiriquement, il est possible de voir par rapport à un effet indésirable si le nombre de cas observés est disproportionné par rapport au contenu de la base de données. Une fois par semaine un rapport est établi et fait émerger environ 8000 signaux qui sont répartis entre les membres du personnel pour une évaluation.

Le centre collaborateur d'UPPSALA gère une base de données sur les observations individuelles de pharmacovigilance (ICSR) appelée Vigibase analysées régulièrement à l'aide de méthode de « data mining ». L'algorithme appliqué permet de sélectionner une liste d'effets indésirables possibles qui sont étudiés au sein de l'Agence par 6 à 8 personnes qui examinent les rapports individuels puis ensuite les transmettent à un panel de 30 experts à travers le monde pour qu'ils contribuent à l'analyse de ces données.

La FDA utilise aussi des méthodes systématiques de détection des signaux de sécurité.

L'application de ces méthodes qui a été privilégiée par la plupart des grands systèmes nationaux de pharmacovigilance doit être sans plus tarder mise en œuvre en France.

### **1.1.6. Développer un département de pharmaco-épidémiologie au sein de l'AFSSAPS**

L'AFSSAPS pour l'heure conduit plutôt un raisonnement sur le risque individuel. Elle s'est comportée comme une agence des produits de santé qui va, à tous les temps, juger si un médicament mérite ou pas de demeurer sur le marché. C'est probablement cette logique qui aboutit à l'inversion de la charge de la preuve avec un doute qui profite souvent au médicament. Il lui faut désormais développer une culture d'analyse populationnelle du risque.

Les données de sécurité d'emploi disponibles lors des autorisations de mise sur le marché sont par essence limitées du fait notamment du nombre de personnes concernées par les essais cliniques et de la sous représentation de certains groupes de population (personnes âgées, enfants, personnes âgées...). Les effets indésirables observés lors des essais cliniques ne représentent donc pas réellement les réactions dans la population une fois l'AMM obtenue. Dès lors, il est indispensable de disposer de données de sécurité d'emploi post AMM. Les notifications spontanées constituent une source d'information à compléter utilement par l'exploitation de base de données comportant des éléments sur les pathologies dont souffrent les patients et les médicaments qu'ils ont consommés.

Différentes bases de données, contenant des informations sur les médicaments et les patients qui les utilisent, existent en France. Les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), celles du Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM) qui sont chaînées depuis 2005 avec celles du PMSI, celles des registres et des cohortes sont autant de sources d'informations précieuses pour le développement des études de pharmaco-épidémiologie.

Le SNIIRAM constitue une base qui porte sur 63 millions de bénéficiaires. Si on la compare à la base utilisée au Royaume Uni, la General Practice Research Database (GPRD) qui porte sur 5 millions de patients, la puissance statistique du SNIIRAM est beaucoup plus importante : une hypothèse pourra être considérée comme significative plus facilement.

Le SNIIRAM ne comprend pas de données cliniques (signes, symptômes notamment), pas d'information sur la pathologie, excepté pour les patients qui présentent une affection de longue durée ou pour ceux qui ont été hospitalisés (données du PMSI), pas de données sur le mode de vie, des données sur la CMUc comme seules données sociales, pas d'information sur les hospitalisations pour lesquelles le PMSI ne s'applique pas encore (hospitalisation en psychiatrie) et pas d'information relatives à des prises en charge dans des structures médico-sociales.

Si l'on compare au Royaume Uni, la GPRD, est constituée à partir des données des dossiers issues de 625 cabinets de soins primaires et comporte de très nombreuses données cliniques et sur le mode de vie des patients, l'objectif principal de la GPRD étant la sauvegarde de la santé publique. Les études réalisées à partir de cette base concernent particulièrement l'épidémiologie, la sécurité des médicaments, les analyses bénéfice/risque.

La profondeur de l'historique des données du SNIIRAM accessibles en ligne, aujourd'hui limitée à 2 ans plus l'année en cours, qui devrait porter sur 3 ans augmenté de l'année en cours, peut néanmoins poser problème pour des études rétrospectives portant sur des longues périodes, notamment sur les effets indésirables de certains médicaments.

L'Institut des données de santé veille à la cohérence et la qualité des systèmes d'information utilisés pour la gestion du risque maladie et à la mise à disposition de ses membres, de la HAS, des Unions régionales des professions de santé (URPS) ainsi que d'organismes désignés par décret en Conseil d'Etat de données issues des systèmes d'information de ses membres, dans des conditions garantissant l'anonymat fixées par décret en Conseil d'Etat pris après avis de la CNIL.

Il apparaît indispensable de mettre en place un dispositif permettant une plus large accessibilité d'utilisation des bases et qui garantisse un usage éthique allant dans le sens notamment de l'amélioration de la sécurité d'utilisation des médicaments et de leur efficacité.

Le président de l'Institut des données de santé a souligné la nécessité d'une simplification de l'accès aux données de santé et depuis sa mise en place, l'Institut des données de santé veille à faciliter la mise à disposition et la mise en commun de données de santé statistiques ou anonymisées.

La mission considère que les Agences de sécurité sanitaires et la Haute autorité de santé doivent, compte tenu de leurs missions avoir un accès sans restriction aux bases de données de l'assurance maladie. La mise à disposition des données des registres et des cohortes pour les Agences de sécurité sanitaire et la Haute autorité de santé doit constituer une condition pour l'obtention de financement public des données.

