

N° 675

SENAT

SESSION ORDINAIRE DE 2010-2011

Enregistré à la Présidence du Sénat le 28 juin 2011

RAPPORT D'INFORMATION

FAIT

au nom de la mission commune d'information sur : « Mediator : évaluation et contrôle des médicaments » (1),

Par Mme Marie-Thérèse HERMANGE,

Sénateur.

Tome I : Rapport

(1) Cette mission commune d'information est composée de : M. François Autain, *président* ; Mme Nathalie Goulet, MM. Gilbert Barbier, Bernard Cazeau, *vice-présidents* ; MM. Jacky Le Menn, Jean-Louis Lorrain, *secrétaires* ; Mme Marie-Thérèse Hermange, *rapporteur* ; M. Paul Blanc, Mme Marie-Christine Blandin, MM. Philippe Darniche, André Dulait, Alain Fauconnier, Michel Guerry, Mme Christiane Kammermann, M. Ronan Kerdraon, Mme Virginie Klès, MM. Dominique Leclerc, Jean-Pierre Michel, Alain Milon, Jean-Jacques Mirassou, Mmes Janine Rozier, Odette Terrade, MM. Jean-Marie Vanlerenberghe et Alain Vasselle.

SOMMAIRE

| | <u>Pages</u> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| INTRODUCTION | 7 |
| PREMIÈRE PARTIE - LE MEDIATOR, RÉVÉLATEUR DE DYSFONCTIONNEMENTS SYSTÉMIQUES DANS LA CHAÎNE DU MÉDICAMENT | 11 |
| I. UNE SUCCESSION DE DÉFAILLANCES TOUT AU LONG DU PARCOURS DU MEDIATOR | 11 |
| A. L'ANALYSE DE LA NATURE PHARMACO-CHIMIQUE DU BENFLUOREX | 11 |
| 1. <i>Le débat scientifique : les thèses en présence</i> | 12 |
| a) La thèse du laboratoire : l'originalité du benfluorex | 12 |
| b) Le benfluorex, un anorexigène ? | 13 |
| 2. <i>Du débat scientifique au débat sur l'expertise publique</i> | 17 |
| a) Des données de la littérature scientifique tardivement redécouvertes | 17 |
| b) La faiblesse de l'analyse pharmacologique interne | 18 |
| B. L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ | 21 |
| 1. <i>Une autorisation de mise sur le marché (AMM) initiale « inquiète »</i> | 21 |
| 2. <i>Mais jamais remise en cause avant 2009</i> | 23 |
| a) Les hésitations sur les indications thérapeutiques | 23 |
| b) Une procédure d'AMM révélant de nombreuses fragilités | 26 |
| C. LE SERVICE MÉDICAL RENDU | 29 |
| 1. <i>Un service médical rendu jugé insuffisant</i> | 29 |
| 2. <i>Une réévaluation inaboutie</i> | 30 |
| D. LE REMBOURSEMENT | 32 |
| 1. <i>L'échec des tentatives de baisse du taux de remboursement</i> | 33 |
| 2. <i>Un coût élevé pour la collectivité</i> | 35 |
| E. LA PRESCRIPTION | 36 |
| 1. <i>Des alertes réitérées relatives à un mésusage important</i> | 36 |
| 2. <i>« Dans le secret des cabinets » médicaux</i> | 39 |
| a) Des estimations de plus en plus alarmantes | 40 |
| b) Le profil du patient sous Mediator | 41 |
| F. LE SUIVI DE PHARMACOVIGILANCE | 42 |
| 1. <i>Du suivi officieux à l'enquête officielle</i> | 42 |
| 2. <i>Un épisode européen peu concluant au plan français</i> | 44 |
| a) La pharmacovigilance européenne s'empare du dossier | 45 |
| b) Le non-renouvellement des demandes d'AMM en Espagne et en Italie | 47 |
| 3. <i>La progression des signalements</i> | 48 |
| a) Avant 2005 : les cas de valvulopathie et de HTAP ne retiennent pas toute l'attention de la pharmacovigilance | 48 |
| b) Après 2005 : les alertes de plus en plus nombreuses de la pharmacovigilance | 49 |
| 4. <i>Une forte sous-évaluation du risque</i> | 50 |
| G. L'ACTE FINAL : LA SUSPENSION ET LE RETRAIT DU MÉDICAMENT | 53 |
| 1. <i>Le rôle décisif des lanceurs d'alerte</i> | 53 |
| a) L'étude cas-témoins du CHU de Brest | 53 |
| b) L'étude Regulate : la CNPV considère inacceptable le signal de risque | 54 |
| c) L'acte final | 54 |
| 2. <i>Un retrait qui aurait pu intervenir plus tôt ?</i> | 58 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| II. UNE SITUATION RÉVÉLATRICE DES DYSFONCTIONNEMENTS DU DISPOSITIF DE SÉCURITÉ SANITAIRE | 61 |
| A. LE SYSTÈME NATIONAL DE SÉCURITÉ SANITAIRE ET L'ÉVOLUTION DU CADRE EUROPÉEN | 62 |
| 1. <i>La sécurité sanitaire en France: un système en question.....</i> | 62 |
| a) Une construction récente..... | 62 |
| b) Faisant l'objet de nombreuses critiques | 67 |
| 2. <i>Un cadre juridique européen en constant développement.....</i> | 70 |
| a) La construction de l'Europe du médicament ou l'intégration par le marché | 70 |
| b) Des instruments de plus en plus influents | 72 |
| (1) L'Agence européenne des médicaments | 72 |
| (2) Les procédures européennes de mise sur le marché des médicaments | 73 |
| (3) Les règles européennes en matière de pharmacovigilance | 74 |
| 3. <i>Le rapport sénatorial Restaurer la confiance de 2006 : un état des lieux lucide et des propositions toujours d'actualité</i> | 75 |
| a) Un diagnostic critique, toujours pertinent | 75 |
| b) Des propositions restées hélas sans suite | 78 |
| B. LES LEÇONS DE LA CRISE ACTUELLE..... | 81 |
| 1. <i>La nécessité du pluralisme</i> | 83 |
| a) Les lanceurs d'alertes | 83 |
| b) Le rôle des patients..... | 85 |
| 2. <i>La problématique de l'expertise sanitaire</i> | 88 |
| a) La figure « centrale » de l'expert | 88 |
| b) L'indépendance de l'expertise sanitaire en question | 89 |
| c) Une stratégie d'influence ? | 91 |
| d) Un état de fait préjudiciable..... | 93 |
| | |
| DEUXIÈME PARTIE - LE MEDIATOR, LEVIER D'UNE RÉFORME AMBITIEUSE DU SYSTÈME DU MÉDICAMENT EN FRANCE..... | 97 |
| | |
| I. GARANTIR LA PRIORITÉ DES OBJECTIFS DE SANTÉ PUBLIQUE DANS L'ENSEMBLE DU CIRCUIT ADMINISTRATIF DU MÉDICAMENT..... | 97 |
| | |
| A. AFFERMIR LES FONDEMENTS JURIDIQUES ET DÉONTOLOGIQUES DE L'ACTION DES INSTANCES INTERVENANT DANS LE DOMAINE DU MÉDICAMENT..... | 98 |
| 1. <i>Les limites juridiques à l'action administrative.....</i> | 98 |
| a) Des principes limitatifs..... | 98 |
| b) Le fonctionnement de l'Afssaps, instance décisionnaire | 101 |
| 2. <i>Renforcer le cadre déontologique</i> | 102 |
| a) Mieux assurer la transparence..... | 103 |
| b) Améliorer le fonctionnement interne des commissions et des groupes de travail | 109 |
| | |
| B. RENDRE PLUS EFFICACE LE SYSTÈME D'ÉVALUATION ET DE CONTRÔLE DU MÉDICAMENT | 110 |
| 1. <i>Offrir des garanties institutionnelles</i> | 111 |
| a) Privilégier l'évolution des pratiques sur celle des structures | 111 |
| b) Refonder une expertise publique de haute qualité | 113 |
| c) Assurer un financement public adapté..... | 115 |
| (1) Une taxation multiple des industries du médicament, manquant de lisibilité et de cohérence..... | 116 |
| (2) La création d'un fonds public du médicament | 119 |
| (3) Une section du fonds « formation et information » | 120 |
| (4) Le financement par une taxe unique assise sur le chiffre d'affaires | 120 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2. <i>Mieux encadrer les procédures</i> | 121 |
| a) Renforcer les garanties en amont de la procédure d'AMM..... | 121 |
| b) Refonder la procédure d'AMM..... | 123 |
| c) Mieux contrôler et sanctionner le suivi post-AMM..... | 125 |
| d) Accorder une place centrale au progrès thérapeutique | 126 |
| 3. <i>Revaloriser et renforcer la pharmacovigilance</i> | 128 |
| a) Doter le système de moyens à la hauteur des enjeux | 128 |
| b) Améliorer les signalements..... | 129 |
| c) Donner aux autorités de pharmacovigilance des pouvoirs autonomes | 130 |
| C. AGIR AU NIVEAU EUROPÉEN | 134 |
| 1. <i>Des évolutions récentes nécessitant une vigilance accrue</i> | 135 |
| 2. <i>Prendre en compte de nouvelles sources de risques</i> | 137 |
| a) Le vote à la majorité des AMM ou des décisions d'arbitrage | 137 |
| b) Des agences nationales en concurrence..... | 138 |
| c) La pharmacovigilance contre la sécurité des patients ? | 138 |
| d) Les failles du système européen en cas de retrait d'un médicament dans un Etat membre..... | 140 |
| e) L'Agence européenne des médicaments : un fonctionnement insuffisamment orienté vers les intérêts du public | 140 |
| f) La question de l'utilisation de données comparatives dans l'évaluation du rapport bénéfices/risques | 143 |
| g) La responsabilité des laboratoires en cas d'effets indésirables..... | 143 |
| II. DIFFUSER UNE CULTURE DE PHARMACOVIGILANCE À L'ÉCHELLE DE LA SOCIÉTÉ | 145 |
| A. LE CIRCUIT ÉCONOMIQUE : CONFORTER LA PLACE DU MÉDICAMENT EN TANT QUE PRODUIT DE SANTÉ | 145 |
| 1. <i>La place spécifique du médicament dans l'économie de la santé</i> | 146 |
| a) Un niveau élevé des dépenses de médicaments en France..... | 146 |
| (1) Un marché fortement soutenu par les remboursements de la sécurité sociale..... | 146 |
| (2) Une consommation plutôt orientée vers les médicaments récents..... | 148 |
| b) Des craintes étayées sur l'avenir du secteur de la recherche | 149 |
| (1) Des évolutions préoccupantes | 149 |
| (2) L'effort de recherche, une variable d'ajustement financier ? | 151 |
| (3) Un dynamisme des dépenses de marketing contrastant avec l'essoufflement de la recherche | 152 |
| 2. <i>La régulation par l'Etat : des mécanismes à réformer pour mieux répondre aux impératifs de santé publique et améliorer le rapport coût/efficacité</i> | 154 |
| a) La place centrale du Comité économique des produits de santé dans la régulation des prix..... | 154 |
| (1) Une mission stratégique | 155 |
| (2) Le conventionnement et les pénalités financières, des outils à l'efficacité douteuse | 156 |
| b) Un nécessaire rééquilibrage en faveur des objectifs de santé publique..... | 157 |
| (1) Mieux prendre en compte le progrès thérapeutique dans l'admission au remboursement..... | 160 |
| (2) Réviser la politique de prix menée jusqu'à présent | 162 |
| B. LE CIRCUIT THÉRAPEUTIQUE : FONDER UNE CULTURE DE LA SÉCURITÉ SANITAIRE SUR UNE INFORMATION ET UNE FORMATION MÉDICALES DE QUALITÉ | 169 |
| 1. <i>Créer les conditions d'une information médicale réellement indépendante</i> | 169 |
| a) La visite médicale : une mutation inévitable | 170 |
| (1) Panorama de la visite médicale en France..... | 170 |
| (2) Visite médicale : des informations ou désinformation ?..... | 171 |
| (3) La visite médicale : des effets indésirables avérés | 173 |
| (4) Des méthodes peu orthodoxes..... | 174 |
| (5) Une charte en trompe-l'œil ? | 175 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| (6) Une taxe inefficace..... | 179 |
| (7) Une contre-visite médicale aux effets relatifs..... | 179 |
| (8) Les préoccupantes pratiques de la visite médicale à hôpital | 180 |
| (9) Quel avenir pour la visite médicale ? | 181 |
| b) La presse médicale : mettre fin aux soupçons | 187 |
| (1) Des travers insuffisamment dénoncés..... | 191 |
| (2) Le rôle des pouvoirs publics | 195 |
| c) Les nouveaux médias ou la nécessité une approche large et évolutive des conditions de délivrance de l'information..... | 199 |
| (1) Mieux utiliser Internet pour l'information sur le médicament..... | 199 |
| (2) Les leaders d'opinion..... | 201 |
| 2. <i>La formation initiale médicale : faire plus et mieux</i> | 202 |
| a) Faire plus : renforcer l'enseignement de la pharmacologie | 202 |
| b) Faire mieux : mettre l'Etat en face de ses responsabilités | 204 |
| 3. <i>Le développement professionnel continu : rompre le marché faustien passé avec l'industrie pharmaceutique</i> | 205 |
| a) Un dispositif récemment réorganisé... .. | 205 |
| b) ... mais dont le mode de financement continue de faire débat..... | 206 |
| 4. <i>Le bon usage des médicaments : mettre à disposition des outils de connaissance</i> | 211 |
| a) L'application de la dénomination commune internationale | 211 |
| b) La mise à disposition de logiciels d'aide à la prescription | 212 |
| 5. <i>L'information médicale des patients : une grande cause nationale à promouvoir</i> | 213 |
| a) Les enjeux de « l'éducation thérapeutique » | 213 |
| b) Une mission de service public | 215 |
| | |
| CONCLUSION | 219 |
| | |
| TRAVAUX DE LA MISSION | 225 |
| | |
| ANNEXES | 249 |
| | |
| ANNEXE 1 - LISTE DES PROPOSITIONS | 251 |
| | |
| ANNEXE 2 - LISTE DES PERSONNES AUDITIONNÉES | 263 |
| | |
| ANNEXE 3 - PRINCIPAUX SIGLES UTILISÉS | 271 |

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

(Art. L. 5111-1 du code de la santé publique)

Comme le rappelle la définition même du médicament, son action repose sur une substance active qui peut aussi s'avérer dangereuse. Pour ce motif, la conception, la fabrication, la commercialisation et l'utilisation des médicaments sont contrôlées dans l'ensemble des pays développés. Soumis à des procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM), ils font l'objet d'un suivi de pharmacovigilance pouvant conduire à des décisions de retrait en cas d'évolution défavorable de la balance bénéfices-risques.

Primum non nocere, d'abord ne pas nuire : ce principe fort de l'éthique médicale mérite également d'être constamment rappelé, au moment où la révélation des effets du Mediator a ouvert une nouvelle crise de confiance du grand public à l'égard du médicament. Crise d'une ampleur inédite, elle intervient après une succession d'épisodes sanitaires alarmants (Céxivastatine, hormone de croissance, Vioxx...).

C'est la raison pour laquelle la Conférence des Présidents du Sénat a décidé, le 15 décembre 2010, de créer **une mission commune d'information sur l'évaluation et le contrôle des médicaments**, dont la réunion constitutive s'est tenue le 25 janvier 2011.

Entre février et juin 2011, la mission a procédé à quatre-vingt-sept auditions publiques et a effectué plusieurs déplacements, en France et à l'étranger. Elle s'est rendue au siège de l'Afssaps et dans les locaux de la HAS où elle a participé à des échanges de vues approfondis.

Tout au cours de ces cinq derniers mois, elle a entendu de très nombreux témoignages, aussi bien sur les différents aspects de ce qu'on appelle désormais « l'affaire du Mediator » que sur les remèdes à administrer pour éviter, à l'avenir, la reproduction des dysfonctionnements qui ont émaillé l'existence de ce médicament et qui ont été mis à jour par un rapport, rendu public par trois inspecteurs de l'Igas¹, le 15 janvier dernier et qui a fait date.

Pendant toute la durée des travaux de la mission, le Mediator n'a jamais quitté le premier plan de l'actualité. Il a alimenté un nombre incalculable d'articles, de rapports, de réunions, d'émissions, de colloques et autres débats. Des réflexions, propositions ou recommandations très nombreuses ont fleuri au fil des mois et des publications, émanant des sources les plus variées, des plus néophytes au plus spécialisées.

Cinq ans après le rapport d'information de la commission des affaires sociales sur les conditions de mise sur le marché et le suivi des médicaments « *Médicament : restaurer la confiance* » publié en juin 2006 et dont l'auteur était déjà votre rapporteur, la mission commune d'information a aussi fait le douloureux constat que si « *tout a été dit, rien n'a été fait* », selon la formule du professeur Edouard Zarifian².

Comme en 2006, la mission n'a pas pu aborder d'autres dossiers qui mériteraient une analyse détaillée, comme celui des produits et matériels de santé (matériels chirurgicaux, prothèses, implants, etc.) contrôlés selon une autre procédure, dans le cadre du développement des biotechnologies et de leurs supports. A l'avenir, ils pourraient poser des problèmes semblables à ceux du médicament et nécessiteront sans doute prochainement d'autres études.

Au terme de ses travaux, la mission commune d'information souhaite apporter sa contribution au débat public dont elle a constaté qu'il a maintenant largement dépassé le cercle restreint des autorités, experts ou professionnels de santé pour atteindre désormais le grand public, en formulant une soixantaine de propositions.

Elle a l'espoir, peut-être illusoire, d'être aujourd'hui mieux entendue. Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé s'est engagé à prendre en compte les propositions parlementaires, au Sénat comme à l'Assemblée nationale. Surtout, cette nouvelle crise sanitaire, un an à peine après la situation créée par la gestion de la grippe A(H1N1)v, interpelle directement les autorités publiques sur leur volonté, ou non, de s'attaquer aux racines profondes de ces défaillances répétées.

¹ Dr. Aquilino Morelle, Dr. Anne-Carole Bensadon, M. Etienne Marie, inspection générale des affaires sociales, « *Enquête sur le Mediator* », janvier 2011.

², « *Tout a été dit, rien n'a été fait. Dans ces conditions, nous n'avons sans doute que ce que nous méritons en matière de santé publique, de pathologies iatrogènes et de gaspillage économique* ». Edouard Zarifian, *Le prix du bien-être - psychotropes et société*, Odile Jacob, 1996, p. 220.

Elle a cherché à faire œuvre utile pour nos concitoyens gagnés par une défiance profonde à l'égard des médicaments, comme peut-être jamais notre pays n'en avait connu auparavant. Cette attention, certes inquiète mais également salutaire, à l'égard des produits de santé au sens large, proposés en nombre toujours croissant aux malades que nous sommes tous en puissance, peut dès lors offrir une opportunité exceptionnelle pour rebâtir un édifice solide de sécurité sanitaire qui apportera à nos concitoyens les garanties qu'ils sont en droit d'attendre.

Dans cette perspective, la mission commune d'information a adopté à l'unanimité le présent rapport lors de sa réunion du 28 juin 2011.

Le temps de la réforme est venu, enfin.

PREMIÈRE PARTIE

LE MEDIATOR, RÉVÉLATEUR DE DYSFONCTIONNEMENTS SYSTÉMIQUES DANS LA CHAÎNE DU MÉDICAMENT

Si ses travaux n'ont pas vocation à se substituer aux procédures judiciaires en cours conformément à son objet, **la mission commune d'information s'est attachée à comprendre les circonstances qui ont conduit à la suspension puis au retrait du Mediator sous l'angle du dispositif d'évaluation et de contrôle du médicament dans notre pays.**

Malgré de nombreuses analyses et notamment celles de l'Igas, elle a été conduite à revenir sur les sept étapes du parcours de ce médicament : la phase de recherche antérieure à l'autorisation de mise sur le marché, puis l'autorisation de mise sur le marché du médicament, l'évaluation du service médical rendu, le remboursement, la prescription, le suivi de pharmacovigilance, et enfin la suspension et le retrait.

I. UNE SUCCESSION DE DÉFAILLANCES TOUT AU LONG DU PARCOURS DU MEDIATOR

Dessinant une sorte de « monographie » de ce médicament depuis la mise sur le marché jusqu'au retrait, la mission a constaté que les différentes étapes précédant l'acte final, qui auraient dû être autant d'occasions d'évaluation et de contrôle, sont apparues trop souvent comme des « occasions manquées ».

Le Mediator s'est ainsi révélé symptomatique des graves dysfonctionnements qui caractérisent encore aujourd'hui notre système du médicament.

A. L'ANALYSE DE LA NATURE PHARMACO-CHIMIQUE DU BENFLUOREX

A l'origine du Mediator, autorisé en 1974 et commercialisé à partir de 1976, on trouve le benfluorex, molécule issue de travaux conduits à partir de la fin des années 1950 sur les dérivés fluorés des amphétamines.

La mission n'a pu que constater l'opposition des thèses scientifiques en présence concernant la nature de celle-ci et les désaccords sur ses effets induits.

1. Le débat scientifique : les thèses en présence

En 1960, des chercheurs américains créent une nouvelle molécule dérivée de l'amphétamine, la norfenfluramine. Deux dérivés amphotaminiques sont découverts : la fenfluramine (brevetée en 1961 et commercialisée à partir de 1963 sous le nom de Pondéral) et le benfluorex (S 992) que les laboratoires Servier indiquent avoir découvert en 1968.

a) La thèse du laboratoire : l'originalité du benfluorex

Le benfluorex est présenté comme possédant **des caractéristiques pharmacologiques propres** : selon le laboratoire, d'une part, la fenfluramine et le benfluorex constituent une classe pharmacologique en soi, distincte des amphotaminiques ; d'autre part, au sein de ce groupe, le benfluorex exerce une action spécifique sur le métabolisme des lipides et des glucides.

Cette thèse a été défendue de manière constante par les responsables du groupe pharmaceutique, et encore récemment lors de leur audition par votre mission commune d'information. En avril 2008, dans un échange de courriels avec Mme Dominique Kowalski, pharmacologue au CHU de Brest, M. Pierre Schiavi, directeur de la division scientifique « Pharmacologie et gériatrie » des laboratoires Servier, observait que « *Mediator 150 mg et les fenfluramines empruntent des voies métaboliques bien distinctes qui expliquent des activités pharmacologiques radicalement différentes* »¹.

Tout en convenant de la parenté de structure avec les autres dérivés des amphétamines, les laboratoires Servier soulignent **des différences de fonctions pharmacologiques et de profils d'activité**. Selon une note fournie par le laboratoire, les effets psychostimulants, psychiques, addictifs et cardiovasculaires propres à l'amphétamine « *ne sont en règle générale pas retrouvés avec le benfluorex* ». Les effets anorexigènes sont décrits comme tout à fait accessoires, la perte de poids étant estimée à 1 kg par an (contre 3,1 kg pour la dexfenfluramine), comparable à celle de médicaments antidiabétiques comme la metformine.

Lors de l'audition de M. Jacques Servier, président des laboratoires Servier², M. Emmanuel Canet, directeur de la recherche-développement du groupe, a apporté des précisions sur le bilan métabolique et les expérimentations. S'agissant du bilan métabolique, il a repris l'explication selon laquelle l'exposition plasmatique du benfluorex serait différente de celle de la fenfluramine, tout en soulignant par ailleurs la présence de deux autres composés actifs autres que la norfenfluramine (les métabolites S 422 et S 1475) ayant des propriétés sur le métabolisme des lipides et des glucides :

¹ Cité lors de l'audition de M. Pierre Schiavi le 3 février 2011.

² Voir dans le tome II du présent rapport le compte rendu de l'audition de M. Jacques Servier, le 10 mars 2011.

« Lorsque vous administrez de la fenfluramine ou de la dexfenfluramine, le composé parent, elle représente environ 60 % des composés circulants, les 40 % autres circulants étant de la norfenfluramine. Si vous prenez du benfluorex, ce dernier ne circule pas au niveau plasmatique en tant que tel : il est en effet métabolisé en trois à quatre métabolites circulants, la norfenfluramine ne représentant que 10 % des composés circulants. Ce qui fait la différence majeure, c'est que le benfluorex ne donne pas naissance à de la fenfluramine. Dans le cas de l'Isoméride, la fenfluramine est elle-même porteuse de l'activité pharmacologique, et donc en partie responsable de l'effet anorexigène. »¹

Sur ce point, en réponse à l'analyse de M. Philippe Lechat figurant en annexe du rapport de l'Igas (qui cite des travaux scientifiques de C. Kohl *et al.* publiés dans la revue *Diabetes* en 2002, selon lesquels « le métabolite S 1475 est pratiquement inactif »², tandis que le métabolite S 422 est rapidement transformé en norfenfluramine), le laboratoire appelle à distinguer la concentration plasmatique de la concentration du métabolite au niveau du foie.

Par ailleurs, il indique avoir effectué des expérimentations sur les rongeurs et sur les gros animaux, en particulier le chien, à des doses suprathérapeutiques, sans constater d'effet sur le poids et la consommation alimentaire. Mais dans la note précitée, il est fait état d'une très grande variabilité entre les différents modèles animaux.

b) Le benfluorex, un anorexigène ?

Cette analyse du laboratoire est très différente de celle de l'étude demandée par les inspecteurs de l'Igas à M. Philippe Lechat, directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques de l'Afssaps.

Selon cette étude³, l'hypothèse d'une action du benfluorex comme adjuvant au traitement des hyperlipidémies et du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale aurait été favorisée par rapport à une certitude, son puissant caractère anorexigène. Selon l'Igas, le benfluorex aurait été privilégié par les chercheurs du laboratoire pour ses effets anorexigènes observés chez le chien et le rat⁴.

Lors de son audition par la mission commune d'information, Mme Corinne Lepage a en outre mis en garde contre l'interprétation des moyennes statistiques dans les expérimentations animales, puisque des effets contraires peuvent s'annuler : « De la même manière, telles études sur les rats, en matière de pesticides et d'OGM, ne comportent pas d'examen de l'effet dose : elles ne disent pas si le risque augmente avec la quantité de produit ingéré ou diffusé. Les études ne retiennent pas les effets différenciés : si les

¹ Audition du 10 mars 2011.

² Annexe I-37 du rapport de l'Igas, p. 247.

³ Annexe I-37 du rapport de l'Igas.

⁴ Ibid p. 246.

mâles réagissent en grossissant et les femelles en maigrissant, elles concluront à l'absence d'effet poids, en moyenne ! »¹

Dans leur rapport, les inspecteurs de l'Igas mettent surtout en cause une « *stratégie de positionnement du Mediator* » par les laboratoires en décalage avec cette réalité pharmacologique.

Ils décrivent tout d'abord les **démarches entreprises pour l'attribution de la dénomination** commune internationale (DCI) du médicament. Celui-ci s'est vu attribuer par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) la DCI benfluorex, le suffixe « orex » classant le médicament parmi les anorexigènes. Dès 1973, le laboratoire avait contesté cette classification de l'OMS, en faisant état de ses recherches conduites, après la découverte de la molécule, sur la transformation des glucides et des lipides chez l'homme. Après la suppression de l'indication contre les hypertriglycémies en 2007, le groupe pharmaceutique avait à nouveau fait une contre-proposition à l'Afssaps, basée sur la classification chimique, thérapeutique et anatomique (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification, ATC*), qui tient compte de l'usage thérapeutique.

L'Igas souligne aussi la **présence d'un métabolite actif commun à la fenfluramine et au benfluorex**, la norfenfluramine, en détaillant le mécanisme du métabolisme du benfluorex. Si le benfluorex est bien transformé en un métabolite S 422, comme le soulignent les laboratoires Servier, ce métabolite S 422 est inactif et transformé rapidement en un métabolite S 1475 et en norfenfluramine. Il en résulte, en raison des concentrations, des dosages et des posologies, la formation des mêmes quantités plasmatiques de norfenfluramine lorsque sont administrés le benfluorex, la fenfluramine ou un autre dérivé amphétaminique, la dexfenfluramine (commercialisée sous le nom d'Isoméride)². Les inspecteurs de l'Igas pointent le retrait par le laboratoire d'une phrase sur la transformation du métabolite S 422 en norfenfluramine dans un document transmis à l'Afssaps en 1999.

Enfin, ils déplorent l'interruption des études cliniques chez l'animal conduites par le laboratoire, qui auraient permis d'établir le risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) constaté, dès 1967, pour un autre anorexigène, l'aminorex (*cf. encadré ci-après*).

¹ Audition du 5 mai 2011.

² Ce qu'a ainsi résumé M. Bernard Bégaud, professeur de pharmacologie, lors de son audition par votre mission d'information le 14 avril 2011 : « Il y a eu cette surprenante règle de trois : le Mediator, disait-on, c'est seulement 4 % de norfenfluramine, contre 33 % dans l'Isoméride ; donc c'est négligeable. C'était oublier que le Mediator, c'était 150 mg et l'Isoméride seulement 15. Donc, au total, la quantité de métabolite était exactement la même. Si c'est vrai que c'est le métabolite qui est actif... ».

Le précédent de l'aminorex et les HTAP observées sur les dérivés d'amphétamines

« Tous les pays concernés par cette soudaine épidémie d'HTAP sont ceux où un anorexigène, l'aminorex (MINOCIL®) est commercialisé. (...) Ainsi, sur les 70 cas (62 femmes et 8 hommes) étudiés à Berne entre janvier 1967 et mars 1970, 55 avaient consommé de l'aminorex. (...) La responsabilité de ce dérivé de l'amphétamine étant hautement suspectée, le médicament est retiré du marché en octobre 1968 ; aussitôt l'épidémie d'HTAP cesse. (...) Il s'agit d'une histoire bien connue, que ne pouvaient ignorer les experts médicaux ou institutionnels des années 80.

« Comme devait leur être connue une donnée issue de l'observation clinique de ces patients : le caractère fréquemment réversible de cette forme nouvelle d'HTAP liée au traitement par l'anorexigène aminorex.

« A la fin du mois de février 1971, lors du symposium organisé par les laboratoires Servier à Nassau (Bahamas) déjà mentionné, le docteur Le Douarec - du groupe de recherches de ces mêmes laboratoires - présente, nous l'avons vu, une communication sur « Le rôle de la norfenfluramine dans l'activité de la fenfluramine » (annexe 1-12, déjà citée).

« Dans la discussion qui s'ensuit, la question lui est posée de savoir si la fenfluramine a des effets sur la pression artérielle pulmonaire, chez l'homme ou chez l'animal.

« Le chercheur des laboratoires Servier répond sans ambages qu'il y a des preuves d'hypertension artérielle pulmonaire chez l'animal, mais que les études cliniques ayant été interrompues il y a quelques années, aucune information n'est disponible. »

Source : rapport de l'Igas, op. cit., p. 31

La mission commune d'information a interrogé sur ce point les experts qu'elle a auditionnés.

Une thèse spécifique a été défendue par M. Jean-Michel Alexandre, ancien président de la commission d'autorisation de mise sur le marché (1985-1993) et ancien directeur de l'évaluation des médicaments à l'Afssaps. Devant la mission commune d'information¹, **celui-ci a déclaré que si le benfluorex était non seulement un amphétaminique, mais un fenfluraminique**, son effet anorexigène avait été prouvé chez le rat à partir de certaines doses, mais pas chez l'homme : les seules données disponibles pour l'homme sont celles d'effets antidiabétiques, montrés par l'étude Moulin. Par ailleurs, il conteste l'analyse de son confrère Philippe Lechat qui a exclu la possibilité que les deux métabolites autres que la norfenfluramine (le S 422 et le S 1475) puissent être actifs sur le foie.

¹ Audition du 26 avril 2011.

Lors de son audition le 14 avril 2011, M. Bernard Bégau, professeur de pharmacologie, a souligné, pour sa part, que deux molécules pouvaient présenter une formule chimique proche mais avoir des propriétés différentes, en citant l'exemple de la chlormoprazine. Il a également déclaré que, lorsqu'il avait travaillé sur l'Isoméride et le Pondéral, il ne lui apparaissait alors pas clairement que le Mediator était un anorexigène.

La plupart des experts ont cependant abondé dans le sens des conclusions de M. Philippe Lechat, qui a déclaré devant la mission commune d'information que le benfluorex avait été développé dans un contexte ambigu, pour répondre à une indication thérapeutique différente de celle du Pondéral¹.

Mme Carmen Kreft-Jaïs, ancienne chef du département pharmacovigilance de l'Afssaps, a observé que dès 1999 « *la pharmacologie indique clairement que le produit est anorexigène* », tout en notant que la classification ATC n'a pas permis d'aller jusqu'au bout du raisonnement en considérant qu'il s'agissait d'un anorexigène. Selon elle, le benfluorex est un exemple montrant que la classification ATC peut ne pas suivre l'appartenance pharmacologique de la molécule. Dès l'origine, **il y a eu une ambiguïté sur la classification du produit et ses indications thérapeutiques**².

Pour M. Jean-Louis Montastruc, chef du service de pharmacologie clinique au centre hospitalier universitaire (CHU) de Toulouse, directeur du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse, « *le Mediator n'est pas un médicament antidiabétique, ni un médicament destiné à favoriser l'amaigrissement. Il s'agit d'un produit amphétaminique qui, de par ses propriétés, produit des effets attendus et des effets défavorables* »³. Il s'agit des conclusions de ce pharmacologue au regard des données aujourd'hui disponibles, alors que le médicament avait reçu une AMM en tant qu'antidiabétique, suite à la demande en ce sens du laboratoire.

Mme Anne Castot, ancien chef du service de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur les médicaments à l'Afssaps, a ainsi estimé qu'il était raisonnable de considérer, dès 1995, que le benfluorex avait un effet anorexigène, « *ne serait-ce que par les effets périphériques sur le métabolisme* », puisque le métabolisme du benfluorex libère des norfenfluraminiques, dont les propriétés sont les mêmes que celles des fenfluraminiques⁴.

Pour M. Louis Merle, professeur de pharmacologie, ancien président de la commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) de l'Afssaps, si « *le benfluorex n'est pas un bon anorexigène* », un **mésusage** l'a fait utiliser comme tel en relais des anorexigènes retirés du marché. Par ailleurs, il a déclaré que si, comme président de la CNPV, il avait été conduit à penser que le benfluorex était différent de l'Isoméride et du Pondéral du fait des taux du

¹ Audition du 1^{er} mars 2011.

² Audition du 11 avril 2011.

³ Audition du 1^{er} mars 2011.

⁴ Audition du 1^{er} février 2011.

métabolite commun dans les urines, il s'était trompé, puisque les taux de ce composé circulant étaient proches dans les mêmes conditions de dosage et de posologie¹.

Lors de son audition par votre mission commune d'information², M. Georges Chiche, cardiologue, a relevé la mise en garde du laboratoire contre l'utilisation de Mediator par les sportifs, compte tenu des risques de contrôle antidopage positifs, ce qui semble étayer l'apparement du benfluorex aux amphétamines.

On peut observer que sur les notices du médicament publiées dans le dictionnaire Vidal, cette mention pour les sportifs figurait à partir de 1994 et que le benfluorex était aussi inscrit parmi la liste des amphétamines et autres excitants établi par l'arrêté du 7 octobre 1994 pris en application de la loi du 28 juin 1989 relative à la prévention et à la répression de l'usage des produits dopants à l'occasion des compétitions et manifestations sportives³.

2. Du débat scientifique au débat sur l'expertise publique

Pour votre mission commune d'information, au-delà du débat scientifique sur la nature du benfluorex, une conclusion s'impose à ce premier stade du contrôle et de l'évaluation du médicament quant à leur classement et à leurs propriétés pharmaco-chimiques : l'existence de graves lacunes dans l'expertise interne des agences sanitaires.

a) Des données de la littérature scientifique tardivement redécouvertes

Ce n'est que dans les années 2000 que l'Afssaps semble avoir **redécouvert tardivement des travaux publiés pourtant dès les années 1970**, et dont le rapport de l'Igas établit une liste conséquente :

- dans un recueil scientifique publié en 1970 par les laboratoires Servier suite au colloque organisé en 1969 à Milan par l'Institut de recherche pharmacologique Mario Negri que dirigeait M. Silvio Garattini, M. Duhault, pharmacologue membre du groupe de recherche des laboratoires Servier, présente le benfluorex comme « *clairement un puissant anorexigène* », tout en soulignant aussi une possible action sur le métabolisme des lipides et des glucides ;

- selon le rapport de l'Igas, un autre colloque tenu à Nassau en février 1971 n'aurait pas non plus mis en avant des effets métaboliques spécifiques au benfluorex ;

- dans une étude à nouveau financée par l'entreprise pharmaceutique en 1973 et publiée dans la revue *Psychopharmacologia*, trois auteurs britanniques affirment

¹ Audition du 11 avril 2011.

² Audition du 7 juin 2011.

³ Arrêté du 7 octobre 1994 relatif aux substances et aux procédés mentionnés à l'article 1^{er} de la loi n° 89-432 du 28 juin 1989 relative à la prévention et à la répression de l'usage des produits dopants à l'occasion des compétitions et manifestations sportives.

que « les effets comportementaux de la fenfluramine et de l'amphétamine ne sont peut-être pas aussi différents qu'on l'a envisagé par le passé » ;

- un colloque organisé en Espagne en mars 1974 par l'Institut de recherche Servier fait apparaître des effets comparables du benfluorex et des autres dérivés amphétaminiques ;

- le numéro 13 (février 1977) de la revue *Pratiques ou les cahiers de la médecine utopique*, comme le *Dictionnaire critique des médicaments 1978-1979* de Henri Pradal, soulignent que le Mediator est un dérivé amphétaminique, proche du Pondéral.

En revanche, des experts reconnus dans le domaine des anorexigènes, auteurs de travaux précurseurs, ne semblent pas avoir été consultés par les commissions sanitaires, comme Jean-Claude Le Douarec décédé en 2002, ou le professeur Silvio Garattini, dont les travaux ont montré le pouvoir anorexigène plus important de la norfenfluramine que de la fenfluramine¹.

b) La faiblesse de l'analyse pharmacologique interne

Le « cas d'école » du benfluorex traduit également une **méconnaissance préoccupante des données de base en pharmacologie**.

Faute notamment d'une formation suffisante des médecins, le suffixe « orex », donné par l'OMS aux anorexigènes, est apparu n'ayant pendant longtemps pas retenu l'attention des responsables de l'Afssaps, notamment ceux en charge de la pharmacovigilance, auditionnés par votre mission commune d'information.

A titre d'exemple, Mme Anne Castot a reconnu devant votre mission commune d'information n'avoir eu connaissance de la classification du benfluorex comme anorexigène qu'en 1995.

Cette lacune de l'expertise publique interne à l'Agence a été fortement préjudiciable. Elle peut expliquer **l'absence du benfluorex dans le champ de l'étude** cas-témoins *International Primary Pulmonary Hypertension Study (IPPHS)*, lancée en septembre 1992, sous la direction de M. Lucien Abenhaïm, sur les risques d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) liés à la fenfluramine et à la dexfenfluramine, ayant conduit au retrait de ces molécules du marché.

¹ *International symposium of amphetamines and related compounds, Proceeding of the Mario Negri Institute for pharmacological research, 1969, Milan, Italy, Raven Press, New York, 1970. Le professeur Garattini présidait alors l'institut Mario Negri qui organisait ce colloque.*

Le compte rendu de l'enquête nationale de pharmacovigilance IPPHS présenté devant la commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) mentionne toutefois le Mediator parmi les traitements associés dans les cas étudiés, au moins une fois en annexe¹. Cependant, d'autres références au Mediator figurent dans des pages de ce rapport publié sans son annexe².

L'étude IPPHS a entraîné une décision qui reste difficilement compréhensible : **l'interdiction en octobre 1995 du benfluorex**, à l'instar de tous les anorexigènes, **dans les seules préparations magistrales**, sur décision de la direction générale de la santé, alors que le médicament restait commercialisé comme spécialité pharmaceutique par l'Agence du médicament.

L'inclusion du benfluorex parmi les substances interdites dans les préparations magistrales serait **due à une observation** d'un membre de la commission nationale de pharmacovigilance, comme l'a rappelé devant votre mission commune d'information M. Jean Weber, ancien directeur de la pharmacie et du médicament au ministère de la santé et de la sécurité sociale : *« en 1995, lors de la séance de la commission nationale de pharmacovigilance traitant des anorexigènes, quelqu'un - nous ne savons pas qui - propose que les anorexigènes visés soient ceux de la liste 3 du décret de 1982. Il n'a pas cité le benfluorex en séance mais s'est référé très clairement à la loi Talon. Nous avons là une très bonne illustration de ce qu'est pour l'administration un personnel compétent, doté d'une grande mémoire et capable d'effectuer un suivi sur dix ou vingt ans »*³.

Cette différence de régime entre les préparations magistrales et les préparations pharmaceutiques n'a cessé de surprendre les membres de votre mission commune d'information. Elle correspond à une situation décrite par Mme Isabelle Adenot, présidente du conseil national de l'ordre des pharmaciens, comme *« ubuesque »* et qui aurait entraîné, selon elle, des réactions des conseils régionaux de l'ordre, mais sans que ces observations n'aient été prises en compte par l'Agence du médicament⁴.

Auditionné par votre mission commune d'information, M. Lucien Abenhaïm, devenu ensuite directeur général de la santé, a déclaré qu'il n'a pas eu connaissance du fait que le Mediator était un anorexigène : *« Je n'ai pas pensé une seule seconde qu'un pays comme la France puisse avoir laissé sur le marché une fenfluramine, produit mortel. »*⁵

¹ Dernière page de l'annexe (1-56) du rapport de l'Igas.

² Lors de leur audition par votre mission d'information, les auteurs du rapport de l'Igas ont précisé que, dans les délais très courts où ils avaient dû travailler, ils n'avaient pas pu vérifier que de nombreuses pages de ce rapport étaient manquantes.

³ Audition du 26 avril 2011.

⁴ Audition du 8 février 2011.

⁵ Audition du 22 mars 2011.

Lors des auditions conduites par votre mission commune d'information, M. Didier Tabuteau a déclaré : « *La décision de retrait, en 1995, a été le fait de la direction de l'évaluation et du dispositif de pharmacovigilance, j'ai suivi exactement les avis que je recevais, car je ne disposais pas d'autres éléments (...) Il s'agit alors, j'imagine, d'une attitude de précaution visant à éviter les reports de prescription. Cette liste comporte trente à quarante substances actives. Je n'ai aucun moyen de déceler qu'il y a là une spécialité pharmaceutique, le Mediator, qui ne suit pas le régime des autres* »¹.

Cependant, postérieurement à la publication du rapport de l'Igas, la presse a retrouvé et cité une note du 23 octobre 1995 de M. Didier Tabuteau, alors directeur général de l'Agence du médicament, adressée au directeur général de la santé, qui mentionne comme objet les « *anorexigènes* », et justifie la surveillance particulière du Mediator par la pharmacovigilance pour éviter son mésusage comme anorexigène, et explique son interdiction dans les seules préparations magistrales. L'enquête de pharmacovigilance a effectivement été conduite à partir de 1995, mais sans conséquences immédiates sur la commercialisation du produit.

Sur le même sujet, M. Jean-Michel Alexandre, directeur de l'évaluation dont les services ont préparé la note du 23 octobre 1995, a déclaré à votre mission commune d'information : « *Il est certain que le directeur général n'a agi qu'en fonction des données qui lui avaient été transmises par la pharmacovigilance, en lui expliquant qu'à ses yeux le produit ne pouvait être taxé d'anorexigène. Il n'existait pas d'effets indésirables qui permettaient de restreindre l'utilisation...* »².

La mission commune d'information ne doute pas de la bonne foi de ces acteurs-clé de l'époque qui n'ont pas eu, selon eux, les données leur permettant de prendre une décision différente.

Elle constate, pour le regretter, que lorsque le Pondéral et de l'Isoméride ont fait l'objet d'une surveillance particulière avant d'être retirés du marché, il n'a pas été tiré les conséquences de leur parenté avec le Mediator. Si l'Agence du médicament n'a pas conduit ses propres essais cliniques, elle n'a pas non plus jugé utile d'effectuer une recherche documentaire dans la littérature scientifique. L'Agence s'en est donc remise aux analyses du laboratoire, en se fondant sur les seules indications thérapeutiques demandées par celui-ci sans avoir fait preuve d'une approche proactive.

¹ Audition du 15 février 2011.

² Audition du 26 avril 2011.

B. L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

L'autorisation de mise sur le marché est, en principe, une phase essentielle d'évaluation de la sécurité et la fiabilité des médicaments avant qu'ils ne soient mis sur le marché. Il convient de noter que le visa accordé au Mediator s'est déroulé selon la procédure précédant les réformes des années 90.