L'AFSSAPS n'est pas en mesure actuellement d'exploiter sans l'appui de la CNAMTS les données du SNIIRAM. La complexité d'utilisation du SNIIRAM impose de proposer une méthode pragmatique permettant à l'AFSSAPS, sans attendre, d'exploiter cette base. Sous l'égide de l'AFSSAPS qui porte la responsabilité de la sécurité sanitaire liée à l'utilisation des médicaments, des études pourront être réalisées avec l'appui de la CNAMTS, la coopération entre les 2 institutions devant être formalisées par convention. Cette phase doit permettre à l'AFSSAPS d'acquérir le savoir faire qui lui permettra, à terme, d'être plus autonome, même si comme pour le GPRD, il apparaît indispensable de prendre l'avis des gestionnaires de la base de données, en particulier sur la capacité de la base à répondre aux questions posées et sur les méthodes d'analyse de données. A terme, il apparaît indispensable qu'elle se donne les moyens de réaliser ces études par le développement d'un département de pharmaco-épidémiologie (cf. infra).

Pour les autres acteurs, une accessibilité au SNIIRAM doit être organisée.

Les enjeux financiers liés au domaine du médicament (et des dispositifs médicaux) laissent présager une pléthore de demande d'accès aux données soit directement à la base SNIIRAM soit à des extractions. Dans ce champ précis, un mécanisme de comité scientifique s'assurant, en prenant en appui sur des critères objectifs et transparents, ne paraît pas suffisant. Les autorités publiques risquent d'être dépassées par la quantité d'études à valider et de ne pas avoir les moyens de cette validation. Elles se trouveraient de fait dans une situation où elles ont fourni à l'industrie des données d'une puissance statistique sans commune mesure avec la base GPRD, ce qui permet de mettre en évidence plus facilement, où des effets positifs des médicaments peuvent être plus facilement mis en évidence.

La mission recommande la création d'un comité du médicament réunissant les acteurs publics qui jouent un rôle fort dans le domaine du médicament et leur permettant un échange régulier. Il s'agit de l'AFSSAPS, de la HAS, du CEPS, de la CNAMTS, de la DSS de la DGS et de la DGOS. Ce comité aurait pour mission notamment d'impulser les grandes orientations de la politique du médicament, et notamment d'orienter les études par un système d'appel à projets.

La mission recommande que les études sur le SNIIRAM soient strictement encadrées, dans le cadre de cet appel à projet pour partie libre et ouvert exclusivement au public (50%) et pour partie ciblé, ouvert aux acteurs du secteur public et privé y compris aux laboratoires pharmaceutiques (50%).

S'agissant du médicament (et des dispositifs médicaux), outre le système d'appel à projet, il paraît indispensable de se doter d'un comité scientifique, à l'instar du comité qui existe pour la GPRD. Il serait composé de 15 membres scientifiques dont 6 désignés respectivement par l'Institut des données de santé, le Comité consultatif national d'éthique, l'AFSSAPS, la HAS, la CNAMTS, l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH).

La mission recommande une évaluation à 3 ans de ce dispositif. Les membres du comité de pilotage ne peuvent avoir de liens d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique, ceux du comité scientifiques déclarent leurs liens d'intérêt.

#### **1.1.7. Rééquilibrer les rapports entre l'AFSSAPS et les laboratoires**

La mission recommande que des signaux forts soient donnés : exiger les données complètes des essais cliniques ; imposer un mode de présentation standardisé des rapports périodiques de sécurité d'emploi du médicament fournis par les firmes (PSURs), au minimum en ce qui concerne leur périodicité ; imposer des délais de réponse aux industriels si les autorités publiques souhaitent des compléments d'information ; exiger des études complémentaires dans des délais contraints ; annuler des décisions favorables au laboratoire en cas de conflit d'intérêt ; prévoir des sanctions proportionnées aux enjeux en cas non-respect des engagements par les laboratoires pharmaceutiques.

#### **1.1.8. Donner la priorité au principe de précaution en mettant fin à une culture historique du juridisme, en s'affranchissant des fausses contraintes communautaires**

La hiérarchisation des travaux de pharmacovigilance à l'AFSSAPS est dictée par la priorité donnée aux travaux européens au détriment de la sécurité sanitaire en France. L'évaluation des PSURs nationaux constitue une variable d'ajustement de l'activité globale du département de pharmacovigilance. En 2010, 82,5% de PSURs nationaux n'étaient pas évalués. Pour les médicaments à Autorisation de mise sur le marché (AMM) nationale correspondant, cela signifie une perte de toute une partie des signaux, alors qu'ils ne sont pas non plus traités au niveau européen.

A contrario, le nombre de dossiers d'AMM où la France est rapporteur ou co-rapporteur était de 23 en 2010, la France se situant en troisième position derrière le Royaume Uni (27 dossiers) et la Suède (25 dossiers). Le rang de la France sur ce même critère a été septième en 2007, troisième en 2008 et cinquième en 2008.

La culture du juridisme à l'AFSSAPS s'est longtemps imposée devant la culture du risque. Un changement culturel a néanmoins été amorcé avec dans les derniers mois, des suspensions ou des retraits de médicaments dont le bénéficiaire/risque était mis en cause depuis des années, comme par exemple BUFLAMEDIL® ou NOCTRAN®.

L'AFSSAPS vient en outre de suspendre l'AMM des spécialités contenant de la pioglitazone (ACTOS®, COMPETACT®) en s'appuyant sur les avis de la Commission nationale de pharmacovigilance et de la Commission d'AMM, en utilisant les résultats d'une étude réalisée par la CNAMTS à la demande de l'AFSSAPS.

Pour les spécialités à base de fonzylane (BUFLOMEDIL<sup>®</sup>), « *en raison de la faible efficacité thérapeutique et au regard du risque d'effets indésirables graves neurologiques et cardiaques* » la suspension d'AMM est intervenue le 17 février 2011, sans attendre les résultats de la réévaluation européenne du bénéfice/risque demandée par l'AFSSAPS.