1. Une autorisation de mise sur le marché (AMM) initiale « inquiète »

Suite à une demande présentée par l'entreprise le 29 novembre 1973 et sur l'avis de la commission chargée de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) rendu par son rapporteur le 27 juin 1974, un arrêté du ministère chargé de la santé en date du 16 juillet 1974 a autorisé la mise sur le marché du Mediator, pour une commercialisation devenue effective le 1^{er} septembre 1976.

Il convient de rappeler que l'AMM est l'étape cruciale d'évaluation du rapport bénéfices-risques. Or les inspecteurs de l'Igas évoquent **une mise sur le marché « incohérente » et « inquiète »**¹ :

- « *incohérente* », car accordée pour trois indications (les troubles métaboliques glucido-lipiques athérogènes, les troubles des métabolismes des lipides, ou hypertriglycéricidémies, et les troubles du métabolisme des glucides, c'est-à-dire pour le diabète de type 2 avec surcharge pondérale), alors que le médicament avait reçu une classification par l'OMS comme anorexigène ;

- « *inquiète* », car la mise sur le marché prévoyait une surveillance particulière au titre de la pharmacovigilance, comme en attestent une lettre du ministère chargé de la santé au Professeur Querauvillier, de la faculté de médecine de Paris, datée du 16 juillet 1974, et l'inscription de la molécule au tableau C des substances toxiques faisant l'objet d'une obligation de prescription médicale initiale.

De fait, **il a fallu deux réunions de la commission chargée de l'AMM pour que le rapporteur rende un avis favorable à la demande de commercialisation.** Après une première réunion le 30 janvier 1974, un expert avait été mandaté par l'administration pour examiner les pièces complémentaires demandées à l'entreprise : une étude métabolique de la molécule, en raison de ses liens de parenté chimique avec la fenfluramine, et une exploration plus approfondie de la tolérance biologique et clinique à long terme. S'agissant de l'étude métabolique, une mention manuscrite a été ajoutée précisant que « *le métabolisme du Mediator ne passe donc pas par le*

¹ *Op. cit.*, p. 44.

stade fenfluramine ». S'agissant de la tolérance à long terme, l'entreprise a renvoyé à l'évaluation initiale transmise avec le dossier d'AMM en ne mentionnant que des troubles mineurs (troubles digestifs, asthénie, somnolence ou état vertigineux) dont il a été demandé qu'ils soient ajoutés dans la notice.

L'expertise du dossier apparaît avoir été effectuée dans les conditions qui prévalaient avant la création en 1978 d'une commission spécialisée chargée des AMM, à savoir : des études chez l'homme (151 patients traités pendant trois à dix-huit mois) n'ont fait apparaître que des troubles mineurs, ainsi qu'une perte de poids dans des proportions non détaillées mais augmentant avec les doses administrées, suivant le rapport toxico-pharmaco-clinique établi sur le rapport du Professeur Guignard. Ce dernier peut conclure que « *au total le Mediator apparaît comme un médicament actif et bien toléré* »¹. Si la découverte *a posteriori* de troubles graves, mais rares, à savoir les valvulopathies et les HTAP, n'avait guère de chances d'être détectée sur une population de 151 patients, il peut apparaître étonnant que l'analyse des effets des amphétaminiques, notamment neuropsychiatriques et en termes de dépendance, déjà bien documentés à cette époque, n'ait alors pas été plus approfondie.

Un compte rendu manuscrit de la réunion de présentation des travaux du rapporteur, document d'archive fourni à votre mission commune d'information par l'Afssaps, estime que le dossier de demande d'AMM fourni par le laboratoire est bien renseigné. L'analyse conduite en 1973-1974 sur le Mediator apparaît ainsi conforme aux pratiques à cette époque. Interrogé sur les conditions de délivrance de l'AMM en 1974, M. Jean-François Bergmann, président de la commission d'autorisation de mise sur le marché de l'Afssaps, a eu cette formule pour le moins imagée : « *C'était en 1974, autant dire sinon dans le désert, du moins dans la brousse...* »².

Devant la mission commune d'information, M. Jean-Michel Alexandre a déploré la présence de « *grands patrons* » dans la « *commission informelle* » qui octroyait alors l'AMM, et que présidait l'inspecteur général de la pharmacie française³.

Pour M. Hubert Allemand, médecin conseil national de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnam), une responsabilité importante incombe néanmoins à la commission en charge des AMM en 1974, puisque le doute aurait alors dû « *profiter au patient* »⁴.

¹ Annexe 2-3 du rapport de l'Igas, p. 651.

² Audition du 28 mars 2011.

³ Audition du 26 avril 2011.

⁴ Audition du 1^{er} février 2011.

En tout état de cause, il apparaît rétrospectivement que le Mediator a pu non seulement franchir cette première étape qui s'est montrée **peu sélective, mais qu'il a également traversé les étapes ultérieures de révision de ses indications et de renouvellement de son AMM** pendant plus de trente ans, sans remise en cause de cette indication initiale.

2. Mais jamais remise en cause avant 2009

A l'occasion des renouvellements d'AMM, on ne peut pas dire que le Mediator a manqué de réévaluations. Mais celles-ci n'ont pas eu l'efficacité ou la clairvoyance qui aurait permis de remettre en cause la décision initiale qui a eu un véritable effet de cliquet.

Entre 1974 et 2009, les indications du Mediator ont fait l'objet de réexamens multiples et successifs, et pas seulement à l'occasion des renouvellements d'AMM tous les cinq ans. Le maintien du médicament sur le marché pendant toute cette période interroge la capacité du dispositif de délivrance de l'AMM à revenir sur la décision initiale.

a) Les hésitations sur les indications thérapeutiques

Les indications thérapeutiques du Mediator ont donné lieu à plusieurs réexamens : par la commission dite des dictionnaires en 1979, dans le cadre de la réévaluation menée après 1987 en application de la directive européenne de 1975, lors du renouvellement d'AMM en 1997, à l'occasion du refus de l'extension d'AMM en 2000-2001, et enfin lors de la suppression de l'indication relative aux hypertriglycéridémies en 2007.

• Les travaux de la commission de contrôle des dictionnaires (1979)

Un premier travail de réévaluation des indications thérapeutiques a été opéré dans le cadre de la commission de contrôle des dictionnaires des spécialités pharmaceutiques (dite commission du dictionnaire), présidée par M. Jean-Michel Alexandre, pour réviser les monographies de l'ensemble des médicaments destinées aux dictionnaires des spécialités pharmaceutiques (comme le Vidal), à une époque où il n'existait pas de résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Lors de son audition par votre mission commune d'information¹, M. Jean-Michel Alexandre a précisé que si l'AMM initiale du Mediator était déjà « *relativement large* », le fabricant avait mis en avant une indication encore plus large dans le Vidal : « *hyperlipidémie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hyperlipémie mixte, diabète patent et diabète latent, athérosclérose potentielle et avérée* ».

¹ Audition du 26 avril 2011.

Dans la monographie rectifiée du Mediator, établie le 29 octobre 1979, la commission du dictionnaire est revenue aux seules indications accordées lors de l'AMM en 1974, en supprimant l'indication relative aux athéroscléroses et en précisant qu'il s'agissait d'un adjuvant au régime du diabète.

- **La revalidation dans le cadre de la directive européenne du 20 mai 1975 et ses suites (1987-1995)**

Dans le cadre de la procédure de revalidation des médicaments autorisés avant le 1^{er} décembre 1976, conduite en application de la directive européenne du 20 mai 1975, **une seule des indications thérapeutiques a été validée le 22 avril 1987**, celle où le Mediator est « *proposé dans* » le régime des hypertriglycémies, **retirant donc l'indication relative au régime du diabète**. Cette décision ne sera pas suivie d'application, suite à un échange de courriers entre l'entreprise et les autorités publiques en charge du médicament, d'où il ressort que la validation pour l'indication diabète devrait être réexaminée ultérieurement lors de l'appel des médicaments de la 8^{ème} tranche (endocrinologie). Ainsi, le renouvellement de l'AMM du 2 août 1989 a conservé l'indication relative au diabète, dans l'attente de sa validation.

Lors de la validation de la 8^{ème} tranche le 1^{er} février 1991, l'indication relative au diabète a été maintenue.

Puis la commission d'AMM, réunie le 3 février 1995, a estimé que le bénéfice thérapeutique n'était pas établi pour cette indication, faute d'études suffisantes. Pourtant, pour des raisons qui échappent à votre mission commune d'information, l'AMM n'a pas été modifiée en ce qui concerne l'indication relative au diabète, dans l'attente d'une nouvelle étude de l'entreprise.

- **Le renouvellement d'AMM de 1997**

Lors du renouvellement d'AMM en 1997, la firme a déposé un projet de nouvelle notice, dont rendent compte les échanges de l'entreprise avec la direction de l'évaluation de l'Afssaps. Alors qu'une première lettre indiquait, le 16 avril 1997, que la démonstration d'efficacité était insuffisante pour le diabète, un deuxième courrier, daté du 4 août 1997, informe de la possibilité de maintenir l'indication relative au diabète. La décision de 1995 a ainsi été annulée « *de façon incompréhensible* » selon les inspecteurs de l'Igas, en l'absence de réunion de la commission d'AMM.

Auditionné par votre mission commune d'information¹, M. Jean-Michel Alexandre, alors directeur de l'évaluation de l'Afssaps, a formellement récusé un changement de position, en expliquant que la lettre de sa collaboratrice - Mme Arielle North - portait sur la notice et le conditionnement du médicament, pour une dérogation qui prendrait fin à l'issue du délai de dix-huit mois qui avait été prévu pour tous les médicaments afin de permettre une éventuelle reconversion du fabricant :

¹ Audition du 26 avril 2011.

« D'après le Journal officiel, « un délai de dix-huit mois sera accordé pour permettre au fabricant une éventuelle reconversion. ». Il pourrait par exemple s'agir d'une modification de la formule. « A l'issue de cette période, s'il y a lieu, le retrait sera prononcé. (...) »

« Sa lettre mentionne un projet de notice et de conditionnement ; elle est extrêmement maladroite car Mme Arielle North n'explique pas qu'elle accorde une dérogation et qu'il s'agit expressément de la notice et du conditionnement. De plus elle n'indique pas le délai au terme duquel cette dérogation prendra fin et rappelle même que la notice et le conditionnement devront être conformes à l'AMM, alors qu'elle vient d'accorder une dérogation pour écouler les notices et conditionnements existants.

« Cette lettre et l'absence de la note ont rendu la situation confuse.

« La validation n'a pas accordé l'indication diabète en 1997 ».

En pratique, l'indication relative au diabète a pourtant bien été maintenue.

- **Le refus de l'extension d'AMM et le maintien de l'indication d'adjuvant au régime du diabète (2000-2001)**

En 2000, la commission d'AMM a refusé l'extension d'AMM comme médicament de premier rang dans le traitement du diabète, demandée par le laboratoire sur la base de l'étude Del Prato conduite entre 1996 et 1998, en raison de réserves méthodologiques et sur l'interprétation des résultats sur la comparaison avec le médicament de référence (la metformine). L'indication d'AMM comme adjuvant au régime du diabète est cependant confirmée en juin 2001 et figure dans le RCP aux côtés de l'indication d'adjuvant au régime adapté dans les hypertriglycémies.

Le président de votre mission commune d'information ayant interrogé l'Afssaps sur la réunion de la commission d'AMM qui avait renouvelé l'autorisation comme adjuvant au régime du diabète, il lui a été communiqué le compte rendu de la réunion de la commission d'AMM du 16 novembre 2000, où il est simplement indiqué :

« A été approuvé le relevé d'avis du groupe de travail endocrinologie, gynécologie, rhumatologie, antalgie, pneumologie, ORL et ophtalmologie n° 1 du 21/09/00 (PTC2) à l'unanimité »¹.

Il a dû lui être précisé que le renouvellement de l'AMM du Mediator figurait dans les conclusions de ce groupe de travail, ce qui ne ressort pas clairement du compte rendu. Cela souligne ainsi **l'importance des groupes de travail largement informels dans le fonctionnement des agences sanitaires.**

Lors de son audition par votre mission commune d'information, M. Etienne Marie, un des auteurs du rapport de l'Igas, a estimé que fondamentalement la décision avait été prise lors du refus de la demande

¹ En page 10 de ce document.

d'extension de l'indication dans le régime du diabète comme médicament de premier rang, et qu'en contrepartie l'indication comme adjuvant au régime du diabète avait alors été maintenue¹ : bref, en demandant une extension d'indication, le laboratoire aurait obtenu *a minima* un maintien de l'indication existante.

Il est étonnant, pour la mission, que de telles négociations se soient substituées à un raisonnement fondé sur des données scientifiques.

- **Le renouvellement d'AMM de 2007**

Lors de sa réunion du 5 avril 2007, la commission d'AMM dispose des données provenant de la commission nationale de pharmacovigilance pour une nouvelle réévaluation de la balance bénéfices-risques. Par ailleurs, le département de l'évaluation thérapeutique des demandes d'AMM produit une méta-analyse montrant une efficacité très modeste sur les triglycérides, et non démontrée s'agissant des autres paramètres lipidiques.

L'entreprise a présenté une nouvelle étude, coordonnée par le Professeur Moulin, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi du benfluorex par rapport à un placebo chez 325 patients diabétiques de type 2. Le groupe préparatoire à la commission d'AMM formule des réserves sur cette étude, examinée par la commission d'AMM lors de sa réunion du 5 avril 2007. L'indication dans le traitement des hypertriglycéridémies est supprimée, tandis que l'indication comme adjuvant au régime du diabète de type 2 est maintenue, au regard des résultats sur le taux d'hémoglobine glyquée mais dans l'attente d'analyses complémentaires et d'une inspection de l'étude.

Selon le témoignage du président de la commission d'AMM dont a rendu compte le rapport de l'Igas, lors de la réunion de la commission d'AMM d'avril 2007, quatre des experts présents avaient des liens d'intérêts avec les laboratoires Servier, dont un a quitté la salle et les trois autres sont restés présents sans participer à la délibération.

De telles conditions de fonctionnement, ce rapport y reviendra, ne sont pas conformes aux principes déontologiques que défend votre mission commune d'information.

Parallèlement, deux demandes d'AMM de génériques du Mediator, déposées le 8 décembre 2005, avaient reçu un avis favorable de la commission d'AMM le 9 octobre 2006 et ont été mis sur le marché en octobre 2009.

b) Une procédure d'AMM révélant de nombreuses fragilités

Alors que les **indications thérapeutiques** déterminent les règles d'utilisation dont la méconnaissance peut conduire jusqu'au déconventionnement des médecins prescripteurs, il est troublant que celles du Mediator aient **pu évoluer de manière aussi notable** : le benfluorex a été successivement considéré comme un adjuvant au régime du diabète, un

¹ *Audition du 7 juin 2011.*

médicament pour lequel cette indication devrait être retirée puis un possible médicament de premier rang dans le traitement du diabète avec surcharge pondérale. N'aurait-il pas été possible de disposer, avant la période 2007-2009, d'études fiables pour chacune de ces deux indications, à l'occasion de chacun des renouvellements d'AMM ?

La vigilance des moyens de contrôle a fait défaut tout au long de la procédure d'évaluation, tant en amont, au moment de la délivrance de l'AMM, que lors des renouvellements quinquennaux qui apparaissent comme largement automatiques, le taux de refus lors des renouvellements d'AMM étant estimé à 5 % des dossiers (en 2009, 95 refus d'AMM ont été enregistrés pour 2 048 demandes d'autorisation).

Alors que le Mediator est loin d'avoir été commercialisé dans l'ensemble des pays où il devait l'être selon le dossier de demande d'AMM présenté par le laboratoire aux autorités françaises en 1973, il semble que ce point n'ait pas retenu l'attention des experts qui se sont prononcés sur la demande initiale d'AMM en 1974, puis lors des renouvellements successifs d'AMM. En particulier, les autorités belges avaient refusé dès 1977 la commercialisation du benfluorex, en considérant ne pas disposer de suffisamment d'informations sur l'activité hypolipidémiante ou hypoglycémiante d'une molécule dont elles soulignaient l'effet anorexigène. Cette décision avait été maintenue malgré la décision de faire appel du laboratoire.

Interrogé sur ce point par votre mission commune d'information, M. Jean-Philippe Seta, président opérationnel des laboratoires Servier, a quant à lui indiqué que la non-commercialisation en Belgique s'expliquait par un choix commercial de privilégier dans ce pays un autre antidiabétique oral du groupe, le Diamicron¹.

Le **fonctionnement de la commission d'AMM**, apparemment marquée par une certaine crainte du contentieux, **surprend également**. Les décisions sont prises collégalement, sans mention des avis dissidents. Sa composition est identique quelles que soient les spécialités étudiées, comme l'a déploré devant votre mission commune d'information M. Christian Riché, directeur du CRPV de Brest².

La non-publicité des décisions, la faiblesse voire l'absence de comptes rendus créent un manque de transparence qui rend possible les conflits d'intérêts, alors que l'industrie pharmaceutique a été représentée à la commission d'AMM jusqu'au début de l'année 2011.

Il y a aussi lieu de s'interroger sur la portée limitée des restrictions d'indication, en l'absence d'information spécifique aux médecins.

¹ *Audition du 8 mars 2011.*

² *Audition du 3 mai 2011.*

Les renouvellements d'AMM apparaissent d'autant moins sélectifs que **l'information ne semble pas avoir circulé au sein de l'administration**. Dans une réponse à un rapport de la Cour des comptes datée du 28 avril 2006, le directeur général de l'Affsaps avait ainsi fait état d'un retrait du Mediator.

Comme on le verra ci-après s'agissant des travaux de la commission de la transparence, **la commission d'AMM** - qui a une responsabilité déterminante dans la mise sur le marché, puis la suspension ou le retrait éventuel d'un médicament - **est apparue excessivement tolérante** pour un médicament dont l'efficacité faisait débat. **Elle n'a pas fait preuve de rigueur**. Outre le problème de **gestion des conflits d'intérêts** de ses membres ou de ses experts, elle a sans cesse pâti des **délais** de production **des études complémentaires** demandées aux entreprises.

Lors de son audition par votre mission commune d'information, M. Bernard Bégaud, professeur de pharmacologie, a souligné **la responsabilité** selon lui première de la commission d'AMM, avant que n'apparaissent les problèmes de pharmacovigilance : « *Le drame du Mediator est avant tout une affaire d'AMM et de pharmacopée. Chronologiquement, c'est d'abord une affaire d'AMM. Le problème de pharmacovigilance est apparu plus tardivement* »¹.

Enfin, comme l'a rappelé M. Etienne Marie, l'un des auteurs du rapport de l'Igas, une difficulté juridique est que **l'Agence du médicament n'a pas le pouvoir de modifier elle-même l'AMM** ; la demande de modification doit être déposée par l'entreprise : « *De fait, l'Agence n'a pas le pouvoir de modifier d'elle-même l'AMM. Elle peut seulement réagir à une proposition de la firme, un problème juridique majeur !* »².

Au final, **la mise sur le marché d'un médicament apparaît beaucoup plus facile que sa suspension ou son retrait**, alors que les décisions relèvent toutes deux de la commission d'AMM. Si l'AMM se fonde sur un rapport bénéfices-risques préjugé favorable, le retrait suppose des preuves montrant que ce rapport est défavorable. Par ailleurs, alors que les études d'AMM sont populationnelles, les retraits se fondent sur l'analyse de cas individuels plus difficiles à rassembler et à démontrer.

Interrogé sur ce point par votre mission commune d'information, M. Daniel Vittecoq, président de la commission d'AMM, fait part du **risque du contentieux qui décourage les suspensions et les retraits d'AMM** : « *Pourquoi est-il si difficile de retirer une AMM ? C'est notre douleur... Je dirais qu'il y a d'abord le risque contentieux, que le laboratoire se retourne contre la décision de retrait, c'est arrivé récemment* »³.

¹ Audition du 14 avril 2011.

² Audition du 6 juin 2011.

³ Audition du 31 mars 2011.

De telles explications ne convainquent pas votre mission commune, dans la mesure où la sécurité des patients devrait l'emporter sur la sécurité juridique des décisions.

Au final, les renouvellements d'AMM n'ont pas donné lieu à une réévaluation exhaustive de la balance bénéfices-risques, comme cela aurait dû être le cas. Les hésitations multiples sur les indications thérapeutiques sont révélatrices de difficultés récurrentes à mesurer l'efficacité d'un médicament. Elles traduisent aussi une asymétrie entre les autorisations de mise sur le marché, qui sont la norme, et les modifications des libellés d'AMM, qui sont l'exception.

C. LE SERVICE MÉDICAL RENDU

Le bénéfice du médicament, défini par un décret du 3 octobre 1980 comme son service médical rendu (SMR), est apprécié par la commission de la transparence, aujourd'hui intégrée à la Haute Autorité de santé (HAS) créée en 2004.

Plusieurs opérations de réévaluation du Mediator ont été menées par la HAS, notamment en 1999 et 2006.

Le décret du 27 octobre 1999 a introduit une évaluation du **SMR** indication par indication. Par ailleurs, les médicaments recevant un SMR insuffisant (SMRI) ne sont pas nécessairement inefficaces ou dangereux, mais moins prioritaires **par rapport à d'autres médicaments ou traitements**, ainsi que l'ont expliqué à votre mission commune d'information les responsables de la HAS auditionnés. Selon le décret du 27 octobre 1999, **les médicaments à SMRI ne doivent plus être inscrits sur la liste des médicaments remboursables**. En cas de SMR modéré ou faible, le taux de remboursement devait être de 35 %, et de 65 % en cas de SMR majeur ou important.

Ce même décret a prévu une réévaluation du stock des médicaments alors sur le marché, soit 4 490 spécialités, entre juin 1999 et juin 2001.

1. Un service médical rendu jugé insuffisant

Lorsqu'elle a examiné pour la première fois le Mediator pour lui attribuer un SMR le 21 juillet 1999, la commission de la transparence a demandé des éléments au laboratoire sur l'efficacité du médicament. Disposant de ces compléments de dossier, la majorité des membres de la commission de la transparence a attribué au Mediator un SMRI.

Selon M. Aquilino Morelle, inspecteur général des affaires sociales, le nombre de médicaments à SMRI (835) s'est révélé plus important que ce qu'escomptait le Gouvernement, et donnant un aperçu du paysage français du médicament à cette date. Par ailleurs, il est apparu que 90 % de ces médicaments étaient produits par des laboratoires français, ce qui pourrait

expliquer des mesures d'adaptation du dispositif initialement envisagé par le Gouvernement et dans le décret du 27 octobre 1999, toujours selon M. Aquilino Morelle¹.

Le Mediator a ainsi été classé parmi les médicaments à SMRI. Si son efficacité a été jugée moyenne pour les hypertriglycéridémies et faible pour le diabète, c'est par comparaison aux alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses. Pour les deux indications, le Mediator est qualifié de « *médicament d'appoint* »².

Un recours en excès de pouvoir, engagé par le laboratoire pour le Mediator et huit autres de ses spécialités, a été rejeté par le Conseil d'Etat en ce qu'il s'agissait d'actes préparatoires, et non de décisions pouvant donner lieu à un recours.

Votre mission commune d'information note que, lors de son audition, M. Bruno Toussaint, directeur de la revue *Prescrire*, a fait état dans sa revue **dès 1997 d'une absence de preuves quant à l'efficacité** du médicament, s'interrogeant sur sa place dans la stratégie thérapeutique³. Neuf ans plus tard, ces mêmes questions devaient être posées par les experts de l'Afssaps consultés par la commission de la transparence quant à son éventuel déremboursement.

2. Une réévaluation inaboutie

Une réévaluation par la commission de la transparence du Mediator comme médicament à SMRI a été engagée en 2006, en vue de son déremboursement.

Pour l'indication diabète, les rapports d'expertise observent une baisse significative du taux d'hémoglobine glyquée par rapport au groupe placebo, comme l'ont rappelé les études réalisées par le laboratoire, mais font état d'interrogations sur la place du benfluorex dans la stratégie thérapeutique, notamment par rapport à la metformine. En revanche, les rapports sont négatifs pour l'indication dans le régime des hypertriglycéridémies. Les effets indésirables ainsi que la parenté avec les dérivés amphétaminiques retirés du

¹ Voir l'audition du 7 juin 2011, ainsi que l'article de M. Aquilino Morelle publié dans la revue *Esprit* : Aquilino Morelle, « Mediator : l'histoire d'une seconde défaite de la pensée publique. A propos du rapport de l'Igas », in *Esprit*, n° 5 (mai 2011), pp. 71-79.

² *Rapport de l'Igas, op. cit.*, p. 111, paragraphes 835 et 840.

³ « Nous avons effectivement publié deux textes, en 1997, d'analyse approfondie de la balance bénéfices-risques concernant le Mediator. Nous avons constaté l'absence de preuve de l'efficacité tangible du médicament. Dans la catégorie des bénéfices, aucun élément probant ne venait ainsi s'inscrire autre qu'un effet placebo. A l'inverse, en matière de risques, le Mediator étant un coupe-faim, il nous est apparu que les effets indésirables liés à ce type de produit ne tarderaient pas à se faire jour, même si, à l'époque, nous n'avons trouvé qu'un faible nombre de données dans le domaine. Nous avons écrit, par conséquent, qu'il n'existait aucune raison de se servir de ce médicament et qu'il y avait lieu de revoir sa présence sur le marché et sa prise en charge par l'assurance maladie. A notre avis, à l'évidence, en 1997, le médicament aurait dû ainsi être retiré du marché. » *Audition du 17 février 2011.*

marché sont par ailleurs rappelés dans une note adressée par les services aux membres de la commission de la transparence¹.

Le 10 mai 2006, la commission de la transparence a décidé de surseoir à statuer concernant l'indication dans le traitement du **diabète**, compte tenu des travaux de réévaluation en cours par l'Afssaps sur cette indication.

Dans leur rapport, les inspecteurs de l'Igas ont souligné que les textes ne prévoient, ni n'interdisent à la commission de la transparence de différer son avis, mais qu'il s'agit d'une procédure exceptionnelle (en l'occurrence, utilisée pour un seul des 127 médicaments pour lesquels l'avis de la commission était sollicité en vue d'un éventuel déremboursement).

Si la **commission d'AMM a retiré en 2007 l'indication relative aux hypertriglycémies**, l'indication relative au diabète a alors été maintenue dans l'attente des résultats de l'étude présentée en 2009. **La commission de la transparence n'a alors pas eu à reprendre l'examen du déremboursement du Mediator.**

A l'occasion des réévaluations conduites après 1999 et 2006, on note un **manque de coordination entre la commission de transparence**, aujourd'hui intégrée à la Haute Autorité de santé, **et l'Afssaps**, qui mènera parallèlement ses propres travaux sur l'évaluation du risque au sein de la CNPV (cf. *infra*) et sur la balance bénéfices-risques lors des renouvellements d'AMM (cf. *supra*).

La distinction entre la balance bénéfices-risques intrinsèque du médicament, telle que l'évalue la commission d'AMM, et la balance bénéfices-risques comparée à d'autres médicaments et thérapies (ce que mesure l'amélioration du service médical rendu, ASMR), dont l'évaluation relève de la commission de la transparence, apparaît donc nécessiter des **clarifications**. De ce point de vue, la notion d'ASMR apparaît plus protectrice des droits des patients, car basée sur une comparaison avec les médicaments existants.

L'absence de réouverture du dossier par la commission de la transparence en 2007, suite aux travaux de la commission d'AMM, montre les **limites effectives des procédures d'échange d'informations** : l'Afssaps est en effet représentée à la commission de la transparence (comme c'était le cas lors des réunions d'avril 2006 examinant le Mediator en vue de son éventuel déremboursement), des réunions communes sont organisées tous les quinze jours et il existe des échanges de fiches d'information.

¹Lors des auditions par votre mission d'information, les laboratoires Servier ont continué à défendre la place qu'ils estiment être celle du Mediator dans la stratégie thérapeutique comme alternative à la metformine pour les patients intolérants à ce médicament. Voir notamment le compte rendu de l'audition de M. Jean-Philippe Seta, directeur opérationnel des laboratoires Servier, le 8 mars 2011.

Ce manque apparent de communication est d'autant plus surprenant que la commission de la transparence, aujourd'hui intégrée à la HAS, a **longtemps siégé à l'Agence du médicament**. Comme l'a précisé M. Etienne Marie, l'un des inspecteurs de l'Igas, lors de son audition par votre mission commune d'information, ce sont souvent les mêmes experts qui ont siégé à la commission d'AMM et à la commission de la transparence ; ils se connaissent très bien et n'ont pas besoin, en principe, de formaliser leurs relations pour échanger les données dont ils disposent¹.

Enfin, l'avis différé de 2006 a montré **l'importance pour la commission de la transparence de se doter de capacités d'expertise autonomes**, sans devoir s'en remettre aux études à venir que doit produire l'entreprise.

Il reste que la commission de la transparence a plutôt fait la preuve de la justesse de son point de vue dans le cas du Mediator. Mais cet avis, pour des raisons inconnues, n'a pas été suivi d'effets.

D. LE REMBOURSEMENT

L'octroi et le maintien d'un taux élevé de remboursement (65 %) n'a cessé de surprendre les membres de la mission commune d'information.

Elle a cherché à comprendre les mécanismes qui ont présidé à la fixation du prix et du taux de remboursement de ce produit.

Sans attendre le déremboursement des médicaments à SMRI, prévu par le décret du 27 octobre 1999 mais qui n'a été engagé qu'à partir de 2003, les gouvernements successifs ont organisé entre 2003 et 2008 des **vagues successives de baisse du prix** de ces médicaments, sur indication du Comité économique du prix des produits de santé (Ceps), d'une part, et de **baisse du taux de remboursement**, d'autre part.

Il s'agissait de démarches négociées avec les laboratoires, qui pouvaient opter pour un déremboursement plutôt qu'une baisse de prix. De même, il avait été créé à titre provisoire un taux de remboursement à 15 %.

Pour le Mediator, les baisses de prix ont atteint au total 20,5 % entre 2000 et 2002, réparties comme suit : 10 % en novembre 2000, 7 % en novembre 2001, et 5 % en novembre 2002.

Les deux premières baisses de prix ont été engagées par voie d'accord conventionnel entre l'entreprise et le Ceps. La troisième baisse a été décidée unilatéralement, par arrêté du 4 octobre 2002, faute d'accord avec l'entreprise qui a engagé un recours, dont elle a été déboutée le 30 mars 2005.

Auditionné par votre mission commune d'information, M. Noël Renaudin, alors président du Ceps, a souligné que le Mediator avait été traité comme les autres spécialités à SMRI, et qu'il n'avait pas eu à connaître par

¹ Audition du 7 juin 2011.

ailleurs de ce médicament en dehors des baisses de prix de la période 2000-2002¹.

1. L'échec des tentatives de baisse du taux de remboursement

A l'automne 2001, le Mediator a fait partie des **médicaments inscrits dans la deuxième vague de baisse du taux de déremboursement** (de 65 % à 35 %). Comme la réglementation lui en laissait la possibilité, l'entreprise a contesté la baisse du taux de remboursement du Mediator, faisant état d'une modification du libellé d'AMM pour l'indication relative au diabète, et de travaux en cours sur l'efficacité du Mediator comme alternative à la metformine, médicament de base dans le traitement du diabète.

La direction de la sécurité sociale a proposé aux ministres successifs de baisser sans attendre le taux de remboursement du Mediator, au regard notamment de son coût pour l'assurance maladie (30 millions d'euros en 2001). Plusieurs notes en ce sens, datées du 24 décembre 2001, du 8 août 2002, du 11 décembre 2002 et du 25 février 2003, sont restées sans suite, selon les inspecteurs de l'Igas.

Auditionné par votre mission commune d'information, M. Jacques de Tournemire, ancien conseiller pour les industries de santé auprès du ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées (2002-2004), a minimisé les enjeux financiers : « *Au regard d'une masse globale de 15 milliards d'euros, la réduction du taux de remboursement du Mediator représentait un enjeu financier mineur : 10 millions par an pour un chiffre d'affaires de 30 millions par an* »², en ajoutant que le Mediator avait alors vocation à être déremboursé prochainement comme médicament à SMRI.

Toujours lors de cette audition, M. Jacques de Tournemire a estimé que le rapport de l'Igas sous-estimait les difficultés administratives d'une procédure de déremboursement, en rappelant la procédure engagée par plusieurs laboratoires : « *Le 18 décembre 2002, le Conseil d'Etat, saisi par certains laboratoires, déclara que les avis de la commission de la transparence, parce qu'ils étaient insuffisamment motivés, ne pouvaient pas servir de base à une décision administrative de déremboursement, décision qu'il confirma officiellement le 20 juin 2003. Entre ces deux dates, l'ensemble des décisions de déremboursement prises sur ces bases étaient donc fragilisées. D'où la décision du ministre de demander à la commission de la transparence de réécrire les avis sur les six cents médicaments à SMR modéré ou faible ; dont le taux de remboursement fut réduit en avril 2003 pour une économie de 400 millions* »³.

¹ Audition du 15 février 2011.

² Audition du 3 mars 2011.

³ Ibid.

La difficulté d'une procédure de déremboursement a aussi été soulignée, lors des auditions de votre mission commune d'information, par M. Jean-François Mattéi, ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées (2002-2004), dont M. Jacques de Tournemire était le conseiller¹.

L'impact sur la prescription et la consommation de médicaments d'une baisse du taux de remboursement - et non d'un déremboursement - fait l'objet d'appréciations diverses : faible pour certains, comme les inspecteurs de l'Igas et M. Jacques de Tournemire, cet effet est au contraire jugé important par d'autres, comme M. Daniel Bideau, administrateur de UFC-Que choisir².

Le déremboursement des médicaments à SMRI s'est effectué en trois vagues. La première vague de déremboursement visait d'abord les médicaments qui n'avaient pas leur place dans la stratégie thérapeutique.

Lorsque s'est engagé le **déremboursement** des médicaments à SMRI, entre 2003 et 2006, **le Mediator faisait partie de la troisième vague de médicaments.**

Ancien conseiller chargé des industries de santé au cabinet du ministre, M. Jacques de Tournemire affirme s'être interrogé sur l'absence du Mediator parmi les médicaments faisant partie de la première vague de déremboursement, alors qu'il avait été donné une consigne aux services d'établir la liste de médicaments la plus exhaustive possible³.

Lors de son audition par votre mission commune d'information, M. Jean-François Mattei, ancien ministre de la santé, a toutefois souligné les risques de contentieux qui avaient incité le Gouvernement à agir prudemment dans la mise en œuvre des procédures de déremboursement :

« Ensuite, les trois vagues répondaient à un ordre logique : les produits les plus contestables, puis les produits disponibles en automédication, enfin les produits dépourvus de remplaçants. Ces critères étaient parfaitement objectifs, a reconnu l'Igas dans son rapport. Afin de prévenir une annulation en Conseil d'Etat pour motivation insuffisante de la commission de la transparence - revers qu'avait essuyé mon prédécesseur en décembre 2002, dont j'ai dû assumer les conséquences -, je demandai une nouvelle évaluation approfondie par la commission de la transparence de tous les médicaments. Les firmes pharmaceutiques eurent la possibilité de faire valoir leurs observations. Je tentai de rattraper l'annulation du Conseil d'Etat par une validation législative ; le Conseil constitutionnel censura la disposition, au motif qu'elle constituait un cavalier législatif, en juillet 2003 »⁴.

¹ Audition du 8 février 2011.

² Audition du 5 avril 2011.

³ Audition du 3 mars 2011.

⁴ Audition du 8 février 2011.

Responsable du remboursement ou du déremboursement des médicaments, le Gouvernement a été amené à se prononcer en juillet 2006 sur les médicaments à SMRI dont fait partie le Mediator. Sur la base des travaux précités de la commission de la transparence rendus le 10 mai 2006, le Gouvernement a alors estimé ne pas être en mesure de se prononcer en ce qui concerne le Mediator. Juridiquement, il ne disposait pas d'un avis motivé de la commission de la transparence. Techniquement, le déremboursement d'une seule des deux indications (concernant les hypertriglycémies) apparaissait complexe à gérer, tant par les médecins que par les caisses d'assurance maladie, mais possible.

Au regard des éléments figurant au dossier de pharmacovigilance, les inspecteurs de l'Igas estiment que l'Afssaps aurait pu être saisie d'une demande de suspension du médicament, à défaut de son déremboursement.

Toujours lors de son audition par votre mission commune d'information, M. Jacques de Tournemire a toutefois estimé, qu'il n'était juridiquement pas possible de retirer l'AMM des produits à SMRI comme alternative au déremboursement¹.

2. Un coût élevé pour la collectivité

La mission commune d'information souligne l'importance du volet de remboursement, qui n'est pas sans lien avec **le niveau des prescriptions** constatées.

Si l'on excepte le taux de remboursement de 100 % pour les médicaments coûteux et sans alternative thérapeutique, **le Mediator a ainsi toujours été remboursé par l'assurance maladie obligatoire au taux maximum**, soit 70 % (taux ramené à 65 % en 1993), **malgré un SMRI**. Les assurances complémentaires sont intervenues pour compléter le remboursement du médicament, ce qui aurait d'ailleurs également été le cas s'il avait été procédé au remboursement à un taux réduit (taux de 40 %, ramené à 35 % en 1993).

Dans la procédure engagée par les caisses d'assurance maladie obligatoire et complémentaire à l'encontre du laboratoire pour le maintien d'un médicament à SMRI, **sur la période 1999-2009**, les dépenses engagées au titre de l'assurance maladie ont atteint 324,89 millions d'euros et les remboursements par les mutuelles et les assurances complémentaires s'élèvent à 98,71 millions d'euros, soit **423,6 millions d'euros pour les remboursements du Mediator par les caisses d'assurance maladie obligatoire et complémentaire**.

Ces chiffres n'incluent pas le coût du traitement des effets secondaires.

¹ Audition du 3 mars 2011.

E. LA PRESCRIPTION

L'enquête sur le Mediator a donné un éclairage particulier à une pratique, connue et légale mais qui mérite qu'on y prête attention, celle de la **prescription hors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché**. Le principe de liberté de prescription étant inscrit dans les textes législatifs, le praticien a la possibilité de prescrire un produit en dehors des indications thérapeutiques autorisées par les instances sanitaires.

Les auditions auxquelles a procédé votre mission commune d'information ont confirmé cette pratique qui a conduit à utiliser le Mediator en dehors de ses deux indications, adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies et adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale, et à en détourner l'usage au profit d'une action anorexigène induite par les propriétés pharmaco-chimiques présumées du benfluorex.

Le mésusage thérapeutique se définit comme l'utilisation d'un médicament non conforme aux recommandations des caractéristiques du produit, tandis que la prescription hors AMM s'entend comme une décision volontaire du praticien d'utiliser un produit en dehors de ces indications thérapeutiques officielles pour la recherche d'un effet bénéfique chez le patient. Dans ce cas, le praticien doit s'appuyer sur des données de la littérature scientifique.

1. Des alertes réitérées relatives à un mésusage important

Au cours des trente-trois ans de sa commercialisation, les alertes sur le mésusage du Mediator et ses conséquences en termes de santé publique se sont répétées sans donner le sentiment qu'elles ont effectivement été prises en compte par les autorités sanitaires.

Le Mediator a fait l'objet d'**une mise en garde dès la demande de commercialisation**.

Dès 1974, le compte rendu manuscrit de la réunion de présentation des travaux du rapporteur sur le Mediator, qui a été transmis à votre mission commune d'information par l'Afssaps, transcrivant plusieurs remarques formulées lors de cette réunion, soulevait dans sa conclusion, en forme d'avertissement, l'éventualité d'un usage détourné de la spécialité pharmaceutique : *« Enfin, il conviendra de prêter attention aux indications thérapeutiques, en particulier ne pas considérer le Mediator comme une thérapeutique contre l'obésité, sauf si hospitalisation et contrôles biologiques indispensables. »*

Par la suite, **des signalements** ont été **transmis aux autorités de santé dès la fin des années 1990**. Or face aux inquiétudes renouvelées des professionnels de santé et des centres régionaux de pharmacovigilance, il a été procédé à un classement sans suite de ces signalements.

Les comptes rendus de plusieurs comités techniques de pharmacovigilance entre 1998 et 2004, annexés au rapport de l'Igas¹, confirment que des professionnels de santé, médecins, pharmaciens, avaient alerté les autorités sanitaires de l'existence d'un mésusage comme anorexigène du Mediator, dont l'ampleur était, le plus souvent, jugée préoccupante. Concomitamment à ces alertes, la parenté chimique du benfluorex avec les amphétamines était évoquée dès cette époque.

Force est de reconnaître que ces alertes n'étaient abordées qu'en fin d'ordre du jour lors du tour de table des cas marquants, sorte d'énumération des divers cas de pharmacovigilance transmis au comité technique le plus souvent par les CRPV.

Or les responsables de l'Agence du médicament puis de l'Afssaps ne prêtaient guère une attention particulière aux signalements sur un mésusage du Mediator adressés par les CRPV. Le directeur général de l'Agence du médicament de 1997 à 1999 a ainsi indiqué à la mission commune d'information que « *que le Mediator était l'objet, comme de nombreux autres médicaments, de prescriptions hors AMM et de surprescriptions que nous traitons de manière globale et non médicament par médicament. D'ailleurs, dans le cadre du Mediator, je ne pense pas que l'Agence aurait eu le pouvoir de réduire les prescriptions. Le médecin qui prescrit hors AMM sait ce qu'il fait* »².

Par la suite, l'étude des modalités de remboursement du Mediator **conduit l'assurance maladie à s'interroger sur ses conditions de prescription.**

Alors que la question du mésusage du Mediator est déjà envisagée dans l'enquête officieuse lancée en 1995 en raison de la crainte du report de prescription et par la mise sous surveillance du niveau des ventes à partir de 1997, la lettre des trois médecins-conseils de la Cnam³ adressée le 11 septembre 1998 au directeur général de l'Agence du médicament constitue une alerte que la mission commune d'information estime **majeure** sur l'identification d'une « surprescription » inquiétante hors du cadre de l'AMM dès la fin des années 1990.

Il faut rappeler que les caisses d'assurance maladie procèdent régulièrement à des évaluations sur des produits et spécialités pharmaceutiques dont elles estiment qu'ils sont susceptibles d'être prescrits hors de l'AMM, notamment à des fins de dopage ou à titre toxicomaniaque⁴.

¹ Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 10 septembre 1998, CTPV du 13 février 2001, CTPV du 15 mai 2001 et CTPV du 7 décembre 2004.

² Audition du 22 mars 2011.

³ Annexe 3-49 du rapport de l'Igas.

⁴ Cf Audition de M. Hubert Allemand, médecin conseil national de la Cnam, du 1^{er} février 2011.

Les études menées au sein de l'assurance maladie dans les années 1998 avaient ainsi pour objectif de « *mesurer le respect des conditions de remboursement et non d'évaluer le rapport bénéfices-risques* », comme l'a mentionné le directeur général de la Cnam, M. Frédéric Van Roekeghem¹.

Un des trois médecins-conseils, M. Hubert Allemand, auditionné par la mission commune d'information a ainsi indiqué que ces études estimaient alors que, dans environ **un tiers** des prescriptions, le Mediator était utilisé comme coupe-faim. Il a également précisé : « *Nous avons écrit et alerté les pouvoirs publics parce que le Mediator offrait un bénéfice faible, étant prescrit pour un autre usage que ses indications.* »² Les termes du courrier évoquaient l'éventualité d'un détournement d'usage d'un produit indiqué dans la stratégie thérapeutique de la maladie diabétique et dans celle des hyperlipidémies, en remplacement de médicaments strictement encadrés depuis 1995 en raison de leur classement dans le groupe des amphétamines.

La mission commune d'information s'est interrogée sur **les limites de la mise sous surveillance**, comme réponse de l'agence sanitaire en charge des produits médicamenteux.

La mise sous enquête de pharmacovigilance du Mediator, d'abord officieuse, puis officielle à partir de 1998, apparaît comme la réponse constante adressée par les différents responsables de l'Agence du médicament puis de l'Afssaps aux alertes sur un mésusage de ce produit, avec les limites que nous examinerons.

L'Agence du médicament a considéré que l'évolution des consommations et des prescriptions au cours des années 1995-1998 ne permettait pas réellement de mettre en évidence un détournement d'usage du Mediator, malgré les inquiétudes des caisses d'assurance maladie.

L'enquête de l'Union régionale des caisses d'assurance maladie (Urcam) de Bourgogne est révélatrice de cette inertie, car bien que relayée par une dépêche de l'AFP et signalée au directeur général de l'Agence du médicament par un membre du cabinet du secrétaire d'Etat à la santé, elle n'a néanmoins pas donné lieu à des investigations plus approfondies. Le directeur général de la Cnam a pourtant rappelé lors de son audition que « *les suspicions avaient été portées à la connaissance des pouvoirs publics, y compris le directeur général de la santé de l'époque* »³.

Lors de son audition par la mission commune d'information, M. Jean-René Brunetière, ancien directeur général de l'Agence du médicament de 1997 à 1999, a défendu cette position en indiquant avoir eu « *le sentiment que l'Agence avait déjà mis en place les éléments de réponse à ce que soulevaient ces médecins, grâce à l'enquête de pharmacovigilance, la surveillance des chiffres de vente, l'observatoire de la prescription, etc. Cette lettre, à l'époque où elle est écrite, ne constituait pas une alerte à proprement parler. Elle*

¹ Audition du 8 mars 2011.

² Audition du 1^{er} février 2011.

soulevait des problèmes que nous connaissions déjà à l'époque et dont nous avions le sentiment - à tort ou à raison - qu'ils étaient placés sous surveillance active. J'en apporte pour preuve les nombreuses réunions du comité technique de pharmacovigilance qui traitaient du cas du Mediator. Il n'a malheureusement pas fait remonter les informations à la commission nationale de pharmacovigilance, à la commission d'AMM et au directeur général »¹.

Il apparaît également que, pour les responsables de l'Agence du médicament puis de l'Afssaps, les critères définis pour suivre l'évolution des prescriptions de Mediator étaient de nature à prévenir tout mésusage de ce produit, comme l'a indiqué lors de son audition par la mission commune d'information M. Jean-Michel Alexandre, directeur de l'évaluation des médicaments de 1993 à 2000, considérant qu'« *il pouvait exister un report sur les spécialités pharmaceutiques mais nous pouvions contrôler ou suivre les prescriptions et les délivrances. La même chose a d'ailleurs été faite en 2006 pour les hormones thyroïdiennes. Elles avaient été interdites des préparations magistrales alors qu'elles étaient maintenues en spécialités pharmaceutiques afin d'éviter le report ou l'utilisation incontrôlée en préparations magistrales* »².

Mme Anne Castot, ancien chef du service de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur les médicaments à l'Afssaps, a également maintenu les termes de la lettre en date du 12 mars 1997 qu'elle avait adressée en réponse à un courrier du service médical de l'assurance maladie de Saint-Etienne signalant qu'« *une enquête était en cours* »³.

2. « Dans le secret des cabinets »⁴ médicaux

L'importance de la prescription hors AMM a fait l'objet, au cours des auditions de la mission commune d'information, d'affirmations contradictoires : « *modeste* » pour les représentants des laboratoires Servier mais « *considérable* » pour les représentants de la Caisse nationale d'assurance maladie. Force est de reconnaître, sur ce sujet, les **lacunes des données statistiques.**

« *L'exemple du Mediator montre bien que personne n'est capable de dire très précisément le pourcentage du produit prescrit hors AMM* », comme l'a affirmé M. Etienne Caniard, président de la Mutualité française à la mission commune d'information⁵.

¹ Audition du 22 mars 2011.

² Audition du 26 avril 2011.

³ Annexe 3-46 du rapport de l'Igas p. 1699 et audition du 1^{er} février 2011.

⁴ Suivant l'expression utilisée par M. Jean-René Brunetière, ancien directeur général de l'Agence du médicament, lors de son audition du 22 mars 2011.

⁵ Audition du 5 avril 2011.

Par ailleurs, cette situation n'est-elle pas révélatrice du huis clos des cabinets médicaux, en l'application du principe de liberté de prescription ? La pratique de prescription hors AMM a conduit au mésusage d'un produit qui s'est révélé dangereux. Une population de patients plus large que celle visée par l'AMM a ainsi été exposée à ses effets indésirables. Mais les prescripteurs savaient-ils qu'ils prescrivaient un médicament anorexigène et connaissaient-ils ses effets indésirables ?

Enfin, il est d'autant plus difficile de notifier les effets indésirables d'un produit lorsqu'il est prescrit en dehors de ses indications thérapeutiques. Cela soulève l'importante question de la qualité et de l'exhaustivité de l'information donnée aux prescripteurs.

a) Des estimations de plus en plus alarmantes

Les chiffres sur le taux de mésusage du Mediator fournis à la mission commune d'information émanant de sources différentes se sont d'abord situés autour d'une estimation de l'ordre de 20 % à 30 %. L'évaluation de l'utilisation comme anorexigène à ce niveau a été envisagée dès la fin des années 1990¹. Il semble toutefois que ce taux ait eu tendance à progresser dans les années 2000.

Pour sa part, le rapport de l'Igas, en janvier 2010, a estimé le taux de mésusage de ce médicament à 20 %, et considéré que le déplacement de la prescription tenait compte de son efficacité réelle comme anorexigène.

Mais M. Aquilino Morelle, lors de l'audition des rapporteurs de l'Igas par votre mission commune d'information, a cependant qualifié les prescriptions hors AMM d'excessives, affirmant, sans être en mesure de citer sa source, que le taux de prescription hors AMM du Mediator aurait été **d'environ 80 %** : « *A la fin des années 1990, 80 % des prescriptions correspondaient à un « mésusage », c'est-à-dire à une prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) »*².

Selon l'Urcam de Bourgogne, les délivrances hors AMM auraient en effet atteint jusqu'à 70 % après le retrait des indications dans le traitement des hypertriglycéridémies, le retrait de l'AMM pour une des indications en 2007 n'ayant eu aucune incidence sur le nombre de prescriptions.

En tout état de cause, la répartition des ventes de boîtes de Mediator atteste d'une progression régulière depuis 1992 et d'une croissance notable à partir de l'année 1999, passant d'un peu moins de 6 millions de boîtes vendues en 1998 à près de 6,5 millions de boîtes en 1999 et à 8 millions en 2002.

¹ Cf. audition de M. Jean-René Brunetière du 22 mars 2011.

² Audition du 6 juin 2011.

b) Le profil du patient sous Mediator

Même s'il s'avère difficile de quantifier le nombre de prescriptions hors du cadre de l'AMM par les professionnels de santé, il semble, d'après les données de la Cnam, que cette spécialité a été très largement délivrée à une population de patientes en surpoids.

Selon les données de remboursement 2008 fournies par l'assurance-maladie, 72 % des consommateurs de Mediator étaient des patients de sexe féminin, essentiellement âgés de quarante à soixante-neuf ans. Par ailleurs, la très grande majorité des femmes - 82 % - ayant pris du Mediator en 2008 se l'est vu prescrire hors du cadre de l'AMM, contre 67 % des hommes. Surtout, chez les femmes de moins de cinquante ans, 90 % des consommatrices de Mediator n'étaient pas diabétiques.

Ces chiffres confirment une tendance qui avait été notée lors de l'étude réalisée en avril 1997 par l'Urcam de Bourgogne sur le respect des indications thérapeutiques du Mediator, qui relevait que « *sur les 197 prescriptions ne respectant pas l'indication thérapeutique du Mediator, on retrouve 98 prescriptions associées à des traitements à visée amaigrissante. Ces prescriptions sont essentiellement destinées à des patients de sexe féminin : 86 %* »¹.

Lors de son audition, le docteur Georges Chiche, cardiologue à Marseille, a également signalé que le Mediator a pu être prescrit en prévention de l'apparition d'un diabète chez certains patients en surcharge pondérale.

La mission commune d'information souligne que ces données sont absolument contestées par les laboratoires Servier.

Au cours notamment des trois auditions de ses dirigeants par la mission commune d'information, il a été répété que « *les prescriptions dans ses indications hors AMM (médicament anti-obésité) étaient modestes* »².

Selon les données fournies par un organisme indépendant, le Thalès, citées par les laboratoires Servier et présentées par ces derniers à la CNPV du 27 mars 2007, il a été indiqué qu'en 2004-2005, la part des prescriptions de Mediator pour des patients obèses était de 11,5 % et de 10,7 % en 2005-2006, montrant ainsi que ces taux restaient stables sur une plus longue période. Les laboratoires Servier ont considéré que ces taux se situaient dans la moyenne des prescriptions hors AMM pour l'ensemble des médicaments.

Une critique de ces données formulée par M. Hubert Allemand repose sur une analyse des données collectées par l'assurance maladie en comparaison des éléments de santé publique qui conduirait à penser, en appliquant les assertions des laboratoires Servier, que nombre de diabétiques ne recevaient que pour seul traitement du Mediator et suivaient un régime.

¹ Etude sur le contrôle du respect de l'indication thérapeutique, réalisée par l'URCAM Bourgogne - Mars 1998.

² Cf. audition de M. Jean-Philippe Seta, président opérationnel des laboratoires Servier, du 7 mars 2011.

« Plus de 400 000 personnes ont pris du Mediator en 2006. Nous comptons autour de 60 000 diabétiques qui ont pris du Mediator cette même année. Doivent être ajoutés les diabétiques non traités par des hypoglycémiantes oraux ou par de l'insuline. Pour parvenir à ces chiffres, ceci signifierait que de nombreux diabétiques n'étaient traités que par un régime et du Mediator. »¹

Dans la note détaillée que les dirigeants des laboratoires Servier ont fait parvenir à votre mission commune d'information, ils ont tenu à rappeler en conclusion que *« la commercialisation du Mediator s'est toujours faite dans le cadre des indications validées par les autorités de santé »*. Souhaitant se positionner sur le plan des responsabilités qui pourraient leur être reprochées, ils écartent toute information qui aurait pu être délivré sur un détournement d'usage de ce produit : *« Mediator était un médicament utile dans le traitement du diabète et les laboratoires Servier ont été attentifs à ce que son usage ne soit pas dévié dans les indications qui n'étaient pas les siennes, notamment l'obésité et les surcharges pondérales isolées. »* Toute action conduisant à délivrer des informations hors du cadre des indications thérapeutiques telles qu'elles figurent dans le RCP du médicament est tout particulièrement réfutée.

Les laboratoires Servier n'en étaient pas moins conscients **d'un risque de mésusage**, qu'ils indiquent avoir cherché à réduire, en prenant des mesures auprès des médecins prescripteurs et de leurs visiteurs médicaux pour s'assurer que les recommandations de prescription du produit étaient bien suivies. De fait, les laboratoires pharmaceutiques ne peuvent promouvoir leurs produits que dans le cadre de l'AMM.

F. LE SUIVI DE PHARMACOVIGILANCE

Le signal de risque, mesuré par la pharmacovigilance, a été conduit à deux niveaux - national puis européen - avant une multiplication des cas dans les années 2000.

1. Du suivi officieux à l'enquête officielle

Au regard des effets indésirables constatés pour l'Isoméride et le Pondéral, qui devaient entraîner leur retrait du marché en septembre 1997, le 18 mai 1995, il a été confié au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Besançon une **enquête officieuse**² sur la dangerosité potentielle du benfluorex et son risque d'utilisation comme anorexigène. Cette **enquête** est

¹ Audition du 1^{er} février 2011.

² Il s'agit du terme utilisé par le CRPV de Besançon. En effet, il est d'usage que les enquêtes de pharmacovigilance soient conduites d'abord à un stade officieux, avant le lancement d'une enquête officielle si les premiers résultats observés le justifient.

devenue officielle le 30 avril 1998, cette décision ayant été notifiée au laboratoire le 11 mai 1998.

Le 11 juillet 1995, dix notifications spontanées de HTAP concernaient le benfluorex, toujours associé à d'autres médicaments anorexigènes comme l'Isoméride et le Pondéral.

Un rapport du CRPV de Besançon, présenté à la CNPV du 10 mai 1994, consacré aux HTAP sous Isoméride, faisait toutefois apparaître dès cette date quatre cas de HTAP sous Mediator. A ce sujet, M. Bernard Bégaud a déclaré devant votre mission commune d'information : *« J'ai (...) appelé la secrétaire de la commission de pharmacovigilance de Bordeaux pour vérifier. Effectivement, on y constate quatre observations, d'ailleurs manuscrites, où le Mediator est mentionné. En 1995, ces quatre observations apparaissent encore, mais la mention du Mediator n'apparaît plus que dans un cas, non pas dans ceux d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) mais dans la liste des décès. Je ne m'explique pas pourquoi, d'une année sur l'autre, le Mediator apparaît ou disparaît. »*¹

Le benfluorex a été abordé lors de dix-sept réunions du CTPV entre septembre 1995 et novembre 2005.

Le 10 septembre 1998, des données du CRPV de Besançon présentées au CTPV sur le métabolisme du benfluorex ont souligné qu'on trouvait les mêmes concentrations sanguines de norfenfluramine pour des doses équivalentes de fenfluramine et de benfluorex, mais que les concentrations urinaires étaient très inférieures pour le benfluorex - sans que les experts du CRPV de Besançon ne puissent l'expliquer. Ce premier rapport n'évoquait, parmi les effets indésirables, que ceux déjà connus, en insistant tout particulièrement sur les troubles digestifs.

En février 1999, un premier cas de valvulopathie aortique a été notifié au CRPV de Marseille par un cardiologue, M. Georges Chiche. Ce cas a été examiné par le CTPV le 23 février 1999. Selon l'Igas, l'unité de pharmacovigilance de l'Afssaps a alors attiré l'attention du directeur de l'évaluation de l'agence, dans une note à laquelle l'Igas n'a pas retrouvé de réponse. Sur ce cas, M. Jean-Philippe Seta, président opérationnel des laboratoires Servier, a déclaré devant votre mission commune d'information qu'il ne figurait pas dans la base de données du laboratoire compte tenu des antécédents du patient². Mme Irène Frachon s'est inscrite en faux, ayant déclaré devant votre mission commune d'information : *« La valve n'étant pas mitrale mais aortique, ce ne pouvait être lié à un infarctus. »*³ M. Jean-

¹ Audition du 14 avril 2011.

² « Le cas marseillais de 1999 portait sur une personne qui avait fait un infarctus massif à l'âge de trente-cinq ans. La cause principale de la valvulopathie n'est aujourd'hui plus le rhumatisme articulaire aigu mais la maladie coronarienne. La cause principale des insuffisances mitrales sévères est l'infarctus antérieur étendu. Le cas marseillais n'avait pas été considéré, y compris par la pharmacovigilance française, comme attribuable au médicament. Nous ne l'avons pas dans nos bases de données » (audition du 8 mars 2011).

³ Audition du 28 avril 2011.

Philippe Seta a alors adressé un courrier au président et au rapporteur de votre mission commune d'information, précisant : « *S'il est vrai que l'insuffisance aortique ne peut être la conséquence de l'infarctus, l'absence de documentation échocardiographique de l'anatomie valvulaire et sous-valvulaire mettant en évidence les lésions (...) ne permettait pas de se prononcer sur l'existence d'une causalité (...). En outre, mes déclarations ne faisaient référence qu'à la présence de l'antécédent d'infarctus et d'insuffisance mitrale.* »¹

Lors de son audition par votre mission commune d'information², M. Georges Chiche a souligné qu'il n'avait pas été observé de régurgitation aortique après l'infarctus de ce patient en 1992 en produisant des échocardiographies à l'appui de son assertion, alors que le cas de 1999 correspondait à une valvulopathie aortique ainsi renseignée dans le signalement de pharmacovigilance - le CRPV ayant corrigé de manière manuscrite la description initiale d'une valvulopathie aortique. Il s'est interrogé sur les conditions dans lesquelles un représentant des laboratoires Servier, puis un professeur de médecine dont il avait été l'élève, avaient été informés de sa notification. N'ayant pas reçu d'accusé de réception de son signalement par la CNPV, il a souligné que cette situation l'avait découragé de procéder à d'autres signalements.

Le 17 juin 1999, un cas de HTAP sous Mediator seul - c'est-à-dire sans utilisation de Pondéral ou d'Isoméride - est rapporté à l'hôpital Antoine Béchère en juin 1999. Une nouvelle note interne à l'Afssaps, à laquelle l'Igas n'a pas retrouvé de réponse, demande s'il faut accélérer l'évaluation du dossier du benfluorex.

Le 7 juillet 1999, les cas d'hypertension artérielle pulmonaire associés au Mediator ont été examinés en points divers lors de la réunion de la commission nationale de pharmacovigilance (CNPV).

Alors que la pharmacovigilance française commence à examiner les premiers cas de HTAP et de valvulopathie, des travaux scientifiques sont publiés à partir de 1999 sur les risques de valvulopathie pour les patients traités avec des anorexigènes.

Le dossier apparaît alors suivi principalement au niveau européen.

2. Un épisode européen peu concluant au plan français

La mission commune d'information a une lecture quelque peu différente de celle des inspecteurs de l'Igas en ce qui concerne les travaux de pharmacovigilance engagés sur le Mediator au niveau européen par le *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP).

¹ Extraits d'un courrier en date du 9 mai 2011.

² Audition du 7 juin 2011.

a) *La pharmacovigilance européenne s'empare du dossier*

Plutôt qu'un « *enlèvement européen* », cette enquête a plutôt permis de déclencher une **prise de conscience**, mais dont toutes les conséquences n'ont pas été tirées, spécialement en France qui concentrait plus de 80 % de la consommation de benfluorex et était donc le principal Etat concerné.

Dans ce contexte, il ne sera pas engagé de procédure d'arbitrage sur des problèmes de santé publique d'intérêt communautaire, comme l'a à nouveau expliqué Mme Anne Castot, représentante de la France au CHMP, devant votre mission commune d'information :

« En cas de procédure d'arbitrage », un ou plusieurs Etats membres soumettent des questions. Les recommandations du comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) sont transmises à la Commission de Bruxelles, qui les avalise ou s'abstient de le faire.

« Les difficultés apparaissent lorsque la procédure n'est pas contraignante, quand le produit n'est pas sur tous les marchés, comme l'a montré l'exemple du Ketum. »¹

Après des rapports italiens documentés sur la toxicité de la norfenfluramine et l'analogie structurale avec la fenfluramine initiés par M. Garattini, représentant italien au CHMP, le benfluorex a fait l'objet d'un suivi par le groupe européen de pharmacovigilance à partir de septembre 1998. Ces travaux ont donc été conduits parallèlement à ceux du CRPV de Besançon. La France et l'Italie (ensuite rejointes par l'Espagne) ont été corapporteurs au CHMP.

Un premier rapport, le 6 mai 1999, conclut à l'absence de certitude de neurotoxicité et de cardiotoxicité chez l'homme, mais préconise des études complémentaires à titre de précaution pour évaluer précisément ces risques.

Le rapport d'évaluation révisé présenté à l'Agence européenne du médicament le 12 octobre 1999 développe l'exposition potentielle à un niveau toxique de norfenfluramine, une moindre efficacité que la metformine dans le diabète de type 2 et la nécessité de compléter le RCP sur les effets indésirables. Une étude est demandée aux laboratoires, anticipant selon l'Igas la future étude *Regulate*. Après des négociations avec les laboratoires, le protocole d'étude clinique comparative est finalisé le 30 novembre 2000.

Présenté à l'Afssaps le 1^{er} février 2001 par les laboratoires Servier - à l'issue de discussions engagées dès 1999 - le protocole d'étude comparative sur douze mois incluait une étude cinétique des principaux métabolites et des échocardiographies. D'une durée prévisionnelle d'un an, cette étude apparaît n'avoir pas été réalisée jusqu'à la présentation de l'étude *Regulate* en 2009.

¹ *Audition du 1^{er} février 2011.*

Ce délai de quelque dix années a été justifié par le fait que, selon M. Jean-Hugues Trouvin, ancien directeur de l'évaluation à l'Afssaps, **il ne s'agissait pas pour lui d'un dossier prioritaire** au regard des effets indésirables relevés. Par ailleurs, le directeur de l'évaluation avait alors décidé d'en déléguer le suivi à l'unité de pharmacovigilance de l'Afssaps. Enfin, il a invoqué le manque de moyens juridiques à la disposition de l'agence à cette date pour obtenir la production des études.

Lors de leur déplacement en Italie, les membres de votre mission commune d'information ont rencontré le 18 avril 2011 MM. Giuseppe Pimpinella et Renato Bertini Malgarini, qui ont été les experts italiens sur le dossier de suivi du benfluorex au sein du CHMP.

M. Giuseppe Pimpinella a précisé à votre mission commune d'information que **le directeur du CRPV de Besançon lui avait indiqué en 1998 que le benfluorex avait déjà été réévalué, et que son rapport bénéfices-risques était favorable**. Lors des travaux conduits par le CHMP, la France faisait partie des pays qui estimaient moins élevé le signal de pharmacovigilance¹ : la demande par le CHMP d'études complémentaires et de modification du RCP correspondait à une position de consensus entre les experts. Les experts italiens souhaitaient aller également plus loin en retirant la mention de l'obésité dans le RCP, mais ils n'avaient pas non plus été suivis sur ce point.

Par ailleurs, M. Giuseppe Pimpinella a précisé que le cas de valvulopathie de Marseille, alors isolé, n'avait pas été retenu pour l'étude des effets indésirables qui avait ainsi privilégié le risque de HTAP. Par ailleurs, l'efficacité du benfluorex pour le traitement des hypertriglycéridémies n'était pas démontrée.

Concernant le protocole d'étude, M. Renato Bertini Malgarini a indiqué que le laboratoire initialement ne souhaitait pas réaliser d'échocardiographies et proposait d'effectuer des auscultations cardiaques. Si le désaccord avait persisté, il avait l'intention, avec son collègue Giuseppe Pimpinella, de demander la suspension du médicament.

Lorsque l'un et l'autre ont été appelés à d'autres fonctions au cours de l'année 2001, le protocole d'étude avait été présenté par le laboratoire, et ils pensaient que leurs collègues français et italiens poursuivraient ces travaux d'évaluation.

¹ Auditionnée par votre mission d'information le 1^{er} février 2011, Mme Anne Castot, ancien chef du service de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur les médicaments à l'Afssaps, accrédiète cette idée que, au moins jusqu'au lancement de l'enquête officielle de pharmacovigilance confiée au CRPV de Besançon en 1998, le signal de risque était faible : « Jusqu'à la mi-1998, le comité technique estimait que les arguments manquaient pour suspendre la vente d'un produit sur la seule base d'une parenté chimique et parce que l'OMS reconnaissait un effet anorexigène ».

b) Le non-renouvellement des demandes d'AMM en Espagne et en Italie

En 2003-2004, l'entreprise n'a pas demandé le renouvellement de l'AMM en Espagne et en Italie. Devant votre mission commune d'information, les représentants du laboratoire ont souligné qu'il s'agissait d'une initiative prise pour des raisons commerciales, et non d'un retrait par les agences du médicament espagnole et italienne.

Cependant, l'Espagne et l'Italie ont retiré plus tardivement le benfluorex des préparations magistrales.

Le 3 octobre 2003, l'agence du médicament espagnole avait informé l'agence européenne d'un cas de valvulopathie sous Mediator. Ce cas a fait l'objet d'une publication dans la revue espagnole de cardiologie¹. Sur son site Internet, l'agence du médicament espagnole indique le retrait du benfluorex « *en raison de sa possible implication dans les valvulopathies cardiaques* » (cf. encadré ci-dessous sur la pharmacovigilance espagnole).

La pharmacovigilance en Espagne

Lors de son déplacement en Espagne, la délégation de la mission a notamment pu rencontrer Mme Belèn Crespo, directrice de l'Agence espagnole des médicaments et des produits sanitaires (AEMPS) ainsi que Mme Dolores Montero, responsable de la pharmacovigilance.

Le système de pharmacovigilance a enregistré en 2010 environ 15 000 signalements émanant des professionnels de santé, de l'industrie et des communautés autonomes.

Le régime juridique applicable à la pharmacovigilance espagnole est défini par la loi 29/2006 du 29 juillet 2006 sur les garanties et l'usage rationnel des médicaments et le décret royal 1344/2007 sur la pharmacovigilance des médicaments destinés à l'usage humain.

Le comité technique du système espagnol de pharmacovigilance des médicaments, équivalent de notre commission nationale de pharmacovigilance, unifie les critères de fonctionnement du programme de notification spontanée, évalue les alertes et discute des aspects méthodologiques et pratiques des études à réaliser.

Comme en France, il est intégré à l'Agence du médicament. En revanche, ses membres sont complètement dénués de conflits d'intérêts. En outre, la délégation a noté avec intérêt les pouvoirs de ce comité, qui émet un avis obligatoire sur la suspension d'un médicament ou sur son retrait du marché, qui est ensuite validé par le directeur de l'Agence.

¹ J. R. Ribera et al., « Valvular heart disease associated with benfluorex », in Revista Espanola de Cardiologia, février 2003.

Ce comité technique a ainsi un pouvoir équivalent au comité d'autorisation de mise sur le marché. La conception espagnole est qu'il existe deux « temps » d'évaluation de la balance bénéfices-risques : avant la mise sur le marché, période pour laquelle l'équivalent de la commission d'AMM de l'Afssaps est pleinement compétent, et après la mise sur le marché, pour laquelle l'équivalent de la commission nationale de pharmacovigilance est à son tour pleinement compétent.

Mme Anne Castot, ancien chef du service de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur les médicaments à l'Afssaps, a précisé que le laboratoire n'avait pas informé l'agence française de l'absence de renouvellement de la demande d'AMM en Espagne et en Italie¹.

L'absence de demande de renouvellement d'AMM a ainsi soulevé des interrogations : M. Jean-Hugues Trouvin, ancien directeur de l'évaluation de l'Afssaps, a déclaré devant votre mission commune d'information qu'il s'agissait « *peut-être de ne pas éveiller plus avant l'attention des systèmes de santé sur ce produit* »².

Devant votre mission commune d'information, M. Eric Abadie, conseiller scientifique auprès du directeur général de l'Afssaps, a déclaré que « *la valvulopathie a « facilité », à [s]on sens, le retrait pour raisons commerciales* »³.

Le non-renouvellement de l'AMM en Espagne et en Italie a révélé une autre lacune : **l'absence** semble-t-il **d'information à l'Afssaps** par les agences espagnole et italienne, et de manière générale **le manque de communication entre les agences des Etats membres de l'Union européenne**.

3. La progression des signalements

La lente - trop lente ? - émergence du signal de risque est l'une des raisons les plus fréquemment avancées du retrait tardif du Mediator.

a) Avant 2005 : les cas de valvulopathie et de HTAP ne retiennent pas toute l'attention de la pharmacovigilance

Les cas signalés sont plus nombreux après 2002.

Le 16 avril 2002, le CTPV examine un nouveau cas de valvulopathie sous Mediator seul. Le 11 janvier 2005, le CRPV de Besançon mentionne une triple valvulopathie d'un patient traité par Isoméride et Mediator, s'interrogeant sur le rôle du benfluorex dans l'aggravation de la valvulopathie.

¹ Audition du 1^{er} février 2011.

² Audition du 1^{er} juin 2011.

³ Audition du 8 mars 2011.

En 2005, le benfluorex figure pour la première fois à l'ordre du jour d'une réunion de la CNPV, après la publication d'un article sur le Mediator dans la revue *Prescrire* en septembre 2005.

M. Jean Marimbert, alors directeur général de l'Afssaps, avait demandé des éléments de réponse à l'unité de pharmacovigilance de l'agence¹. Le rapport de l'Igas a jugé incomplets les éléments de réponse transmis, qui ne mentionnaient pas les cas français et espagnol de valvulopathie, ni l'information non urgente envoyée aux Etats membres par l'agence européenne sur l'association entre valvulopathie et benfluorex.

Le 29 novembre 2005, le CRPV de Besançon présente à la CNPV les résultats de l'enquête officielle sur les troubles neuropsychiatriques et les HTAP sous Mediator. Seuls deux des dix cas de HTAP idiopathique sont retenus par le CRPV, ce qui ne constitue pas un signal de toxicité cardiovasculaire significatif selon les experts, suivant une démarche critiquée par les inspecteurs de l'Igas au regard notamment de la sous-notification des effets indésirables. Par ailleurs, toujours selon l'Igas, l'accent porté sur les risques neuropsychiatriques a occulté les autres effets indésirables.

Toujours lors de la CNPV du 29 novembre 2005, il est décidé, à la majorité simple des membres présents, de demander une étude sur la réévaluation de la balance bénéfices-risques du Mediator, le prochain renouvellement quinquennal d'AMM devant intervenir deux ans plus tard : l'étude *Regulate*, coordonnée par le Professeur Moulin, est ainsi lancée à partir de 2006, suivant un protocole proche de celui de l'enquête demandée en 2001.

b) Après 2005 : les alertes de plus en plus nombreuses de la pharmacovigilance

Réunie le 27 mars 2007, la CNPV a repris les signalements d'effets indésirables (depuis 2005, ont été rapportés 3 nouveaux cas de HTAP idiopathique et un cas de valvulopathie à Toulouse), les données pharmacologiques et l'absence de renouvellement de l'AMM en Espagne et en Italie. Sur ces bases, la CNPV a demandé une réévaluation du benfluorex. **Signe de cette inquiétude, certains membres de la CNPV se prononcent pour un rapport bénéfices-risques défavorable, alors que l'autorisation et le retrait du médicament ne figurent pas dans les compétences de la CNPV.** Par ailleurs, il est proposé de compléter la rubrique du RCP sur les effets indésirables.

Mais, le 5 avril 2007, la commission d'AMM n'a pas décidé la suspension ou le retrait du médicament (cf. *supra*).

En 2007, l'Afssaps n'a pas organisé de réunion conjointe de la commission d'AMM et de la CNPV en vue de proposer un avis commun au directeur général de l'agence. Cette procédure avait pourtant été mise en

¹ *Audition du 6 avril 2011.*

œuvre pour d'autres dossiers, et n'était pas exceptionnelle selon M. Jean-Hugues Trouvin, directeur de l'évaluation de l'Afssaps de 2001 à 2007¹.

De même, Mme Carmen Kreft-Jaïs, ancienne chef du département pharmacovigilance de l'Afssaps a reconnu un **dysfonctionnement en 2007, en ne faisant pas remonter l'information au directeur général de l'Afssaps** :

« En cas d'opinions divergentes, nous avons l'obligation de faire remonter cette dissension de façon très claire auprès du directeur. En 2007, aucune note n'a été émise à ce propos (...) En 2007, nous avons commis l'erreur de ne pas mettre en exergue cette dissension de façon concrète. Nous n'avons pas assez attiré l'attention du directeur général sur le fait que les avis n'étaient pas convergents. »²

Si le président de la CNPV est venu présenter ses conclusions devant la commission d'AMM le 5 avril 2007, il était isolé face aux membres de la commission d'AMM qui disposent seul du pouvoir de proposer le retrait ou la suspension d'une AMM, que les mêmes membres peuvent avoir accordé quelques années plus tôt (même si cette hypothèse ne se vérifiait pas dans le cas du Mediator).

Dans l'équilibre des pouvoirs entre les différentes commissions (AMM, transparence, pharmacovigilance), M. Bernard Bégaud, professeur de pharmacologie, a déploré la **faiblesse de la CNPV** :

« Une des raisons de la crise du Mediator réside dans les anomalies de fonctionnement de la commission de pharmacovigilance qui a été affaiblie ; on lui a retiré beaucoup de ses prérogatives et elle ne délivre plus que des avis. On ne lui a confié que le risque et elle n'a pas le droit de statuer sur le rapport bénéfices-risques qui reste du ressort de la commission d'AMM. »³

Auditionné par votre mission commune d'information, M. Jean-Louis Montastruc, professeur et chef du service de pharmacologie clinique au CHU de Toulouse, directeur du CRPV de Toulouse, a estimé que « si les signaux relatifs au Mediator avaient été suivis, ce médicament aurait pu être retiré beaucoup plus tôt du marché, sans attendre les données de pharmacopidémiologie ». Il a estimé que, en 2007, la demande de réévaluation du rapport bénéfices-risques était trop tardive⁴.

4. Une forte sous-évaluation du risque

Dans un courriel adressé le 15 avril 2011 à votre mission commune d'information, M. Bernard Bégaud, professeur de pharmacologie a estimé que les effets indésirables du Mediator, s'ils étaient qualitativement proches de ceux de Pondéral et d'Isoméride, étaient quantitativement différents : « Vu de

¹ Audition du 1^{er} juin 2011.

² Audition du 12 avril 2011.

³ Audition du 14 avril 2011.

⁴ Audition du 1^{er} mars 2011.

2011, il me semble que Mediator provoquerait plutôt des valvulopathies et le Pondéral et surtout l'Isoméride plutôt des HTAP. »

Devant votre mission commune d'information, M. Philippe Lechat, directeur de l'évaluation de l'Afssaps, a observé que les cas de HTAP étaient plus rares sous Mediator qu'avec l'Isoméride et que cette pathologie était plus surveillée que les valvulopathies, ce qui avait limité les notifications spontanées sous Mediator¹.

Plus encore, les polyvalvulopathies sont un signal extrêmement rare, qui n'a pas été suffisamment pris en compte par la pharmacovigilance selon Mme Carmen Kreft-Jais, ancienne chef du département pharmacovigilance de l'Afssaps².

La hausse des notifications d'effets indésirables apparaît aussi corrélée à l'augmentation progressive des ventes de Mediator : environ 150 000 traitements par an en 1992, 300 000 traitements par an en 1998 et 450 000 traitements par an en 2005. Si l'on ajoute le délai d'apparition des effets indésirables, il n'est donc pas illogique que les premières notifications spontanées ne datent que de la fin des années 1990.

Jusqu'en 2005, le signal de pharmacovigilance lié à Mediator a été qualifié de relativement faible par les experts. Mais il faut prendre en compte la **sous-notification** en général des effets indésirables : il est estimé que 95 % des effets indésirables ne sont pas renseignés, ainsi que l'a observé devant votre mission commune d'information M. Hubert Allemand, médecin conseil de la Cnam : « *Un effet indésirable a très peu de chances d'être déclaré : 5 % selon certaines études. Prenons l'exemple d'un accident qui arriverait une fois sur mille, ce qui est déjà relativement fréquent : 5 % d'un cas sur mille, cela fait une fois sur 20 000.* »³

Un **signal**, même faible ou incertain, **doit ainsi être d'autant plus pris en considération qu'il est nouveau**. C'est pourquoi le premier cas de valvulopathie détecté en 1999 à Marseille, bien qu'alors considéré comme d'imputabilité « *douteuse* », a été évoqué dès 1999 en CTPV et en CNPV.

En effet, lorsqu'un cas est rapporté de la base de pharmacovigilance, il est précisé le degré probable d'imputabilité.

Par ailleurs, si **le signalement a manifestement été affaibli par la sous-notification et l'absence de modification du RCP**. Le manque d'informations sur les risques de HTAP et de valvulopathies dans le RCP du benfluorex n'a pas facilité leur détection. Comme l'a déclaré devant votre mission commune d'information M. Philippe Lechat, directeur de l'évaluation de l'Afssaps, « *la pharmacovigilance ne pouvait pas remonter un signal que les médecins ne notifiaient pas, puisqu'ils n'étaient pas avertis* »⁴.

¹ Audition du 1^{er} mars 2011.

² Audition du 12 avril 2011.

³ Audition du 1^{er} février 2011.

⁴ Audition du 1^{er} mars 2011.

Comme l'a indiqué M. Gérard Simonneau devant votre mission commune d'information, lorsqu'il a observé le premier cas de valvulopathie pouvant être imputé au Mediator en 1999, il a consulté le dictionnaire Vidal (qui reprend les RCP) et relevé l'absence de signalement d'un tel risque lors de l'utilisation de benfluorex. **Ni les valvulopathies, ni les HTAP n'ont figuré parmi les effets indésirables dans le RCP du Mediator jusqu'à la suspension du médicament** en 2009, alors même que les rapports périodiques de pharmacovigilance avaient signalé de tels risques.

Au demeurant, en cas de modification du RCP, une procédure contradictoire est alors engagée par l'Afssaps avec l'entreprise pharmaceutique. Faisant application des droits de la défense plus que du principe de précaution, ces dispositions sont de nature à retarder le changement des indications ou des mentions d'effets indésirables, voire à décourager l'Agence du médicament de s'engager dans une procédure longue et incertaine.

La question de **l'information des médecins et des experts** est ainsi posée, dans la mesure où **la littérature scientifique mieux documentée** sur les risques de HTAP et de valvulopathies ne semble pas avoir été pleinement utilisée par les organismes de pharmacovigilance¹.

Les effets indésirables restent encore l'une des questions rarement abordées par la presse médicale, ce qui témoigne du besoin d'une démarche davantage proactive. Votre mission commune d'information a procédé à des auditions sur cette situation paradoxale, pour entendre des témoignages, dont rendent compte des auditions présentées en tome II du présent rapport.

Des interrogations demeurent également sur le rôle des laboratoires Servier et leur pleine coopération avec les autorités sanitaires. En mai 2011, la presse² a cité des extraits d'un document de 2008 remis par le laboratoire à ses visiteurs médicaux, où le Mediator était décrit comme « *dépourvu d'effet cardio-vasculaire* » et « *d'effets psycho-comportementaux* », en évoquant un seul cas de valvulopathie - celui espagnol - présenté comme d'imputabilité douteuse.

¹ S'agissant du lien avec les HTAP, voir ci-dessus les références des travaux conduits dans les années 70. S'agissant des valvulopathies, voir la publication du cas espagnol dans J R Ribera et al., *op. cit.*

² Lire notamment : « Mediator. Les "oublis" du document destiné aux visiteurs médicaux », in Le Télégramme, 17 mai 2011.

G. L'ACTE FINAL : LA SUSPENSION ET LE RETRAIT DU MÉDICAMENT

La suspension puis le retrait du médicament ont eu lieu en deux temps, révélant le rôle des lanceurs d'alerte et posant la question des victimes.

1. Le rôle décisif des lanceurs d'alerte

Le retrait du Mediator a pris un an, entre juillet 2009 et juillet 2010, après une première décision de suspension, alors que les lanceurs d'alerte ont contribué à accélérer le dossier, devenu à partir de l'été 2010 un des sujets de la presse d'information générale.

Ces décisions résultent de la conjonction du signalement de nouveaux effets indésirables graves et de la publication d'études.

a) L'étude cas-témoins du CHU de Brest

Trente notifications spontanées de valvulopathies sont rapportées entre 1998 et 2009. Réunie le 7 juillet 2009, la CNPV a examiné l'étude cas-témoins réalisée par Mme Irène Frachon¹ au CHU de Brest. Il est alors décidé que le laboratoire présente une étude cas-témoins, qui demanderait alors au moins un an, tout en évoquant curieusement une expérimentation animale, qui avait pourtant été conduite dès les années 70 chez le chien et les gros rongeurs sans donner de résultats concluants pour l'homme selon le laboratoire.

Mme Irène Frachon a retenu un pourcentage plus élevé de valvulopathies inexplicées sous Mediator (70 %) que son collègue Christophe Tribouilloy (40 %), posant la question de la sélection des cas-témoins. Interrogée sur cette différence par votre mission commune d'information, Mme Irène Frachon a répondu, à propos de ses échanges à ce sujet avec Mme Annick Alperovitch :

« Il s'agit de quelques mots dans un mail. Je n'en ai pas débattu avec elle. Notre pourcentage de valvulopathies inexplicées dues à l'exposition au Mediator (70 %) la choque car le professeur Christophe Tribouilloy a trouvé un chiffre de 40 %. Notre résultat m'avait interpellée, puis j'ai pensé aux 80 % de cancers du poumon qu'on explique aujourd'hui par le tabac, alors que ce pourcentage avait été contesté en son temps. Je pense qu'il en est de même et que le Mediator explique une large part des valvulopathies inexplicées. J'ai parlé dans mon livre d'un « éléphant rose dans un couloir » ; en fait, chaque cardiologue voit peu de cas et ils sont dispersés dans le temps. Quant aux biais, je me suis appuyée sur la méthodologie du professeur Le Gal. Les problèmes se posent quand les différences sont faibles

¹ Mme Frachon retrace l'ensemble de son travail dans son ouvrage « Mediator 150 mg, Combien de morts ? », éditions Dialogues.fr, 2010.

mais, dans notre cas, les différences sont énormes, si bien que les biais ont moins d'importance. »¹

b) L'étude Regulate : la CNPV considère inacceptable le signal de risque

Le 29 septembre 2009, les laboratoires Servier ont présenté les résultats de l'étude *Regulate*. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et ayant porté sur 840 patients diabétiques de type 2 pendant un an. L'efficacité du Mediator a été mesurée par référence avec la pioglitazone, molécule utilisée dans le traitement du diabète.

Au vu des résultats de cette étude et des signalements spontanés de pharmacovigilance, **la CNPV a considéré comme inacceptable le signal du risque de valvulopathie sous Mediator**, revenant ainsi sur la demande d'études formulée lors de la réunion du 7 juillet 2009 quelques mois plus tôt. Les laboratoires Servier proposent alors une modification du RCP, et non le retrait du médicament.

Le rapport de l'Igas s'interroge sur le rôle qu'a pu jouer la présence des laboratoires dans la CNPV, dont la position de juillet 2009 est très en retrait par rapport à celle de 2007. La présence de représentants de l'industrie pharmaceutique - à savoir le Leem - est explicitement prévue par les textes pour la CNPV, à la différence notamment de la commission d'AMM, qui ne respectait pas la réglementation jusqu'en février 2011, date à laquelle les représentants des laboratoires ont cessé d'être invités à la commission d'AMM.

c) L'acte final

Le 12 novembre 2009, en se basant également sur une étude de cohorte réalisée par Mme Catherine Hill, épidémiologiste à l'institut de cancérologie Gustave Roussy selon les données de la Cnam, la commission d'AMM se prononce contre le maintien du Mediator. Elle a pris en considération l'efficacité « modérée » du benfluorex dans le traitement du diabète et les risques d'effets indésirables.

Le 24 novembre 2009, le directeur général de l'Afssaps a suspendu l'AMM des spécialités contenant du benfluorex, à savoir le Mediator et ses médicaments génériques, avec effet au 30 novembre. Il n'a pas suivi les observations de l'entreprise, pour laquelle le benfluorex présentait un rapport bénéfices-risques favorable et qui proposait alors une modification du RCP.

Le 20 juillet 2010, le directeur général de l'Afssaps décide le retrait du Mediator, sur proposition en ce sens de la commission d'AMM et après l'avis conforme des instances européennes.

La question du nombre de victimes du Mediator a focalisé le débat lors de la suspension puis du retrait du benfluorex.

¹ Audition du 28 avril 2011.

Le risque de valvulopathie induit par l'utilisation de benfluorex a été montré suite à deux enquêtes cas-témoins, conduites au CHU de Brest et à Marseille, ainsi qu'à l'étude *Regulate* conduite par le laboratoire qui a fait apparaître un risque accru de près **de trois fois** pour les valvulopathies simples, le ratio étant plus élevé en cas de valvulopathies multiples.

Sur cette base, des enquêtes ont été menées à l'automne 2010 pour évaluer le nombre de décès à la demande de l'Afssaps. La base a été constituée par les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) utilisant les fichiers anonymisés de la Cnam. Il s'agissait d'une méthode nouvelle, qui n'avait pas pu être utilisée pour évaluer la dangerosité des médicaments, par exemple, pour le Vioxx. Selon le professeur Acar, il serait peut-être intéressant de la tester sur un autre médicament pour en confirmer la fiabilité¹.

Une première étude a été réalisée par Mme Catherine Hill. Une deuxième étude a été réalisée par Mme Agnès Fournier et M. Mahmoud Zureik, épidémiologistes à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Ces études sont résumées dans le tableau ci-après.

Etudes estimant le nombre de risques sous Mediator

Première étude

Base : 303 000 patients ayant consommé du benfluorex en 2006 (dont les 43 000 patients diabétiques âgés de 40 à 69 ans inclus dans la première étude de l'assurance maladie).

Suivi des hospitalisations sur la période 2006-2009, et des décès sur la période 1^{er} janvier 2006 - 31 juillet 2010 : recensement de 597 hospitalisations pour insuffisance valvulaire ou lésions polyvalvulaires cardiaques ; 64 décès entre l'hospitalisation et le 31 juillet 2010. Constat d'une diminution de la fréquence des hospitalisations après l'arrêt du traitement.

Suivi des hospitalisations et des décès pour hypertensions artérielles pulmonaires : 99 hospitalisations et 22 décès (dont un décès lié à une pathologie valvulaire et une HTAP).