Ce choix n'a pas été fait pour la trimétazidine (VASTAREL<sup>®</sup>), malgré l'avis de la commission d'AMM recommandant la suspension de son utilisation, considérant qu'il n'existait pas de bénéfice avéré à l'heure actuelle dans l'usage de la trimétazidine dans ses 3 indications et la mention, du fait de données récentes, d'effets secondaires bien documentés sur le plan neurologique (chute, syndromes parkinsoniens). L'AFSSAPS a décidé de « lancer une procédure de suspension » ce qui signifie en fait que l'article 31 d'arbitrage européen a été lancé et que donc la suspension ne pourra être réalisée que si l'arbitrage européen va dans ce sens. Cette procédure a été choisie car l'AFSSAPS n'a pas considéré qu'il s'agisse d'une urgence et n'a donc pas procédé à la suspension du médicament.

#### **1.1.9. Mettre fin à l'incohérence qui voit des médicaments proposés au déremboursement par la commission de transparence pour des raisons de sécurité sanitaire rester sur le marché**

Le cas de la nimesulide (NEXEN<sup>®</sup>) illustre la nécessité d'une décision rapide concernant la mise sur le marché d'un médicament si celui-ci a fait l'objet d'un déremboursement pour des raisons de sécurité sanitaire.

Le nimésulide est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) non sélectif, autorisé en France depuis 1995.

Le nimésulide (NEXEN<sup>®</sup>) a fait l'objet d'une enquête nationale de pharmacovigilance en 1999 (8 cas d'atteintes hépatiques dont 2 sévères). Sa commercialisation a été suspendue en mars 2002 par les autorités sanitaires finlandaises en raison de 66 cas d'atteintes hépatiques ayant conduit à 3 transplantations et 1 décès. Les autorités finlandaises avaient alors initié une demande d'arbitrage auprès de l'EMA afin de réévaluer son bénéfice/risque. L'EMA avait conclu à un rapport bénéfice/risque positif dans le respect des conditions d'emploi. Cette spécialité a été suspendue en Espagne en mai 2002 suite à la notification d'une trentaine de cas d'atteintes hépatiques en Espagne dont 3 décès. En mai 2007, l'Agence irlandaise du médicament a suspendu l'AMM des médicaments à base de nimésulide sur son territoire, à la suite d'effets indésirables graves hépatiques. L'EMA a examiné l'ensemble des nouvelles données et conclu en septembre 2007 à un rapport bénéfice/risque positif, recommandant toutefois d'administrer ce médicament pendant la période la plus courte possible, sans dépasser toutefois 15 jours de traitement.

En janvier 2011, la commission de transparence a rendu un avis défavorable au remboursement de l'anti-inflammatoire non-stéroïdien Nexen<sup>®</sup> « *en raison de son hépato-toxicité dans la prise en charge des douleurs aiguës* ».

Malgré l'avis de la commission de transparence fondé sur des raisons de sécurité, le médicament est donc resté sur le marché.

Il a été mis à l'ordre du jour d'une commission mixte pharmacovigilance/ AMM en mars 2011, la commission a proposé de revoir le dossier dès l'avis européen. Le Committee for medicinal products for human use (CHMP) devait statuer en mai 2011. La décision européenne est toujours en attente.

## **2. UNE ORGANISATION TROP CLOISONNÉE ET INADAPTEE AU SEIN DE L'AFSSAPS ET AU NIVEAU REGIONAL**

Le département de pharmacovigilance et le département qui se prononce sur les autorisations de mise sur le marché doivent être situés dans 2 directions différentes, le département de pharmacovigilance doit être en mesure de proposer des décisions indépendamment de l'histoire de la mise sur le marché.

La CNPV évalue les risques liés à l'utilisation du médicament. La commission d'AMM est évaluée le bénéfice/risque. Le passage devant la commission d'AMM n'est pas juridiquement indispensable à la suspension d'un médicament. Jusqu'en 2004, l'avis de la CNPV a pu suffire pour fonder une décision. Le poids de cette commission a peu à peu diminué devant celui de la commission d'AMM.

### **2.1. *Un renforcement indispensable de l'expertise interne***

La situation de la France qui dispose d'une expertise principalement externe est très peu fréquente. La capacité d'expertise en interne à l'agence ne suffit pas. L'AFSSAPS doit disposer d'un noyau d'experts capables de discuter d'égal à égal avec les représentants des CRPV et avec une commission consultative externe. Ce noyau d'experts comprend des spécialistes de pharmacovigilance, des cliniciens et des spécialistes de santé publique. Ces experts cessent tous liens d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique dès qu'ils prennent leur fonction.

Ce noyau d'experts prend l'avis d'une Commission consultative externe en pharmacovigilance (CCEP) et consulte également pour forger ses expertises, les personnes qui lui paraissent pertinentes, compte tenu du sujet abordé, y compris les lanceurs d'alertes. Les représentants de l'industrie pharmaceutiques doivent pouvoir être auditionnés, mais selon un calendrier fixé par l'AFSSAPS.

### **2.2. *Des commissions à restructurer, avec un nombre de membres compatible avec les débats et des rôles bien définis***

Le développement de l'expertise interne à l'AFSSAPS conduit à la suppression du CTPV et de la CNPV et à la mise en place d'une Commission externe consultative de pharmacovigilance (CECP), composée de 15 membres, comportant des professionnels de santé, médecins, pharmaciens, en exercice hospitalier et libéral et des représentants des usagers. Les membres de cette commission doivent déclarer leurs liens d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique.

### **2.3. *Un renforcement et une réorganisation indispensables du réseau décentralisé de pharmacovigilance***

Cette organisation française de la pharmacovigilance avec une agence nationale et des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) a été imitée par d'autres pays qui ont saisi l'intérêt de disposer de relais sur le terrain, notamment pour promouvoir la pharmacovigilance. D'autres pays ont adopté cette organisation, le Canada avec 7 centres, l'Espagne avec 17 centres, l'Italie avec 20 centres ou encore le Royaume-Uni. La FDA dispose d'un système centralisé mais les notifications proviennent essentiellement des laboratoires pharmaceutiques.

Au Royaume Uni, les 5 centres régionaux qui existent depuis plus de 30 ans recevaient initialement les notifications d'effets indésirables. Les centres régionaux se focalisent maintenant sur l'information et la sensibilisation à l'usage de la « *yellow card* ». Ils réalisent également des travaux spécifiques à la demande de la MHRA. Les personnes de ces centres sont des hospitaliers ou des universitaires. Chaque centre comporte 4 à 5 personnes, généralement 1 pharmacien, 1 spécialiste de l'information médicale, le chef de centre étant souvent clinicien, pharmacologue.

La mission s'est interrogée sur la pertinence d'une centralisation régionale des notifications, l'ARS constituant la porte d'entrée des vigilances. Dans le domaine du médicament, les signalements d'effets indésirables graves et leurs remontées constituent la clé de voûte du système de sécurité sanitaire en France. De même que la MHRA a souhaité maîtriser l'ensemble de ce dispositif, il apparaît souhaitable que l'AFSSAPS fasse de même. La minimisation des délais de notification dans la base de données, l'harmonisation des modalités de codage et le fait que l'exploitation des données de la base amène plutôt à des mesures au niveau national sont autant d'éléments qui expliquent cette préconisation.

L'analyse de l'activité des CRPV montre que la saisie des informations dans la base nationale ne représente qu'une fraction de leur activité. Les réponses aux demandes émanant des professionnels, les enquêtes de pharmacovigilance, la participation à l'amélioration des méthodes et des outils de pharmacovigilance constituent pourtant des axes prioritaires. Sans cette activité de notification dans la base particulièrement chronophage, les CRPV pourraient en outre développer davantage leurs autres missions.

La France comporte un réseau particulièrement étoffé avec 31 CRPV. La mission propose que chaque région soit dotée d'un seul CRPV et que ces structures soient constituées à la suite d'une évaluation qualitative réalisée par une institution externe à l'AFSSAPS sur l'activité des actuels CRPV.

Le positionnement au sein du CHU ne paraît pas adapté pour ces structures qui, pour la plupart, sont peu reconnus et connus par les prescripteurs. Ces structures devraient constituer le réseau régional de l'AFSSAPS. Toutefois, la mission n'a pas considéré souhaitable de laisser des structures intervenant dans le champ sanitaire régional hors de l'ARS. En outre, ce positionnement au sein de l'ARS devrait contribuer à améliorer la gestion des conflits d'intérêts. Enfin, il paraît opportun compte tenu de leurs missions essentiellement nationales mais pour partie régionales, de leur champ d'intervention au sein d'une région (globalement celui de l'ARS : patients et professionnels exerçant en ville, à l'hôpital et dans les établissements médico-sociaux). Une organisation de ce type existe du reste avec les cellules de l'InVS en région (CIRE), qui relaient son action et exercent une partie de ses missions au niveau régional. Elles sont placées sous la responsabilité scientifique de la directrice générale de l'InVS et sont localisées au sein des Agences régionales de santé (ARS), au plus près de l'autorité sanitaire.

Les CRPV pourraient être mobilisés par le directeur général de l'ARS sur les erreurs médicamenteuses ou sur tout autre sujet de la compétence des CRPV qui nécessite une intervention de terrain. Cette localisation au niveau de l'ARS serait cohérente avec et le rôle régional de veille et sécurité sanitaire des ARS. Cette mobilisation pourrait également intervenir de façon directe sur demande de l'AFSSAPS ou sur demande de la DGS, par l'intermédiaire des ARS. Les CRPV auraient obligation de tenir informés le directeur général de l'ARS de tous les événements pouvant déboucher sur une gestion de crise au niveau régional.

Les CRPV effectueraient des prestations pour l'AFSSAPS, de même qu'aujourd'hui elles réalisent des enquêtes de pharmacovigilance portant sur l'utilisation d'un médicament au niveau national.

La formation serait assurée par l'AFSSAPS dans les champs qui la concerne et par l'ARS sur le sujet plus général de la veille sanitaire

Les CRPV demeureraient une structure bien identifiée, les personnels étant sous autorité hiérarchique de l'ARS et sous pilotage AFSSAPS pour les activités à vocations nationales, les travaux portant sur la gestion des erreurs médicamenteuses régionales étant pilotés par l'ARS.

Le financement par une mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC) n'est pas opportun dans ce cadre. La rémunération des personnels serait assurée par l'ARS et remboursée par l'AFSSAPS.

Les conditions d'intégration des personnels au sein de l'ARS, leurs modalités de gestion, les modalités de transmission à l'ARS et à l'AFSSAPS du rapport d'activité devront être précisées.

CRPV sont en fait très hétérogènes et leur évaluation est restée jusque là quantitative et peu adaptée. Par ailleurs, le fait qu'un président de CRPV en exercice préside le comité de suivi chargé notamment de l'évaluation individuelle des centres pose problème, de même que la présence parmi les membres du comité de suivi d'anciens présidents de CRPV.

Leur positionnement au sein des Centres hospitaliers universitaires ne favorise pas leur reconnaissance par les professionnels de santé libéraux et leur activité conduit à ce qu'ils ne soient pas vraiment « intégrés » au CHU, les cliniciens ne voient pas toujours de légitimité dans les interventions des équipes du CRPV.

Cette organisation française de la pharmacovigilance avec une agence nationale et des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) a été imitée par d'autres pays qui ont saisi l'intérêt de disposer de relais sur le terrain, notamment pour promouvoir la pharmacovigilance, ce qui constitue un enjeu majeur.

Compte tenu de ses missions, du développement de sa capacité d'expertise interne, c'est à l'AFSSAPS qu'il revient d'assurer un pilotage efficace du réseau des CRPV.

Par ailleurs, la question du maintien de centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) se pose également. La mission n'a pas approfondie cette question compte tenu des délais mais elle estime que ces 13 centres devraient être positionnés au sein de 13 CRPV et jouer un rôle interrégional pour les enquêtes de terrain et bénéficier d'un pilotage national pour leurs activités. Actuellement, c'est déjà l'AFSSAPS qui assure notamment le suivi administratif des centres (rapport d'activité, subvention, envoi de données aux CEIP).