Extrapolation des données pour les patients ayant consommé du Mediator en 2006 à l'ensemble de la population sous Mediator pendant la durée de commercialisation du médicament en France entre 1976 et 2009, en tenant compte de la consommation effective de benfluorex et en attribuant au benfluorex une partie seulement des hospitalisations, de chirurgies de remplacement valvulaire et de décès (au regard du sur-risque mesuré par l'assurance maladie).

¹ Source : note du 17 mai 2011 remise à la mission par le professeur Acar.

Deuxième étude

Base : 1 048 000 patients diabétiques âgés de 40 à 69 ans en 2006, dont 43 000 avaient pris du benfluorex en 2006 et 1 005 000 n'en avaient pas pris en 2006, 2007 et 2008.

Croisement du fichier des remboursements 2006 avec la base nationale des hospitalisations, en étudiant les hospitalisations pour valvulopathie ou pour chirurgie de remplacement valvulaire en 2007 et 2008.

Taux d'hospitalisation de 27 pour 100 000 chez les patients ne prenant pas de benfluorex et de 79 pour 100 000 chez les patients exposés à benfluorex (hospitalisations 3,1 fois plus fréquentes).

Taux d'hospitalisations annuelles pour chirurgie de remplacement valvulaire : 8 pour 100 000 chez les patients ne prenant pas de benfluorex et 28 pour 100 000 chez les patients exposés à benfluorex (hospitalisations 3,9 fois plus fréquentes).

La fréquence des hospitalisations augmente avec la dose cumulée de traitement.

Source : Catherine Hill, « Mortalité attribuable au benfluorex (Mediator) » in Presse Médicale, n° 40 2011, pp. 462-469.

Au final, ces études font ressortir des estimations du nombre de décès comprises entre 500 et 2 000 morts pour 5 millions de consommateurs pendant trente-trois ans, l'estimation plus élevée de Mme Agnès Fournier et M. Mahmoud Zureik correspondant à une prise en compte de la mortalité à plus long terme.

Une synthèse des deux études a été effectuée par Mme Catherine Hill, ayant croisé les deux études, et conduisant à des estimations affinées de 4 500 hospitalisations pour valvulopathie (dont 2 450 chirurgies de remplacement valvulaire) et 465 décès après hospitalisation pour les seules valvulopathies, ce qui correspond à une estimation minimale selon les critères retenus.

Le professeur Jean Acar, cardiologue, considère comme acquis le caractère pathogène de la molécule et les types de pathologies observées justifiant l'arrêt de sa commercialisation, mais formule les réserves suivantes sur ces études :

- sur la méthodologie : la base de données utilisée (croisement d'une base de données, le Sniiram, et du programme de médicalisation des systèmes d'information) « expose à des imprécisions et à des erreurs tenant entre autres raisons à l'insuffisance de l'information, à des difficultés de codage et à une nomenclature inappropriée »¹ ; les auteurs des études auraient dû distinguer les valvulopathies dégénératives et dissocier les rétrécissements aortiques et mitraux non observés sous benfluorex ;

- sur l'analyse des 64 décès figurant dans les bases de données cliniques : il déplore une **non-prise en compte des comorbidités** ;

¹ Note du 17 mai 2011 fournie à votre mission d'information.

- **sur l'extrapolation** : il a été supposé que le facteur de sur-risque s'appliquait à la population générale, diabétique ou non-diabétique ; il a été supposé que les valvulopathies sous benfluorex présentent le même risque de létalité, ce qui, selon le professeur Acar, reste une question non résolue ;

- sur l'absence des cardiologues parmi les signataires des études.

Votre mission commune d'information a auditionné Mme Catherine Hill, ainsi que MM. Philippe Ricordeau et Alain Weill, du département des études sur les pathologies et les patients à la direction de la stratégie, des études et des statistiques de la Cnam¹.

M. Alain Weill a répondu à certaines objections des médecins se basant sur les observations cliniques, en observant que le sur-risque (soit 5 pour 10 000 s'agissant des valvulopathies) est trop faible pour être observé par un médecin.

Par ailleurs, s'il apparaît souhaitable de développer ces études pour d'autres cas que celui du Mediator, M. Philippe Ricordeau a précisé que l'étude avait été plus facile à produire dans le cas du Mediator : « *Nous avons pu répondre rapidement sur le Mediator, parce que nous avons la chance de disposer d'un échantillon déjà constitué. En règle générale, une telle étude demande plutôt trois ou quatre mois et l'échantillon « généralistes » mobilise cinq à six personnes.* »²

Votre mission commune d'information a également auditionné conjointement Mme Agnès Fournier, M. Mahmoud Zureik et M. Jean Acar³.

M. Mahmoud Zureik a observé que la sous-notification est aussi de nature à expliquer le relativement faible nombre d'observations cliniques. Par ailleurs, si le critère d'indice de masse corporelle n'a pas été utilisé, les informations ne sont pas disponibles et il n'a pas été prouvé que ce critère soit un facteur aggravant d'anomalies valvulaires. Mme Agnès Fournier a répondu que les possibles biais méthodologiques sont pris en compte dans la conduite de l'étude et l'interprétation des résultats, le sur-risque de 3 pour les valvulopathies étant ainsi une hypothèse basse, vérifiée à âge égal. Enfin, l'impact du codage, notamment en cas de polyvalvulopathies, est estimé comme marginal (40 cas sur 597), cette proportion étant toutefois contestée par M. Jean Acar.

M. Jean Acar a déploré la non-prise en compte de l'impact des hypertensions artérielles (plus fréquentes chez les personnes ayant un fort indice de masse corporelle) comme facteur de valvulopathies.

Pour votre mission commune d'information, tout mort suite à l'utilisation d'un médicament inutile est un mort de trop. Elle observe aussi que les deux méthodes - fondées sur l'observation clinique et les

¹ Audition du 5 mai 2011.

² Ibid.

³ Audition du 17 mai 2011.

épidémiologistes - ne sont pas menées à la même échelle. Si la recherche au cas par cas est indispensable pour établir un risque et établir des diagnostics individuels, les observations cliniques ne portent que sur un nombre faible de sujets traités et ne peuvent pas converger avec les résultats d'études de cohorte qui portent sur le long terme.

2. Un retrait qui aurait pu intervenir plus tôt ?

A partir de quelle date le Mediator aurait-il dû être retiré du marché, au regard d'un rapport bénéfices-risques devenu défavorable ?

Pour les laboratoires Servier, ainsi que leurs représentants l'ont réaffirmé devant votre mission commune d'information, le sur-risque de valvulopathie (de l'ordre de trois fois) n'était pas suffisant pour être détecté avant décembre 2008, d'autant plus que les diabétiques présentent un sur-risque de valvulopathie. Comme l'a déclaré M. Jean-Philippe Seta, président opérationnel des laboratoires Servier, « *toute valvulopathie sous Mediator n'est pas nécessairement une valvulopathie liée au Mediator* »¹.

Le laboratoire estime avoir apporté l'ensemble des preuves nécessaires et agi avec toute la célérité requise dès lors que le nombre de HTAP et de valvulopathies a constitué un signal significatif. M. Jean-Philippe Seta a notamment cité en ce sens une publication de Mme Irène Frachon et de M. Gérald Simonneau, dont l'interprétation a été contestée par Mme Irène Frachon devant votre mission commune d'information (*cf. encadré ci-après*).

Discussion entre les laboratoires Servier et Mme Irène Frachon sur le cas de valvulopathie de Marseille

Auditionné le 8 mars 2011 par votre mission commune d'information, M. Jean-Philippe Seta a déclaré : « *En mars 2009, paraît dans l'European Journal of respiratory diseases, un article signé par M. Simonneau et Mme Frachon, dans lequel il est écrit : « En termes d'hypertensions artérielles pulmonaires et de valvulopathies, il n'y a pas de signal significatif sous Mediator ». Nous tenons cet article à la disposition de la commission. »*

Auditionnée le 26 avril 2011, Mme Irène Frachon a précisé : « *Nous n'avons pas écrit dans l'European Journal of Respiratory Diseases qu'il n'y avait pas de signal significatif sur le Mediator* ».

Dans un courrier daté du 9 mai 2011 adressé à votre mission commune d'information, M. Jean-Philippe Seta a cité cet article : « *No definite causal effect for cardiovascular disease with benfluorex can be drawn for such case reports* » et cité la discussion : « *This small case series linking benfluorex exposure and PAH does not demonstrate any causal relationship from benfluorex to PAH. Well-designed studies are needed to further investigate fenfluramine cardiovascular-mike effects of benfluorex use.* »

¹ Audition du 8 mars 2011.

Nous pouvons traduire ces citations comme suit : « *Aucun effet causal précis pour les maladies cardiovasculaires sous benfluorex ne peut être établi à partir des études de cas* » et « *Cette petite série de cas liant l'exposition au benfluorex et les HTAP ne démontre aucune relation causale entre le benfluorex et les HTAP. Des études bien conçues sont nécessaires pour examiner plus avant les effets de l'utilisation du benfluorex semblables à ceux cardiovasculaires des fenfluramines.* » Pour être exact, cette étude ne parle donc pas d'absence de signal, mais de la nécessité d'études complémentaires - ce qui sera d'ailleurs la conclusion de la CNPV après la présentation de son étude par Mme Irène Frachon en juillet 2009. Lors de son audition par votre mission commune d'information, M. Lucien Abenhaïm avait déclaré, à propos de son étude IPPHS, qu'en général il fallait des études complémentaires pour démontrer un lien de causalité. Pour le benfluorex, ce lien de causalité est aujourd'hui admis par tous, notamment par le laboratoire.

Cette question a été longuement débattue par les inspecteurs de l'Igas qui estiment qu'il aurait suffi d'un seul des deux cas, respectivement de HTAP et de valvulopathie, rapportés en 1999, au regard de l'existence d'un métabolite commun avec la fenfluramine. Le rapport de l'Igas énumère les occasions manquées selon lui pour un retrait du benfluorex : en 1995, après les résultats de l'étude IPPHS ayant entraîné la fin de la commercialisation de la fenfluramine et de la dexfenfluramine ; en 1999, lors de la notification des premiers cas graves sous Mediator seul ; en 2003-2004, lors du non-renouvellement d'AMM en Espagne et en Italie ; en 2007, lors du nouveau réexamen de la balance bénéfices-risques...

La question du retrait avant 2009 a aussi été abordée pendant les auditions auxquelles a procédé votre mission commune d'information¹.

Pour M. Philippe Lechat, directeur de l'évaluation de l'Afssaps, le Mediator aurait dû être retiré dès 1999, suite au débat européen.

M. Bernard Bégaud, professeur de pharmacologie, a ainsi estimé qu'un seul cas d'effet indésirable doit suffire si la maladie est grave, le produit n'a pas d'intérêt majeur et qu'il existe des éléments de plausibilité au regard de la structure et des effets chimiques². **En cas de service médical rendu faible ou insuffisant, un seul signalement d'effet indésirable grave devrait suffire** pour entraîner la suspension, voire le retrait, du médicament.

Or le droit actuel ne permet pas une remise en cause de l'autorisation de mise sur le marché sans preuve certaine de la dangerosité, tandis que l'absence de bénéfice - qui peut entraîner une suspension ou un retrait - correspond à une situation beaucoup plus rare qu'une absence d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres stratégies thérapeutiques. **Cette situation conduit à s'interroger sur une révision des conditions de suspension ou de retrait de l'AMM**, pour que le doute bénéficie au patient et non au médicament.

¹ Audition du 14 avril 2011.

² Audition du 14 avril 2011.

Une autre leçon à tirer est celle du **manque de gestion coordonnée du risque sanitaire**.

Auditionnés par votre mission d'information, les directeurs généraux de la santé et les ministres chargés de la santé successifs ont affirmé n'avoir eu connaissance du Mediator que lorsque la presse grand public a abordé ce sujet. M. Jean Marimbert, directeur général de l'Afssaps lors de la suspension et du retrait du médicament, a indiqué devant votre mission commune d'information n'avoir eu connaissance du Mediator que lorsqu'il a été alerté par Mme Irène Frachon, au début de l'année 2009¹.

Lors de son audition par votre mission commune d'information, M. Aquilino Morelle, l'un des auteurs du rapport de l'Igas, a estimé que la **sécurité sanitaire, comme compétence régalienne**, reste de la responsabilité de l'Etat - et donc du ministre - et **ne peut pas être déléguée à des autorités infranationales ou supranationales**. En cas de crise sanitaire, c'est ainsi le ministre de la santé qui est interpellé². Cette responsabilité relève, selon M. Aquilino Morelle, des principes à valeur constitutionnelle et des principes généraux du droit.

En conclusion, l'exemple du Mediator fait ressortir de graves défaillances au niveau du circuit du médicament dans de nombreux domaines : les capacités d'analyse autonomes de l'administration, pour l'évaluation initiale des médicaments et lors des renouvellements d'AMM ; les circuits d'information et de signalement, qu'il s'agisse des effets indésirables ou des prescriptions hors AMM ; la coordination des diverses commissions sanitaires intervenant dans le domaine sanitaire, etc.

Il est apparu à la mission commune d'information que, malheureusement, ce diagnostic n'était pas nouveau eu égard aux avertissements et aux critiques déjà anciens déjà adressés au dispositif actuel de sécurité sanitaire.

¹ Audition du 6 avril 2011.

² Audition du 7 juin 2011.

II. UNE SITUATION RÉVÉLATRICE DES DYSFONCTIONNEMENTS DU DISPOSITIF DE SÉCURITÉ SANITAIRE

Le rapport de l'Igas, réalisé en six semaines, un temps record eu égard à la masse d'informations à traiter et au contexte difficile, a mis en lumière des anomalies majeures au niveau du fonctionnement du système de sécurité sanitaire mis en place depuis une vingtaine d'années. **La mission commune d'information estime que ces observations ont été largement corroborées par les travaux qu'elle a menés¹ au cours de ces derniers mois.**

Mais elle constate malheureusement que nombre d'entre elles ont été formulées de longue date, dans de nombreux rapports et audits. Elle renvoie à cet égard aux différents rapports publiés notamment par les commissions des affaires sociales et des finances du Sénat comme de l'Assemblée nationale, au cours des dernières années.

L'affaire du Mediator présente, en effet, **des similitudes** avec des situations précédentes. Avant le Mediator, une série de crises sanitaires, liées à des médicaments ou des produits de santé, a en effet jalonné la décennie précédente : Vioxx, Cérivastatine, Acomplia, Avandia... L'an passé, la gestion de la grippe A (H1N1)v avait suscité la création d'une commission d'enquête du Sénat.

Tirant les enseignements de cette succession d'événements, la mission commune d'information considère comme inévitable désormais une nouvelle « révolution sanitaire »². Mais plus qu'un changement de structures, elle souhaite que s'opère **un changement culturel profond pour que les objectifs de santé publique soient toujours considérés, en matière de médicament, comme la priorité absolue.**

¹ *Soucieuse d'impartialité, la mission n'a pas ignoré la critique émise par les représentants du laboratoire concernant le non respect du principe du contradictoire figurant dans le guide des bonnes pratiques de l'Igas. En effet, les représentants du laboratoire Servier ont vivement déploré n'avoir pas été auditionnés par les inspecteurs de l'Igas. Ils ont aussi mis en cause l'existence selon eux d'un conflit d'intérêts - négatif - de l'un des inspecteurs de l'Igas sur ce dossier.*

Votre mission d'information a pris acte de la réponse présentée par l'Igas qui a indiqué que, suivant l'usage, les enquêtes des corps d'inspection des ministères portent sur le fonctionnement des administrations (y compris les établissements publics) et que ce sont ces dernières - en l'occurrence l'Afssaps - qui répondent, en application du principe du contradictoire. Par ailleurs, M. Pierre Boissier, chef de l'Igas, a rappelé les contrôles exercés par l'Igas pour s'assurer que ses membres n'ont pas de conflits d'intérêts, ce qui a été selon lui le cas pour cette mission.

² *Bernard Kouchner, titre de la préface à La sécurité sanitaire de Didier Tabuteau (2006).*

A. LE SYSTÈME NATIONAL DE SÉCURITÉ SANITAIRE ET L'ÉVOLUTION DU CADRE EUROPÉEN

L'affaire du Mediator constitue un révélateur de dysfonctionnements **du système de sécurité sanitaire du médicament. Partant, la mission commune d'information considère que cette affaire « exemplaire » doit constituer un levier d'action, puissant et efficace, au service d'évolutions en profondeur.**

1. La sécurité sanitaire en France: un système en question

En matière d'évaluation et de contrôle des médicaments, **la France a longtemps accusé du retard.** M. Didier Tabuteau, dans son ouvrage sur *La sécurité sanitaire* (2006), relève que l'administration sanitaire a toujours souffert en France « *d'un manque de légitimité médicale, sans doute en raison de la faiblesse de ses moyens mais également de handicaps d'ordre sociologique* »¹. De fait, l'administration de la santé est en France une création récente.

A partir des années 90, un dispositif de santé publique s'est construit progressivement avec l'Agence française du sang, puis à la suite du drame de la transfusion sanguine, l'Agence française du médicament et une dizaine d'autres agences sanitaires spécialisées.

a) Une construction récente

Lors de son audition, M. Bernard Kouchner a rappelé ce qu'était l'état d'abandon de la direction de la pharmacie et du médicament qui avait la charge des AMM, avant la création de l'Agence du médicament : « *En prenant mes fonctions de ministre de la santé et de l'action humanitaire, j'ai constaté d'emblée l'indigence des moyens que l'Etat mettait à la disposition de la direction de la pharmacie et du médicament. Ses locaux consistaient en un corridor où s'entassaient de manière anarchique des piles de documents. Le linoléum était troué, l'équipement sommaire. C'est dans ces locaux qu'étaient délivrées les autorisations de mise sur le marché (AMM). Les dossiers attendaient en moyenne plusieurs années, souvent trois à quatre. Nous pouvions aisément concevoir que des influences extérieures pouvaient contribuer à accélérer le traitement des dossiers... J'ai réagi en demandant, et en obtenant, des moyens humains pour cette direction. Le Premier ministre de l'époque, le regretté Pierre Bérégovoy, s'est montré sensible à nos arguments* ».

¹Didier Tabuteau. *La sécurité sanitaire*. Ed. Berger-Levrault (2006).

Ce constat est corroboré par les acteurs de l'époque¹ : retards, absence d'expertise, dépendance financière vis-à-vis des laboratoires, laboratoires de contrôle littéralement sinistrés, inspections lacunaires... Le remplacement de la direction de la pharmacie et du médicament par l'Agence du médicament a donc effectivement constitué un tournant. On a parlé alors de véritable « révolution sanitaire »².

On notera que le Sénat a joué un rôle très important dans cette construction. Cet apport a été rappelé avec force par M. Martin Hirsch : l'Agence du médicament a été créée à l'initiative du Sénat et l'Afssaps est issue d'une proposition de loi sénatoriale, a-t-il souligné. M. Claude Huriet, rapporteur de la loi n° 88-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, a aussi rappelé ce rôle essentiel, engagé dès le début des années 90. En 1997, c'est le rapport sénatorial consacré à **l'organisation de la sécurité sanitaire**, rédigé avec M. Charles Descours, préconisant le renforcement des structures de sécurité sanitaire, la création d'une agence de sécurité alimentaire et d'une instance de coordination³ qui a conduit à la loi susmentionnée de 1998.

Ceux qui ont contribué à la mise en place de ce système ont eu la grande ambition de créer **un service public de sécurité sanitaire**⁴ assis sur des principes d'organisation et d'action destinés à garantir la sécurité sanitaire, à savoir **le principe d'évaluation, le principe de précaution, le principe d'impartialité, le principe de transparence.** En matière de médicament, la France se veut alors un modèle avec trois objectifs ambitieux : excellence scientifique, efficacité administrative, rigueur déontologique⁵.

Le « modèle français » de sécurité sanitaire se caractérise par la **séparation des fonctions d'évaluation et de gestion du risque, d'une part, et le recours, pour l'exercice de la première, à des agences d'expertise, d'autre part.**

La création d'organismes **ayant la personnalité juridique propre exerçant pour le compte de l'Etat une autorité sanitaire déléguée est, en effet,** un des éléments novateurs de notre système.

¹ *Ibid.*

² *Bernard Kouchner, préface à l'ouvrage précité.*

³ *Renforcer la sécurité sanitaire en France, rapport numéro 196, Sénat, 30 janvier 1997.*

⁴ *Audition du 15 février 2011.*

⁵ *Audition de M. Didier Tabuteau du 15 février 2011.*

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

1. Création et mission

Etablissement public de l'Etat créé par la loi du 1^{er} juillet 1998¹ et placé sous la tutelle du ministre chargé de la Santé, l'Afssaps exerce trois missions principales d'évaluation des médicaments, de police sanitaire et d'information.

L'évaluation des risques sanitaires liés au médicament est une mission héritée de l'ancienne Agence du médicament, qui avait été créée par la loi du 4 janvier 1993².

Comme le précise le PLFSS 2011, l'Afssaps exerce les missions suivantes :

- évaluation avant et après la mise sur le marché, contrôle des produits en laboratoires, inspection sur les sites de production, de distribution en gros ou d'essais cliniques.

- liée à la mission d'évaluation, prise des décisions de police sanitaire par le directeur général, au nom de l'Etat ;

- élaboration et diffusion auprès des professionnels de santé et des patients des informations destinées à favoriser le bon usage des produits de santé).

Au titre de sa mission de surveillance des médicaments, l'Afssaps indique que certains médicaments font l'objet d'une surveillance spécifique renforcée :

« - soit parce qu'il s'agit d'une nouvelle substance active ou d'une nouvelle classe pharmacologique,

« - soit parce que de nouveaux signaux ont été détectés pour un médicament déjà commercialisé et nécessitent un approfondissement ».

« La surveillance spécifique peut prendre la forme d'un plan de gestion des risques (PGR) ou d'une enquête de pharmacovigilance ».

2. Organisation

L'Afssaps compte 9 directions et 75 groupes de travail³.

M. Dominique Maraninchi, jusqu'alors président de l'Institut national du cancer depuis 2006, est le nouveau directeur général de l'Afssaps depuis février 2011. François Hébert a été nommé adjoint au directeur général de l'Afssaps.

Outre ses directions administratives, l'Afssaps compte cinq directions ayant pour mission le contrôle du médicament :

- la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques, laquelle comporte notamment un service de l'évaluation et de la surveillance du risque et de l'information (dont un département de pharmacovigilance), un département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier, un département de l'évaluation de la qualité pharmaceutique, un département des affaires réglementaires et de la gestion des procédures d'AMM et un département de l'évaluation thérapeutique des demandes d'AMM ;

- la direction de l'évaluation des dispositifs médicaux, laquelle comporte notamment un département vigilance (dont réactovigilance et matériovigilance des équipements, d'une part, des implants et consommables, d'autre part) ;

¹ Loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.

² Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament.

³ L'évaluation du nombre de groupes de travail est celle du rapport des professeurs Bernard Debré et Philippe Even.

- la direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et biocides (DEPPCB) ;
- la direction des laboratoires et des contrôles ;
- la direction de l'inspection et des établissements (dont un département de l'inspection des essais, de la pharmacovigilance et de la sécurité).

3. Moyens

L'Afssaps dispose de moyens propres pour l'exercice de ses missions :

- 1 000 professionnels
- Plus de 2 000 experts réguliers ou occasionnels rapportant des dossiers ou participant à des commissions et groupes de travail
- Des laboratoires à Saint-Denis, Lyon et Montpellier
- Un budget de fonctionnement de 115,5 millions d'euros en fonctionnement en 2010.

Les taxes et redevances représentent en 2011 la totalité des ressources de l'agence, les deux principales étant les droits progressifs sur les demandes d'AMM (budget 2011 : 41 millions d'euros) et la taxe annuelle sur les médicaments (budget 2011 : 23,63 millions d'euros)¹.

4. Rôle dans le circuit du médicament

La commission d'AMM de l'Afssaps évalue, scientifiquement et techniquement, les dossiers de demande d'AMM déposés par les entreprises. Au nom de l'Etat, le directeur général de l'Afssaps délivre et, le cas échéant, suspend et retire les AMM.

L'Afssaps joue aussi un rôle central pour la pharmacovigilance, tant au niveau national que régional.

Au niveau national, selon le site de l'Afssaps, « *la Commission nationale de pharmacovigilance a pour missions d'évaluer les informations sur les effets indésirables des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5121-150 ; de donner un avis au directeur général de l'agence sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et accidents qui se sont révélés liés à l'emploi de ces médicaments et produits ; de proposer au directeur général de l'agence les enquêtes et travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la pharmacovigilance* ».

A l'échelon régional, les 31 centres régionaux de pharmacovigilance sont « *répartis de façon à favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé* ». « *Parmi leurs missions, ils sont notamment chargés de recueillir les déclarations d'effet indésirable que doivent leur adresser les médecins, chirurgiens-dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens, renseigner les professionnels de santé sur leur territoire d'intervention* ».

Le système se présente comme une voie intermédiaire entre le schéma « *tout agence* » anglo-saxon et scandinave et le « *modèle danois* » où la gestion du risque continue d'être assurée, à titre principal, par l'administration.

Parallèlement, un important dispositif législatif a été mis en place. Les termes de **sécurité sanitaire** sont introduits pour la première fois dans le

¹ Source : annexe au projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) 2011.

code de la santé publique par les lois du 29 juillet 1994 dites « lois bioéthique », notamment à propos de l'encadrement des activités de prélèvements d'organes, de tissus ou de cellules et d'autres produits d'origine humaine. La jurisprudence du Conseil d'Etat mentionne la sécurité sanitaire dans ses motivations dès 1997 (CE, 6 juin 1997, Req. Numéro 170 376).

La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et la qualité du système de santé a consacré explicitement la sécurité sanitaire, mission fondamentale du système de santé : *« Les professionnels, les établissements et réseaux de santé, les organismes d'assurance-maladie ou tous autres organismes participant à la prévention et aux soins, et les autorités sanitaires contribuent, avec les usagers, à développer la prévention, garantir l'égal accès de chaque personne aux soins nécessités par son état de santé et assurer la continuité des soins la meilleure sécurité sanitaire possible. »* (Article L. 1110-1 du code de la santé publique).

Ainsi qu'il l'a été rappelé devant la mission, la création des agences a répondu à une volonté de donner une autonomie au système de sécurité sanitaire par rapport au politique et ainsi qu'à une **logique de moyens. Une agence donne en effet davantage d'indépendance par rapport à un système hiérarchisé et permet de dégager des enveloppes financières** dont il aurait été impossible de disposer autrement. Le ministère de la santé dispose désormais de lieux d'expertise qu'il n'avait pas auparavant. A une époque où la croissance de la fonction publique n'était déjà plus de mise, l'obtention de l'ordre d'un millier de postes d'emploi pour ces agences a donné au ministère de la santé une *« puissance de feu en termes d'expertise »*¹.

Le bilan initial est plutôt salué : *« L'Agence du médicament notamment a plutôt bien fonctionné. »*, a affirmé M. Jean-Pierre Bader. *« Lorsqu'elle fonctionne dans le cadre d'un ministère, il est impossible de recruter. Jean Weber et moi avons été les premiers à réclamer la création d'une plus grande structure permettant de recruter du personnel, comme aux Etats-Unis. Cet agrandissement a peut-être évolué vers le gigantisme; nous sommes peut-être allés trop loin, puisque les structures décisionnelles ont éclaté. »*²

M. Didier Tabuteau³ estime pour sa part qu'*« on peut mettre à son actif d'avoir installé en quelques années un dispositif capable de prendre des mesures importantes de retrait du marché, en particulier de certains tests du Sida, mais aussi d'avoir renforcé les moyens de la pharmacovigilance et d'avoir mis en place une inspection d'essais cliniques »*.

Pour Mme Anne Castot⁴, arrivée dans le domaine de la pharmacovigilance au début des années 70, *« le système a beaucoup changé en*

¹ Audition de M. Jean-François Girard du 1^{er} février 2011.

² Audition du 22 mars 2011.

³ Audition du 15 février 2011.

⁴ Audition du 1^{er} février 2011.

trente-cinq ans pour éliminer ses insuffisances et ses dysfonctionnements. Depuis 2005, il anticipe bien mieux »¹.

Il a été rappelé à la mission qu'il y a peu encore le système français de contrôle du médicament était considéré comme « *un des meilleurs du monde* » et comme un « *modèle* » pour les autres pays ont rappelé les personnels de ces agences que la mission a entendus. Au niveau européen, on nous envie notre architecture². Les agences sanitaires françaises, en général, ont en Europe une très forte réputation et servent de référence sur bien des points. Le dispositif institutionnel de sécurité sanitaire dont s'est dotée la France a ainsi préfiguré l'édification d'une Europe de la sécurité sanitaire. La création de l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments en 1995 témoigne du rôle de modèle que la France a pu tenir en ce domaine du fait des réformes réalisées au niveau national.

Il n'est donc pas étonnant que les auditions menées par la mission aient fait apparaître, chez certains des « pionniers » de la sécurité sanitaire et de la pharmacovigilance, **un sentiment d'injustice** face aux critiques exprimées dans le contexte actuel.

b) Faisant l'objet de nombreuses critiques

On peut noter d'abord que l'évolution de l'architecture de la sécurité sanitaire française s'est faite sous la pression d'une succession de crises, comme l'affaire du sang contaminé, celle de la vache folle ou de l'hormone de croissance. Elle ne les a donc pas évitées.

Surtout, depuis une quinzaine d'années de nombreux rapports n'ont cessé de dénoncer des failles³.

Dès 1995, les mises en garde et les inquiétudes de personnalités éminentes du système de santé se font entendre, notamment celles de M. Edouard Zarifian. A l'occasion d'une enquête sur le mésusage des psychotropes, il dévoile déjà tous les travers qui sont aujourd'hui sur la place publique : une information thérapeutique au service de la promotion, la puissance du lobbying, des médias sous influence, l'arrivée du marketing direct... Selon M. Edouard Zarifian, on ne se pose en particulier que trop rarement la question des conflits d'intérêts qui interfèrent avec l'indépendance des experts et des membres des différentes commissions de l'Agence du médicament : « *en France le sujet est un problème tabou* ».

¹ Audition du 1^{er} février 2011.

² Audition de M. Jean François Mattei du 8 février 2011.

³ Edouard Zarifian, *Le prix du bien-être - psychotropes et société*, 1996, Odile Jacob; rapport d'audit de l'Afssaps commun à l'IGF et l'Igas, 2002; rapports de la Cour de comptes de 2004 et 2006 ; rapport de l'Igas relatif à L'information des médecins généralistes sur le médicament, 2007 ; rapport de l'Igas relatif à La formation médicale continue et l'évaluation des pratiques professionnelles des médecins, 2008 ; rapport relatif à La prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments de Catherine Lemorton (Mecss - Assemblée nationale), 2008...

Par la suite de nombreux autres rapports lui feront écho. Dans son rapport sur *La gestion du risque et des problèmes de santé publique posée par l'amiante en France*, en 1998 le professeur Claude Got s'inquiète de la faiblesse des moyens publics : « *Le ministre ayant en charge la sécurité sanitaire doit disposer de l'outil d'évaluation qui lui permettra de connaître à tout moment la situation réelle du risque lié à l'amiante et infléchir son évolution. Il n'a pas aujourd'hui la totalité des moyens d'une telle action.* »

En 2002, un rapport conjoint Igas/Inspection générale des finances, relatif à l'Afssaps, dénonce une accumulation d'anomalies et de faiblesses en particulier au niveau de l'évaluation et des produits de santé et de la pharmacovigilance. Sont pointés l'évaluation scientifique du médicament, les délais de traitement, le suivi insuffisant des décisions de suspension des médicaments, une évaluation des effets indésirables réalisées dans de mauvaises conditions etc.

En 2004, M. Lionel Benaïche¹, magistrat, a remis un rapport intitulé *Expertise en santé publique et principe de précaution*. Ce rapport met en lumière les faiblesses du système, comme l'absence de sanctions en cas de manquements aux déclarations d'intérêts. S'inspirant des modèles anglo-saxons, il suggère que le poids des industries soit contrecarré par des autorités de régulation indépendantes. En Grande-Bretagne et au Canada, les débats se déroulent en présence de juristes chargés de veiller au respect des normes. L'auteur évoque déjà « *un système largement obsolète* ».

Le rapport sur *L'indépendance et la valorisation de l'expertise venant à l'appui des décisions de santé publique* de Mme Marie-Dominique Furet (juin 2008) dénonce aussi une gestion des conflits d'intérêts qui apparaît insuffisante. Alors même que les experts doivent se soumettre, soit en raison de dispositions législatives, soit en vertu de règlements intérieurs, au principe de déclaration et de publicité des liens d'intérêts, certaines structures ont déclaré n'avoir pas recueilli 100 % des déclarations à jour.

Le rapport identifie plusieurs raisons à cette situation comme le fait que le système existant repose uniquement sur des déclarations volontaires des intéressés ou l'absence de guichet unique, ce qui conduit les experts à multiplier les déclarations de liens d'intérêts ou à oublier d'envoyer leur déclaration à telle commission ou telle agence. Il avance deux autres raisons, plus préoccupantes :

- *Les experts méconnaissent l'étendue juridique de la notion de conflit d'intérêts* et n'imaginent pas que le lien qu'ils entretiennent avec une des parties puisse être considéré comme présentant une incompatibilité avec le dossier qu'ils traitent. La notion d'impartialité objective est manifestement inconnue de la plupart des experts qui ne pensent le lien d'intérêts qu'à travers la notion d'impartialité subjective, qui est nettement plus restreinte ;

¹ M. Lionel Benaïche, *Expertise en santé publique et principe de précaution, rapport au ministre de la justice, garde des sceaux et au ministre de l'économie, des finances et de l'industrie, août 2004.*

- *L'absence de culture juridique des experts scientifiques les amène à ne pas mesurer toutes les conséquences d'un défaut de déclaration d'intérêts.* Pour la plupart des experts qui participent à la procédure par leur analyse scientifique mais qui ne prennent pas directement part à la décision finale, la notion de conflit d'intérêts apparaît encore comme relevant d'un formalisme bureaucratique.

Sur la pharmacovigilance, les critiques ne sont pas moins sévères. Un groupe de travail coordonné par M. Bernard Bégaud et Mme Dominique Costagliola a remis en janvier 2006, par exemple, un rapport d'expertise sur *La pharmaco-épidémiologie en France. Evaluation des Médicaments après leur mise sur le marché. Etat des lieux et propositions*. Ce rapport évoque un contexte général de dispersion et de faiblesse. La complexité du système français d'évaluation des produits de santé est probablement l'une des causes du retard de notre pays en ce domaine, comme l'affirment les auteurs : « *Cette complexité pose un problème de lisibilité, de dispersion de moyens, parfois d'absence de synergies, et complique l'anticipation et la gestion des crises sanitaires.* ». Le rapport met l'accent sur la pharmacovigilance française qui a manqué « *le virage pharmaco-épidémiologique des années 90.* »

En juin 2006, dans un rapport sur *Le bon usage des médicaments psychotropes*, notre collègue députée Mme Maryvonne Briot, au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, estime que les conséquences de la consommation massive de psychotropes sont encore sous-évaluées, soulignant à la fois des risques encore peu documentés, une appréciation insuffisante du rapport bénéfices-risques dans la prescription des psychotropes et un manque manifeste de données pharmaco-épidémiologiques. Sur ce dernier point, l'analyse est sans appel : « *En matière sanitaire, il convient de distinguer la détection des risques - objet de la pharmacovigilance - de l'évaluation de la prévalence de ces risques, qui est du ressort de la pharmaco-épidémiologie. La pharmaco-épidémiologie est l'application des méthodes épidémiologiques à l'étude des médicaments et de leurs effets au sein d'une large population d'individus.* »

En 2008, le rapport d'information de la mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale sur *La prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments* présenté par notre collègue députée Mme Catherine Lemorton, constate combien les « *mécanismes intimes* » de la prescription et de la consommation des médicaments sont encore mal connus.

Ces quelques exemples conduisent au même constat : la nécessité de clarifier et d'améliorer le cadre administratif du médicament d'autant qu'il est de plus en plus soumis à une réglementation européenne en constant développement.

2. Un cadre juridique européen en constant développement

La volonté de mettre en place une politique harmonisée du médicament au sein de la Communauté économique européenne s'est affirmée au cours des années 1960.

D'abord limitée, en butte aux intérêts nationaux (industriels et administratifs), elle a progressivement été renforcée et forme aujourd'hui un cadre législatif conséquent où la prise de décision de plus en plus collective est contraignante pour les Etats.

a) La construction de l'Europe du médicament ou l'intégration par le marché

Le premier texte européen visant à réguler le secteur du médicament est intervenu après l'affaire de la thalidomide, un médicament prescrit aux femmes enceintes à partir des années 1950 et qui a provoqué de graves malformations congénitales. Il s'agit de la directive 65/65/CEE¹ dont l'apport principal est d'avoir donné une définition unifiée du médicament et posé les principes de base de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) : qualité du produit, sécurité de son utilisation et efficacité.

L'effort d'harmonisation européen a pris en compte, dès l'origine, la double nature du médicament qui est à la fois un bien de santé et un bien économique. Ainsi, dans les considérants de la directive 65/65/CEE, il est écrit : « *Toute réglementation en matière de production et de distribution des spécialités pharmaceutiques doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique.* » ; cependant, « *ce but doit être atteint par des moyens qui ne puissent pas freiner le développement de l'industrie pharmaceutique et les échanges de produits pharmaceutiques au sein de la Communauté* » ; enfin, les disparités des dispositions nationales « *ont pour effet d'entraver les échanges des spécialités pharmaceutiques au sein de la Communauté et [...] ont de ce fait une incidence directe sur l'établissement et le fonctionnement du marché commun* ».

Rappelons que le traité de Rome ne prévoyait pas de transfert de compétences des Etats vers la Communauté économique européenne dans le domaine de la santé publique². Le médicament, appréhendé en sa qualité de bien économique dont il convient d'assurer la libre circulation conformément aux objectifs du marché commun, a donc servi de « porte d'entrée » à la Commission européenne pour investir un secteur qui relève normalement de la souveraineté des Etats.

¹ Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques.

² Ceci n'a pas été modifié par les traités suivants. Aujourd'hui, l'article 168 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne n'octroie qu'une compétence d'appui à l'Union européenne dans le domaine de la santé publique. Toutefois, l'exception relative aux médicaments a fini par être introduite en 1992 dans le traité de Maastricht.

Dans ce contexte, la législation communautaire s'est donc d'abord attachée à rapprocher les réglementations nationales en matière d'AMM. Une étape importante est franchie en 1975 avec l'adoption de la directive 75/319/CEE qui fixe le contenu obligatoire du dossier d'AMM et met également en place la première procédure européenne d'enregistrement, par reconnaissance mutuelle, ainsi que le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP), première institution de l'Europe du médicament, composée de représentants des Etats membres, qui est à la fois une structure d'arbitrage et un lieu d'échanges.

L'emprise de ce dispositif européen sur le secteur du médicament reste faible : peu de procédures européennes sont alors initiées par les laboratoires, les pays ont du mal à reconnaître les évaluations de leurs partenaires, enfin les avis du CSP ne sont pas contraignants. Mais suite à la parution en 1985 du *Livre blanc pour l'achèvement du marché intérieur* porté par le président de la Commission européenne de l'époque, Jacques Delors, des négociations s'engagent pour la mise en place d'un système de régulation européen des médicaments plus intégré.

Le processus aboutit en 1993 à la mise en place de deux nouvelles procédures d'AMM : la **procédure centralisée**¹ qui permet à un laboratoire d'obtenir pour l'ensemble des Etats membres de l'Union européenne une AMM en déposant une demande unique auprès de l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA), nouvelle institution créée à cette occasion ; la **procédure de reconnaissance mutuelle**² (également appelée à l'époque procédure décentralisée ; ces termes désigneront plus tard deux procédures distinctes³) qui est obligatoire pour toute demande d'AMM dans plus d'un Etat membre pour une entreprise qui ne veut ou ne peut utiliser la procédure centralisée.

C'est sur ces fondements que s'appuie encore aujourd'hui le droit européen du médicament qui a été renforcé en 2001 par la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, puis en 2004, par le règlement (CE) n° 726/2004 établissant des procédures communautaires de mise sur le marché et de surveillance des médicaments et relatif à l'Agence européenne des médicaments (EMA), dont le nom a été simplifié à cette occasion. Ces textes ont en particulier contribué à mettre en place un système européen de pharmacovigilance, qui constitue aujourd'hui l'axe privilégié de développement de la politique européenne du médicament. L'adoption, le 15 décembre 2010, d'une nouvelle directive (2010/84/UE) et d'un nouveau règlement (n° 1235/2010) consacrés à cette question en sont la manifestation la plus récente.

¹ Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments.

² Directive 93/39/CEE du Conseil du 14 juin 1993 modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant les médicaments.

³ Voir b) (2).

b) Des instruments de plus en plus influents

Ces instruments sont la création d'une agence spécifique et la mise en place de procédures de mises sur le marché et de pharmacovigilance.

(1) L'Agence européenne des médicaments

L'Agence européenne des médicaments, créée officiellement en 1995 et installée à Londres, n'est pas à proprement parler une structure supranationale qui vient se substituer aux autorités sanitaires des Etats membres. Certes, elle emprunte certains aspects dans la mesure où elle dépend de la Commission européenne¹ et que ses avis s'imposent aux Etats européens, mais elle joue principalement un rôle de coordonnateur des ressources scientifiques des Etats membres, en vue de conduire l'évaluation et la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire à l'échelon européen. Pour rendre ses avis dans le cadre d'une demande d'AMM ou en matière de pharmacovigilance, elle s'appuie donc sur le travail préalable des agences nationales. En résumé, elle forme avec celles-ci un réseau dont elle constitue la tête.

L'Agence européenne ne dispose pas de pouvoir décisionnel. C'est la Commission européenne à laquelle elle adresse ses avis qui octroie les AMM et statue en cas de problème de sécurité relatif à un médicament.

Les Etats participent directement au fonctionnement de l'agence. De par leur représentation au sein des comités scientifiques ou au sein du conseil d'administration de l'EMA, ils sont donc en mesure d'exercer une **influence** sur les avis rendus par l'Agence ou sur sa gestion.

Les travaux de l'Agence sont conduits au sein de six comités scientifiques dont le plus important est le **comité des médicaments à usage humain (CHMP, selon l'acronyme anglais)**². Il est placé depuis 2007 sous la présidence du français Éric Abadie, actuel conseiller scientifique auprès du directeur général de l'Afssaps.

L'Agence s'appuie sur un réseau de plus de 4500 « experts européens » qui participent aux travaux des comités scientifiques, des groupes de travail ou des équipes d'évaluation scientifique. Ces experts sont mis à disposition de l'EMA par les autorités nationales compétentes.

L'EMA joue également un rôle en matière d'innovation et de recherche : elle fournit à l'industrie pharmaceutique des avis scientifiques et une assistance au niveau du protocole pour la mise au point de nouveaux médicaments. Enfin, elle publie des directives sur les exigences en matière de tests de qualité, d'innocuité et d'efficacité.

¹ L'Agence européenne des médicaments dépendait depuis sa création de la DG Entreprise de la Commission européenne. En 2007, elle fut rattachée à la DG Santé et consommateurs afin de répondre aux critiques qui venaient dans le choix de cette organisation administrative la marque d'une trop grande proximité avec l'industrie.

² Les cinq autres comités sont le comité des médicaments à usage vétérinaire, le comité des médicaments orphelins (maladies rares), le comité des médicaments à base de plantes, le comité pédiatrique et le comité de thérapies innovantes.

Comme l'Afssaps en France, le financement de l'EMA est assuré pour une large part par les redevances versées par les laboratoires pharmaceutiques dans le cadre des demandes d'autorisation européenne de mise sur le marché (une centaine de dossiers par an) ainsi que pour les conseils scientifiques fournis par l'agence (environ 400 par an). L'autre part provient du budget de l'Union européenne. La part des laboratoires augmentera en 2011 : ils verseront 161 millions en 2011 contre 152,8 millions en 2010. Le budget de l'Union européenne abondera de 39,1 millions d'euros, contre 33,5 millions en 2010, mais sa part relative décroît constamment depuis plusieurs années. Au final, les redevances de l'industrie pharmaceutique représente aujourd'hui plus de 80 % du budget de l'EMA.

(2) Les procédures européennes de mise sur le marché des médicaments

Depuis 1995, deux types de procédures d'AMM coexistent : les procédures européennes et la procédure nationale. Cette dernière est de moins en moins utilisée puisqu'elle ne s'applique plus qu'aux médicaments dont la commercialisation est limitée au marché d'un seul Etat. Les demandes d'AMM nationales concernent essentiellement des médicaments génériques.