La question des liens d'intérêt avec les laboratoires se posent pour les membres des CRPV dans les mêmes termes qu'entre les membres de l'AFSSAPS et les laboratoires.

Un bilan à trois ans permettra d'évaluer l'efficacité du dispositif et de passer à l'étape suivante de renforcement de la cohérence régionale sur le sujet du médicament en envisageant la fusion des CRPV avec les Observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (OMEDIT).

#### **2.4. *La nécessité de maintenir une organisation où pharmacovigilance et évaluation du médicament coexistent au sein de la même institution***

L'AFSSAPS ne dispose pas aujourd'hui des types de compétences permettant de faire à face à cette activité qu'il faut bien qualifier de nouvelle. Pour l'AFSSAPS, il s'agit d'une réforme forte qui doit aboutir à une surveillance populationnelle de l'impact du médicament à la hauteur de ce que d'autres pays ont déjà développé. Dans ce contexte, la mission recommande que le groupe PGR-PEPI ne soit pas maintenu et que la gestion des risques comme la pharmaco-épidémiologie relèvent de l'interne, l'AFSSAPS pouvant s'organiser comme le souhaite pour effectuer des consultations ponctuelles. Le développement d'un véritable département de pharmaco-épidémiologie à l'AFSSAPS apparaît indispensable

C'est donc une réforme d'envergure de la pharmacovigilance qu'il convient de mettre en œuvre.

### **3. L'INEXISTANCE DANS NOTRE PAYS D'UNE POLITIQUE DU MÉDICAMENT ET D'UNE CHAÎNE INSTITUTIONNELLE**

#### **3.1. *L'absence de politique du médicament***

Une politique publique suppose l'existence : de principes débattus collectivement, compris et partagés ; de travaux de prospective et de comparaison internationale ; d'objectifs clairs, crédibles, tournés vers les citoyens ; de règles suffisantes et équilibrées entre les parties en présence ; de ressources humaines, matérielles et financières ; d'institutions efficaces, cohérentes dans leurs attributions respectives et articulées entre elles dans leur fonctionnement ; d'un centre de décision, compétent, identifié, responsable.

Apprécié à l'aune de ces critères, le constat porté par la mission est abrupt : notre pays ne dispose pas d'une politique du médicament globale.

#### **3.2. *L'absence de chaîne du médicament organisée***

Actuellement, trois institutions principales coexistent, juxtaposées sans véritables liens formalisés (ce que l'affaire du MEDIATOR® a illustré), assumant actuellement leurs missions respectives de façon partielle et insatisfaisante, produisant ainsi une forme d'irresponsabilité collective :

- L'AFSSAPS, chargée par la loi de l'évaluation et de la sécurité sanitaires, applique les indulgentes règles européennes d'autorisation de mise sur le marché et a progressivement relâché sa vigilance, faisant donc la part trop belle à l'offre industrielle, participant d'une politique d'encombrement thérapeutique, devenant au fil du temps une « *agence enregistreuse* » sur le modèle de l'agence européenne, l'EMA ;
- La Commission de la transparence, ne disposant ni des règles précises, ni des moyens de pratiquer une véritable évaluation médico-économique s'est trop longtemps contentée de reprendre les données issues de la commission d'AMM pour accorder de façon trop peu sélective les autorisations de remboursement
- Le CEPS agit de façon isolée, sans contact réel et formalisé avec la Commission de la transparence, et fixe les prix des médicaments et sur des fondements discutables.

Au final, il n'y a pas de « *chaîne du médicament* », contrairement à ce que l'usage répandu de cette formule laisse accroire : une chaîne comporte certes des maillons distincts, mais unis entre eux.

#### **3.3. *Ce constat regrettable renvoie à un double désengagement de l'Etat : face aux agences, face à l'Union européenne.***

Dans le cas particulier du médicament, le projet d'éloigner la décision relative au médicament vers des agences autonomes, dotées de fortes compétences et que l'on concevait comme incorruptibles, afin de créer des lieux de résistance aux firmes plus forts que l'Etat, ce projet a échoué. La coupure entre le sanitaire et l'économique n'a pas diminué l'emprise des firmes, bien au contraire. La « *dépolitisation* » voulue de la décision n'a pas donné entière satisfaction, loin de là.

Le risque de « *capture* » du régulateur par les entreprises régulées s'est réalisé et, progressivement, une banalisation de l'AFSSAPS s'est opérée, aboutissant à ce constat dangereux : une agence de sécurité sanitaire non seulement n'inspirant plus la crainte, mais trop souvent entravée elle-même par la peur du recours juridique ; une agence fascinée et dominée par son « *modèle* », l'agence européenne.

Précisément, l'Union européenne, quant à elle, a adopté, à compter de 1975, une législation unifiée du médicament (1975, 2001, 2004) et mis en place une agence européenne (EMA, 1995) qui a rapidement supplanté les agences nationales dans l'accès au marché grâce à la force d'attraction qu'a exercée et qu'exerce encore sur les firmes la procédure d'AMM dite « centralisée ».

Cette « Europe du médicament » a désormais, symboliquement et pratiquement, pris le dessus sur les Etats-nations et les agences nationales.

La France ne peut plus désormais se satisfaire de cette situation de faiblesse politique, institutionnelle et sanitaire. L'Etat doit retrouver une responsabilité qui ne peut être que la sienne, tant dans le pilotage du secteur du médicament - crucial du point de vue de la santé publique - que dans la nécessaire redéfinition d'une politique du médicament européenne qui a gravement dérivé dans une forme d'opacité et d'absence de contrôle démocratique.