Les **procédures européennes** sont utilisées lorsque le médicament est destiné à plusieurs Etats membres. L'accès d'un médicament au marché européen peut emprunter soit la voie de la **procédure centralisée**, soit celle de la **procédure de reconnaissance mutuelle** ou de la **procédure décentralisée** :

- La **procédure centralisée** est obligatoire pour les médicaments issus de la biotechnologie, les médicaments de thérapie innovante et les médicaments orphelins. Il en est de même pour tous les nouveaux médicaments destinés au traitement du VIH, du cancer, du diabète, des maladies neurodégénératives ou des maladies rares. En dehors de ces obligations, la procédure est facultative pour les autres médicaments contenant une nouvelle substance active et ceux constituant une innovation thérapeutique, scientifique ou technique majeure ou « *présentant un intérêt au niveau communautaire* ».

Le CHMP désigne parmi ses membres un Etat rapporteur et un Etat corapporteur, dont les agences ou autorités compétentes vont conduire un premier travail d'expertise. Les Etats ont la possibilité de faire acte de candidature. Le rapport d'évaluation des pays rapporteurs est ensuite soumis à la délibération des autres membres. Des objections, des demandes de précision peuvent être formulées ; une période d'échanges entre le pays rapporteur qui centralise les demandes d'informations de ses partenaires et le laboratoire peut alors s'instaurer. Au final, le CHMP se prononce par un vote à la majorité simple. Ces évaluations doivent se dérouler en 210 jours (soit 7 mois)¹. Une fois accordée par la Commission européenne, l'AMM est valable pour l'ensemble des pays membres de l'Union européenne. Le pays rapporteur a par la suite la

¹ Les délais réels sont de l'ordre de 12 voire 18 mois, étant donné que le temps nécessaire aux laboratoires pour répondre aux demandes du CHMP n'est pas décompté.

responsabilité du suivi du médicament (extensions d'AMM, modifications du RCP, évaluation des rapports périodiques de sécurité, etc.).

- La **procédure de reconnaissance mutuelle** et la **procédure décentralisée** sont applicables aux médicaments autres que ceux obligatoirement soumis à la procédure centralisée.

La procédure de reconnaissance mutuelle peut être utilisée lorsque l'autorité sanitaire compétente d'un Etat membre a déjà délivré une AMM sur son territoire. Elle consiste pour le laboratoire à demander à ce que, à partir de l'évaluation rendue par cet Etat (dit « Etat membre de référence »), l'autorisation soit étendue à d'autres Etats membres (dits « Etats membres concernés »). Ces derniers ont la possibilité de refuser la commercialisation en motivant leur décision.

La procédure décentralisée, en œuvre depuis 2005, est utilisée lorsqu'aucune AMM initiale n'a été délivrée par un Etat membre. Elle consiste alors pour le laboratoire à déposer un dossier simultanément dans tous les Etats membres souhaités. Un Etat est nommé comme référent pour conduire l'évaluation, qui ensuite peut être reconnue par les autres Etats membres sollicités selon les règles de la reconnaissance mutuelle.

Dans le cadre de ces deux procédures, l'Agence européenne du médicament n'interviendra qu'en cas d'arbitrage, si un ou plusieurs Etats s'opposent à la commercialisation sur leur territoire d'un médicament autorisé par d'autres.

(3) Les règles européennes en matière de pharmacovigilance

A **l'heure actuelle**, l'organisation européenne de la pharmacovigilance est structurée autour de l'Agence européenne des médicaments et s'appuie sur le travail de détection et d'expertise réalisé au niveau des Etats membres. Ainsi :

- le **recueil des déclarations d'effets indésirables est opéré au niveau des Etats membres puis transmis au niveau européen**, pour évaluation, au groupe de travail de pharmacovigilance, placé auprès du Comité des médicaments à usage humain. Ce groupe de travail est composé des responsables des départements de pharmacovigilance de chacun des 27 Etats membres ainsi que d'un représentant de la Commission européenne et du secrétariat de l'EMA. Il fonctionne de deux manières : il émet des recommandations ou des avis au CHMP dans le cadre de procédures déclenchés au niveau européen, après saisine du CHMP ou des Etats membres ; il sert également de plateforme de discussion pour des échanges entre Etats membres sur des produits qui n'ont pas été autorisés par l'Union européenne ;

- l'Agence européenne a mis en place une base de données, baptisée **EudraVigilance**, qui permet aux Etats membres d'échanger des informations sur les effets indésirables graves survenus avec des médicaments en cours d'essai clinique ou autorisés sur le sol européen. Son objectif est d'améliorer la

communication et faciliter la collaboration en pharmacovigilance entre les autorités nationales compétentes ;

- enfin, les Etats membres ont l'obligation de s'assurer que **les notifications d'effets indésirables graves présumés sont portées aussitôt à la connaissance de l'EMA** et du titulaire de l'AMM.

L'Europe pèse donc de manière croissante sur les procédures nationales tant en termes de mise sur le marché que bientôt de pharmacovigilance. Source de rationalisation, cette évolution participe également de la vigilance, comme il sera vu dans la seconde partie du présent rapport.

3. Le rapport sénatorial *Restaurer la confiance* de 2006 : un état des lieux lucide et des propositions toujours d'actualité

A la suite du retrait du marché par la firme Merck, le 30 septembre 2004 de son médicament vedette, le Vioxx, la commission des affaires sociales du Sénat décide à l'unanimité de créer en son sein une mission d'information **sur les conditions de mise sur le marché et du suivi des médicaments.**

A l'issue de quelque 34 auditions et plusieurs déplacements, **elle a formulé 25 recommandations pour *Restaurer la confiance***, estimant que la décision brutale et unilatérale de retrait avait ouvert **une grave crise de confiance** (déjà !) du grand public à l'égard du médicament, recommandations complétées par 33 autres propositions du Président François Autain (et des membres du groupe communiste républicain et citoyen). L'ensemble de ces propositions avait pour objectif de jeter les bases d'une nouvelle politique du médicament.

a) Un diagnostic critique, toujours pertinent

Les observations critiques du rapport portaient sur trois aspects principaux : l'organisation trop complexe du système des agences et des lacunes évidentes en termes **d'efficacité et de transparence**, les interrogations sur **l'indépendance de l'information et de l'expertise**, les insuffisances en matière de **pharmacovigilance et d'études post-AMM.**

Le rapport estimait en outre que :

- comme la plupart des pays développés, la France a confié l'évaluation des produits pharmaceutiques, en vue de leur commercialisation et de leur remboursement, à des **agences sanitaires** indépendantes. Cette organisation n'est toutefois **pas exempte de déficiences**, tant en matière de transparence qu'en termes de coordination entre les différents acteurs de la politique du médicament ;

- outre les difficultés liées au dispositif institutionnel lui-même, le système de mise sur le marché et de suivi des médicaments souffre de sa trop **grande dépendance à l'égard de l'industrie pharmaceutique.** Cette dernière

s'est, en effet, imposée comme le premier vecteur d'information des professionnels de santé, mais aussi au sein même des agences par les liens étroits qu'elle entretient avec les experts ;

- les risques inhérents à l'utilisation de médicaments, comme les lacunes du système de mise sur le marché, rendent indispensable, pour garantir la sécurité des malades, **la surveillance attentive de l'usage de ces produits « en vie réelle » par un système de pharmacovigilance réactif** et la mise en œuvre d'études approfondies sur des populations plus larges que celles testées avant la commercialisation du produit.

L'objectif recherché était de promouvoir, et si nécessaire d'ajuster, les conditions de bon usage qui permettront à la fois de minimiser les risques et de maximiser les bénéfices pour les patients.

Le rapport soulignait déjà que le premier obstacle auquel se heurtaient les professionnels de la pharmacovigilance des CRPV était **l'insuffisante mobilisation des professionnels de santé en matière de notification spontanée des effets indésirables**. Ce phénomène touchant essentiellement la médecine de ville, le rapport reconnaissait néanmoins que l'implantation des CRPV dans les CHU facilitait la notification par les services hospitaliers qui sont à l'origine de la moitié des déclarations d'effets indésirables. Pour la médecine de ville, on estimait à un tiers la proportion de praticiens qui préféreraient signaler directement un effet indésirable au laboratoire pharmaceutique concerné par le biais des visiteurs médicaux. La raison la plus fréquemment invoquée pour contourner le système institutionnel était *« la crainte d'être accusé d'une mauvaise prescription »*.

Sans pour autant rendre la notification obligatoire, la mission préconisait donc de **sensibiliser les médecins aux enjeux de la pharmacovigilance et aux mécanismes du dispositif public et ce, dès leur formation initiale, en notant que** l'enseignement en pharmacovigilance se limitait à deux heures au cours de la quatrième année d'études de médecine, ce qui semblait largement insuffisant malgré la création d'un cours de iatrogénie médicamenteuse.

Cet effort de sensibilisation devait, selon la mission d'information, passer également par **une meilleure reconnaissance du rôle des médecins dans le système de pharmacovigilance, notamment en les informant systématiquement des suites données à leurs signalements**. En outre, afin de faciliter le travail de notification, souvent considéré comme une tâche administrative rebutante, elle jugeait souhaitable de promouvoir, auprès des praticiens, les déclarations par Internet sur le site de l'Afssaps et de réfléchir à une meilleure place des patients dans le système de pharmacovigilance.

A cet égard, la mission notait que **l'exclusion du patient du système français de pharmacovigilance** constituait également un facteur de sous-notification de ces événements : *« Pourtant, les déclarations individuelles constitueraient une source d'information complémentaire à la notification par les professionnels de santé et particulièrement utile pour mieux connaître les*

conséquences - prouvées ou ressenties - de l'utilisation de médicaments sur la qualité de vie, au-delà des constatations strictement médicales. »

Pour prévenir un engorgement du système par un trop grand nombre de déclarations, la mission proposait que la véracité des effets indésirables éprouvés par les patients soit validée préalablement par un médecin ou un pharmacien, ou consister en une déclaration commune au patient et au professionnel de santé. De cette façon, seraient également évitées les démarches individuelles destinées à la seule réparation du préjudice.

Par ailleurs, le rapport critiquait les obstacles existant au développement des études post-AMM : *« Outre les difficultés liées à l'éparpillement institutionnel, le développement des études post-AMM se heurte à des difficultés de deux ordres qui sont les modalités de financement et l'exploitation des bases de données de l'assurance maladie. »*

Il estimait déjà que la question du **financement est au cœur de la problématique des études post-AMM et proposait qu'une enveloppe de crédits publics soit créée au sein de l'Agence nationale de la recherche (ANR) pour faciliter le développement de ces études** : *« Ces études doivent, en effet, faire l'objet d'un financement clarifié. Compte tenu des enjeux de santé publique sous-jacents, la question de la propriété intellectuelle de leurs résultats doit également être posée. »*

Le second obstacle rencontré pour le développement des études post-AMM concernait l'accès à **la gestion des bases de données gérées par l'assurance maladie**. Notant que l'Afssaps affirmait sa volonté de participer au financement ou de financer des études réalisées sur les produits de santé après leur mise sur le marché, cette position ne devait pas conduire, selon la mission, à perdre de vue deux éléments de nature à peser sur la sécurité sanitaire au cours des prochaines années :

- d'abord, **le développement d'une politique de gestion des risques en aval de l'AMM n'a pas vocation à pallier l'éventuelle absence de sérieux des études réalisées avant la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, et par là-même dégager la responsabilité des acteurs en amont du circuit administratif du médicament ;**

- ensuite, **les études post-AMM sont aujourd'hui essentiellement organisées dans le cadre de la procédure de prise en charge collective des produits de santé commandée par la commission de la transparence, au niveau de la procédure de remboursement.**

Au-delà de cette politique de gestion du risque, la mission estimait que les études post-AMM devaient servir de marchepied pour le développement à **plus grande échelle d'études pharmaco-épidémiologiques sur les produits de santé** : *« Ces études doivent dépasser le cadre de la sécurité sanitaire pour explorer celui d'une politique de santé publique dynamique en matière de produits de santé... Des études doivent être entreprises non plus pour examiner le seul produit remboursé, mais toute une classe thérapeutique, une pathologie ou encore des pratiques médicales. »*

La mission espérait que les pouvoirs publics participent davantage à la prise en charge de ces études, en constatant que leur développement se heurtait à des problèmes de financement. Ces recommandations allaient au-delà des dispositions prévues dans l'accord-cadre de 2003, et la modification de la législation relative aux soins courants, alors en cours, devait favoriser les études comparatives sur les différentes thérapeutiques disponibles et permettre de juger de l'efficacité des produits mis à la disposition des patients.

Elle formait aussi un vœu qui résonne étrangement dans le contexte actuel : « *Au terme de son étude, la mission d'information de la commission des affaires sociales souhaite apporter sa contribution au vaste débat public qu'elle appelle de ses vœux sur la question de la mise sur le marché et du suivi des médicaments. Elle souhaite ainsi œuvrer au processus de rétablissement de la confiance du grand public envers le médicament, les agences sanitaires et les pouvoirs publics.* »

b) Des propositions restées hélas sans suite

Compte tenu de l'actualité de ce diagnostic, la **mission commune d'information regrette que ce rapport soit resté lettre morte**. Elle a la faiblesse de penser que si elles avaient été suivies, les choses auraient été sans doute différentes aujourd'hui.

Elle juge utile de les rappeler ci-après.

**Rapport n° 382 (2005-2006) du 8 juin 2006
par Mmes Marie-Thérèse Hermange et Anne-Marie Payet
fait au nom de la commission des affaires sociales**

Restaurer la confiance

Vingt-cinq recommandations pour améliorer la commercialisation, l'usage et le suivi des médicaments

Sur le fonctionnement du système institutionnel :

1. Etendre l'obligation de publicité à l'intégralité des travaux et à toutes les agences sanitaires.
2. Rendre obligatoire la mise à disposition d'essais comparatifs contre médicaments dans les dossiers de demande d'AMM.
3. Clarifier la répartition des compétences entre l'Afssaps et la Haute Autorité de santé en matière de recommandations de police sanitaire et de recommandations de bonnes pratiques, rationaliser les relations entre institutions et agences, renforcer le financement public de ces agences.
4. Mettre en place l'Institut des données de santé, prévu par la loi du 13 août 2004.
5. Veiller au suivi des recommandations formulées par la Haute Autorité de santé en matière de déremboursement des médicaments, pour lesquels le service médical rendu est jugé insuffisant.

Sur la formation initiale et continue des médecins :

6. Renforcer la formation médicale initiale en matière de pharmacologie et de pharmacovigilance, par un rééquilibrage des enseignements.

7. Organiser l'évaluation systématique des connaissances des étudiants en thérapeutique à la fin de leur cursus.

8. Accélérer la mise en place de la formation médicale continue telle que prévue par les lois du 4 mars 2002 et du 9 août 2004.

9. Harmoniser le système de crédits de formation continue au niveau communautaire par la création d'un label unique.

10. Faire certifier les revues et journaux pris en compte au titre de la formation médicale continue.

Sur l'information des professionnels de santé et du grand public :

11. Etendre la charte de la visite médicale à l'hôpital et l'appliquer sans exception aux DOM.

12. Développer, aux côtés des délégués médicaux, le réseau de délégués de l'Assurance maladie chargés notamment de la diffusion des recommandations émises par l'Afssaps et la Haute Autorité de santé.

13. Assurer l'indépendance des logiciels de prescription ou faire figurer clairement leurs concepteurs et leur financement.

14. Multiplier les campagnes d'information à destination du grand public sur le modèle des antibiotiques et contrôler les informations médicales grand public diffusées par les médias radiodiffusés et télédiffusés.

15. Sensibiliser le corps enseignant à l'éducation à la santé en milieu scolaire en mettant à leur disposition des outils adaptés.

Sur l'expertise :

16. Elaborer un statut de l'expert.

17. Valoriser l'expertise dans la carrière des praticiens hospitaliers et des professeurs d'université-praticiens hospitaliers.

18. Formaliser les relations entre les agences et les établissements de santé pour le recours aux praticiens hospitaliers et aux professeurs d'université-praticiens hospitaliers.

19. Assurer le développement de la recherche publique en matière de sécurité sanitaire dans le cadre de l'Ecole des hautes études en santé publique (EHESP).

Sur les instruments de sécurité sanitaire :

20. Etendre l'obligation de pharmacovigilance à tous les professionnels de santé par des moyens simplifiés.

21. Informer systématiquement les professions de santé de la suite donnée à leurs signalements.

22. Associer les associations agréées de patients au système de pharmacovigilance.

23. Obliger les laboratoires à rendre publique la liste des associations de patients qu'ils subventionnent.

24. Distinguer dans les risques gérés par l'Oniam ceux qui concernent les accidents médicamenteux.

25. Renforcer les financements publics pour les études post-AMM.

M. Didier Houssin¹, ancien directeur général de la santé (DGS), a bien tenté d'indiquer le sort qui a été réservé à ces propositions et il n'est pas inintéressant d'indiquer ici les raisons invoquées qui tiennent principalement à :

- des considérations communautaires : ainsi, l'extension de l'obligation de publicité à l'intégralité des travaux et à toutes les agences sanitaires n'entrerait pas dans le champ de la directive 2004/27/CE² car celles-ci ne sont pas compétentes sur l'autorisation ou le contrôle des médicaments à usage humain qui ne seraient pas visés par la directive qui a rendu accessible ces informations publiques ; de même la mise à disposition des études comparatives entre médicaments dans les dossiers de demande d'AMM nécessiterait une modification de la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire pour les médicaments ;

- des délais d'élaboration des textes d'application : les modalités de signalement des effets indésirables effectués par les patients, ou les associations agréées de patients, prévus par la loi Hôpital, patients, santé et territoires (HPST) relevant d'un décret en conseil d'Etat, publié seulement le 10 juin 2011³.

- la nécessité de conclure des conventions spécifiques : ainsi la clarification de la répartition des compétences entre l'Afssaps et la HAS concernant le champ de l'information sur le médicament, qui a fait l'objet d'une convention le 20 mars 2009, était, en février 2011, en attente d'un bilan demandé par la DGS ;

- l'existence de « réflexion en cours » (notamment sur l'ouverture au public des réunions de la commission d'AMM et de la commission de la transparence ou encore sur la mise en place de la formation médicale continue telle que prévu par les lois du 4 mars 2002 et du 9 août 2004) ou à entreprendre, en s'interrogeant sur le type d'expertise nécessaire pour éclairer les décisions publiques, et en clarifiant la place de l'expertise dans le processus décisionnel ;

- des réserves sur l'opportunité de certaines propositions comme la motivation de la suppression du renouvellement quinquennal de l'AMM, « *notamment parce que les AMM nationales qui sont les principales concernées par ces renouvellements, concernent majoritairement des génériques, médicaments ne posant le plus souvent pas de problème particulier* »⁴.

¹ Audition du 15 février 2011.

² Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

³ Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique.

⁴ Exposé des considérants de la directive 2004/27/CE précitée.

Quelles qu'en soient les raisons, la mission ne peut que constater qu'il a fallu attendre une nouvelle crise grave mettant en jeu des vies humaines pour qu'une réforme en profondeur soit enfin envisagée.

B. LES LEÇONS DE LA CRISE ACTUELLE

Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé a déclaré, lors de son audition par la mission commune d'information le mardi 7 juin 2011 : « *Nous devons apporter des garanties pour que la police du médicament soit profondément améliorée. Il faut redonner confiance dans le système du médicament.* »

Les contours de cette refondation ont été esquissés dès janvier 2011 lors d'une conférence de presse : « *ma responsabilité, mon devoir, c'est de rebâtir un nouveau système du médicament, un nouveau système de sécurité sanitaire, avec un objectif : qu'il n'y ait pas demain de nouveau Mediator* ».

Les divers rapports récemment publiés augurent de réformes en profondeur que ce soit les rapports de l'Igas (janvier et juin 2011), celui des professeurs Bernard Debré et Philippe Even¹, les propositions des Assises du médicament ou le rapport de l'Assemblée nationale².

Les auditions conduites par la mission ont permis de distinguer deux attitudes :

- les partisans de « correctifs » : refusant de « jeter le bébé » avec l'eau du bain, ils préconisent essentiellement de « resserrer les mailles du filet », en maintenant les structures existantes et en améliorant les procédures;

- les défenseurs de la « voie radicale » : ces derniers militent pour la remise à plat du système, **en s'inspirant en particulier du modèle américain**, condition *sine qua non* au retour de la confiance.

La Food and Drug Administration

La *Food and Drug Administration* est une agence du ministère de la santé américain chargée de protéger la santé publique en assurant la sûreté, l'efficacité et la sécurité des médicaments, des produits biologiques, des dispositifs médicaux, des aliments, des cosmétiques et des produits qui émettent la radiation et en réglementant la fabrication, la commercialisation et la distribution du tabac. Cet organisme a, entre autres, la mission d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des Etats-Unis d'Amérique.

¹ *Rapport sur la refonte du système français de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments, remis au Président de la République et au ministre de la santé le 16 mars 2011.*

² *Rapport d'information Assemblée nationale n° 3552 « Le Mediator et la pharmacovigilance » - XVIII^e législature - 22 juin 2011.*

La FDA est aussi chargée de promouvoir la santé publique notamment en aidant les innovations en matière de médicaments et de produits alimentaires, et d'aider le public à l'obtenir des informations précises et scientifiques sur la façon dont ils doivent utiliser des médicaments et des produits alimentaires. Elle emploie environ 12 000 personnes et gère un budget annuel de 2 milliards de dollars.

La sécurité des produits repose en particulier sur un suivi en amont dès les premiers essais :

- une déclaration est obligatoire dès le premier essai clinique (la FDA a 30 jours pour réagir sinon son accord est tacite). L'ensemble des données doit être transmis et publié : les patients qui ont participé peuvent ainsi vérifier le dossier. Ensuite la remise du protocole suffit pour l'essai suivant mais si le suivi n'est pas correct, la FDA garde la possibilité de suspendre l'autorisation. Chaque année, on compte 450 demandes par les laboratoires et 1 500 demandes par des chercheurs individuels sur les médicaments existants ;

- il n'y a pas d'obligation d'essais pré AMM comparatifs ; cependant, des groupements œuvrent dans ce sens et fournissent des données comparées à titre d'argumentaire ;

- les essais sont soumis à des comités d'éthique indépendants de protection de la personne.

Les dossiers d'AMM sont examinés par des commissions, constituées d'une quinzaine de membres, dont les auditions sont entièrement publiques. Les services de la FDA suivent ensuite généralement leurs avis mais le retrait d'un médicament après la découverte d'effets indésirables est effectué par le laboratoire, généralement via l'impact direct des informations révélées au grand public.

La mission considère, pour sa part, que la question est moins celle des structures que celle d'un état d'esprit et du respect scrupuleux de principes déontologiques fondamentaux.

Toute réforme devra, pour aboutir, tirer toutes les conséquences de **deux enseignements particuliers de la crise actuelle :**

- la nécessité d'« ouvrir le système » pour donner davantage de place aux avis contradictoires (lanceurs d'alerte, praticiens, patients, associations...);

- l'urgence de lutter contre la « porosité » actuelle constatée entre « évaluateurs » et « évalués », « contrôleurs » et « contrôlés », situation équivoque, source de fantasmes peut-être mais certainement à l'origine d'inquiétudes légitimes.

1. La nécessité du pluralisme

Point n'est besoin d'insister sur le rôle décisif joué par les lanceurs d'alerte dans la révélation de cette affaire. **Au-delà c'est toute l'utilité de regards extérieurs qui doit être mise en avant.**

a) Les lanceurs d'alertes

Le drame du Mediator révèle que **notre système de sécurité sanitaire fonctionne en vase clos, nourri d'informations scientifiques circulant en circuit fermé.** Comme l'a rappelé M. Didier Tabuteau¹ : *« Le principe du contradictoire doit être un principe du système public de sécurité sanitaire. Il faut écouter davantage les experts dissidents, multiplier les auditions publiques, les bilans d'activités, pour que l'information soit diffusée et débattue. Je crois aussi que les divers acteurs devraient faire un bilan périodique de leur action, de leurs tentatives, de leurs échecs et de leurs questions. C'est ce qu'avait fait M. Bernard Kouchner en quittant le ministère de la santé, en organisant une conférence de presse pour faire le point sur tous les dossiers qu'il avait traités. Je crois que ce type de démarche est de nature à éviter l'enfermement de la connaissance et de l'expertise. »*

Mme Irène Frachon, pneumologue médecin hospitalier dont les recherches ont été déterminantes pour le retrait du Mediator, a témoigné des difficultés, voire des pressions, qui peuvent s'exercer lors des signalements : *« Elles peuvent conduire à une censure, voire une autocensure des médecins. Un cardiologue m'a dit avoir rédigé en 2004 un mémoire de fin de spécialisation sur le Mediator, qui n'a pas été publié parce que son patron estimait qu'il ne pouvait pas lancer un tel pavé dans la mare sans plus de preuve. Un spécialiste de l'Afssaps m'a fait part des difficultés considérables d'un collègue qui dénonçait les effets indésirables d'un médicament des laboratoires Servier. La crainte d'un recours procédurier peut bel et bien constituer un obstacle : on l'a vu avec le Ketum, et cela explique la frilosité des autorités de santé.*

« Quand nous signalons des effets indésirables, les firmes insistent pour que nous leur donnions des précisions. Or, dans le cas du Mediator, je n'ai pas eu de nouvelles ni de retour des laboratoires Servier. Ce n'est que cinq mois après le retrait du médicament que j'ai reçu un mail du laboratoire me demandant les comptes rendus d'hospitalisation, que le secret médical m'interdisait de transmettre tels quels. S'agissait-il de préparer un futur procès ? »

Ceci pose le problème de la place des lanceurs d'alerte dans le système du médicament.

¹ Audition du 15 février 2011.

La mission commune a auditionné sur cette question M. André Cicolella, président du Réseau Environnement Santé qui est l'origine de la première jurisprudence sur **la protection des lanceurs d'alerte**. Celle-ci, a-t-il indiqué lors de son audition, a reconnu aux salariés le droit de désobéir, c'est-à-dire de ne plus être soumis au principe de subordination hiérarchique en cas de risque pour la santé publique.

Cette première jurisprudence a été prononcée par la Cour de cassation en l'an 2000, basée sur un jugement de la Cour d'appel de Nancy rendu en 1998. Cela l'a amené à créer la fondation *Science citoyenne*, qui a initié une proposition de loi.

Il considère comme une « *fausse bonne idée* » de raisonner en termes de statut du lanceur d'alerte. En effet, le lanceur d'alerte n'est pas un métier. Ce qu'il faut protéger c'est donc **la possibilité d'alerte**.

Il faut gérer cette question en amont en dehors de toute situation de crise, ce que confirme le Professeur Patrice Queneau¹, membre de l'Académie de médecine qui dans son rapport propose que « *l'étape essentielle du passage de la notification initiale au signal retenu fasse l'objet d'une analyse spécialisée d'imputabilité incluant deux étapes : 1 - celle de la suspicion basée sur l'identification et la caractérisation du symptôme d'alerte (Est-il inhabituel dans la maladie traitée ? Peut-il ou non être attribué à une affection intercurrente ? Evoque-t-il un effet déjà constaté lors du traitement par un médicament voisin ? Disparaît-il avec l'arrêt du médicament ? ; 2 - celle de confirmation, à plus long terme, qui ne peut découler que d'études épidémiologiques de natures diverses permettant de rattacher ou non de façon certaine l'accident au médicament. Des méthodologies appropriées aux polythérapies, sources de fréquents accidents, doivent permettre d'appréhender le rôle des associations médicamenteuses dangereuses. Cela nécessite une allocation rapide de moyens permettant l'identification de cas nouveaux ou sévères, notamment inattendus, rares et/ou tardifs* ».

Pour ce faire, il paraît nécessaire, dans tous les lieux de production de connaissance et d'expertise, d'avoir des dispositifs qui permettent de gérer les contradictions éventuelles autour de l'expertise et de l'alerte. Dans cette optique, il suggère que « *les relations scientifiques entre les instances d'évaluation et le titulaire de l'AMM, ainsi que son responsable de pharmacovigilance, soient plus exigeantes et plus efficaces, pour permettre de partager toutes les informations et de procéder à l'analyse conjointe des cas cliniques. Ces relations sont essentielles pour optimiser les résultats de l'investigation.* »

Enfin, l'alerte doit comporter une **dimension internationale**, étant donné que la mondialisation des médicaments induit de nouveaux risques pour la santé publique. C'est ainsi que l'Académie de pharmacie a indiqué récemment que 80 % des principes actifs entrant dans la composition des

¹ Rapport sur la sécurité du médicament et la pharmacovigilance, adopté par l'Académie de médecine le 7 juin 2011.

médicaments vendus en Europe proviendraient de deux pays, la Chine et l'Inde, contre 20 % il y a 20 ans¹. C'est le cas, par exemple, de la plupart des génériques et du paracétamol qui est même désormais produit exclusivement hors d'Europe, seules les phases finales de fabrication (conditionnement comprimé, gélules...) étant encore effectuées en Europe.

Sur ce sujet, la mission a notamment entendu le témoignage de M. Jacques Poirier, ancien responsable de Sanofi-Aventis chargé des approvisionnements biologiques du Lovenox à propos des héparines importées².

b) Le rôle des patients

Le cas du Mediator montre aussi l'importance de reconnaître les patients comme des acteurs à part entière, et de faire jouer le « principe de précaution » en leur faveur.

L'expérience et les observations des patients doivent notamment peser davantage dans le système de santé. Il faut aussi mieux associer les patients, en les informant sur les effets indésirables possibles qui peuvent survenir, en leur permettant d'accéder plus aisément à une information fiable et compréhensible.

Mme Geneviève Derumeaux, présidente de la Société française de cardiologie l'a dit avec beaucoup de force lors de son audition³ : *« On parle beaucoup de la relation entre médecins et industrie, j'entends même parler de relation « incestueuse », mais il ne faut pas oublier la place des patients. C'est un triangle. Il faut leur redonner la parole. Quel est leur désir d'innovation, donc de coût supplémentaire ? Aux politiques de ne pas nous laisser seuls face aux patients dans le choix du traitement. Les patients doivent continuer à être acteurs dans l'évaluation des effets secondaires. »*

Le Professeur Patrice Queneau, dans ses conclusions susmentionnées sur la sécurité du médicament et la pharmacovigilance va dans le même sens, rappelant que l'AMM n'est qu'une étape dans la vie du médicament. Tout au long de sa commercialisation, d'éventuels effets indésirables liés à son utilisation doivent être notifiés par l'ensemble des professionnels de santé **mais aussi des patients**. La finalité du **système est l'utilisation optimale du médicament au bénéfice des malades**, d'où l'importance de leur rôle dans le processus de pharmacovigilance. Dans ce cadre, il recommande notamment que soient mises à la disposition des patients des informations pratiques adaptées à la notification des effets indésirables (où, comment, auprès de qui notifier... ?).

Les patients sont les premiers à pouvoir faire des signalements pertinents, avec l'aide de leurs médecins traitants, comme a pu l'être le

¹ Conférence de presse organisée le mercredi 8 juin 2011.

² Audition du 1^{er} juin 2011.

³ Audition du 24 mars 2011.

docteur Chiche qui a exposé à la mission le cas de valvulopathie observé en février 1999. L'attitude des patients est d'ailleurs en train de changer, a-t-il estimé : « *Y aura-t-il un avant* » et un « *après* » ? En tant que praticien de terrain, je perçois un « *après* » de cette affaire. *Lorsque je rédige une ordonnance, les patients me demandent à quoi servent les médicaments que je leur prescris. J'en suis très satisfait, car cela permet de retirer certains médicaments des ordonnances et de refaire la liste avec les patients.* »¹

C'est la raison pour laquelle la mission se félicite de la possibilité désormais offertes aux patients et aux associations de patients **de déclarer directement les effets indésirables des médicaments**, qui vient d'être officialisée par la publication de deux textes réglementaires parus le 10 juin 2011. Cette mesure s'inscrit dans le cadre de la réglementation européenne et de la loi HPST du 21 juillet 2009 qui avait posé le principe de la déclaration par les patients.

La déclaration directe par les patients a été mise en pratique à l'occasion de la pandémie grippale de l'hiver 2009-2010 : 900 fiches de déclaration ont ainsi pu être collectées, soit environ 20 % du total des signalements concernant les effets indésirables des vaccins et des antiviraux utilisés pendant cette période.

Au-delà, la mission s'est interrogée sur l'opportunité d'introduire des mesures plus novatrices telles que **les actions de groupe**.

Les actions de groupe ou *class actions* sont des actions en justice qui permettent à un grand nombre de personnes d'engager ensemble une seule procédure en justice afin d'obtenir réparation d'un préjudice. Originaire des Etats-Unis, cette procédure de droit anglo-saxon a été introduite dans plusieurs pays européens comme l'Angleterre, l'Italie, les Pays-Bas, le Portugal ou la Suède.

Jusqu'à présent, **une telle procédure n'a pas réussie à s'implanter en France**.

L'application assez stricte du principe « nul ne plaide par procureur » a eu pour conséquence qu'aucun mécanisme d'action de groupe n'a vu le jour. Des propositions de réforme sont néanmoins régulièrement avancées depuis 2005. En 2008, un dispositif de recours collectif a été retiré de la loi de modernisation de l'économie, le secrétaire d'Etat à la consommation, M. Luc Chatel, s'étant engagé alors à présenter un projet de loi sur les actions de groupe.

La commission des lois du Sénat a constitué, en octobre 2009, un groupe de travail² destiné à formuler des propositions sur ce sujet. Au terme de plusieurs mois de travaux, le groupe de travail, composé de deux corapporteurs, l'un de la majorité et l'autre de l'opposition, s'est prononcé en faveur d'une procédure d'action de groupe à la française, protégée des dérives

¹ Audition du 7 juin 2011.

² Dont les rapporteurs étaient MM Richard Yung et Laurent Bêteille, sénateurs.

des *class actions* américaines car encadrée par les principes de la procédure civile française et les règles déontologiques de la profession d'avocat.

Outre une protection effective accrue des consommateurs, les rapporteurs ont considéré que cette procédure nouvelle permettait de prendre en compte les évolutions tant européennes qu'internationales en matière d'action collective.

Cependant, ils ont exclu les actions dans le domaine sanitaire pour deux raisons principales :

- La nature du préjudice

L'action de groupe recouvre en principe des préjudices individuels identiques, qu'elle traite de manière collective. Elle n'est donc pas adaptée au traitement des dommages qui requièrent une évaluation individuelle précise.

Or les préjudices moraux et les préjudices corporels liés aux recours dans le domaine sanitaire sont *a priori* incompatibles avec un traitement collectif. Leur « juste » indemnisation relève d'une démarche de nature individuelle, qui tend à prendre en compte la situation personnelle de la victime, difficilement transposable à une autre victime, quand bien même la même cause serait à l'origine de leur dommage respectif.

- L'existence d'un dispositif d'indemnisation spécifique

La création de l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (Oniam) en 2002, qui finance et gère l'ensemble du dispositif d'indemnisation des accidents médicaux, limite l'intérêt de cette procédure.

En 2011, le débat a resurgi néanmoins avec l'affaire du Mediator. La proposition d'actions de groupe en matière sanitaire figure notamment dans le rapport relatif aux droits des malades et à la qualité du système de santé, remis au ministre du travail, de l'emploi et de la santé, le 24 février 2011, présenté par M Alain-Michel Ceretti, conseiller santé auprès du Médiateur de la République et Mme Laure Albertini, responsable du pôle démocratie sanitaire de l'Agence régionale de santé d'Ile-de-France.

Les partisans de cette réforme soulignent notamment que l'évaluation individuelle du préjudice pourrait intervenir dans la seconde phase de la procédure et, le cas échéant, qu'il serait laissé à l'appréciation du juge le soin de déterminer si le caractère très personnel ou non des préjudices corporels allégués interdit ou non la conduite d'une action de groupe.

La mission commune d'information souhaite donc **que le Sénat se ressaisisse de ce sujet et qu'une initiative législative puisse être prise à la lumière des évènements récents.**

2. La problématique de l'expertise sanitaire

Comme l'an passé pour la commission d'enquête créée au Sénat sur le rôle des firmes pharmaceutiques dans la gestion par le Gouvernement de la grippe A(H1N1)v, la mission commune d'information a retrouvé dans l'affaire du Mediator la délicate et récurrente **question de l'organisation et du fonctionnement de l'expertise sanitaire**.

De plus, ceci conduit à soulever la question de **la déontologie de l'expertise et ce dans tous les domaines touchant à la sécurité sanitaire** qui méritent d'être couverts par des processus d'alerte : produits de santé, pratiques médicales, environnement, alimentation...

a) La figure « centrale » de l'expert

La commission d'enquête sur la grippe A(H1N1)v s'était déjà inquiétée de certaines tendances à la « *pensée unique* » ou à la « *pensée de groupe* » qui peuvent être génératrices de biais dangereux. A partir de ce bilan, trois orientations avaient été préconisées sur **l'expertise sanitaire** qui ne peuvent manquer d'avoir une certaine résonance dans le contexte actuel¹ :

- elle devrait **s'ouvrir en premier lieu aux hommes de terrain** dont l'absence, qu'eux-mêmes ont pu percevoir comme une relégation, a lourdement pesé sur l'organisation de la réponse à la pandémie grippale qui, heureusement, s'est avérée modérée ;

- elle devrait **s'ouvrir aussi à d'autres spécialités**, même si elles paraissent éloignées de la santé publique et de la médecine, si elles sont utiles au Gouvernement pour guider son action, y compris dans l'urgence, quand la moindre erreur d'analyse peut avoir des conséquences graves ;

- enfin, les polémiques qui ont pu se faire jour autour de la pandémie ont remis en cause la **crédibilité même de l'expertise et montré avec force la nécessité de renforcer le contrôle des conflits d'intérêts** qui peuvent naître des travaux des experts dans l'industrie pharmaceutique.

Le rapport concluait ainsi : « *L'épidémie de grippe A (H1N1)v a donc été l'occasion de mettre en lumière aussi bien l'activité et le dévouement des experts publics français que les failles du système. Celles-ci expliquent que le travail de l'expertise n'ait pas suffisamment orienté les pouvoirs publics vers les décisions appropriées à l'ampleur de l'épidémie. Votre commission d'enquête considère donc que plusieurs réformes de structure doivent donc être envisagées, mais elle souligne également que le bon fonctionnement du système nécessite que les autorités veillent à écouter réellement la parole des experts. La puissance des a priori, chez les experts comme chez les pouvoirs publics, explique largement l'inadéquation d'une partie des mesures prises à*

¹ La grippe A (H1N1) : Retours sur « la première pandémie du XXI^e siècle », rapport de M. Alain Milon, sénateur, fait au nom de la commission d'enquête sur la grippe A (H1N1)v, n° 685 (2009-2010), 29 juillet 2010.

la réalité ; c'est un point sur lequel la plus grande vigilance sera à l'avenir nécessaire. »

b) L'indépendance de l'expertise sanitaire en question

Question récurrente, malgré certains progrès, la question de l'indépendance de l'expertise paraît aujourd'hui **centrale pour espérer regagner la bataille de la confiance dans le système de santé.**

Le gouvernement vient d'ailleurs de s'engager récemment dans cette voie en annonçant un projet de loi relatif à la déontologie et à la prévention des conflits d'intérêts dans la vie publique qui s'appuie sur les conclusions récente de la commission de réflexion pour la prévention des conflits d'intérêts dans la vie publique.

Cette commission propose dans son rapport une définition précise du conflit d'intérêts : *« Un conflit d'intérêts est une situation d'interférence entre une mission de service public et l'intérêt privé d'une personne qui concourt à l'exercice de cette mission, lorsque cet intérêt, par sa nature et son intensité, peut raisonnablement être regardé comme de nature à influencer ou paraître influencer l'exercice indépendant, impartial et objectif de ses fonctions. »*

Cette définition fait apparaître que **le lien d'intérêts ne saurait être appréhendé que sous le simple aspect pécuniaire.** Il se manifeste en effet souvent de façon bien plus subtile quand il implique la sphère professionnelle, intellectuelle ou encore privée. Ce lien devient conflit d'intérêts lorsqu'il est de nature à influencer l'avis ou la décision rendue par l'expert ou qu'il semble pouvoir le faire. Entre le lien d'intérêts et le conflit d'intérêts, la différence est donc quelquefois particulièrement ténue.

Or comme l'ont montré les auditions, le domaine sanitaire est particulièrement exposé au risque de conflits d'intérêts en raison d'enjeux financiers considérables et du lobbying des laboratoires pharmaceutiques.

Plusieurs raisons expliquent cet état de fait.

En premier lieu, il s'agit d'une communauté relativement étroite dont la plupart des membres se connaissent.

Les experts externes des agences ont l'habitude des collaborations avec l'industrie pharmaceutique. L'Igas relève qu'à l'Afssaps ces derniers ont en moyenne six liens d'intérêts chacun. Ce chiffre est d'autant plus significatif que plus d'un quart (28 %) des experts de l'agence n'ont aucun lien d'intérêts.

La majorité de la communauté scientifique considère ces liens comme incontournables et en quelque sorte consubstantiels à la nature même de l'expertise sanitaire. Certains estiment même qu'un expert sans lien d'intérêts est un expert « incompétent ou sans intérêt », ou encore qu'il ne serait pas possible de trouver en nombre suffisant des experts compétents sans lien d'intérêts pour animer les principales commissions des agences.

Dans cette optique, l'industrie pharmaceutique est aisément perçue comme un partenaire privilégié et non pas comme une simple partie prenante. Cet « entre soi » est aggravée **par la longévité professionnelle des acteurs-clefs du système**. Au sein des agences nationales, un professeur de pharmacologie a reconnu que, de son point de vue, les dix-huit ans qu'il a passés à la tête de la pharmacovigilance de l'Afssaps avant d'en démissionner lui semblaient bien trop longs¹. L'ancien président jusqu'en 2011 du Comité économique des produits de santé, poste éminemment sensible puisque cet organisme est chargé de fixer le prix des médicaments remboursables après négociation avec les industriels concernés, est resté onze années en fonction.

Mme Corinne Lepage a estimé devant la mission commune d'information qu'au niveau européen la situation est comparable². Le président du comité des médicaments à usage humain vient d'être élu pour un second mandat ; il avait été auparavant vice-président de la même commission pendant six ans.

Le secteur privé est également attractif car il offre des perspectives de carrière.

La mission commune d'information a entendu les responsables du collectif pour une formation médicale indépendante (Formindep) exposer la pratique dite « *des portes tournantes* »³. Elle consiste notamment pour un industriel à placer l'un de ses cadres dans une commission d'expertise le temps qu'un dossier donné y soit examiné ; une fois l'opération achevée, il réintègre l'entreprise.

Si la mission n'a pas relevé au cours de nos auditions d'exemples de la sorte, elle a pu, à de nombreuses reprises, constater que **l'industrie pharmaceutique avait l'habitude de recruter les interlocuteurs qu'elle côtoie dans les agences sanitaires**. On parle alors de « pantouflage » : c'est ce qui s'est produit, par exemple, pour le directeur de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) qui a quitté son poste pour la direction du syndicat des entreprises du médicament (Leem).

Le chemin inverse est aussi possible : ainsi la directrice de l'Institut de veille sanitaire (InVS) travaillait auparavant au sein de l'industrie pharmaceutique et un conseiller scientifique de l'Afssaps a été pendant huit ans le représentant du Syndicat national de l'industrie pharmaceutique dans l'ensemble des commissions du médicament.

D'autres experts mettent à profit leurs compétences et leur notoriété pour, après leur départ en retraite, monter leur propre société de conseil auprès des industries pharmaceutiques. Certains membres de cabinet des ministres de la santé sont recrutés à de hautes responsabilités par l'industrie du médicament

¹ Audition de M. Bernard Bégaud du 14 avril 2011.

² Audition du 5 mai 2011.

³ Audition du 19 mai 2011.

et d'autres multiplient les allers-retours entre postes de cabinet ministériel et postes dans le privé.

De plus, la transparence des liens d'intérêts n'est pas encore complètement entrée, en France, dans les mœurs.

Les experts eux-mêmes ne saisissent pas toujours que les précisions qui peuvent leur être demandées concernant leurs liens d'intérêts ou la façon dont ils sont gérés **ne visent aucunement à mettre leur probité ou leur intégrité intellectuelle en cause**¹.