Il faut le rappeler avec force : la sécurité sanitaire est une prérogative régalienne de l'Etat. Plus largement, la santé publique est bien ce « (...) fondement du bonheur et de la prospérité de l'Etat » que mettait en avant Benjamin Disraëli en 1875, tout en proclamant : « C'est pourquoi je considère que la santé publique est le premier devoir d'un homme d'Etat ».

Il faut par conséquent repenser d'urgence l'articulation entre nation et Union européenne. Il est temps de concevoir une forme moderne et respectueuse de la santé publique du principe de subsidiarité. Il est également temps de doter notre pays d'une politique du médicament tournée vers la santé publique.

### **3.4. LA refonte de l'évaluation du médicament**

La mission propose de redéfinir les critères et les conditions de l'expertise conduisant à l'évaluation du médicament.

#### **3.4.1. La redéfinition des trois grands critères d'évaluation du médicament**

La pharmacopée française, notamment à la suite d'une forte dérive au cours de la décennie 2000, est surabondante. Il est temps de remédier à cette situation.

##### **3.4.1.1. L'instauration d'un critère de valeur ajoutée thérapeutique**

Actuellement, ni l'Agence française, ni l'Agence européenne ne dispose ni ne souhaite disposer de règles juridiques leur permettant de réguler réellement le nombre de spécialités pharmaceutiques accédant au marché. Elles se contentent d'apprécier le « rapport bénéfice/risque » du médicament considéré et cela de façon indulgente, du côté du risque comme du bénéfice.

L'accès au marché de tout nouveau médicament apporterait en soi aux patients une chance supplémentaire de traitement, les prescripteurs devraient disposer de toutes les solutions thérapeutiques possibles ; ce serait au global la multiplicité des médicaments, y compris les « me too » qui conduirait à au progrès médical général.

La vision de la mission est tout autre. Elle considère que la situation actuelle doit être comprise comme conduisant à un encombrement thérapeutique préjudiciable à la santé publique .

Dans les faits donc, l'AMM est à l'heure actuelle conçue comme la traduction réglementaire de la libre circulation des produits dans l'espace européen et la firme qui souhaite commercialiser un médicament dispose d'une sorte de « droit » à le faire. Le code européen des médicaments, transcrit dans le code de la santé publique (article L 5121-9) ne précise d'ailleurs bien que les conditions d'un éventuel refus de l'AMM et non celles de son octroi.

La mission préconise trois réformes importantes.

1/ Le changement de l'expression « *autorisation de mise sur le marché* ». « *Mise sur le marché* » traduit l'emprise des considérations industrielles et commerciales dans le processus de décision, une emprise dont il convient désormais de se défaire. Quant à « *autorisation* », ce terme a une acception positive qui ne correspond pas au contenu de type de décision qui est, en réalité, une forme de *nihil obstat*. Aussi faut-il faire disparaître cette formulation et lui en substituer une qui traduise le changement de paradigme que l'on souhaite introduire. « *Évaluation thérapeutique* », « *Appréciation de la valeur ajoutée du médicament* », par exemple, pourraient convenir.

2/ L'accès public possible à toutes les études cliniques préalables, quels que soient leurs résultats, positifs ou négatifs, achevés ou non, pour tout médicament candidat à cette évaluation. Cette précaution permettra de pratiquer cette évaluation de façon complète et sereine, tout en dissipant toutes les formes de soupçons que l'actuelle opacité laisse prospérer.

3/ L'admission dans la panoplie thérapeutique des seules nouvelles molécules égalant ou apportant un progrès thérapeutique par rapport à un médicament de référence retenu pour la pathologie considérée. Par exception, lorsqu'un tel traitement de référence n'existe pas, l'évaluation préalable à l'admission continuerait à être réalisée contre placebo.

Il est clair que la modification de ces règles devra être obtenue par le gouvernement français au niveau européen et qu'elle représentera une œuvre politique ardue et, vraisemblablement, de longue haleine.

#### 3.4.1.2. L'institutionnalisation du critère de la valeur médico-économique du médicament

La mission constate qu'il n'y a pas d'évaluation médico-économique du médicament en France, contrairement à de nombreux autres pays comparables comme le Royaume-Uni, l'Allemagne, la Suède et que les règles actuelles créent une grande confusion entre les acteurs.

Lors de l'admission à la prise en charge par les régimes d'assurance maladie, l'appréciation du service médical rendu par la Commission de la transparence (CT) prend la forme essentiellement d'une analyse du bénéfice-risque du médicament, prudemment comparé à celui des autres médicaments.

Pour sa part, la fixation du prix du médicament tient compte principalement de l'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament (de nouveau appréciée par la Commission de la transparence), des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles ou réelle d'utilisation du médicament. La négociation puis la fixation du prix du médicament est effectuée par le CEPS.

L'appréciation de l'amélioration du service médical rendu n'est pas assise sur une évaluation médico-économique, compte tenu des règles qui l'organisent et de l'ignorance par la Commission de la transparence de la prétention de prix de la firme.

Le prix du médicament est ensuite négocié entre le CEPS et la firme pharmaceutique. Dans les faits, celui-ci ne tient que partiellement compte du classement d'ASMR établi par la CT, les arguments médico-économiques étant examinés parmi d'autres.

Compte tenu de toutes ces limites, la mission propose l'introduction d'un principe d'évaluation médico-économique unique évaluant le coût et l'efficacité d'un nouveau médicament (en remplacement de l'évaluation du service médical rendu et de son amélioration).

Cette évaluation serait faite par la HAS dont la nature, l'organisation et les compétences devraient être changées pour ce qui concerne le médicament ; elle s'appuierait sur une expertise interne forte.

L'admission au remboursement d'un médicament par le ministre serait subordonnée à son inscription dans une stratégie de santé et à une évaluation médico-économique positive.

Tant que la réglementation européenne n'aurait pas systématisé le critère de valeur ajoutée thérapeutique, celle-ci serait intégrée comme première étape de l'évaluation médico-économique.

L'évaluation médico-économique conduirait par ailleurs à une proposition de prix au ministre. Dans ce schéma, le CEPS devrait logiquement être intégré à ce « NICE » à la française, à minima coordonné avec lui.

### 3.4.1.3. L'introduction du critère du nombre global de médicaments

L'encombrement thérapeutique actuel a des effets préjudiciables pour la santé publique et la sécurité sanitaire, sans compter ses conséquences financières.

Outre de subordonner pour le futur le flux de médicament à la preuve de sa valeur ajoutée thérapeutique, à son insertion dans une stratégie de santé, à la vérification de son bénéfice économique, la mission propose une action sur le stock de médicament, articulée en une mesure permanente et une mesure exceptionnelle.

1/ La mesure permanente. La mission propose, suivant en cela le modèle en gestation au Canada, une évaluation de confirmation de la valeur thérapeutique ajoutée au bout de 5 ans, une fois la classe thérapeutique en question étoffée ou élargie. Elle permettrait de radier les médicaments les moins utiles au sein d'une même classe thérapeutique. Ce rendez vous des 5 ans, actuellement plutôt traité comme une opération administrative par l'AFSSAPS, doit reprendre toute son importance avec le critère de valeur thérapeutique ajoutée.

2/ La mesure exceptionnelle. La mission propose que l'ensemble de la pharmacopée française soit réévaluée avec l'objectif de retenir les médicaments essentiels à la couverture des besoins de santé publique de notre pays. C'est la démarche suivie par un certain nombre de pays (Australie, Nouvelle Zélande, Suède, Norvège).

Cette réévaluation serait menée dans un délai d'un à deux ans à partir de critères simples (ex : les médicaments au SMR faible ou modéré, les médicaments à l'AMR mineure ou nulle qui représentent 50% des décisions de la CT, les médicaments à la balance bénéfice-risque très proche de l'équilibre, les médicaments uniquement autorisés en France, les médicaments autorisés depuis plus de 20 ans, les médicaments à mésusage, les médicaments à diffusion très faible etc.) par une commission nommée par le ministre de la santé et représentant toute les parties prenantes et la politique du médicament.

La mission réaffirme la logique d'un nombre suffisant de médicaments, logique s'opposant à l'idée d'une infinité de choix possible en matière de protection sociale, financièrement non accessible, paradoxalement inefficace et inéquitable, potentiellement dangereuse.

### 3.4.2. La création d'une expertise interne pour l'évaluation du médicament

L'actuelle expertise d'évaluation du médicament à l'AFSSAPS comme à la HAS est fondée sur le modèle de l'expertise externe.

Ce modèle d'expertise externe présente de très sérieux défauts, comme l'a montré le rapport sur le MEDIATOR® : la porosité existant entre experts externes et firmes pose la question de l'indépendance de ces experts, a fortiori compte tenu de l'incapacité des autorités publiques à faire appliquer correctement les règles prévenant les conflits d'intérêt ; la faiblesse du pilotage du système d'experts externes est avérée s'agissant de plusieurs milliers d'experts regroupés en plusieurs dizaines de groupes de travail, comités et commissions ; la permanence des liens maître-élève, leader d'opinion/juniors altérant la confrontation d'expertise externe et interne ; la lenteur du processus d'expertise et de décision en général ; la faiblesse finale de l'apport de l'expertise à l'issue d'un processus extrêmement lourd ; l'irresponsabilité du système, nul ne sachant qui formule l'avis à soumettre au directeur général, et chacun recherchant la preuve absolue et le consensus scientifique, par un renvoi régulier à de nouvelles études.

C'est pourquoi la mission propose que notre pays suive l'exemple de la plupart des pays développés -Etats-Unis, Allemagne, Royaume-Uni, Suède- en adoptant le régime de l'expertise interne.

Pour prendre l'exemple de l'AFSSAPS, celle-ci recruterait une vingtaine d'experts de haut niveau aux compétences pluralistes, formant « groupe de l'évaluation thérapeutique du médicament ». Ces experts seraient engagés pour un mandat de 5 ans renouvelable une fois, avec une rémunération attractive et une poursuite de carrière organisée, en particulier pour les PH ou PU-PH détachés.

Pour chaque demande d'AMM, une équipe « projet » serait désignée, rapportant in fine à la totalité du groupe (sauf pour les évaluations de routine, les petites modifications) qui proposerait une décision au DG. Le groupe pourrait faire appel à une expertise externe, mais sur des questions précises.

La commission d'AMM serait supprimée en cohérence. Le DG pourrait constituer auprès de lui un comité consultatif en nombre limité, se réunissant quelques fois l'an et le conseillant pour les sujets généraux.

### **3.5. *la refonte de formation et de l'information sur le médicament***

#### **3.5.1. Une formation initiale aux médicaments**

Comme l'essentiel des observateurs de notre système de santé, la mission constate une faible formation initiale des futurs médecins (nombre d'heures, place dans le cursus) en matière de pharmacologie théorique, de thérapeutique et de leur coût, de vigilance et de sécurité sanitaire, de lecture critique des publications scientifiques

Elle considère donc important que ces éléments soient réhabilités. Elle rappelle le substrat à la formation initiale que doivent constituer les diverses stratégies de santé, médicamenteuses et non médicamenteuses et l'esprit d'une médecine sobre.

#### **3.5.2. La nécessaire indépendance du développement professionnel continu et de l'information des professionnels.**

Le constat sur ce sujet a été fait maintes fois, comparant la faiblesse des autorités publiques à l'influence des firmes pharmaceutiques.

Les pouvoirs publics se satisfont de cette situation, voire l'estiment inéluctable, se contentant de taxer les comportements plutôt que de les changer (ex : taxe sur les dépenses de promotion), de mettre en œuvre des régulations a minima et le plus souvent formelle car non contrôlées et non sanctionnées (ex : sur la visite médicale : charte Ceps-Leem, certification par la Has).