Le président de la mission qui a constamment veillé au respect des dispositions législatives en vigueur (application de l'article L. 4113-13 du code de la santé publique) a constaté que le fait d'interroger un expert sur ses liens d'intérêts continue d'être vécu par l'intéressé comme une intrusion dans sa vie personnelle voire une inquisition. C'est d'autant plus inquiétant que nombre parmi les experts semblent, par ailleurs, se refuser à admettre l'idée qu'ils puissent être influençables. Or, pour reprendre une remarque très juste qui a été faite par l'un des auditionnés : « *Le conflit d'intérêts n'est pas une question de bien ou de mal, d'honnêteté ou de malhonnêteté mais une question d'influence. Tout être humain peut être influencé.* »²

c) Une stratégie d'influence ?

L'expertise sanitaire est très sollicitée par l'industrie pharmaceutique.

Les auditions ont montré la multiplication des lieux où acteurs publics et privés se côtoient de façon informelle. Parmi les clubs de réflexion fondés par les industriels du secteur, trois ont été cités au cours des travaux de la mission :

- Le *Center for Innovation in Regulatory Science* (CIRSCI), financé exclusivement par ses membres qui sont tous des laboratoires pharmaceutiques. Il a pour objectif de réunir l'industrie pharmaceutique internationale, les autorités réglementaires et les académies et dans le but d'œuvrer au développement des politiques de réglementation ainsi qu'à leur harmonisation. On note que le directeur exécutif sortant de l'Agence européenne du médicament en est membre depuis sa fondation, en 2002 ;

- Le *Tapestry Network* pour sa part organise des réunions informelles réunissant acteurs publics et privés sur des sujets qui intéressent ses financeurs. Cette société a passé contrat avec trois laboratoires pour mettre en place le réseau européen des leaders pour l'innovation en santé (*European Healthcare Innovation Leadership*). Le directeur exécutif sortant de l'Agence européenne du médicament en est membre, ainsi que le président du Comité des médicaments à usage humain, l'ancien président du Comité économique des produits de santé ou encore un ancien vice-président de la commission d'AMM de l'Afssaps ;

¹ *Audition de Jean-François Bergmann et de Daniel Vittecoq du 31 mars 2011 : « Jean-François Bergmann : - Je crois entendre vos sous-entendus, monsieur le président... M. François Autain, président : - Lesquels ? M. Jean-François Bergmann : - Que nous serions des vendus, des pourris... ».*

² *Audition de Philippe Foucras et d'Anne Chailieu du 19 mai 2011.*

- *L'Atheneum Network*, qui lui est particulièrement discret. Fondé par le président du syndicat de l'industrie pharmaceutique britannique (ABPI), ce réseau réunit les acteurs de l'industrie pharmaceutiques, les membres des agences de réglementation confirmés ainsi que des associations de patients. Son fondateur se félicite de faire avancer les idées qu'il défend auprès de la direction de la MHRA, de l'EMA, du NICE ou encore du comité des médicaments à usage humain.

Les associations ne sont pas exemptes de tels liens. A titre d'exemple, on peut citer ici la Société française de cardiologie, financée par Sanofi-Aventis ainsi que la *Drug Information Association* (DIA), qui remet annuellement des prix à ceux qui ont rendu des services exceptionnels à l'industrie pharmaceutique. Parmi les experts distingués, figurent notamment deux anciens directeurs de l'évaluation de l'Afssaps, deux responsables de la pharmacovigilance et un conseiller auprès du directeur général de l'Afssaps également président du Comité des médicaments à usage humain.

L'un des deux anciens directeurs généraux de l'Afssaps honorés par la DIA a reconnu qu'il n'y voyait là rien de plus qu'une simple décoration comparable à un certificat, au demeurant remise par une association à but non lucratif, oubliant de ce fait qu'elle était financée par ses adhérents, à savoir les laboratoires pharmaceutiques.

Parmi les lieux où décideurs, experts et industriels se rencontrent figurent aussi des rendez-vous annuels comme les « **ateliers de Giens** » et l'« **université d'été de Lourmarin** ».

Interrogé par le président de la mission sur sa participation assidue à cette dernière manifestation, l'ancien président du Comité économique des produits de santé s'en est expliqué en indiquant que sa présence relevait du devoir professionnel afin de retrouver « *presque tous les participants au débat sur l'industrie pharmaceutique, pas seulement sur des questions économiques, mais aussi au titre de la sécurité sanitaire ou de l'éthique* »¹.

Les sociétés savantes sont aussi largement financées par l'industrie pharmaceutique. C'est ainsi que le directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques à l'Afssaps n'a pas déclaré sa collaboration avec la Société française de cardiologie au titre de ses liens d'intérêts, alors que cette société reçoit des financements de l'industrie pharmaceutique².

¹ Audition de M. Noël Renaudin, le 15 février 2011.

² Audition de M. Philippe Lechat, le 1^{er} mars 2011.

L'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

L'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) est composée exclusivement d'agences et de firmes. Elle n'accueille ni les soignants, ni les représentants de malades, ni les fabricants de médicaments génériques, ni les représentants des agences des pays du Sud.

Si ce club affiche pour ambition l'harmonisation des exigences réglementaires entre les Etats-Unis, le Japon et l'Union européenne, il permet aux agences de ces pays et à trois syndicats de firmes pharmaceutiques de faire prévaloir leurs intérêts en définissant leurs critères d'évaluation des médicaments comme normes pour l'ensemble des pays du monde.

Il semble pourtant que ce rôle devrait logiquement incomber à l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

d) Un état de fait préjudiciable

Cet état de fait apparaît à la mission commune d'information particulièrement néfaste pour plusieurs raisons.

Il affecte la **crédibilité de l'expertise sanitaire et contribue à nourrir des doutes quant à sa perméabilité à l'influence exercée par les laboratoires pharmaceutiques**. Comme le rappellent les inspecteurs de l'Igas dans un récent rapport de mai 2011, « *la qualité et la légitimité de l'expertise dépendent de son impartialité, de la garantie que celle-ci ne résulte pas d'une analyse biaisée* ».

Si en matière de gestion des conflits d'intérêts la situation s'améliore, elle n'en reste pas moins préoccupante. L'Igas sur ce point indique que, « *en 2007, 90 % des experts en conflits d'intérêts majeurs restaient présents en séance, même si la majorité d'entre eux ne participaient pas aux débats ; en 2008, ils étaient 60 % dans ce cas et 30 % en 2009* ».

Les déclarations publiques d'intérêts (DPI)

Les dispositions législatives spécifiques mises en place au moment de la création des agences et destinées à garantir la qualité de l'expertise reposent pour l'essentiel sur les déclarations publiques d'intérêts (DPI).

Celles-ci souffrent de plusieurs faiblesses : disparates, elles sont aussi inégalement appliquées par les différents organismes concernés. Il est difficile dans ces conditions pour le public de disposer par exemple d'éléments actualisés concernant les experts de l'Afssaps puisque leurs déclarations publiques d'intérêts ne sont mises à jour qu'une fois par an et sous la forme d'un bilan de l'année passée.

Par ailleurs, certains experts ne sont pas assez rigoureux dans la rédaction de leur déclaration publique d'intérêts. Or une déclaration d'intérêts erronée n'expose pas seulement l'expert qui l'a mal ou pas remplie, mais aussi son administration de rattachement.

Ainsi, à l'Afssaps, le directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques a négligé de transmettre la sienne pendant plusieurs années, tant à l'agence française qu'à l'agence européenne, ne rendant ainsi pas publics des liens d'intérêts.

Ailleurs, c'est le président de la HAS qui menace de jeter le discrédit sur l'organisme lui-même alors que, tout juste nommé à sa tête, il publie le 1^{er} janvier 2011 une déclaration publique d'intérêts vierge ; lorsqu'elle viendra à être complétée à la demande pressante du Parlement, elle fera apparaître plusieurs liens d'intérêts pour des travaux rémunérés à hauteur de plusieurs millions d'euros par les firmes pharmaceutiques en 2010.

Les déclarations, qui ont notamment pour objectif d'inviter l'expert à réfléchir sur ses pratiques, passent à côté de leur vocation pédagogique en **hiérarchisant les liens d'intérêts entre eux (majeurs ou mineurs) et en écartant d'autres.**

Or les liens professionnels, privés ou encore intellectuels sont souvent tout aussi forts, voire même supérieurs, aux liens d'argent. Ils sont peut-être même plus insidieux dans la mesure où la réalité de leur influence peut plus facilement échapper à celui sur lequel elle s'exerce.

Dans ce contexte, retenir prioritairement comme le fait l'Afssaps les liens d'intérêts financiers (participation directe dans le capital d'une entreprise pharmaceutique ou dans un conseil d'administration) ne semble pas efficace.

Par ailleurs, les liens d'ordre familial restent ignorés. Parfois même au plus grand étonnement des experts eux-mêmes, comme cet ancien directeur de l'Afssaps dont l'épouse est salariée d'une entreprise pharmaceutique, qui s'est étonné devant la mission d'avoir vu la rubrique *ad hoc* disparaître des formulaires de déclaration de l'agence.

Il en va de même à la HAS, qui a toutefois entrepris de consulter son « groupe déontologie et indépendance de l'expertise » sur les difficultés de concilier publication des liens d'intérêts familiaux et dispositions législatives relatives à la protection de la vie privée. Le groupe a proposé dans son rapport annuel 2010 de faire apparaître ce type de liens dans les déclarations publiques et de préciser l'entreprise en question, mais de garder confidentiels le degré de parenté et le poste occupé dans l'entreprise. Cette solution paraît peu satisfaisante car sa vertu pédagogique demeure faible. Au surplus, elle n'est pas de nature à éclairer le citoyen sur les liens d'intérêts des experts, qui de ce fait peuvent aisément être perçus comme des conflits d'intérêts.

Par ailleurs, cette proximité entre industriels et administration crée une situation de nature à **perturber les conditions d'élaboration de l'expertise.**

De facto, jusqu'à une période très récente, le syndicat des représentants des laboratoires pharmaceutiques, le Leem, a bénéficié d'un statut particulier d'« invité permanent », sans fondement juridique, au sein de l'Afssaps.

En effet, jusqu'à la fin du mois de janvier 2011, date à laquelle la directrice générale de l'agence par intérim a mis fin à cette pratique, des représentants du syndicat représentant les laboratoires pharmaceutiques

siégeaient dans les commissions d'AMM et parfois même dans les groupes de travail en tant qu'« invités permanents »¹.

Les industriels étaient ainsi tenus en permanence au courant du fonctionnement de l'agence, au point de connaître parfois avant les intéressés les décisions de recrutement².

Votre mission considère que cette situation fragilise les décisions prises par les autorités sanitaires.

Le non-respect des règles internes relatives à la gestion des conflits d'intérêts des experts fragilise **juridiquement les actes et les expose au contentieux.**

Ainsi, deux recommandations émises par la HAS - la première relative au traitement médicamenteux du diabète de type 2 et la seconde à la prise en charge de la maladie d'Alzheimer - ont-elles été portées devant le Conseil d'Etat par l'association Formindep. Celui-ci, en raison des dysfonctionnements en matière de gestion des conflits d'intérêts (absence de déclaration de liens d'intérêts de la part de certains rédacteurs, conflits d'intérêts majeurs pour certains d'entre eux, retard dans la publication des déclarations de liens d'intérêts) a annulé la première recommandation ; la seconde a été retirée par la HAS.

Or, cette situation semble perdurer : dans une récente publication faisant le point sur la prescription des statines dans le cadre de la prévention des maladies cardiovasculaires, la déclaration de l'expert qui l'a rédigée n'a pas immédiatement été mise en ligne. C'est d'autant plus dommageable que la question fait l'objet de vifs débats au sein de la communauté médicale et que le rédacteur de la recommandation a des liens d'intérêts.

Devant ces difficultés, la mission ne peut, à défaut de parfaire un système dont les limites lui sont intrinsèques, que se rallier à cette remarque faite par l'une des personnalités auditionnées : *« Les meilleurs codes de déontologie ne résisteront pas si les médecins, les chercheurs, les experts ne peuvent travailler sans avoir recours aux financements de l'industrie pharmaceutique. Comment voulez-vous que de telles personnes, qui sont le plus souvent intègres, puissent se prononcer contre un médicament produit par la firme qui les rémunère ? »*³

En conclusion, le bilan ainsi dressé conduit la mission commune d'information à proposer une **nouvelle « révolution sanitaire » autour de la place du médicament dans notre système de santé et plus largement dans la société française.**

¹ On ne peut que regretter que la direction générale de l'agence, informée par deux fois - le 24 juillet 2000 et le 11 juillet 2001 - par la cellule de veille déontologique des risques contentieux à laquelle elle s'exposait en acceptant cette participation systématique, n'ait pas jugé bon de la faire cesser.

² Exemple cité par Mme Irène Frachon, Mediator 150 mg, Editions-dialogue.fr, 2010, p. 114.

³ Audition de M. Martin Hirsch du 3 mars 2011.

DEUXIÈME PARTIE

LE MEDIATOR, LEVIER D'UNE RÉFORME AMBITIEUSE DU SYSTÈME DU MÉDICAMENT EN FRANCE

Après l'analyse des dysfonctionnements révélés par le cas du Mediator, et avec le recul apporté par plus d'une décennie de réflexion sur les insuffisances touchant le parcours des médicaments, la mission commune d'information s'est attachée à dessiner les contours d'une réforme adaptée répondant ainsi au diagnostic posé.

Entre les partisans de simples correctifs au dispositif actuel et ceux d'une remise à plat complète, la mission a privilégié une voie à la fois « révolutionnaire » et « pragmatique » : recommander un ensemble de mesures garantissant **la prise en compte prioritaire des objectifs de santé publique dans toutes les décisions publiques touchant le médicament, d'une part et permettant la diffusion d'une culture de pharmacovigilance élargie à l'ensemble de la société, d'autre part.**

Elle considère que pour réussir cette réforme devra impliquer toutes les parties prenantes : patients, professionnels de santé, autorités sanitaires.

I. GARANTIR LA PRIORITÉ DES OBJECTIFS DE SANTÉ PUBLIQUE DANS L'ENSEMBLE DU CIRCUIT ADMINISTRATIF DU MÉDICAMENT

La mission commune d'information a estimé que l'analyse des mécanismes ayant conduit au retrait du Mediator démontrait **l'urgence et la nécessité d'une réforme** en profondeur du système administratif d'évaluation et de contrôle du médicament dans notre pays.

Mais elle a également considéré qu'il serait inapproprié d'envisager de faire « table rase » des structures actuelles dans lesquelles des personnels exercent leur travail avec conscience et compétences, en respectant un cadre administratif et légal déjà assez contraignant.

Après un rappel de ce cadre, les grandes lignes de la réforme proposée seront exposées.

A. AFFERMIR LES FONDEMENTS JURIDIQUES ET DÉONTOLOGIQUES DE L'ACTION DES INSTANCES INTERVENANT DANS LE DOMAINE DU MÉDICAMENT

La rénovation du système passe prioritairement par le respect d'un cadre déontologique affermi, lequel est lui-même enserré dans des règles de nature constitutionnelle qu'il convient de rappeler ici.

1. Les limites juridiques à l'action administrative

L'action de police sanitaire dans le domaine des produits de santé et de la cosmétique découle d'un des principes particulièrement nécessaires à notre temps proclamés par le Préambule de la Constitution de 1946 : la Nation « *garantit à tous, notamment à l'enfant, à la mère et aux vieux travailleurs, la protection de la santé* »¹.

a) Des principes limitatifs

Ce principe doit être concilié avec un autre, doublement consacré par la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen, le droit de propriété². En l'occurrence, ce droit est celui des firmes pharmaceutiques titulaires d'un brevet leur garantissant l'exclusivité d'exploitation d'une molécule pendant une période de vingt à vingt-cinq ans.

Les brevets relatifs aux médicaments sont une création relativement récente liée au développement de l'industrie du médicament dans l'après-guerre et **ils ne sont rentrés dans le droit commun de la propriété intellectuelle, que très récemment, en 1968**³. Les brevets découlent d'une double nécessité publique : favoriser l'investissement dans la recherche par la garantie d'un retour sous forme de profits commerciaux, et encourager l'innovation en assortissant la protection des droits de propriété de l'obligation de divulguer l'invention.

Le droit de propriété des industriels sur les médicaments qu'ils élaborent et produisent est **limité par la nécessité d'obtenir de l'Afssaps une autorisation de mise sur le marché (AMM) soumise à l'évaluation du rapport bénéfices-risques lié au produit**. Le Leem, représentant des industries du médicament, estime à dix ans en moyenne le temps d'étude puis d'élaboration du dossier d'AMM, ce qui réduirait la durée de l'exploitation commerciale exclusive à dix ans, un brevet d'exploitation commerciale étant accordé pour vingt ans. En raison de cette spécificité liée à la sécurité du médicament qui impose une phase pré-commerciale particulièrement longue,

¹ Alinéa 11 du Préambule de la Constitution de 1946.

² L'article 2 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen (DDHC) place la propriété parmi les droits naturels et imprescriptibles de l'homme, l'article 17 déclare qu'il s'agit d'un droit inviolable et sacré et soumet l'expropriation à un constat légal de sa nécessité publique et à la condition d'une juste et préalable indemnité.

³ Loi n° 68-1 du 2 janvier 1968 sur les brevets d'invention.

les industriels peuvent obtenir un certificat complémentaire de protection d'une durée de cinq ans qui prolonge leur droit d'exploitation. La nécessité d'obtenir une AMM a donc des conséquences importantes sur l'exploitation d'un médicament, conséquences prises en compte par la possibilité de prolongement des droits exclusifs de propriété intellectuelle.

La suspension ou le retrait de l'AMM a également un impact commercial conséquent. Elles sont donc étroitement contrôlées par le juge communautaire et par le Conseil d'Etat. La décision de la Commission européenne de retirer un médicament du marché se prend sur recommandation de l'Agence européenne du médicament (EMA) et est soumise à la nécessité pour l'administration communautaire d'apporter la preuve que des connaissances scientifiques ou des données nouvelles, issues notamment de la pharmacovigilance, ont modifié les bases sur lesquelles l'AMM avait été accordée¹.

En France, l'article L. 5121-8 du code de la santé publique dispose que l'AMM est suspendue ou retirée dans des conditions déterminées par voie réglementaire et, en particulier, « *lorsqu'il apparaît que l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament ou produit au regard des risques tels que définis au premier alinéa n'est pas considérée comme favorable dans les conditions normales d'emploi, que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou que la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée* ». La nécessité d'établir que l'une ou plusieurs de ces conditions sont réunies incombe à l'Afssaps.

Cette nécessité est renforcée pour la suspension d'AMM qui, conformément au régime général des dispositions administratives pour lesquelles la procédure est allégée, est soumise au fait de prouver l'urgence de la décision. Il incombe dès lors à l'Afssaps d'apporter les « *éléments établissant l'existence d'indices sérieux et concluants d'un risque grave pour la santé des patients, pour que la mesure de suspension [soit] justifiée par une situation d'urgence* », sous peine d'être regardée comme entachée d'une erreur manifeste d'appréciation².

Le contrôle du juge administratif est ainsi **plus étroit pour les conditions de suspension que pour celles de retrait**, à l'égard desquelles il se fonde sur l'appréciation des commissions de l'Afssaps et les résultats des études scientifiques qui ont servi de base à la décision³. La contestation des signaux de pharmacovigilance, l'absence d'unanimité des experts ou d'étude

¹ Ce dispositif résulte de l'article 11 de la directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques que la Commission européenne, en l'absence de données scientifiques ou d'informations nouvelles, ne peut revenir sur l'appréciation positive qu'elle a émise de l'efficacité des substances en cause.

² Voir en dernier lieu la décision n° 335101 du Conseil d'Etat, sous-sections réunies, en date du 7 juillet 2010, annulant la suspension par l'Afssaps du Ketum.

³ Voir en dernier lieu la décision de la section du contentieux du Conseil d'Etat n° 295994 en date du 7 juillet 2008 confirmant le caractère fondé des décisions de retrait d'AMM prononcées pour deux anorexigènes amphétaminiques.

scientifique prouvant l'existence d'un risque nouveau ou aggravé lié à l'**usage du médicament** fragilisent donc les fondements juridiques des décisions de suspension et de retrait d'un médicament de l'Afssaps. Il en résulte qu'en l'état du droit, de simples doutes ne peuvent pas permettre de retirer un médicament mis sur le marché, et ce quel que soit son niveau d'efficacité, dès lors que celle-ci n'est pas nulle. Ceci tend, de fait, à soumettre la sécurité sanitaire à la protection du droit de propriété.

A cette première limite légale à l'action de l'Afssaps, qui doit donc respecter le droit de propriété des industriels en apportant des preuves scientifiques suffisantes à l'appui de ses décisions de suspension ou de retrait d'un médicament, s'en ajoute une **autre concernant l'usage du médicament**.

Les médecins, en effet, ne sont pas tenus de suivre dans leurs prescriptions les usages déterminés par l'AMM. La liberté de prescription, fixée par l'article 8 du code de déontologie médicale (article R. 4127-8 du code de la santé publique) est également protégée par l'article L. 162-2 du code de la sécurité sociale. La prescription dite « hors AMM » a été présentée à la mission commune d'information comme une nécessité pour soigner certaines pathologies ou certains malades, suivant les données de la science, comme l'a notamment observé devant la mission d'information M. Bruno Toussaint, directeur de la revue *Prescrire*¹. Un exemple classique d'utilisation hors AMM est celui de l'aspirine utilisée pour soigner des maladies cardiovasculaires alors que sa mise sur le marché ne comportait que l'utilisation antalgique. L'Afssaps ne dispose donc d'aucun moyen d'interdire ces prescriptions et peut simplement agir par voie d'information des professionnels de santé et du public sur les effets indésirables, ainsi qu'elle l'a fait le 6 juin 2011 à propos de l'utilisation hors AMM du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance². Ainsi, même si le directeur général de l'Afssaps décide, comme le prévoit l'article R. 5121-47 du code de la santé publique, de modifier d'office une AMM afin d'en restreindre le champ, l'agence ne peut obliger les praticiens à restreindre en conséquence leurs prescriptions. C'est alors la responsabilité du médecin prescripteur qui est en cause puisqu'il lui est interdit, en application de la loi du 4 mars 2002³, de soumettre son patient à un risque inconsidéré et qu'il doit l'informer des risques qu'il encourt en acceptant le traitement⁴.

¹ « L'AMM est une autorisation en réponse à la demande d'une firme pharmaceutique qui souhaite avoir une part de marché pour une situation clinique précise, pour un problème de santé précis, pour un patient précis. Le champ est donc extrêmement étroit par rapport à l'ensemble des problèmes de santé à traiter. Il est logique par conséquent qu'il existe des prescriptions hors AMM. La difficulté consiste à savoir si les prescriptions hors AMM sont conformes aux données de la science. (...) Nous incitons donc parfois à prescrire hors AMM. Le cas n'est pas fréquent car souvent, la prescription hors AMM ne correspond pas à une bonne évaluation comparative de la balance bénéfices-risques et du progrès par rapport aux médicaments existants. La situation peut cependant se produire. » (*Audition du 17 février 2011*).

² www.afssaps.fr.

³ Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

⁴ Cf. Anne Laude, « Dans la tourmente du Mediator : prescription hors AMM et responsabilité », *Recueil Dalloz, Chr.*, p. 253-258, 27 janvier 2011, n° 4.

Ainsi, l'Afssaps ne dispose pas d'un pouvoir discrétionnaire. Son **action s'inscrit dans un cadre juridique qui défend des valeurs qui doivent être conciliées** : la sécurité sanitaire, élément fondamental de la santé, que l'agence a pour mission spécifique de défendre, et le droit de propriété des laboratoires. La question se pose donc des règles de fonctionnement de l'Afssaps.

b) Le fonctionnement de l'Afssaps, instance décisionnaire

Etablissement public de l'Etat placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé, l'Afssaps est un organisme administratif dépositaire d'un pouvoir autonome pour prendre des décisions individuelles en matière de sécurité sanitaire des produits de santé et des cosmétiques.

L'Afssaps n'est donc pas qu'une instance d'expertise. Par opposition à la HAS, elle est une instance décisionnaire. Son directeur général a pour mission de prendre les décisions nécessaires à la sécurité sanitaire. Ce pouvoir s'exerce dans le cadre légal applicable aux décisions administratives. Si le directeur général est libre de se déterminer par rapport aux avis des experts, son pouvoir est, cependant, strictement encadré. La mission ainsi confiée à l'Afssaps rend essentielle l'efficacité de son fonctionnement.

Pour prendre les décisions qui entrent dans son champ de compétences, elle doit être en mesure d'instruire les dossiers qui lui sont soumis, ce qui implique que les moyens matériels à sa disposition soient adéquats et son organisation efficace. Il importe, en effet, que les groupes d'experts puissent rendre leurs avis en ayant à leur disposition l'ensemble des éléments techniques. Cela implique que l'instruction des différentes pièces d'un dossier par les services ait été effective, ce qui suppose une bonne organisation des travaux et leur suivi. Comme l'a souligné le professeur Jean-Michel Alexandre, « *l'administration n'est pas chargée d'évaluer les dossiers mais de servir de secrétariat, d'intendance, et de programmer le passage en séance des dossiers, prévoir un ordre du jour, veiller à la bonne tenue des réunions, faire un compte rendu, préparer les décisions pour le directeur général, veiller à ce que les études recommandées ou promises soient menées, convoquer s'il en est besoin des comités d'experts, autrement dit faciliter le travail.* »¹ Ces éléments d'infrastructure ne suffisent cependant pas à épuiser le caractère administratif de l'Afssaps, qui n'est pas simplement destinée à assurer l'intendance de groupes d'expertise.

Il appartient au directeur général, s'appuyant sur ses services, de s'assurer qu'il est répondu aux demandes d'informations des experts mais également d'assurer un suivi des dossiers et donc de signaler les dysfonctionnements constatés, ainsi, par exemple, le retard pris par une étude post-AMM. Veiller à ce que les experts soient consultés sur l'ensemble des points relatifs au suivi des médicaments et que les éléments nouveaux en ce domaine soient le plus rapidement possible portés à leur connaissance relève

¹ *Audition du 26 avril 2011.*

également de la responsabilité de l'administration. Elle agit donc comme garante du suivi de l'expertise.

Mais plus encore, elle doit dégager des avis des experts, une fois rendus, des décisions applicables. Or, cette mission, qui peut apparaître comme une simple transposition des avis rendus par la commission d'AMM quand il s'agit de l'autorisation d'un médicament, est particulièrement complexe quand le retrait d'un médicament est envisagé suite à un signal de pharmacovigilance.

Dans ce cas, il relève de la responsabilité administrative du directeur général de trancher, en limitant le plus possible les délais, les éventuelles divergences entre commissions d'experts, ceci afin de garantir que la santé des citoyens bénéficiera toujours du plus haut niveau de protection. Il importe donc, comme le relevait M. Michel Pot¹, ancien secrétaire général de l'Afssaps, que le directeur général assume ses responsabilités managériales et s'assure que l'Afssaps fonctionne d'une manière qui lui permette de prendre efficacement les décisions de santé publique nécessaires sans se trouver paralysée par les incertitudes ou les contradictions des experts.

Les moyens d'action de l'Afssaps sont donc soumis à l'efficacité de son administration, qui doit parvenir à prendre les décisions nécessaires à la protection de la santé publique, et par ailleurs limités par le cadre juridique qui lui impose d'apporter uniquement des limites scientifiquement justifiées au droit de propriété des laboratoires pharmaceutiques.

Ces éléments, moins connus du grand public que les questions de transparence des liens d'intérêts, doivent néanmoins être traités et faire l'objet d'un contrôle. Celui-ci incombe au ministère de la santé mais également au Parlement, notamment dans le cadre de ses contrôles budgétaires annuels.

La mission commune d'information souhaite donc que **les rapports concernant les contrôles externes des agences sanitaires puissent être communiqués chaque année au Parlement**, et singulièrement les rapports du Contrôle général économique et financier, qui assure un suivi permanent de l'activité des agences sanitaires.

2. Renforcer le cadre déontologique

Les règles de déontologie de la profession médicale et de l'expertise sanitaire sont anciennes. **Plus que leur lettre, c'est la manière dont elles sont mises en œuvre qui est appelée à évoluer**, afin que soient renforcés le pluralisme des expertises, le principe de précaution et, avant tout, la transparence.

¹ Audition du 26 mai 2011.

a) *Mieux assurer la transparence*

Le système français d'expertise se fonde sur les compétences des experts, dont la probité personnelle est présumée, et n'accordait jusqu'à récemment qu'une importance seconde à la transparence. Or celle-ci, sous l'influence du droit anglo-saxon¹ repris par la jurisprudence de la Cour européenne des droits de l'homme, est devenue une exigence de plus en plus importante au cours des vingt dernières années.

Face au discrédit qui touche les institutions et les figures d'autorité, **le principe de transparence peut permettre de dissiper le soupçon de partialité qui s'attache aux décisions publiques.** Rendre disponibles l'ensemble des informations sur la prise de décision permet aux citoyens de s'assurer que c'est bien en toute indépendance et donc sans prendre en compte d'autres intérêts que ceux de la collectivité, que la décision a été prise. Ce principe s'applique tant aux personnes qu'aux procédures.

S'agissant des personnes, la transparence est garantie par la publication des liens d'intérêts de ceux qui sont appelés à participer à la prise d'une décision concernant le médicament.

La mission commune d'information propose que les déclarations d'intérêts des experts et des membres des commissions et collèges des agences sanitaires soient désormais adressées non plus aux agences elles-mêmes, mais à **une instance extérieure indépendante.** Celle-ci aurait pu être l'organisme prévu dans le volet gouvernance du Grenelle² si elle avait été créée. Compte tenu de l'examen prochain d'un projet de loi relatif à la déontologie et la prévention des conflits d'intérêts dans la vie publique, qui crée une **Autorité de déontologie,** la mission suggère que celle-ci soit chargée du contrôle de l'expertise de santé publique.

Les principales missions de cette autorité indépendante de l'expertise seraient ainsi, en matière de santé publique : la rédaction de la charte de l'expertise, la définition des règles de recrutement des experts (de toutes les agences sanitaires), la mise en place de la formation des experts, le contrôle de l'indépendance des structures de formation et le contrôle des déclarations publiques d'intérêts (DPI).

¹ *L'exigence de transparence des décisions administratives est une extension de la nécessité de transparence de la justice telle qu'elle a été formulée dans un arrêt d'appel anglais relatif à l'impartialité des juges, Rex v Sussex Justices, Ex parte McCarthy ([1924] 1 KB 256, [1923] All ER 233). La formule employée dans ses conclusions par le Lord Chief Justice Gordon Hewart : « [It] is of fundamental importance that justice should not only be done, but should manifestly and undoubtedly be seen to be done » et son corollaire « Nothing is to be done which creates even a suspicion that there has been an improper interference with the course of justice » ont été repris par la Cour de Justice européenne des droits de l'Homme pour orienter sa jurisprudence en matière de droit à un procès équitable.*

² *Cette instance spécifique de garantie de l'indépendance de l'expertise est une des propositions du rapport du 23 janvier 2008 « Risques cliniques au quotidien : éthers de glycol et polluants de l'air intérieur. Quelle expertise pour notre santé ? ».*

Proposition n° 1

*Confier le contrôle de l'expertise de santé publique
à l'Autorité de la déontologie de la vie publique*

Il serait également utile d'introduire au sein de chaque agence, institut ou comité recourant à des experts, une cellule de veille déontologique, qui sera chargée de :

- suivre l'application de l'obligation de DPI pour les membres des commissions et des groupes de travail ainsi que pour les collaborateurs externes dans les organismes suivants : InVS, INPES, ABM, InCa, INSERM (pour des expertises scientifiques collectives), IRSN et ASN ;

- veiller à l'application des obligations législatives relatives à la gestion des conflits d'intérêts en séance par la mise en place d'un contrôle interne.

Proposition n° 2

*Créer une cellule de veille déontologique auprès de chaque instance
d'expertise sanitaire chargée du contrôle des déclarations publiques d'intérêts
et de la gestion des conflits d'intérêts dans les réunions*

Il conviendrait de compléter parallèlement le cadre déontologique. Il est nécessaire d'abord d'apporter une **définition juridique plus précise de ce que sont les liens d'intérêts et surtout les conflits d'intérêts.**

L'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale relatif à la HAS, prévoit la publication de la déclaration des « *liens, directs ou indirects, avec les entreprises ou établissements dont les produits entrent dans son champ de compétence, ainsi qu'avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans ces secteurs* », des personnes participant aux travaux de la HAS. La HAS, qui a développé une réflexion approfondie sur la question des liens d'intérêts, considère que ces liens sont constitués par la détention de capital au sein d'une des entreprises du secteur, de contrats avec elles ou de participation à des activités qu'elles financent.

Le fait de travailler dans une structure financée en tout ou partie par une entreprise, la détention d'un brevet dans le secteur ou l'existence de liens financiers entre un proche parent et une de ces entreprises sont également considérés comme des liens d'intérêts.

La mission ne sous-estime pas la difficulté de définir et cerner les situations. Jusqu'à quel degré d'éloignement entre l'entreprise et l'organisme pour lequel travaille l'expert le financement indirect doit-il être déclaré ? Qu'est-ce qu'un proche parent ? En théorie, les intérêts matériels et moraux peuvent avoir une définition extensive allant jusqu'à l'ensemble des liens de sociabilité, voire aux affinités intellectuelles. Or, prétendre faire la lumière sur

ces liens est illusoire. Une définition juridique de ce qu'est un lien est donc nécessaire pour que chacun sache ce qu'il doit déclarer et que les déclarations puissent être contrôlées.

Par ailleurs, un lien d'intérêts ne constitue pas un conflit d'intérêts. **C'est en fonction de la décision qui doit être prise qu'un lien peut devenir un conflit.** Ici encore, l'absence de définition juridique de ce qu'est un conflit d'intérêts laisse une part importante à l'appréciation subjective des agences et des acteurs du système. On s'accorde en général à définir deux types de conflits, les conflits positifs, qui peuvent pousser à prendre une décision favorable, et les conflits négatifs, qui incitent à un refus fondé sur les intérêts personnels et non sur l'objectivité scientifique.

Un accord sur ce qui constitue les liens et les conflits d'intérêts est donc un préalable nécessaire pour garantir que la publication des déclarations d'intérêts mette un terme à la contestation des décisions.

La mission commune préconise donc de :

- définir juridiquement les liens d'intérêts et le conflit d'intérêts ;
- instaurer un modèle unique de formulaire de déclaration d'intérêts ;
- publier la charte de déontologie en santé publique élaborée au sein du comité d'animation du système d'agences (Casa).

Proposition n° 3

Compléter le cadre déontologique

Afin de tirer les enseignements de l'affaire du Mediator, la mission propose par ailleurs de planifier les responsabilités, en décidant de :

- ne plus faire participer les représentants de l'industrie à toutes les commissions et groupes de travail de l'Afssaps et de la HAS, y compris à celles où leur présence est pour l'instant prévue par la réglementation (CNPV, CTPV et commission de la publicité essentiellement) ;

- mieux faire appliquer l'art. L. 1114-1 du code de la santé publique modifié par l'art. 74 de la loi HPST relatif à la publication des liens financiers entre les associations de patients et les entreprises prévoyant des sanctions à l'encontre des entreprises de santé qui ne le respectent pas et en étendre cette obligation à toutes les formes de prestations dont elles bénéficient ;

- prévoir que **le directeur général de l'Afssaps ainsi que le président de la HAS, de l'InCA et de l'Inserm ne doivent pas avoir de liens d'intérêts.** Cette absence de lien doit être effective au moment de leur nomination depuis 3 à 5 ans et doit être maintenue pendant les 3 à 5 années qui suivent la fin des fonctions, ces délais correspondant à ceux habituellement observés pour les règles de « pantouflage » des fonctionnaires du plan national et européen ;

- nommer le directeur général de l’Afssaps après publication d’une fiche de poste et appel à candidatures.

Proposition n° 4

Clarifier les responsabilités au sein des agences sanitaires

La mission estime que les principes applicables aux hauts fonctionnaires ayant exercé une tutelle sur le secteur économique doivent s’appliquer au domaine de la santé publique.

Tout haut fonctionnaire d’une autorité sanitaire, d’une administration centrale ou membre d’un cabinet ne devrait plus pouvoir aller « pantoufler » dans l’industrie pharmaceutique moins de cinq ans après son départ.

Elle propose en outre de :

- vérifier si la présence des hauts fonctionnaires, directeurs d’autorité sanitaire ou d’administration centrale à des conférences, symposiums, séminaires... financés par l’industrie pharmaceutique est compatible avec leur fonction ;

- prohiber pour les fonctionnaires les liens directs ou indirects avec des entreprises, établissements, organisations professionnelles, associations ou clubs de réflexion entrant dans le champ de compétence de l’administration à laquelle ils appartiennent ;

- veiller à l’application de l’art. L.1421-3-1 du code de la santé publique relatif aux déclarations publiques d’intérêts pour les membres des commissions ou instances rattachées au ministre chargé de la santé dans les mêmes conditions que pour les autres organismes. Cette mission serait confiée à la nouvelle Autorité de déontologie de la vie publique.

Proposition n° 5

*Veiller à l’application de règles déontologiques
par les hauts fonctionnaires et les membres de cabinet*

La mission souhaite également qu’un dispositif analogue au *Sunshine Act* soit introduit en droit français¹ afin que les règles de transparence puissent être observées à la fois par le bénéficiaire et l’entreprise qui accorde cet avantage.

Tout avantage, cadeau, invitation et convention liant l’industrie du médicament, du matériel médical à des médecins, des infirmiers, des assistants médicaux, des experts, des responsables associatifs, des responsables politiques, des membres des cabinets ministériels, des économistes de la santé,

¹ C’est ce que propose, pour les professions médicales et les pharmaciens, l’article 9 bis de la proposition de loi modifiant certaines dispositions de la loi HPST, en cours de discussion au Parlement.

des sociétés savantes, des organisations professionnelles (syndicats, unions régionales des professions de santé) ou des associations de malades ainsi que toutes les contributions financières versées aux unités de recherche médicale par les firmes pharmaceutiques, devraient être rendus publics par les entreprises de santé et consultables sur un registre unique, global et homogène, mis en ligne et facilement consultable. Ce registre serait géré par la future Haute Autorité de la déontologie susmentionnée. Des sanctions seraient prévues à l'encontre de l'entreprise en l'absence de déclaration ou en cas de déclaration inexacte ou incomplète.

Sunshine Act

I. Définition

Adoptée aux Etats-Unis en 2010 et connue sous le nom de *Physician Payments Sunshine Provisions* ou de *Physician Sunshine Act*, cette loi n'est que l'un des volets d'une série de textes de loi appelés *Sunshine Laws*.

Ces lois ont été mises en place à partir du milieu des années 70 afin d'apporter plus de transparence aux décisions prises par le gouvernement et l'administration fédérale américaine, mais aussi à celles des Etats eux-mêmes, en obligeant les autorités à mettre à la disposition du public les comptes rendus de réunions et les documents les ayant conduites à prendre telle ou telle décision.

Le *Sunshine Act* exige que tout fabricant de médicaments, de dispositifs, de matériels médicaux ou biologiques ainsi que tout groupement d'achats de ces mêmes produits, déclare tout paiement consenti à un médecin ou à un centre hospitalier universitaire.

Est aussi concerné tout organisme appartenant à l'industrie et intervenant d'une façon ou d'une autre dans la production, la préparation, le développement, l'élaboration, la transformation, la commercialisation, la promotion, la vente ou la distribution de ces produits.

II. Modalités

Les sociétés concernées sont tenues de déclarer les nom, adresse, numéro d'identification de l'hôpital ou du praticien.

Doivent aussi être impérativement précisées le montant du paiement, sa date et la nature précise du « service » fourni par le médecin, ainsi que sa spécialité.

De plus, si l'argent a été versé pour une prestation dans le cadre d'une conférence organisée dans le but de promouvoir un produit, dans le cadre d'une formation ou d'un congrès de recherche y ayant trait, la société doit divulguer le nom du produit que le médecin a mis en avant.

Il n'est pas seulement question de numéraire (versements d'honoraires, de primes, d'avances de frais ou de royalties pour l'exploitation d'un brevet), mais aussi des cadeaux, loisirs, repas, voyages, dons ou autres intéressements au capital d'une entreprise. Tout ce dont la valeur est supérieure à 10 dollars (un peu plus de 7 euros) doit être déclaré. Une dispense est accordée pour tout ce qui est inférieur à 10 dollars, à condition que le cumul de ces modestes versements ou cadeaux ne dépasse pas 100 dollars par an. D'autres exceptions sont aussi prévues comme les échantillons ou le prêt de matériel d'essai pendant moins de 90 jours.

Le texte ne concerne pas seulement les praticiens ou les hôpitaux universitaires. Lorsqu'un médecin ou sa famille proche détient des actions d'une société concernée, cette dernière doit remplir une déclaration indiquant le montant de l'investissement et les modalités qui s'y rapportent.

En parallèle de ces obligations, la loi prévoit des sanctions en cas de non-respect de ces dernières. Les sociétés qui ne s'exécuteront pas dans les temps ou qui oublieront de déclarer tel ou tel lien d'intérêts seront passibles d'une amende comprise entre 1 000 et 10 000 dollars pour chaque manquement constaté, sans que le total puisse excéder 150 000 dollars (près de 110 000 euros). Si ces omissions ont été volontaires, l'amende sera comprise entre 10 000 et 100 000 dollars, avec un montant maximum cumulé de 1 000 000 dollars (un peu plus de 700 000 euros).

Inséré dans le *Patient Protection Affordable Care Act*, l'une des lois sanitaires et sociales emblématiques du président Obama, le *Sunshine Act* a pour origine un amendement proposé par le sénateur républicain Charles Grassley en 2008. **Il est prévu qu'il s'applique au 1^{er} janvier 2012 s'agissant des faits à déclarer et au 31 mars 2013 concernant les déclarations elles-mêmes. Les premières déclarations seront rendues publiques le 30 septembre 2013, puis tous les 30 juin des années suivantes.**

Le public pourra accéder à ces données à l'aide d'un site Internet prévu à cet effet. L'internaute pourra les consulter en demandant à les voir classées par société, par médecin ou par spécialité, par exemple.

A noter que plusieurs laboratoires n'ont pas attendu 2013 pour révéler les sommes versées aux personnels de santé. On peut, pour les trois premiers trimestres de 2010, comptabiliser plus de 4 500 de ceux-ci sur le site Internet américain de GSK ; et si certains d'entre eux reçoivent 250 dollars, d'autres émargent à plus de 80 000 dollars.

Proposition n° 6

Mettre en place un registre public des avantages consentis par l'industrie du médicament aux professionnels de santé géré par l'Autorité de déontologie de la vie publique

La gestion des conflits d'intérêts étant aussi importante que leur identification, ce sont les procédures mises en place qui doivent garantir la transparence des décisions prises. Plusieurs mesures peuvent là encore être envisagées.

Le niveau d'exigence en ce domaine s'est considérablement accru au cours des dernières années, puisque la non-participation au vote d'une personne ayant un conflit d'intérêts, qui a longtemps été jugée suffisante, ne suffit plus à permettre de considérer que la décision prise l'a été de manière indépendante. Il convient désormais, comme pour la cession d'un bien public ou la passation d'un marché public, que ceux qui ont un lien d'intérêts ne participent pas à l'étude du dossier et soient absents lors de la décision.

Pour garantir la transparence de toutes les procédures concernant l'Assaps et la HAS, elle propose donc :

- des auditions publiques et formalisées pour les laboratoires et les associations de patients ;

- des réunions des commissions d'AMM et de la commission de la transparence ouvertes à la presse et filmées avec des inserts pour chaque intervenant afin qu'il puisse être identifié, les vidéos réalisées étant mises en ligne dans un délai de deux semaines ;

- la réalisation d'un verbatim public de chaque réunion de commission avec la mention des opinions minoritaires et indication nominative des votes. Cette mesure a une double finalité : permettre l'information complète sur le processus de décision et valoriser les échanges contradictoires, la publicité favorisant la mise en avant du *dissensus* ;

- la publication des avis motivés de la commission de la transparence relatifs aux médicaments qui ne sont pas ou plus commercialisés est faite dans les mêmes conditions que pour les autres.

L'expression visible des avis divergents doit amener à renforcer le recours à l'expertise contradictoire et garantir l'utilisation de l'ensemble des sources scientifiques en diminuant le risque de parti pris. Il faut cependant être conscient du fait que la plus grande diversité des opinions est susceptible d'accroître sans doute le rôle de l'administration appelée à trancher entre les points de vue des experts.

Proposition n° 7

*Garantir la transparence de toutes les procédures
concernant l'Afssaps et la HAS*

b) Améliorer le fonctionnement interne des commissions et des groupes de travail

Il convient aussi d'améliorer le fonctionnement interne des commissions et des groupes de travail :

- la présidence des commissions et conseils visés à l'article L. 1451-1 du code de la santé publique devrait être confiée à des personnalités indépendantes sans liens d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique ;

- le nombre de groupes de travail de l'Afssaps sur le médicament doit être sensiblement réduit ; chaque groupe ne devrait pas comporter plus de quinze membres de profils variés ;

- le nombre de mandats sera limité à deux pour les présidents de commission et à trois pour les autres membres ;

- le rôle de l'expertise interne serait clarifié par l'**identification nominative des experts et l'élaboration de fiches (papier ou électroniques)**

de suivi d'un avis qui indiquent les différentes étapes d'élaboration et les experts, tant internes qu'externes, qui y ont participé¹.

Renforcer le **pluralisme** au sein des groupes d'experts vise à faire apparaître l'ensemble des questions entourant un produit et à promouvoir le doute face aux certitudes peut-être trop rapidement acquises sur la nature d'une molécule, ses indications ou ses effets.

Ce **doute** doit bénéficier à la sécurité sanitaire, et donc au patient, en poussant les experts et les autorités sanitaires à une vigilance accrue. Il pourrait être transcrit en droit en permettant à l'Afssaps de prévenir un risque potentiel posé par un médicament pour la santé publique par le retrait de l'AMM.

L'application en matière de retrait de l'AMM² du principe de précaution, reconnu depuis plusieurs années comme un principe fondamental du droit communautaire par la Cour de justice et le tribunal de première instance, pourrait ouvrir la voie à cette solution en droit français. L'une des solutions envisageables serait de **proportionner le niveau de preuve requis pour la suspension ou le retrait de l'AMM à l'efficacité du médicament en cause**, un médicament d'utilité très faible pouvant ainsi être facilement retiré du marché en cas de doute sur sa nocivité.

Proposition n° 8

*Améliorer le fonctionnement interne des commissions
et des groupes de travail*

Le renforcement du cadre déontologique des décisions relatives au médicament doit également s'appuyer sur la réforme du fonctionnement des agences.

***B. RENDRE PLUS EFFICACE LE SYSTÈME D'ÉVALUATION ET DE
CONTRÔLE DU MÉDICAMENT***

Remettre en cause l'ensemble des réformes mises en place après l'affaire du sang contaminé entraînerait une désorganisation profonde du système de sécurité sanitaire sans bénéfice garanti pour la population. Plutôt que de s'aligner sur un quelconque modèle étranger ou de faire entrer les compétences en matière de sécurité des médicaments dans un vain jeu de balancier entre le ministère de la santé et les agences sanitaires, la mission commune d'information propose de **valoriser les acquis des réformes entreprises depuis la création de l'Agence du médicament et de corriger les dysfonctionnements que met en relief l'affaire du Mediator**. Des

¹ Proposition de l'Igas, rapport du 11 avril 2011 relatif à l'indépendance de l'expertise.

² TPICE 26 novembre 2002, Artegodan GmbH et autres c/ Commission.

changements d'ampleur diverse apparaissent nécessaires au niveau des garanties institutionnelles, des procédures et de la pharmacovigilance.

1. Offrir des garanties institutionnelles

Simplifier l'architecture institutionnelle a pu paraître un objectif souhaitable. En apparence, plusieurs structures au sein du système de sécurité sanitaire semblent en effet investies de rôles proches et peut-être redondants en matière d'évaluation du médicament. **Deux schémas de propositions de réforme se distinguent.**

Le premier schéma tend au regroupement de structures afin de permettre la plus grande diversité du débat d'experts et la prise en compte de tous les aspects de la sécurité sanitaire face au risque de fragmentation des sujets qu'entraînerait une dispersion des structures. Il a ainsi été suggéré de fusionner la commission d'AMM de l'Afssaps avec la commission de la transparence qui fait, depuis 2004, partie de la HAS, voire d'ajouter à cet ensemble la commission nationale de pharmacovigilance. Une seule commission serait donc chargée de la mise sur le marché, de la détermination du remboursement et du suivi des effets indésirables du médicament.

A l'inverse, **le second schéma** de réforme tend à diviser les compétences pour qu'elles soient également valorisées et que l'indépendance des structures renforce l'émergence de problématiques nouvelles et la nécessité du dialogue contradictoire. Participe de cette tendance l'idée de transférer la commission nationale de pharmacovigilance à l'Institut de veille sanitaire (InVS), qui suit par exemple la couverture vaccinale de la population française et pourrait assurer, comme un prolongement naturel de ses missions, celle du suivi des effets indésirables liés au médicament.

a) Privilégier l'évolution des pratiques sur celle des structures

Face à ces deux schémas, **la mission commune d'information tient à souligner la logique du système actuel et la nécessité non pas tant de simplifier que de mettre les pouvoirs publics en capacité et devant l'obligation de trancher les questions relatives à la sécurité sanitaire.** Réduire le nombre de commissions sans prendre en compte la différence de leurs missions pourrait aboutir à un appauvrissement de l'expertise publique sur le médicament. Ainsi, le rôle de la commission d'AMM et celui de la commission de la transparence ne peuvent être assimilés.

La commission d'AMM se prononce en fonction du rapport bénéfices-risques du médicament et se doit d'autoriser la mise sur le marché si le bilan est favorable. Cette autorisation était jusqu'à présent fondée sur la notion de non infériorité au sens où une firme, pour obtenir l'AMM d'un nouveau médicament, devait apporter la preuve qu'il était plus efficace qu'un placebo et pour certains médicaments au moins aussi efficace et aussi bien toléré que les médicaments déjà disponibles grâce à des essais cliniques dits

de non infériorité. **La mission d'information recommande que l'autorisation soit désormais fondée sur la notion de progrès thérapeutique, qui se définit comme l'avantage que présente pour le patient un médicament nouveau par rapport aux thérapeutiques existantes.**

L'application de ce principe conduit à n'autoriser que les médicaments qui apportent une amélioration thérapeutique.

La commission de la transparence, pour sa part, détermine le service médical rendu (SMR) d'un médicament et l'éventuelle amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'il offre pour déterminer son efficacité thérapeutique absolue et, surtout, comparative, afin de juger si le médicament doit être pris en charge par la collectivité, c'est-à-dire remboursé par la sécurité sociale.

Ce double regard porté par la commission d'AMM puis par la commission de la transparence sur l'évaluation du progrès thérapeutique d'un médicament pourrait devenir une garantie importante de sécurité si, à l'avenir, une place institutionnelle est faite à l'avis de la commission de la transparence sur ce sujet. L'absence de procédure lui permettant de faire valoir son analyse sur la nocivité d'un médicament limite, à l'heure actuelle, la possibilité de remettre en cause une AMM. Elle devrait pouvoir saisir le ministre de la santé de ses doutes concernant le rapport bénéfices-risques d'un médicament, à charge pour celui-ci de demander à l'Afssaps de répondre aux arguments présentés. Ce système aurait l'intérêt de préserver l'indépendance de la commission de la transparence, de permettre l'information du ministre sur les débats relatifs à l'efficacité d'un médicament et de l'amener à demander à l'Afssaps un approfondissement de la question.

Privilégier l'autonomie et l'information permet de clarifier le rôle de chacun des acteurs et de s'assurer que le pouvoir administratif et le pouvoir politique assumeront les responsabilités qui leur incombent. La tentation pourrait, en effet, exister de créer de grandes structures d'expertise dans l'espoir de parvenir à une vérité scientifique que l'administration pourrait simplement entériner.

Or, c'est précisément le doute et la contradiction qui doivent apparaître dans les discussions d'experts afin d'éviter une culture du consensus dont les effets néfastes en matière de santé publique se sont déjà fait sentir à de maintes reprises, en dernier lieu lors de la pandémie grippale A (H1N1)v. L'expertise joue un rôle nécessaire d'information de l'administration mais c'est à elle qu'il appartient de trancher, sous le contrôle du pouvoir politique qui doit rendre compte à la Nation des décisions prises.

Plus qu'une réforme de l'architecture, **c'est donc le processus d'expertise** qu'il faut faire évoluer.

b) Refonder une expertise publique de haute qualité

L'expertise française en matière médicale est sans conteste l'une des meilleures du monde. Cependant chaque question inadéquatement ou incomplètement étudiée est susceptible, pour reprendre le titre d'un ouvrage connu, de mener à une nouvelle « *défaite de la santé publique* ». Il importe donc que l'expertise publique française soit de la plus haute qualité, ce qui suppose qu'elle soit enfin dotée des moyens nécessaires pour accomplir les missions qui lui sont confiées. Plus qu'une réforme de l'expertise publique, c'est donc bien une refondation qui s'impose.

L'expertise publique repose aujourd'hui sur un système ancien et sans doute **devenu obsolète** qui fait appel à la bonne volonté et au bénévolat des scientifiques les plus qualifiés, abnégation censée être compensée par le prestige associé à la reconnaissance publique du statut d'expert. Or, la remise en cause régulière de l'expertise et le soupçon qui semble s'attacher trop souvent à son exercice réduisent à peu de choses la gratification symbolique que représente le fait d'être choisi pour conseiller les décideurs publics.

Dans la lignée du rapport remis par les professeurs Debré et Even¹, la mission commune d'information estime donc qu'il est nécessaire de créer un corps d'experts permanents désignés par le ministre de la santé et composé principalement, mais en aucun cas uniquement, de professeurs des universités-praticiens hospitaliers (PU-PH) chefs de services, qui assumeraient au sein des différentes commissions en charge du médicament un ou plusieurs mandats limités en nombre et en durée : par exemple deux mandats de trois ans, avec la possibilité motivée d'un troisième mandat. Ces experts s'engageraient personnellement sur la décision prise, ce qui suppose que les avis dissidents seraient publiés.

La mission suggère donc de créer **un corps d'Etat d'experts de santé publique commun à toutes les agences de santé**. Ces experts sans liens d'intérêts avec l'industrie seraient nommés pour assumer un ou plusieurs mandats limités dans le temps au sein des différentes commissions et leur statut serait fixé par la loi. Les experts internes des institutions recourant à l'expertise sanitaire ainsi que les experts siégeant dans les commissions d'AMM, de transparence, de publicité et de pharmacovigilance devraient être recrutés au sein de ce corps. Les experts représentant la France à l'EMA et au CHMP seraient aussi issus du corps d'Etat d'experts de santé publique et n'exerceraient que deux mandats.

Une liste de professionnels de santé n'ayant jamais eu de lien d'intérêts - ou n'en ayant plus depuis 5 ans au moins - avec les firmes et étant candidats à une fonction d'expert pour le compte de l'Etat sera constituée à cette fin.

¹Rapport de la mission sur la refonte du système français de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments à Monsieur le Président de la République et Monsieur le Ministre de la Santé par le Pr B. Debré, Député de Paris, et le Pr P. Even, Président de l'Institut Necker, 16 mars 2011

Les experts de santé publique devront pouvoir exercer leurs fonctions dans les agences dans des conditions valorisantes en termes de rémunération et de déroulement de carrière.

Enfin, ces experts, quelle que soit leur origine, ainsi que les membres de commission non médecins, recevraient une formation spécifique délivrée par l'université ou l'Ecole des hautes études en santé publique (EHESP).

Proposition n° 9

Créer un corps d'Etat d'experts de santé publique indépendants de l'industrie pharmaceutique commun à toutes les agences de santé dont seront issus les experts internes, notamment ceux siégeant désormais dans les commissions et les experts représentant la France à l'Agence européenne du médicament (EMA) et au Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Matériellement, ces experts bénéficieraient d'une rémunération à temps plein compensant l'interruption temporaire de l'exercice de leurs fonctions de chef de service, leur poste d'expert étant pris en compte dans la progression de la carrière universitaire. A l'issue du ou des mandats exercés, les experts permanents seraient assurés de retrouver un poste au moins équivalent à celui quitté. Ces éléments tendent à pleinement intégrer les postes d'experts à une carrière consacrée à la santé publique.

Il est néanmoins extrêmement important que le corps des experts publics soit également ouvert à d'autres profils, afin de prendre en compte l'expérience extérieure à l'hôpital public. Il faudrait donc qu'il intègre, outre des PU-PH, l'ensemble des professions de santé : médecins de ville, infirmiers, sages-femmes, pharmaciens, biologistes, ainsi que des scientifiques non médecins : psychologues, sociologues, mathématiciens, statisticiens. Ces membres, qui pourraient représenter jusqu'à un tiers de l'expertise totale, seraient recrutés après avis d'un comité scientifique indépendant après appel à candidature, et rémunérés comme les PU-PH.

Deux critères doivent présider au choix des experts permanents : la compétence et l'absence de liens d'intérêts.

La mission estime que ceux qui siègent dans les commissions d'AMM, de la transparence, de pharmacovigilance et de la publicité ainsi que le directeur général de l'Afssaps et le président de la HAS ne doivent pas avoir de liens d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique.

Cette absence de lien doit être effective au moment de leur nomination depuis un certain nombre d'années - 3 à 5 ans - et doit être maintenue dans les 3 à 5 années qui suivent la fin des fonctions.

Proposition n° 10

Assurer l'indépendance des experts siégeant au sein des principales commissions de l'Afssaps

Les trois commissions en charge de la mise sur le marché et du suivi du médicament - AMM, transparence, CNPV - seraient ainsi désormais constituées uniquement de membres issus de ce nouveau corps d'experts permanents. Elles seraient néanmoins présidées chacune par un fonctionnaire extérieur au corps, mais issu d'un des grands corps de l'Etat, cela afin d'éviter que le président n'impose son analyse scientifique du fait de sa fonction, et afin de donner à l'extérieur un plus grand gage de neutralité, comme l'avait suggéré la HAS lors de son audition dans le cadre de la commission d'enquête sénatoriale sur la grippe A (H1N1)v.

Quelle que soit la qualité des experts, ils ne seront pas en mesure d'examiner seuls l'ensemble des dossiers et de mesurer l'innovation éventuelle ou les problèmes présentés par toutes les molécules. Ils pourraient donc, sur les différents dossiers, s'adjoindre des experts, qu'ils choisiraient en fonction de leur compétence et exempts de conflits d'intérêts. Ces experts externes, qui pourraient en revanche avoir des liens d'intérêts tout en respectant la législation, présenteraient un rapport à la commission et répondraient aux questions de ses membres, mais ne participeraient ni à la délibération, ni au vote.

Proposition n° 11

Prévoir en tant que de besoin l'intervention d'experts externes

c) Assurer un financement public adapté

La mission commune d'information partage l'analyse du ministre en charge de la santé selon laquelle le financement direct de l'Afssaps par des taxes parafiscales prélevées sur l'industrie du médicament est incompréhensible pour l'opinion publique, même si le prélèvement d'une contribution publique peut difficilement s'assimiler à un financement volontaire. Les entreprises du médicament sont d'ailleurs très favorables à la réforme de ce système qui fait peser sur elle un soupçon qu'elles jugent infondé.

Cette réforme, envisagée à plusieurs reprises au cours des dernières années, n'a pas été mise en œuvre pour éviter la mise en place d'un financement par dotation budgétaire, qui aurait nécessairement conduit à une diminution progressive des ressources de l'agence. Il convient de ce point de vue de noter que, malgré les demandes de la commission des affaires sociales du Sénat, la dotation budgétaire de l'Etat a été supprimée dans le budget de l'Afssaps pour 2011. Le ministre en charge de la santé envisage, pour éviter la paupérisation de l'agence, d'affecter les taxes prélevées sur les laboratoires pharmaceutiques à un fonds qui sera chargé d'assurer le financement de l'Afssaps. Cette solution paraît de nature à limiter les contacts financiers entre l'agence et l'industrie.

- (1) Une taxation multiple des industries du médicament, manquant de lisibilité et de cohérence

Dans son rapport d'information de **2008** sur l'industrie du médicament, notre collègue Jean-Jacques Jégou avait distingué pas moins de **quatorze taxes parafiscales** auxquelles étaient assujetties les entreprises pharmaceutiques :

- deux taxes perçues au profit de la Haute Autorité de santé, pour un montant cumulé de 4 millions d'euros : la taxe sur les demandes d'inscription et assimilées d'un médicament sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables, et la taxe sur les demandes d'inscription d'un dispositif médical, lesquelles couvrent la quasi-totalité des dépenses de fonctionnement de la commission de la transparence ;

- sept taxes perçues au profit de l'Afssaps, pour un montant cumulé de 78 millions d'euros : le droit progressif sur les dossiers d'AMM ; la taxe annuelle sur les ventes de médicaments et produits bénéficiant d'une AMM ; la taxe annuelle sur les ventes de médicaments bénéficiant d'une autorisation d'importation parallèle ; la taxe sur les demandes de visa ou de renouvellement de visa de publicité ; la taxe annuelle sur les ventes de dispositifs médicaux ; la taxe annuelle pour le contrôle national qualité des analyses de biologie médicale ; la taxe sur les demandes de recherche biomédicale ;

- cinq taxes perçues au profit des organismes de sécurité sociale, pour un montant cumulé de 1,145 milliard d'euros : la contribution des grossistes répartiteurs ; la contribution à la charge des laboratoires non conventionnés avec le Ceps ; la contribution sur les dépenses de publicité ; la contribution sur le chiffre d'affaires, due depuis 2004 ; la contribution sur la promotion des dispositifs médicaux.

Ce tableau pouvait encore être complété par quatre autres ressources, que ne renaient pas dans sa description notre collègue Jean-Jacques Jégou : les droits d'enregistrement des médicaments homéopathiques ; la taxe sur les enregistrements de médicaments traditionnels à base de plantes ; les droits fixes sur les demandes de certificats pour les matières premières ; ainsi que les redevances pour services rendus.

Certes, ce paysage, complexe et mouvant, est plutôt en voie de simplification. La loi de finances pour 2009 a ainsi supprimé trois taxes : la taxe relative au certificat pour les médicaments exportés, la taxe sur les demandes d'autorisation ou de renouvellement d'importation parallèle et la taxe annuelle relative aux ventes des médicaments bénéficiant d'une autorisation d'importation parallèle.

Toutefois, ce dispositif peu lisible n'apparaît guère satisfaisant au regard des objectifs de pérennité et de dynamisme de la recette fiscale.

Tout d'abord, la création de ces taxes devait répondre, en principe, à des objectifs d'intérêt général, **en orientant les activités de l'industrie vers**

des objectifs de santé publique ou en pénalisant des choix comme les dépenses de promotion des laboratoires.

Comme l'ont notamment observé nos collègues Jean-Jacques Jégou et Catherine Lemorton, la réalité est différente, les industries renégociant régulièrement le taux de ces taxes, remettant ainsi en cause leur dynamisme et leur légitimité.

Même à législation constante, les rendements fluctuent fortement d'une année sur l'autre.

Le montant de la taxe annuelle sur le chiffre d'affaires varie tous les ans, ayant oscillé entre 0,525 % lors de sa création en 2004 et un taux fixé « à titre exceptionnel » à 1,76 % en 2007, avant d'être ramené à 1 % dès 2008.

Cette situation crée un **manque de visibilité**, ainsi décrit par notre collègue députée Catherine Lemorton qui a proposé notamment de fixer le taux sur plusieurs années :

« La taxe sur le chiffre d'affaires est utilisée comme un moyen de régulation. Le taux est adapté en fonction de l'évolution des ventes de médicaments. Elle est un des outils disponibles pour assurer la régulation du secteur, à côté des réductions de prix et des remises conventionnelles.

« La fluctuation du taux de la taxe et le fait que celui-ci soit connu tardivement, au moment de la promulgation de la loi de financement de la sécurité sociale, font l'objet de critiques, les entreprises se plaignant de manquer de visibilité pour établir leurs prévisions budgétaires.

« La Mecss estime qu'il serait souhaitable de donner une meilleure visibilité aux entreprises pharmaceutiques en matière de taxe sur le chiffre d'affaires. Elle demande qu'une réflexion soit engagée avec l'industrie pharmaceutique, par exemple dans le cadre du Conseil stratégique des industries de santé, visant à fixer un taux pluriannuel de taxe sur le chiffre moins élevé en contrepartie d'un renforcement des remises conventionnelles »¹.

Pour sa part, la taxe sur les dépenses de promotion, appliquée sur une base déclarative, donne lieu à de nombreux contentieux, quant aux éléments à prendre en compte dans le calcul de l'imposition et à la date d'application des changements de la doctrine fiscale. Son « effet régulateur » a été estimé « faible » par la Cour des comptes.

En ce qui concerne les montants en jeu, le tableau des voies et moyens annexé au projet de loi de finances pour 2011 détaille les recettes et le produit prévisionnel des principales taxes parafiscales auxquelles sont soumises les industries pharmaceutiques.

¹ Rapport d'information n° 848, op. cit. Citation p. 32.

Le montant prévisionnel de la **contribution due par les entreprises exploitant des médicaments bénéficiant d'une AMM¹** s'élève à **256 millions d'euros en 2011** (budget exécuté 2009 : 225 millions d'euros ; prévisions 2010 : 251 millions d'euros).

La contribution due par les laboratoires sur leurs dépenses de publicité est évaluée à **143 millions d'euros** en 2011, un montant en recul par rapport au budget exécuté en 2009 (169 millions d'euros) et en légère progression par rapport aux prévisions pour l'année 2010 (138 millions d'euros).

A cette **contribution** s'ajoute celle due par les **entreprises fabriquant ou exploitant des dispositifs médicaux sur leurs dépenses de publicité**, correspondant à une prévision de recettes de 24 millions d'euros en 2011 (exécution 2009 : 17 millions d'euros ; prévisions 2010 : 23 millions d'euros).

Le produit de ces trois taxes représente **423 millions d'euros**.

Les deux principales taxes parafiscales dont bénéficie l'Afssaps sont les droits progressifs sur les demandes d'AMM (budget 2011 : 41 millions d'euros) et la taxe annuelle sur les médicaments (budget 2011 : 23,63 millions d'euros)².

L'ensemble des taxes parafiscales auxquelles est assujettie l'industrie pharmaceutique s'élève donc à environ 500 millions d'euros.

Il convient de noter que le produit de la contribution à la charge des laboratoires pharmaceutiques non conventionnés avec le Ceps, longtemps estimé à 100 millions d'euros par an en loi de finances initiale mais en réalité proche de zéro, est estimé nul. Cette prévision traduit effectivement l'usage généralisé du conventionnement entre les laboratoires et le Ceps.

Si les montants ainsi perçus peuvent apparaître globalement élevés, ils **restent en-deçà de l'imposition de droit commun auxquelles sont soumises les industries pharmaceutiques** comme l'ensemble des entreprises.

Dans son rapport de 2008 présenté en conclusion des travaux de la mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale (Mecss), notre collègue députée Catherine Lemorton rappelait ainsi que le produit de la seule TVA nette sur le médicament - même si elle est due *in fine* par les consommateurs - s'élevait à 1,142 milliard d'euros en 2008³.

¹ Il s'agit de la dénomination retenue par le bleu « Voies et moyens ». Le nom exact est « Contribution sur le chiffre d'affaires des entreprises exploitant une ou plusieurs spécialités pharmaceutiques prises en charge par l'assurance maladie ».

² Source : annexe au projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) 2011.

³ Rapport d'information n° 848 (13^{ème} législature) sur la prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments.

Dans son rapport d'information précité, notre collègue Jean-Jacques Jégou évaluait le montant de l'impôt sur les sociétés dû par les entreprises pharmaceutiques à 1,1 milliard d'euros en 2005-2006, et le montant de la taxe professionnelle à 290 millions d'euros durant la même période.

(2) La création d'un fonds public du médicament

Pour remédier à une situation actuelle caractérisée par l'éclatement et le manque de lisibilité du financement de la régulation publique du médicament l'industrie pharmaceutique, il est proposé de créer un fonds financé par l'industrie et exclusivement dédié au fonctionnement de la sécurité sanitaire des médicaments (agences, formation, information).

Ce fonds public serait destiné à assurer le **financement de l'Afssaps, l'information des médecins et des actions de bon usage du médicament pilotées par la HAS, la prise en charge des actuels délégués de l'assurance maladie**, le financement des subventions versées à certaines associations de patients ou de victimes ou à certaines sociétés savantes, le développement professionnel continu des médecins, l'unité de pharmacologie clinique qu'il est proposé de créer.

Une partie du produit de la taxe serait par ailleurs rétrocédée à la Cnam, comme c'est aujourd'hui le cas pour les taxes existantes.

Cette proposition permettrait de mettre fin à **l'instabilité du financement des agences**. Ainsi, les taxes et redevances représentent en 2011 la totalité des ressources de l'Afssaps qui ne bénéficie plus cette année d'aucune dotation budgétaire.

Ce fonds public du médicament serait géré par un conseil d'administration formé de représentants des ministères et des organismes d'assurance maladie obligatoire et complémentaire, afin d'**assurer, pour chaque agence, un socle de ressources égal à celui dont elle disposait l'année précédant la création du fonds**.

La dynamique des recettes fiscales permettrait ensuite d'assurer des arbitrages en fonction du développement de l'activité des agences, pouvant être mesurée par des critères tels que le nombre de dossiers à gérer, mais aussi de l'attribution de nouvelles compétences dont le coût devrait ainsi être mieux évalué lors de l'adoption des dispositions législatives modifiant le rôle et les missions des agences.

Ainsi, l'Afssaps a vu sa compétence s'étendre en 2011 à des questions aussi variées que la pharmacopée outre-mer, les logiciels de gestion de biologie ou la cosmétovigilance. Pour sa part, la HAS a vu ses compétences renforcées par la loi du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients¹, pour la définition de standards de soins et l'appui aux agences

¹ Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires.

régionales de santé pour l'évaluation des modalités de prise en charge des patients.

(3) Une section du fonds « formation et information »

Les ressources du fonds seraient affectées non seulement au financement des agences sanitaires, mais également à des actions de formation et d'information.

Entièrement dédiée à des actions de bon usage du médicament et de développement professionnel continu, la sanction « formation et information » du fonds public du médicament serait déterminée par référence aux sommes consacrées l'année précédente par les industries pharmaceutiques à la promotion de ses produits et au développement professionnel continu des médecins.

Cette corrélation permettrait de ne pas mettre en péril les actions actuelles de formation, voire de leur donner des moyens supplémentaires. Il convient par ailleurs de réaffirmer le principe que la formation médicale ne doit pas être financée par l'industrie, mais par des moyens autonomes et selon des critères et des priorités désormais définis par les pouvoirs publics.

Enfin, il serait possible de financer des études sur le médicament en fonction des intérêts de santé publique, et non des choix arrêtés par les seuls laboratoires.

(4) Le financement par une taxe unique assise sur le chiffre d'affaires

Le fonds public du médicament serait alimenté par une **taxe sur le chiffre d'affaires des entreprises**, dont l'assiette et les modalités de recouvrement et de contrôle reprendraient celles de l'actuelle taxe sur le chiffre d'affaires prévue à l'article L. 245-6 du code de la sécurité sociale.

Cette imposition se substituerait aux différentes taxes parafiscales existantes, à l'exclusion de la contribution des grossistes répartiteurs dont ne s'acquittent pas les industries pharmaceutiques. Son taux serait fixé en référence au produit des taxes qu'elle remplacerait.

Cette simplification conduirait à son terme le mouvement, engagé depuis plusieurs années, de **diminution** du nombre de taxes parafiscales auxquelles sont soumises les industries pharmaceutiques.

Pour tenir compte de la progressivité de certaines des taxes parafiscales qu'il est proposé de supprimer - comme la taxe sur les dépenses de promotion - il est proposé **que la nouvelle fiscalité sur le chiffre d'affaires soit progressive**, en prévoyant un abattement (ou une tranche d'imposition à taux zéro) pour les entreprises ayant une faible activité.

Les entreprises de cosmétiques seraient également assujetties à cette taxe, selon un barème de tranches à taux réduits. Le produit de l'imposition correspondrait aux dépenses de contrôle engagées par l'Afssaps pour les produits cosmétiques.

Proposition n° 12

Créer un fonds destiné à financer les missions incombant à la puissance publique (agences sanitaires, formation et information médicales, développement professionnel continu)

2. Mieux encadrer les procédures

L'autorisation de mise sur le marché est conçue pour déterminer les usages d'un médicament. Malheureusement, en l'état actuel des procédures, elle ne les détermine que partiellement : d'une part, on l'a vu, l'usage hors AMM est difficile à quantifier : il oscillerait en moyenne entre 10 à 20 % des prescriptions¹ ; d'autre part, la procédure se limite à vérifier que la balance bénéfices-risques de la spécialité pharmaceutique est positive, même faiblement : elle ne détermine pas le bon usage.

En effet, le champ de l'AMM est déterminé en partie par les laboratoires eux-mêmes, car ils proposent les indications pour lesquelles ils estiment que les recherches ont prouvé l'intérêt de leur produit ; la commission d'AMM est libre de refuser, après examen, tout ou partie de ces indications, mais ne peut matériellement en substituer ou en ajouter d'autres. Cette situation peut s'avérer problématique face à la stratégie commerciale d'un laboratoire qui serait tenté de proposer deux molécules similaires dans des indications différentes afin de rentabiliser au mieux ses recherches et d'élargir sa part de marché. Le risque, dès lors, est de voir se développer un usage de ces molécules hors AMM et donc difficilement contrôlable.

Il importe donc de renforcer la procédure d'AMM à toutes ses étapes.

a) Renforcer les garanties en amont de la procédure d'AMM

Une fois une molécule brevetée, la vie du futur médicament commence par le lancement d'essais chez l'animal puis chez l'homme, afin d'établir son innocuité et son potentiel thérapeutique. C'est lors de ces premières études que les caractéristiques de la molécule sont déterminées. Ainsi que l'a montré l'affaire du Mediator, la stratégie commerciale du laboratoire risque de l'amener par la suite à occulter certains des résultats obtenus. L'essor de l'informatique et de la mise en ligne des publications scientifiques rend plus aléatoire qu'auparavant l'oubli d'études anciennes ou publiées à l'étranger car les autorités sanitaires ont désormais la possibilité de les retrouver sans trop de difficultés. Mais le risque est d'autant plus grand que les laboratoires s'abstiennent tout simplement de publier des résultats qu'ils ne souhaiteraient pas diffuser.

¹ Cf. Anne Laude, article cité.

Pour permettre à la commission d'AMM de travailler efficacement, il importe donc qu'elle **ait accès à toutes les données issues des recherches menées par les laboratoires**. Pour cela, une solution est de créer un registre public des essais cliniques, répertoriant toutes les données disponibles.

Proposition n° 13

Créer un registre public d'essais précliniques et cliniques

Au-delà de la publication des données, la manière dont est menée la recherche est elle-même déterminante pour la qualité des informations que l'on peut en tirer.

Tout d'abord, au niveau méthodologique, les standards actuels en matière d'essais cliniques ont largement été définis par l'industrie elle-même, au travers d'un organisme appelé l'*International Conference on Harmonisation* (ICH). Il serait préférable de définir un standard public au niveau européen.

Par ailleurs, il n'y aurait pas d'approbation initiale des essais par les comités de protection des personnes (CPP) en l'absence d'engagement écrit de publication des résultats dès l'AMM, ou dans un délai limité suivant la fin de l'essai en cas d'absence d'AMM. **La composition des CPP devrait être définie conformément aux dispositions de la proposition de loi du Sénat n° 97 (2010-2011) relative aux recherches sur la personne**, telle que modifiée par le Sénat¹. **Par ailleurs, le fonctionnement des CPP serait amélioré en les rattachant à la HAS et en posant l'interdiction pour un promoteur de présider un CPP et la distribution aléatoire entre eux des protocoles de recherche.**

La mission d'information propose également que les comités de protection des personnes n'autorisent les essais cliniques que sous condition d'une publication intégrale et rapide des résultats, y compris des études interrompues.

Proposition n° 14

Mieux encadrer les essais

Ensuite, quelle que soit la qualité de la méthodologie adoptée, dans la pratique, la manière dont est menée l'étude influe sur les résultats obtenus. Les études financées par l'industrie ont ainsi plus tendance à conclure à l'efficacité d'un médicament que les études publiques². Pour lutter contre ce biais, il faut favoriser la pluralité des études, ce qui suppose de financer des études

¹ Rapport n° 97 (2010-2011) de Mme Marie-Thérèse Hermange, fait au nom de la commission des affaires sociales, déposé le 10 décembre 2010.

² Audition du 19 mai 2011 de M. Philippe Foucras, médecin généraliste, président et Mme Anne Chailieu, membres du Formindep.

publiques permettant d'asseoir les résultats obtenus avec plus de robustesse scientifique et d'identifier des effets indésirables qui auraient pu passer inaperçus.

La mission propose donc d'améliorer la qualité scientifique des essais, leur interprétation et leur pertinence par rapport aux objectifs de santé publique.

Proposition n° 15

Améliorer la qualité scientifique des essais, leur interprétation et leur pertinence par rapport aux objectifs de santé publique

En complément, elle souhaite mettre à l'étude deux autres mesures compte tenu des carences constatées actuellement :

- identifier les molécules présentant un fort intérêt public afin de permettre sous certaines conditions, leur appropriation par l'Etat, en respectant notamment le principe d'une juste et préalable indemnisation ;

- élaborer les plans de gestion des risques (PGR) en liaison avec les associations de victimes d'accidents médicamenteux.

Proposition n° 16

Identifier les molécules présentant un fort intérêt public afin de permettre, sous certaines conditions, leur appropriation par l'Etat

Proposition n° 17

Accompagner toute demande d'AMM d'un plan de gestion des risques en liaison avec les associations de patients

b) Refonder la procédure d'AMM

La crise du Mediator amène à augmenter le niveau d'exigence en ce qui concerne la procédure d'AMM.

En matière de médicament, il doit être clair que la logique sanitaire doit primer sur la logique commerciale. La mission commune d'information propose donc de changer de terme, et de remplacer la notion d'« autorisation de mise sur le marché » par celle d'« autorisation d'usage ».

Proposition n° 18

Substituer à l'« autorisation de mise sur le marché » (AMM) l'« autorisation d'usage » (AU)

Les essais cliniques soumis à la commission d'AMM devraient ainsi être obligatoirement des essais comparatifs avec le traitement de référence, médicamenteux ou non. Pour être efficace, cette mesure doit être portée au niveau européen.

En cas d'absence d'accord des pays membres, elle devrait être mise en œuvre au niveau national, y compris dans le cas où une AMM européenne a été accordée, pour que la commission de la transparence émette un avis favorable au remboursement.

Ainsi désormais :

- au plan national, ces essais sont effectués avec un médicament de référence dont une liste est établie et tenue à jour, ou avec un traitement alternatif ;

- au niveau européen, la France doit intervenir auprès de la commission européenne pour que les essais comparatifs soient rendus obligatoires dans la procédure centralisée ;

- des essais comparatifs en France (avant examen par la commission de transparence) sont prévus, en cas d'AMM accordée selon la procédure centralisée européenne et en l'absence d'essais comparatifs au niveau européen.

Proposition n° 19

Rendre obligatoire les essais comparatifs pour les demandes d'AMM

S'agissant du suivi du médicament par la commission d'AMM, la mission commune d'information estime qu'un rétablissement du renouvellement quinquennal de l'AMM pourrait être utile, même si cette obligation, au surplus contraire au droit communautaire, ne saurait suffire à elle seule.

La mission commune d'information souhaite donc que, dans les cinq ans suivant la mise sur le marché d'un médicament, une étude soit financée par l'Afssaps pour déterminer à partir des données de la Cnam l'ampleur des effets indésirables liés à un médicament.

Proposition n° 20

Rétablir l'obligation de réévaluation quinquennale des médicaments

Il a semblé à votre mission que le statut actuel des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) devait également être modifié afin d'éviter que le titulaire des droits d'un médicament utilise cette procédure à seule fin de contourner la procédure d'AMM et le mode de fixation du prix. Il est donc proposé d'abroger les dispositions du code de la sécurité sociale sur

l'indemnité éventuellement due par le laboratoire et de confier au Ceps la fixation du prix des médicaments sous ATU.

Proposition n° 21

Modifier le statut des autorisations temporaires d'utilisation (ATU)

Dans le même esprit, les instances de ce pays sont informées directement des raisons du retrait et les communiquent aux agences des autres pays membres.

Votre mission a constaté qu'à deux reprises, en 2003 en Espagne et en 2004 en Italie, le laboratoire Servier avait retiré du marché le Mediator sans en informer officiellement l'Agence française du médicament. Il aurait été utile qu'une enquête ait pu alors être menée afin de déterminer la cause exacte de ce retrait. Etaient-elles uniquement économiques, comme l'a soutenu M. Jean-Philippe Seta¹ lors de son audition, ou étaient-elles liées notamment pour l'Espagne à la survenue d'une valvulopathie imputable au Mediator ?

Ces éléments devraient être portés à l'avenir systématiquement et automatiquement à la connaissance de chaque Etat membre de l'Union européenne.

Proposition n° 22

Prévoir que les laboratoires justifient le retrait d'un médicament du marché d'un Etat membre de l'Union européenne

c) Mieux contrôler et sanctionner le suivi post-AMM

Le suivi post-AMM doit permettre de contrôler la réalité de l'usage d'un médicament. Afin de rendre ce contrôle effectif, il convient de renforcer les instruments dont dispose la commission d'AMM.

Il s'agit tout d'abord d'assortir les demandes d'études post-AMM adressées par la commission aux laboratoires d'un calendrier de réalisation destiné à limiter les délais de remise de ces études.

Afin de le faire respecter, l'Afssaps serait dotée d'un pouvoir de sanction propre (le seul pouvoir de sanction étant actuellement celui dont dispose le Comité économique des produits de santé, qui n'a jamais été mis en œuvre). Les sanctions prononcées pourraient être financières, elles seraient alors destinées à permettre à l'Afssaps de financer l'étude demandée, ou aller jusqu'à la suspension de l'AMM. La mise en œuvre par l'Afssaps de pénalités financières serait inscrite dans le code de la santé publique et non plus dans l'accord-cadre Ceps-Leem (art. 6).

¹ Audition du 8 mars 2011.

Proposition n° 23

Fixer une durée maximale pour la remise des résultats des études demandées

La crise du Mediator a mis en évidence la dépendance pharmacologique de l'Afssaps vis à vis des firmes en général, notamment pour la réalisation d'essais cliniques ou d'études post-AMM nécessaires pour évaluer l'efficacité ou la toxicité des médicaments.

La mission commune d'information propose de mettre à sa disposition **une unité de pharmacologie clinique autonome** pour réaliser ces études.

Cette unité pourrait également mener directement ou au travers des appels d'offres les essais comparatifs pré-AMM, les études post-AMM et les réévaluations de médicaments.

Proposition n° 24

*Mettre en place au sein de l'Afssaps
une unité nationale de pharmacologie clinique*

Un registre des études post-AMM devrait également être tenu afin de permettre au public de connaître les données les plus récentes concernant l'efficacité d'un médicament (complétant celui prévu pour les essais pré-AMM).

d) Accorder une place centrale au progrès thérapeutique

Le point essentiel dans une optique de santé publique est de savoir si le médicament apporte ou non un progrès thérapeutique. Par conséquent, parallèlement à la réforme de la procédure d'AMM, il faut renforcer également le rôle de la commission de la transparence. Au sein de la HAS, celle-ci émet les avis relatifs au remboursement des médicaments par la sécurité sociale, en se fondant sur leur service médical rendu (SMR) et plus particulièrement sur l'amélioration du service médical rendu (ASMR).

Tout d'abord, la commission de la transparence, ainsi nommée parce qu'elle permet de comprendre les fondements scientifiques de la décision de remboursement, devrait changer de nom pour que son rôle en matière de santé publique soit plus intelligible. La mission d'information propose le nom de « *commission d'évaluation du progrès thérapeutique* ». Elle se consacrerait à l'avenir à l'étude de l'amélioration du service médical rendu. Cela devrait l'amener à utiliser la faculté qui est déjà la sienne de demander des études complémentaires pour fonder ses avis.

En conséquence, le décret du 27 octobre 1999 fixant les critères d'appréciation du service médical rendu (SMR) serait abrogé et une définition légale du progrès thérapeutique serait adoptée pour éviter tout risque contentieux en ce domaine.

Enfin, la cotation NPT doit être désormais obligatoire pour tout médicament autorisé.

Proposition n° 25

*Dénommer la commission de la transparence :
commission d'évaluation du progrès thérapeutique (CEPT)*

Proposition n° 26

*Supprimer la notion de SMR et substituer la notion
de niveau de progrès thérapeutique (NPT) à celle d'ASMR*

Par ailleurs, les avis de la commission de la transparence devraient être publiés même s'ils n'ont pas pu être officiellement rendus en raison d'un retrait de la demande d'admission au remboursement. En effet, la procédure actuelle permet à un laboratoire qui sait que la commission s'apprête à rendre un avis constatant le faible SMR de son médicament de retirer sa demande de remboursement, évitant ainsi que le faible SMR soit porté à la connaissance du public. Afin de permettre une meilleure information, il importe que ces avis soient publiés dans les mêmes conditions que les autres.

Enfin, étant donné l'évolution souhaitable de son rôle, la commission devrait pouvoir émettre non plus de simples avis concernant le remboursement, mais, pour ce qui concerne la fixation du prix du médicament, des avis contraignants. A l'heure actuelle, le prix du médicament est déterminé par le Comité économique des produits de santé (Ceps), qui prend sa décision à partir de l'analyse de la commission de la transparence. Il n'est néanmoins pas tenu par ses avis, et il apparaît qu'il fixe parfois un prix élevé pour des médicaments n'apportant aucun ASMR.

La mission souhaite qu'à l'avenir le Ceps soit lié par les avis de la transparence.

Afin de permettre une meilleure prise en compte de l'analyse faite par la nouvelle commission dans la fixation du prix du médicament il conviendrait **de rendre ses avis opposables au Ceps.**

L'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale serait en outre modifié afin que les médicaments n'apportant pas d'amélioration du service médical rendu ne puissent pas être remboursés sauf rares exceptions.

L'inscription sur la liste des médicaments remboursés, de même que le déremboursement, ne relève plus de la compétence du ministre de tutelle mais de la HAS.

Proposition n° 27

*Rendre opposables les avis de la commission de la transparence
(commission d'évaluation du progrès thérapeutique)*

A côté de cette évaluation permanente du bénéfice apporté par le médicament, il importe que les risques éventuels qu'il fait courir à la santé publique soient également l'objet d'une vigilance constante, qu'il s'agit de renforcer.

3. Revaloriser et renforcer la pharmacovigilance

a) Doter le système de moyens à la hauteur des enjeux

Le système de pharmacovigilance français repose sur les trente et un centres régionaux de pharmacovigilance, dont la proximité géographique avec les professionnels de santé permet de recueillir facilement les signalements d'effets indésirables et de mieux les informer sur ceux-ci.

Le manque de moyens de ces centres est une limite réelle à leur efficacité, et la mission commune d'information souhaite que les recommandations de l'Igas en ce domaine soient rapidement mises en œuvre, notamment pour permettre aux centres de mener des études de pharmacovigilance indépendantes. La qualité et la rapidité de l'information transmise à la CNPV en dépendent. Dans le même temps, il est souhaitable que les données recueillies par les centres soient rendues publiques.

Il est évident que **les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) doivent aussi se conformer aux règles générales de transparence et de gestion des conflits d'intérêts**. Par ailleurs, chaque établissement de santé doit se doter d'un médecin référent pour les accidents médicamenteux à notifier au CRPV.

Proposition n° 28

Accroître les moyens humains et financiers dont disposent les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) afin de garantir leur indépendance et d'améliorer leur fonctionnement

b) Améliorer les signalements

Le signalement des effets indésirables liés à un médicament a été ouvert aux patients par la loi relative à l'hôpital, aux patients, à la santé et aux territoires (HPST)¹. Cette possibilité s'ajoute donc au devoir de signalement qui incombe aux professionnels de santé et aux firmes pharmaceutiques. Plusieurs améliorations concrètes peuvent néanmoins être envisagées, ainsi que l'a montré le Pr. Patrice Queneau dans son rapport au nom de l'Académie de médecine².

Alléger les formalités préalables au signalement des effets indésirables par les professionnels de santé serait la première de ces mesures.

L'attention portée aux signaux d'alerte par la CNPV dépend de deux paramètres : les moyens mis à sa disposition, et le nombre et la qualité des signalements émis.

L'identification des effets indésirables liés aux médicaments est par nature une mission de santé publique. Seul un mécanisme centralisé peut permettre d'identifier la survenance de risques qu'un praticien ne rencontrera sans doute que de manière isolée, et pour lesquels les services spécialisés au sein des hôpitaux publics chargés de traiter la pathologie n'établiront pas nécessairement le lien entre elle et la prise d'un médicament responsable.