La mission estime cette situation dépassée et de fait sans véritable comparaison à l'étranger. Elle propose dès lors les 4 réformes suivantes.

1/ La constitution d'un organisme public d'information sur le médicament « filiale commune » de l'AFSSAPS, la HAS, l'Assurance maladie.

Cet organisme aurait trois objectifs : professionnaliser cette fonction d'information ; coordonner celle-ci, aucun message vers les professionnels de santé ne pouvant émaner d'autre que de cet organisme ; objectiver cette fonction par une communication globale sur la valeur thérapeutique et la valeur médico-économique du médicament et son insertion dans une stratégie de santé.

Cet organisme serait aussi chargé de l'information du public sur le médicament.

De nouveau la mission constate que ce type d'organisation existe dans de nombreux pays (ex : Canada, Allemagne, Belgique, Pays-Bas, Nouvelle Zélande) et que les acteurs français ont pris beaucoup de retards.

## 2/ L'interdiction

La mission estime qu'il n'y pas d'alternative à l'interdiction de la visite médicale comme les tentatives de régulation menées depuis quelques années l'ont montré. Il s'agit à cet égard d'un enjeu financier majeur de 1,1 milliards d'euros.

En cohérence avec cette interdiction, la mission propose : la baisse à due concurrence des prix des médicaments ; le recyclage de cette économie pour financer le développement professionnel continu par les universités et par des réseaux professionnels désormais indépendants des firmes ; le recyclage de cette économie pour financer la politique d'information publique coordonnée et pratiquée vers les professionnels de santé et vers le grand public décrite précédemment ; le recyclage de cette économie dans la recherche publique et privée en faveur du médicament.

## 3/ La transparence de l'action promotionnelle subsidiaire des firmes.

La mission propose l'affichage de toutes les contributions des firmes pharmaceutiques aux parties prenantes de la politique de santé, quelle qu'en soit la nature, sur le modèle du Sunshine Act américain.

4/ le maintien d'une opposition absolue de notre pays dans le concert européen à toute amodiation des règles actuelles de non promotion des médicaments vers le public

## **CONCLUSION**

A l'issue de ses travaux qui ont comporté notamment des comparaisons internationales et montré les limites du système actuel, la mission recommande une réforme d'ampleur de la pharmacovigilance.

La simplification de la notification des cas apparaît prioritaire, de même que l'élargissement du champ des notificateurs et leur incitation à déclarer les cas. Les éléments incitatifs les plus appropriés concernent principalement la qualité des retours d'informations faits aux notificateurs qui doivent être systématiques et rapides. L'AFSSAPS doit les renseigner notamment sur les nombres de cas comparables retrouvés dans la base nationale de pharmacovigilance, ce point étant facilité par la notification centralisée que préconise la mission. La spécificité française que constitue l'imputabilité clinique doit disparaître afin d'éviter de rendre les estimations de risque faussement rassurantes.

L'analyse des missions des CRPV, de leur positionnement a conduit à proposer qu'ils soient réorganisés et implantés dans les Agences régionales de santé avec un pilotage par l'AFSSAPS pour les missions nationales qui doivent constituer la plus grande part de leur activité et un pilotage par l'ARS pour les missions régionales, notamment l'analyse des erreurs médicamenteuses.

L'adaptation de la pharmacovigilance française aux évolutions qu'ont connues d'autres pays comme le Royaume Uni ou la Suède suppose de se doter d'outils robustes (base nationale de données fiabilisée, méthodes automatisées de détection de signaux) mais également de passer à une logique de surveillance populationnelle avec le développement d'un département de pharmacologie-épidémiologie au sein de l'AFSSAPS. Cela suppose l'accès aux bases de données de l'assurance maladie (SNIIRAM) ce qui ne fait pas débat.

Ainsi que le souligne l'Institut des données de santé, d'autres acteurs doivent pouvoir accéder à ces données et développer des études et des recherches dans le domaine de la santé publique. L'accès aux bases de l'assurance maladie (SNIIRAM) dans le domaine du médicament mérite une forme de régulation qui tienne compte de la puissance statistique de cette base (63 millions d'enregistrements) souvent comparée à la base de données du Royaume Uni (3 millions d'enregistrements). La création d'un comité du médicament doit permettre, par un système d'appel d'offre, l'accès des données, sous réserve notamment de la confidentialité des données individuelles à l'ensemble des acteurs, y compris à l'industrie pharmaceutique, en s'assurant par le passage devant un comité scientifique de la validité de la démarche envisagée. L'AFSAPS ne peut actuellement exploiter les données sans le concours de l'assurance maladie. La mission souligne la nécessité que cet état ne soit que transitoire.

Le développement d'une expertise interne à l'AFSAPS est apparu incontournable, tant pour la pharmacovigilance que pour les autorisations.

De ce point de vue, précisément, la mission propose une refonte d'ampleur de l'actuelle procédure d'AMM, dont le nom même doit être changé. Il s'agit d'évaluer désormais les médicaments candidats à la commercialisation de façon plus stricte en introduisant le critère de la valeur ajoutée thérapeutique.

Une réforme d'ampleur est également proposée pour doter notre pays d'une véritable évaluation médico-économique des médicaments. L'enjeu est de disposer d'une structure permettant d'apprécier de façon objective, sur des fondements scientifiques, l'inscription d'un médicament dans une stratégie thérapeutique, de mesurer son apport en termes de santé publique et de proposer son éventuelle inscription au remboursement ainsi que son prix, dans des conditions de transparence satisfaisantes.

La mission propose enfin de s'atteler à la question de l'encombrement thérapeutique.

Pour conduire à bien l'ensemble de ces réformes d'envergure, la mission estime nécessaire qu'un pilotage fort du système du médicament soit assuré, tant sur le plan scientifique que politique. C'est pourquoi il est recommandé de mettre en place un comité de pilotage du médicament, déjà évoqué, et placé sous l'autorité directe du ministre de la santé publique.