Il convient donc avant tout de sensibiliser l'ensemble des professions de santé, mais aussi la population dans son ensemble, à cette problématique. Les professionnels de santé (médecins libéraux, pharmaciens) doivent notifier davantage les effets indésirables par une prise en compte dans le développement professionnel continu (DPC).

Proposition n° 29

*Inciter fortement la notification
des effets indésirables par les professionnels de santé*

La mission d'information se félicite que le Gouvernement ait enfin publié le décret relatif au signalement des effets indésirables par les patients³ ainsi que l'arrêté précisant les modalités de ces signalements⁴. Au préalable, définir juridiquement les notions de patient et d'utilisateur du système de santé serait utile pour déterminer qui peut signaler les effets indésirables.

¹ Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires.

² Audition du 26 mai 2011.

³ Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique.

⁴ Arrêté du 10 juin 2011 pris pour l'application des articles R. 5121-154, R. 5121-167 et R. 5121-179 du code de la santé publique et relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients.

Concrètement, la France pourrait suivre le modèle britannique et canadien de fiches simplifiées de signalement appelées *yellow cards*. Les modalités de signalement par les patients pourraient être indiquées sur les boîtes de médicament ou *a minima* sur les notices.

Proposition n° 30

Organiser la notification directe par les patients

c) Donner aux autorités de pharmacovigilance des pouvoirs autonomes

Dans le système actuel, la commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) se prononce sur le risque lié à un médicament, mais ne peut formuler d'avis relatif à l'AMM. Dans les faits, elle fonctionne donc actuellement comme une commission d'information de la commission d'AMM. Il convient de mettre fin à cette situation.

La CNPV doit ainsi pouvoir recommander directement au directeur général de l'Afssaps de faire porter sur le conditionnement et les notices d'un médicament le fait qu'il est sous surveillance du fait de la possibilité d'effets secondaires graves. L'Afssaps devrait par ailleurs systématiser les alertes qu'elle lance aux professionnels de santé à partir des cas de pharmacovigilance et notifier immédiatement le changement de résumé des caractéristiques d'un produit (RCP), accompagné par l'obligation pour la firme pharmaceutique de faire apparaître le changement de RCP sur la boîte du médicament. Il est proposé de :

- prévoir une réévaluation par l'Afssaps de la balance bénéfices/risques quand un produit est retiré du marché par une autre agence sanitaire européenne ;

- étendre cette réévaluation à tous les produits présentant le même mécanisme d'action.

Votre mission commune d'information s'est en outre interrogée sur la possibilité de retirer du marché les médicaments contenant dans leurs adjuvants ou excipients des substances cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques, sujet dont elle pense que les autorités sanitaires devraient également se saisir sans tarder.

Proposition n° 31

Rendre systématique la réévaluation du rapport bénéfices-risques d'un médicament qui est retiré du marché par une autre instance européenne

Il est apparu surprenant à votre mission que les activités d'expertise selon qu'elles relèvent de l'évaluation des risques d'un nouveau médicament ou d'un médicament déjà commercialisé ne soient pas de même nature.

La non-reconnaissance de cette hétérogénéité et l'impossibilité d'arbitrer entre ces deux activités lorsqu'elles émettent des avis contradictoires ne sont manifestement pas étrangères à la survenue de la crise actuelle.

Les experts qui siègent à la commission d'AMM et qui sont responsables de l'autorisation d'un nouveau médicament ne doivent plus être aussi responsables directement ou indirectement de la surveillance de ce médicament une fois qu'il est commercialisé.

Dans notre système, ce sont pourtant les experts de la commission d'AMM qui à la fois délivrent l'AMM et déterminent l'évolution des indications et des effets indésirables d'un médicament. C'est la commission d'AMM et non la commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) qui émet l'avis de suspension ou de retrait d'un médicament.

La commission estime que cette compétence devrait relever de la CNPV, considérant notamment que les experts, qui ont autorisé l'emploi d'un médicament, pourraient avoir quelques difficultés à se déjuger en préconisant une quelconque restriction de cet emploi et à plus forte raison à y mettre fin. **Il reviendrait donc à la CNPV seule de demander la suspension ou le retrait d'un médicament après avoir sollicité l'avis de la commission d'AMM. La CNPV transmet son avis au directeur général de l'Afssaps qui prend alors la décision.**

Proposition n° 32

Renforcer les compétences de la Commission nationale de pharmacovigilance

Au-delà, suite à une proposition en ce sens, adoptée à l'unanimité lors des Assises du médicament, deux autres garanties sont envisagées pour responsabiliser davantage les laboratoires :

- lorsqu'un risque grave est identifié au cours de l'évaluation pré-AMM d'un nouveau médicament et qu'il est considéré comme compatible avec l'octroi de l'AMM au regard du bénéfice apporté par ce médicament pour le plus grand nombre, ce risque accepté doit être aussi assumé par le titulaire de l'AMM et faire l'objet de sa part dès ce moment-là d'un engagement à assurer la réparation intégrale de dommages résultant de ce risque s'il se réalisait, faute de quoi l'AMM n'est pas délivrée ;

- toute notification d'un nouvel effet indésirable grave non détecté au moment de l'octroi de l'AMM déclenche une réévaluation par la commission d'AMM de la balance bénéfices/risques du médicament incriminé.

Proposition n° 33

*Responsabiliser les laboratoires
lorsqu'un risque grave est identifié avant et après AMM*

Selon la mission, à la lumière des auditions menées, l'une des conditions de l'amélioration de la pharmacovigilance est de rendre accessibles au plus grand nombre les bases de données des centres (régionaux, nationaux, internationaux) ainsi que des rapports périodiques de type *Periodic Safety Update Reports* (PSUR) et de toutes les mesures de suivi détaillé nationales ou internationales (*follow up measures*).

Proposition n° 34

*Rendre accessibles en ligne
toutes les bases de données de pharmacovigilance*

La mission souhaite aussi que devienne automatique la notification immédiate par l'Afssaps aux acteurs de santé des changements de résumé des caractéristiques d'un produit et l'obligation pour le laboratoire commercialisant un médicament dont le RCP a été modifié de faire figurer sur chaque emballage une étiquette l'indiquant.

Proposition n° 35

*Veiller à ce que l'Afssaps alerte systématiquement tous les médecins
et pharmaciens, à partir des cas signalés par la pharmacovigilance*

Enfin, face à une pratique importante de prescription hors-AMM d'un médicament, il paraît nécessaire que l'Afssaps puisse demander des études complémentaires aux laboratoires sur l'efficacité et l'inocuité du médicament dans les utilisations pour lesquelles il est prescrit hors AMM, et, le cas échéant, qu'elle utilise le pouvoir qui est le sien de modification d'office d'une AMM afin qu'elle reflète son usage réel. Ceci suppose que son information sur les pratiques de prescription hors AMM soit la plus complète possible. Une réactivation de l'Observatoire des prescriptions pourrait être un premier moyen de connaître les déterminants de la prescription médicale ; surtout, créer un outil de contrôle informatique des prescriptions et utiliser l'enquête permanente sur la prescription médicale que pratique l'Irdes¹, permettraient une vision plus précise de l'ampleur réelle de la prescription hors AMM.

En résumé, pour améliorer ce volet, la mission recommande de :

- **réactiver l'Observatoire national des prescriptions.** Il est chargé de rassembler les informations relatives aux prescriptions et d'analyser les déterminants médicaux, sociaux, culturels et promotionnels de la prescription. Les données ne pourront évidemment pas être utilisées à des fins mercantiles ;

¹ Institut de recherche et documentation en économie de la santé.

- installer dans les logiciels d'aide à la prescription (LAP) des « disease analysers » élaborés par la puissance publique et indépendants de l'industrie pharmaceutique ;

- contrôler, évaluer et encadrer la prescription hors AMM en se dotant d'un outil informatique de contrôle sur le modèle de l'enquête permanente sur la prescription médicale (EPPM) de l'IMS Health ;

- permettre à l'Afssaps, dans certains cas, de modifier unilatéralement l'AMM. La responsabilité d'une prescription hors AMM n'incombe pas toujours au médecin. Elle relève parfois de la firme qui ne modifie pas l'AMM d'un médicament bien que les modalités de sa prescription ne correspondent plus à l'indication pour laquelle cette autorisation a été accordée. Lorsque cet usage hors AMM est attesté, soit par les enquêtes de la Cnam, soit par l'Observatoire des prescriptions lorsqu'il sera opérationnel, le titulaire de cette AMM, saisi par l'Afssaps, est mis dans l'obligation de procéder à des études évaluant cet usage, au terme desquelles il devra déposer une demande de modification des indications du médicament concerné. Un délai de durée limitée est imparti au titulaire de l'AMM pour mener à bien cette procédure. **Au-delà de ce délai, l'Afssaps aurait la possibilité de lancer une étude en la faisant financer par le laboratoire.**

Proposition n° 36

Mieux connaître et améliorer la prescription

Pour mieux identifier les médicaments particulièrement surveillés du fait de la gravité de leurs effets secondaires, la mission suggère, en outre, de signaler par un **logo ou un pictogramme** sur le conditionnement et une information sur la notice les médicaments particulièrement surveillés du fait de la gravité de leurs effets secondaires.

Il conviendra de prévoir, par exemple, sur les notices un code à barres 2D (comme les datamatrix qui figurent déjà sur la boîte de médicament depuis le 1^{er} janvier 2011) qui permette d'accéder plus facilement à une fiche plus complète et plus intelligible disponible dans une base en ligne.

Proposition n° 37

*Identifier les médicaments particulièrement surveillés
du fait de la gravité de leurs effets secondaires*

Pour les raisons qui ont été exposées dans la première partie du présent rapport, il est suggéré de :

- étendre à 15 ans (et non plus 2 ans plus l'année en cours) la durée de conservation des données, et adapter les modalités d'archivage de la Cnam (durée et archivage en ligne) ;

- organiser le croisement des données issues des différentes bases (régimes obligatoires d'assurance maladie, régimes complémentaires, PMSI, SNIIRAM, registre des décès, dossier pharmaceutique) ;

- simplifier et raccourcir la durée des décisions nécessaires pour avoir accès aux données, qui seraient accessibles directement aux agences sanitaires, et ouvertes aux chercheurs et aux unités de recherche dans les institutions publiques et dans les associations ;

- augmenter les moyens de l'Institut des données de santé (IDS) (l'équivalent britannique dispose de dix fois plus de moyens en personnel).

Selon l'expression de notre collègue, Mme Marie-Christine Blandin, il faut mieux utiliser le « potentiel de l'informatique du XXI^e siècle » alors que les moyens actuellement utilisés sont apparus encore bien trop archaïques.

Proposition n° 38

Améliorer le recueil et l'exploitation des données de santé

Enfin, alerter peut exposer au risque de pressions. Suite à l'audition de M. André Ciccolella , président du Réseau Environnement Santé, la mission commune d'information souhaite que **l'Igas puisse remettre au Gouvernement et au Parlement un rapport sur la mise en place d'un statut protecteur du lanceur d'alerte** qui le garantisse contre les pressions éventuelles exercées par l'industrie, sans pour autant permettre que le lancement d'alertes soit instrumentalisé par ceux qui souhaiteraient nuire à une entreprise.

Les personnes ayant fait un signalement de pharmacovigilance seront informées systématiquement de son suivi.

Proposition n° 39

Mettre en place une procédure protégeant les lanceurs d'alerte

C. AGIR AU NIVEAU EUROPÉEN

Il n'est pas possible de repenser le système du médicament en France sans tenir compte de l'implication croissante de l'échelon européen. Bâtie dans un premier temps dans le but d'harmoniser les procédures d'AMM, l'Europe du médicament a progressivement investi le champ de la pharmacovigilance. Les évolutions les plus récentes de la législation européenne du médicament portent d'ailleurs uniquement sur ce sujet.

Porteuses de certaines améliorations, les nouvelles dispositions ne sont pas exemptes de critiques. Plus généralement, le système européen de

régulation du médicament présente certains risques ou carences qui rendent indispensable une action au niveau de l'Union européenne.

1. Des évolutions récentes nécessitant une vigilance accrue

Il convient de rappeler que **95 % des nouvelles molécules font désormais l'objet d'une procédure d'AMM européenne centralisée**, en vue de leur commercialisation dans l'ensemble des Etats membres¹. Ce chiffre témoigne de l'emprise considérable du système européen de régulation du médicament sur les Etats membres. Il est donc impératif de toujours faire preuve de vigilance à l'égard de l'évolution de la législation européenne du médicament.

Des modifications importantes sont intervenues récemment au niveau européen, dont l'impact ne sera pas sans conséquence dans le domaine de l'évaluation et du contrôle des médicaments dans notre pays.

En effet, une nouvelle directive² et un nouveau règlement³ « Pharmacovigilance » ont été adoptés le 15 décembre 2010 par le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne dans le but de renforcer le système de pharmacovigilance et de clarifier les rôles en matière de pharmacovigilance. Les principales nouveautés sont les suivantes :

- une définition plus large de la notion d'effet indésirable

Les effets indésirables des médicaments seront pris en compte désormais non seulement lorsqu'ils sont utilisés dans des conditions normales mais aussi dans des cas de surdosage, mésusage ou d'erreur de médication (en d'autres termes, dans des conditions hors AMM). Le mésusage est déjà inclus dans la définition de l'effet indésirable en France.

- la mise en place d'un nouveau comité chargé de la pharmacovigilance

Les questions de pharmacovigilance seront à présent traitées par un comité à part entière, le comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC selon l'acronyme anglais), et non plus par le groupe de travail informel placé actuellement auprès du Comité des médicaments à usage humain, ceci afin de renforcer la visibilité de la pharmacovigilance au sein de l'EMA.

¹ Chiffre fourni par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

² Directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

³³ Règlement (UE) n° 1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n° 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) n° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante.

- le renforcement de la base Eudravigilance

Eudravigilance va devenir le point de collecte unique de toutes les notifications d'effets indésirables provenant des détenteurs d'AMM et des autorités nationales compétentes. Elle sera entièrement accessible aux Etats et à l'EMA, et « dans une mesure appropriée » aux titulaires d'AMM ainsi qu'au public, dans le respect des règles de protection des données personnelles. Il sera également possible aux patients de notifier directement les effets indésirables à l'autorité nationale compétente, notamment grâce à des formulaires en ligne.

- la création d'une liste de médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire

Tous les médicaments contenant une nouvelle substance active et les médicaments biologiques devront figurer sur cette liste publique, ainsi que, sur demande de l'autorité nationale compétente ou de la Commission (selon le type d'AMM), les médicaments soumis à une étude de sécurité post-autorisation (notamment ceux pour lesquels certaines conditions ont été définies lors de l'octroi de l'AMM). La notice et le RCP de ces médicaments présenteront un symbole spécifique et la mention : « *Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.* »

- le renforcement des instruments de suivi post-AMM

La directive et le règlement nouveaux modifient la finalité des **rapports périodiques actualisés de sécurité** (PSUR, selon l'acronyme anglais) qui jusqu'à présent consiste pour le laboratoire à recenser la survenance d'effets indésirables au cours d'une période donnée ; l'objet des PSUR devra désormais être centré sur le rapport bénéfices/risques du médicament dans le but de mettre à jour le cas échéant les termes de son AMM. La nouvelle législation impose également la mise en place d'un **plan de gestion des risques (PGR)** pour les nouveaux médicaments mais aussi pour les médicaments déjà sur le marché ; le PGR expose le système de pharmacovigilance prévu par le laboratoire pour assurer le suivi spécifique du produit autorisé. Enfin, il devient possible d'imposer au titulaire d'une AMM la réalisation d'**études de sécurité et d'efficacité post-autorisation** dans le but de compléter les données disponibles au moment de l'AMM et d'évaluer la sécurité ou l'efficacité des médicaments dans la pratique médicale quotidienne.

Ces mesures doivent être applicables à compter de juillet 2012. Pour être en conformité avec le droit européen, la France devra donc avoir achevé la transposition de la nouvelle directive avant la fin de la présente législature.

Proposition n° 40

*Transposer avant la fin de cette législature
la directive européenne du 15 décembre 2010*

2. Prendre en compte de nouvelles sources de risques

Dans le cadre de ses auditions, la mission commune d'information a recueilli le témoignage d'inquiétudes qui lui paraissent fondées.

Elles portent plus précisément sur les points suivants.

a) Le vote à la majorité des AMM ou des décisions d'arbitrage

Qu'il s'agisse d'une autorisation de mise sur le marché centralisée ou d'un arbitrage en raison de divergences entre Etats membres au sujet de la sécurité d'un médicament, le mode de prise de décision au sein du comité des médicaments à usage humain est le **vote à la majorité simple**. Chaque membre y dispose d'une voix, le poids respectif de chaque marché national n'est donc pas pris en compte à la différence de ce qui peut se pratiquer dans d'autres comités techniques européens.

Un ou plusieurs Etats peuvent donc se retrouver en minorité et se voir imposer la commercialisation sur leur territoire d'un médicament dont ils n'agrément pas les termes de l'AMM. Le vice-président de la commission d'AMM en France, M. Jean-François Bergmann, a ainsi considéré au cours de son audition que « *l'AMM européenne est d'obtention moins contraignante que sous l'empire des règles nationales* », dans la mesure où « *il suffit que la majorité des Vingt-sept valide pour que l'AMM vaille en France alors que nous ne l'aurions pas accordée en appliquant nos critères nationaux* »¹.

Dans ces conditions, d'aucuns estiment nécessaire que la HAS joue, en France, un rôle de « rempart national » en préconisant qu'un produit imposé par une décision européenne non partagée ne soit pas remboursé.

La mission commune d'information **estime qu'une réforme du système de vote au sein du CHMP visant à introduire une pondération entre Etats membres serait de nature à garantir une meilleure prise en compte de la réalité des systèmes nationaux de régulation du médicament dans les Etats membres**. Il est reconnu que seules les agences d'un groupe restreint d'Etats membres (Allemagne, Belgique, Espagne, France, Grande-Bretagne, Italie, Pays-Bas, Suède) sont structurées selon des standards satisfaisants et disposent des moyens d'expertise suffisants. Il ne paraît pas illogique qu'un poids supérieur leur soit accordé dans la prise de décision.

Cette question est d'autant plus importante qu'aujourd'hui, en pratique, toutes les nouvelles molécules sont autorisées au niveau européen. Certains experts en ont tiré les conséquences à l'échelon national. Ainsi, M. Christian Riché, responsable du CRPV de Brest a expliqué aux membres de votre mission commune d'information que la commission d'AMM française ne jouait plus aucun rôle dans le domaine de l'évaluation pré-AMM : « *La commission d'AMM n'a aucun rôle dans ce domaine, qui relève de l'Europe... Nous devons jouer la*

¹ Audition du 31 mars 2011.

carte de l'Europe. Cependant, en cas de problème d'utilisation lié à la culture locale, un pays doit avoir la possibilité de décider une suspension. ¹»

b) Des agences nationales en concurrence

Le système européen instaure un phénomène de concurrence entre les agences sanitaires des Etats membres, qui se manifeste aussi bien dans le cadre de procédure centralisée que dans celui des procédures décentralisées.

Il est stratégique pour chacune des agences nationales d'être désignée rapporteur ou corapporteur des dossiers de demandes d'AMM européennes. Compte tenu du système de prise de décision évoqué précédemment, c'est tout d'abord l'assurance en endossant la responsabilité principale de l'expertise de faire valoir son point de vue et de peser sur la décision finale. A cette concurrence scientifique s'ajoute une concurrence d'ordre financier : dans le cadre de la procédure centralisée, la moitié des redevances industrielles reviennent à l'EMA, l'autre moitié étant partagée entre les agences du rapporteur et du corapporteur².

Les agences sont à la recherche d'une dynamique vertueuse : plus l'agence réalise des évaluations, plus elle accroît son importance et son « aura » scientifique, plus elle s'enrichit et dispose de moyens supplémentaires, etc.

Ces observations sont également valables pour les procédures de reconnaissance mutuelle ou décentralisée.

Le phénomène de concurrence est, en outre, exacerbé par la **capacité des industriels de choisir l'agence qui réalisera l'expertise du dossier d'AMM**. Dans le cadre de la procédure centralisée, les industriels peuvent ainsi proposer des noms de rapporteurs au CHMP qui leur donne souvent satisfaction ; dans le cadre des procédures de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, ils choisissent directement l'Etat membre qui réalisera l'évaluation que les autres pays devront normalement reconnaître par la suite.

Dans ces conditions, la mission commune d'information considère que la crainte d'une approche « clientéliste » de la part des agences n'est pas injustifiée. Or, elle conduirait à une « course vers le bas » de la qualité de l'évaluation des médicaments. Les firmes ont en effet intérêt à choisir en priorité les agences qui ont le niveau d'exigence le plus bas et/ou qui sont les plus rapides à examiner les dossiers. Cette question requiert donc une grande vigilance.

c) La pharmacovigilance contre la sécurité des patients ?

A l'occasion des diverses révisions de sa législation pharmaceutique depuis 2000, l'Union européenne a envoyé des signaux inquiétants sous couvert d'un renforcement des dispositions en matière de pharmacovigilance. Progressivement, l'idée d'assurer une sécurité d'emploi maximum pour les

¹ Audition du 3 mai 2011.

² L'Afssaps est rapporteur ou corapporteur d'une vingtaine de dossiers européens sur une centaine par an, ce qui la place parmi les cinq principales agences européennes. Plus de 10 % de ses revenus proviennent actuellement des AMM centralisées.

médicaments au stade de l'AMM semble s'être estompée au profit de celle d'une mise sur le marché plus rapide en contrepartie d'un suivi plus poussé en matière de pharmacovigilance.

C'est dans cet esprit que le principe d'un renouvellement quinquennal des AMM a été supprimé en 2004. Désormais, lorsque le premier renouvellement intervient au bout de cinq ans - cette obligation a été maintenue -, il appartient aux autorités compétentes de décider si un renouvellement ultérieur est nécessaire, l'autorisation pouvant devenir valable à cet instant sans limitation de durée.

Selon cette même tendance, la directive 2010/84/CE met en place les études de sécurité post-autorisation qui deviennent une condition de l'AMM. Il s'agit ni plus ni moins de créer une catégorie nouvelle d'AMM conditionnelle, distincte de celles délivrées pour circonstances exceptionnelles. Ce nouveau système a pour conséquence de permettre la commercialisation d'un médicament en l'absence de données complètes dont on reporte l'analyse à la phase post-commercialisation.

M. Pierre Chirac, membre du collectif Europe et Médicament, a fait part des mêmes inquiétudes à propos de la nouvelle directive en matière de pharmacovigilance et en a souligné les insuffisances : *« Grâce, entre autres, au collectif Europe et Médicament, le texte a été amélioré mais demeure insuffisant. Le premier effort sur la pharmacovigilance consiste à renforcer l'évaluation avant commercialisation, ce qui limite les risques pour la population. De plus, il faut inciter les professionnels de santé à notifier. Ce point n'est pas mentionné par la directive européenne. Intégrer des activités de pharmacovigilance dans le parcours professionnel continu pourrait inciter les professionnels à notifier. Cet acte doit être davantage valorisé. Nous préconisons également l'ouverture des bases de données sur les effets indésirables aux professionnels de santé, aux soignants et à toutes les équipes susceptibles de travailler sur ces données. »*¹

Même si la directive affirme dans son considérant n° 10 qu'« *il est essentiel qu'un renforcement du système de pharmacovigilance ne conduise pas à l'octroi prématuré des autorisations de mise sur le marché* », votre mission commune d'information craint que ce « renforcement » ne soit synonyme de recul en matière d'évaluation préalable et donc de garanties minimales d'efficacité et de sécurité des médicaments. Les entreprises pharmaceutiques ne font d'ailleurs pas mystère de privilégier, quand elles le peuvent, la procédure centralisée car celle-ci garantit des délais rapides pour l'obtention d'une AMM. Dans ce contexte, **votre mission commune d'information propose donc d'allonger le délai de 210 jours actuellement imparti aux agences de santé pour instruire les dossiers de demande d'AMM.**

Proposition n° 41

Allonger le délai de 210 jours imparti aux agences de santé pour instruire une demande d'AMM au niveau européen

¹ Audition du 3 mai 2011.

d) Les failles du système européen en cas de retrait d'un médicament dans un Etat membre

La Commission européenne a rendu publics le 5 avril 2011 les résultats d'une analyse ou « stress-test » de la nouvelle législation européenne adoptée fin 2010 en la confrontant au cas du Mediator. Cette étude menée à l'initiative du commissaire européen en charge de la santé et de la protection des consommateurs, M. John Dalli, a permis de mettre en lumière deux dysfonctionnements majeurs.

Le premier de ces dysfonctionnements concerne **la disparition du caractère automatique de la procédure d'expertise au niveau européen en cas de retrait, suspension ou modification de l'AMM d'un médicament dans un Etat membre**. Actuellement, en pareilles circonstances, l'EMA est saisie du dossier dans le but d'indiquer à la Commission européenne les mesures réglementaires qu'il convient de prendre dans les autres Etats. La directive de 2010 a substitué à ce système une « procédure d'urgence de l'Union européenne ». Celle-ci ne peut toutefois produire ses effets que si un caractère d'urgence est expressément souligné par la Commission européenne ou l'Etat membre ; en l'absence d'urgence, les autres Etats où le produit est autorisé seront privés de l'information relative au retrait, à la suspension ou à la modification de l'AMM.

Le deuxième dysfonctionnement **a trait au retrait volontaire d'un médicament du marché d'un Etat membre par un laboratoire**. Il n'existe pas actuellement de disposition prévoyant le déclenchement d'une procédure européenne en pareil cas ; la nouvelle législation ne résout pas ce problème. Rien ne permet donc de vérifier si le retrait d'un produit du marché (par exemple pour des raisons commerciales) ne masque pas en réalité des problèmes de sécurité.

Votre mission commune d'information juge qu'il devrait être fait obligation aux titulaires d'AMM de tenir informés les Etats membres lorsqu'ils choisissent de retirer un produit du marché, quelle qu'en soit la raison.

Dans l'attente d'une révision éventuelle de la législation, les services de la Commission européenne ont d'ores et déjà reçu l'instruction d'interroger les laboratoires sur les motifs de leur décision, en cas de retrait volontaire d'un médicament autorisé par la voie centralisée.

e) L'Agence européenne des médicaments : un fonctionnement insuffisamment orienté vers les intérêts du public

En 2001, deux professeurs de médecine italiens, MM. Silvio Garattini et Vittorio Bertele, publiaient un article dans la revue scientifique anglophone *The Lancet* intitulé : « *Adjusting Europe's drug regulation to public health needs* » (Ajuster la réglementation européenne du médicament aux intérêts de santé publique). Ils dénonçaient à l'époque un certain nombre de travers dans le fonctionnement de l'Europe du médicament et mettaient notamment en cause l'Agence européenne des médicaments sur son mode de financement, son

manque de transparence et sa politique en matière de conflits d'intérêts. Force est de constater qu'aujourd'hui ces griefs sont toujours d'actualité ;

- aujourd'hui 80 % du financement de l'EMA provient des redevances industrielles payées à travers les procédures centralisées et les avis scientifiques. Afin d'éviter la dépendance envers les financements privés, **votre mission commune d'information souhaite que l'origine du financement de l'EMA soit intégralement publique, à l'exclusion de toute participation de l'industrie pharmaceutique ;**

- la politique de transparence de l'EMA est très insuffisante. Soumise à des obligations légales¹, l'Agence maintient une pratique très restrictive fondée sur une surprotection des intérêts industriels au motif en général abusif de la protection de données personnelles ou du secret industriel. L'EMA refuse ainsi environ un tiers des demandes d'accès à ses documents chaque année. **Votre mission commune d'information juge indispensable que la Commission européenne prenne rapidement des mesures afin d'améliorer la transparence du fonctionnement de l'Agence et de mettre fin au sein de cette institution à la culture de l'opacité ;**

- les règles pertinentes en matière de conflits d'intérêts ne sont pas appliquées de manière effective au sein de l'EMA ; dans ces conditions, il n'y a aucune garantie que l'évaluation de médicaments à usage humain soit réalisée par des experts indépendants : ce constat a été posé récemment par le Parlement européen dans son rapport concernant la décharge sur l'exécution du budget de l'EMA pour l'exercice 2009². Cette critique sur la gestion des conflits d'intérêts, que votre mission commune d'information partage entièrement, ne se limite pas aux experts scientifiques ; elle concerne également le personnel de l'Agence.

Conflits d'intérêts au niveau européen : une illustration récente

M. Thomas Lönngren, ancien directeur exécutif de l'EMA, a été autorisé, au terme de son deuxième mandat à la tête de l'institution, le 31 décembre 2010, à exercer dès le lendemain des activités auprès de cinq entreprises privées, dont un organisme de conseil auprès d'entreprises pharmaceutiques spécialisé sur les questions du développement de nouveaux médicaments et les délais de mise sur le marché.

¹ Règlement (CE) n° 1049/2001 relatif à l'accès du public aux documents du Parlement européen, du Conseil et de la Commission et Règlement (CE) n° 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.

² Le Parlement européen a refusé à une large majorité de donner à l'EMA quitus de son exécution budgétaire pour l'année 2009 en adoptant le 10 mai 2011 un texte qui donne six mois à l'EMA pour modifier les points sensibles de son organisation interne (conflits d'intérêts, passation de marchés publics...).

Or, le code de conduite de l'EMA précise qu'un agent, après son départ, ne peut exercer une activité entrant dans le périmètre de contrôle de l'agence pendant une période de deux ans ; une procédure de contrôle a priori ainsi que l'accord d'une commission paritaire interne puis du conseil d'administration de l'Agence sont prévus.

Dans le cas de M. Lönngren, la procédure s'est limitée à un simple échange de courriers avec le président du conseil d'administration, dans lesquels ne sont évoquées à aucun moment les entreprises concernés ou les tâches conférées. De même, le fait que M. Lönngren débute une nouvelle activité dès le lendemain de la fin de son mandat, ce qui suppose qu'il avait tissé des liens d'intérêts alors qu'il était encore directeur exécutif de l'EMA, n'a pas semblé poser de difficultés.

Sommé par le Parlement européen de s'expliquer sur le sauf-conduit donné à l'ancien directeur pour intégrer ses nouvelles fonctions, l'EMA doit produire prochainement un rapport énumérant tous les cas comparables qui se sont produits depuis la création de l'Agence.

Compte tenu de ces informations, **la mission commune d'information souhaite que les règles au sein de l'EMA en matière de contrôle des conflits d'intérêts soient renforcées afin que l'indépendance et l'impartialité des experts et des membres du personnel soient en tout point garanties.**

Proposition n° 42

Améliorer le fonctionnement de l'Agence européenne du médicament

Ces préconisations visent à **réorienter le fonctionnement de l'Agence européenne des médicaments vers les intérêts du public et des patients**. Il est en effet regrettable de constater que l'EMA s'enferme dans une relation quasi-exclusive avec l'industrie qu'elle est censée réguler. C'est un phénomène qui n'est d'ailleurs pas limité à l'Union européenne : ainsi, la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH, selon l'acronyme anglais) réunit les autorités d'enregistrement des Etats-Unis, du Japon et de l'Union Européenne et les associations représentant les industriels de ces trois régions afin d'échanger sur les exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments. L'objectif de cette coopération internationale est de faire des recommandations sur les moyens pratiques de réaliser une plus grande harmonisation dans l'interprétation et l'application des lignes directrices techniques et des exigences pour l'enregistrement des médicaments. Ce mode de fonctionnement donne le sentiment qu'industriels et autorités de régulation sont de véritables alliés.

Votre mission commune d'information souhaite que les gouvernements, les associations de patients et de victimes, les associations de professionnels de santé soient également associés à l'élaboration des standards internationaux régissant l'évaluation et l'obtention de l'AMM des nouveaux médicaments et que la détermination des normes et des guides de bonnes pratiques en matière d'AMM résultant de la réflexion de ces

instances soient confiée en toute transparence à des spécialistes non dépendants des firmes pharmaceutiques.

Proposition n° 43

Associer les gouvernements, les associations de patients et de victimes, les associations de professionnels de santé à l'élaboration des standards internationaux régissant l'évaluation et l'obtention de l'AMM des nouveaux médicaments

f) La question de l'utilisation de données comparatives dans l'évaluation du rapport bénéfices/risques

La législation européenne n'exige que dans certaines circonstances exceptionnelles¹ la production par les laboratoires de données de comparaison avec des médicaments de référence dans le cadre des dossiers de demande d'AMM. Les laboratoires ne sont donc pas tenus de faire des comparaisons directes avec leur concurrent et peuvent simplement réaliser des essais contre placebo.

Votre mission commune d'information estime qu'il faut, au moment de l'octroi de l'AMM, que l'on puisse démontrer que le rapport bénéfices/risques d'un médicament est au moins équivalent à celui d'un autre médicament de référence, si celui-ci existe. Elle invite donc le Gouvernement à **intervenir auprès de la Commission européenne dans le cadre de la révision de la directive « essais cliniques » pour que les essais comparatifs soient rendus obligatoires dans la procédure centralisée**. Pour mémoire, il faut rappeler qu'entre 1999 et 2005, pour 122 médicaments contenant une nouvelle substance ayant été autorisés en Europe, seulement 58 (48 %) avaient été comparés avec d'autres médicaments dans le cadre de la demande d'AMM².

Proposition n° 44

Intervenir auprès de la Commission européenne pour que les essais comparatifs soient rendus obligatoires dans la procédure centralisée

g) La responsabilité des laboratoires en cas d'effets indésirables

L'Union européenne adopte régulièrement des législations transversales qui ont un impact sur tous les secteurs économiques, y compris celui du médicament. Il en est ainsi de la directive 85/374/CEE du 25 juillet 1985, relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives

¹ Pour des raisons éthiques, lorsque, en cas de maladie grave et en présence d'un traitement efficace, la prescription d'un placebo représente une perte de chance définitive pour le malade.

² J.C.F. van Luijn, F.W. J. Gribnau, H.G. M. Leufkens, Availability of comparative trials for the assessment of new medicines in the European Union at the moment of market authorization, *British Journal of Clinical Pharmacology*, volume 63 (2), 2007, pp. 159-162.

des Etats membres en matière de responsabilité du fait des produits défectueux. Cette directive n'appartient pas à proprement parler au corpus législatif de l'Europe du médicament mais elle n'en a pas moins une incidence sur les entreprises du médicament et la réparation à laquelle les patients sont en mesure de prétendre en cas d'accidents médicamenteux graves.

La directive établit un principe général de responsabilité sans faute applicable aux producteurs européens : lorsqu'un produit qui présente un défaut cause un dommage à un consommateur, la responsabilité du producteur peut être engagée.

D'après la définition retenue par la directive, un produit défectueux est un produit qui « *n'offre pas la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre* ». Appliquée au cas du médicament, cette définition ne permet pas de prendre en compte les dommages sévères résultant d'effets indésirables dûment mentionnés sur la notice du produit et exonère par conséquent le titulaire de l'AMM.

La mission commune d'information souhaite que la législation européenne relative à la responsabilité du fait des produits défectueux évolue donc de façon à ce que, dans le domaine des accidents médicamenteux, la responsabilité du titulaire de l'AMM puisse être engagée en cas de dommages graves et sévères causés par un effet indésirable connu et figurant sur la notice d'utilisation du produit.

Proposition n° 45

Proposer de modifier la législation européenne sur la réparation par l'industriel du dommage causé par l'un de ses produits

II. DIFFUSER UNE CULTURE DE PHARMACOVIGILANCE À L'ÉCHELLE DE LA SOCIÉTÉ

Considérant que l'un des aspects particulièrement préoccupants révélé par l'affaire du Mediator était un **déficit de culture de sécurité sanitaire dans notre pays**, la mission commune d'information a jugé indispensable d'envisager la diffusion d'une « culture de pharmacovigilance » au sens large.

S'agissant du cycle économique, après un rappel des données fondamentales sur l'économie du médicament en France, l'analyse des mécanismes de régulation a conduit à suggérer un rééquilibrage des pratiques actuelles au regard du double enjeu de sécurité sanitaire et de la place des médicaments dans notre système de soins et plus largement de santé publique.

En ce qui concerne le circuit de l'information thérapeutique, des interactions s'établissent nécessairement entre émetteurs et récepteurs d'information - les médias généralistes et spécialisés, les entreprises, les administrations publiques, les professionnels de santé et les patients. L'analyse et l'utilisation de l'information médicale posent ainsi la question de la formation initiale et continue des professionnels de santé.

Sur ces deux volets, la mission commune d'information considère que les instruments de régulation publique doivent désormais être mis au service de la sécurité sanitaire qui doit résolument primer sur toute autre considération.

A. LE CIRCUIT ÉCONOMIQUE : CONFORTER LA PLACE DU MÉDICAMENT EN TANT QUÉ PRODUIT DE SANTÉ

Bien de santé publique, le médicament représente des enjeux économiques majeurs pour l'industrie pharmaceutique, dont les résultats sont largement liés aux remboursements par la sécurité sociale. Face aux exigences de rentabilité financière de ce secteur d'activité dans une économie concurrentielle, les dépenses de recherche-développement répondent à des objectifs d'intérêt général qui peuvent diverger de ceux des entreprises.

Le double enjeu d'encouragement à l'innovation thérapeutique et de contrôle des dépenses publiques a conduit à la mise en place d'instruments de régulation : contrôle des prix, conventionnement avec les entreprises, baisses de prix négociées ...

Le bilan pour le moins mitigé qui peut en être dressé au regard des objectifs de santé publique amène à formuler des propositions de réforme.

1. La place spécifique du médicament dans l'économie de la santé

Le système français de protection sociale soutient fortement le dynamisme du marché français du médicament, le médicament étant **un bien de santé** qui occupe une **place particulière** au sein de l'ensemble des biens et services car touchant à la vie des patients. Cette nature particulière du bien économique qu'est le médicament justifie les mesures publiques de régulation.

a) Un niveau élevé des dépenses de médicaments en France

Après un rappel des enjeux économiques de l'industrie du médicament, l'examen des postes de dépenses conduira à une analyse comparée des dépenses de recherche-développement et de marketing.

(1) Un marché fortement soutenu par les remboursements de la sécurité sociale

Dans un rapport d'information présenté en 2008 au nom de la commission des finances¹ du Sénat, notre collègue Jean-Jacques Jégou rappelait **la place du marché français du médicament, un des premiers marchés au monde** : outre le nombre d'emplois directs situant la France au deuxième rang européen immédiatement après l'Allemagne (cf. *infra*), le premier groupe français - Sanofi-Aventis - se classe au troisième rang mondial en 2007.

Les professeurs Bernard Debré et Philippe Even ont aussi, dans leur récent rapport, dressé un panorama synthétique de l'industrie du médicament en France.

Repères sur l'industrie du médicament en France

Firmes françaises : 40 % du marché du médicament, dont deux tiers pour Sanofi-Aventis, un tiers pour les autres groupes français, au premier rang desquels (dans l'ordre) Servier, Fabre, Ipsen.

Firmes étrangères installées en France : 60 % du marché français (firmes américaines 22 %, anglaises 18 %, suisses 13 %, allemandes 7 %).

Chiffre d'affaires : 52 milliards d'euros (8 % du total mondial).

Exportations : 24 milliards d'euros (dont Europe 67 %, Amérique 15 %, Afrique 8 %, Asie 6 %).

Principaux marchés du médicament :

1. Etats-Unis, 260 milliards d'euros,
2. Japon, 70 milliards d'euros,
3. Allemagne, 35 milliards d'euros,

¹ Sénat, rapport d'information n° 427 (2007-2008).

4. France, 29 milliards d'euros,
5. Angleterre : 20 milliards d'euros,
6. ex æquo : Espagne et Italie, 19 milliards d'euros.

Source : Bernard Debré et Philippe Even, Rapport de la mission sur la refonte du système français de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments, rapport au Président de la République et au ministre de la santé, 2011. Citation p. 23.

Selon le dixième rapport annuel de l'Afssaps sur les ventes de médicaments en France publié en 2010, le **chiffre d'affaires du marché français du médicament s'est élevé en 2008 à 26,48 milliards d'euros**, dont 21,18 milliards d'euros pour les médicaments vendus en officine et 5,30 milliards d'euros pour les médicaments vendus dans les hôpitaux.

Le **marché** du médicament est **concentré** sur un petit nombre de spécialités : en 2009, selon les données du Leem, 500 médicaments (sur 5 300 produits ou médicaments, correspondant à 11 200 présentations sur le marché officinal) représentaient en valeur 77 % des ventes réalisées en officine, tandis que 30,4 % du chiffre d'affaires des ventes était réalisé pour 50 médicaments.

Pour donner un élément de comparaison sur la place occupée par les principaux médicaments, lors des dernières années de sa commercialisation, le Mediator se classait au 50^{ème} rang des médicaments les plus vendus en France.

Pour le seul marché officinal, plus de 92 % du chiffre d'affaires concerne des spécialités admises au remboursement.

Selon les comptes nationaux de la santé publiés par la direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) du ministère de la santé, **en 2008, les dépenses de médicaments étaient financées à 64,8 % par la sécurité sociale**, à 16,5 % par les mutuelles, les assurances et les institutions de prévoyance, à 1,2 % par l'Etat et les collectivités territoriales et à 17,5 % par les ménages. **La part de la sécurité sociale, de l'Etat et des collectivités territoriales atteignait donc 66 %.**

Bien que tendancielle en baisse, **la croissance annuelle des dépenses de médicaments reste supérieure à l'inflation**, ayant atteint 2,5 % en valeur en 2009 (et 2,6 % en volume). La hausse est plus marquée pour les médicaments prescrits à l'hôpital.

Selon la Caisse nationale d'assurance maladie, **les dépenses de médicaments remboursés ont atteint 15,2 milliards d'euros en 2009** (dont 11,8 milliards d'euros pour la médecine de ville et 3,4 milliards d'euros pour les prescriptions hospitalières). Le taux d'évolution entre 2008 et 2009 s'établit à 2,1 %, la progression étant plus forte à l'hôpital (+6,9 %) qu'en médecine de ville (+1,2 %), correspondant à une progression inférieure à la moyenne annuelle pour la période 2003-2008 (+ 4,6 %).

Les médicaments représentent une part significative des dépenses d'assurance maladie. Selon l'annexe 7 au projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2011, **la part des médicaments dans les dépenses d'assurance maladie atteint 18,2 % en 2009.**

(2) Une consommation plutôt orientée vers les médicaments récents

La consommation médicale par habitant en France est l'une des plus élevées d'Europe : selon les dernières données disponibles pour 2008 des comptes nationaux de santé, les dépenses de produits pharmaceutiques par habitant atteignaient 610 dollars par habitant en France (en données corrigées en parité de pouvoir d'achat), contre 600 dollars en Espagne, 570 dollars en Allemagne et 530 dollars en Italie, seule l'Irlande se situant en Europe à un niveau plus élevé (660 dollars).

Si les **médicaments** français sont en moyenne **moins chers** que ceux de l'ensemble des pays de l'Union européenne, la situation varie en réalité selon les catégories de médicaments classés par ASMR¹ :

- les médicaments à ASMR V sont globalement moins chers : si l'on retient un indice 100 pour les prix français, seuls les médicaments italiens sont légèrement moins chers (indice 99), les prix des médicaments espagnols (indice 108), britanniques (indice 119) et allemands (indice 126) étant tous significativement plus élevés ;

- les médicaments à ASMR III et IV sont également moins chers que ceux des quatre autres grands marchés européens, de l'ordre de 15 % à 25 % ;

- en revanche, **les médicaments à ASMR I et II sont plus chers** qu'en Italie (qui se situe à un indice 84, toujours contre un indice 100 pour la France sur cette catégorie de médicaments), qu'au Royaume-Uni (indice 89) et qu'en Espagne (indice 90), seuls les médicaments allemands à ASMR I et II étant plus chers (indice 120).

Compte tenu des mesures de régulation, le prix de vente des médicaments a baissé de 1 % en moyenne entre 2000 et 2005, de 2,5 % en 2007, de 2,3 % en 2008 et de 2,6 % en 2009.

Surtout la dynamique du volume de dépenses compense nettement les baisses de prix. Auditionné par votre mission commune d'information, M. André Wenckler, directeur général de la Mutuelle générale des cheminots, auteur d'une enquête sur l'industrie pharmaceutique, s'est ainsi interrogé sur **l'efficacité et la pertinence du modèle français de régulation des prix plus que des volumes** au regard des dépenses effectives de médicaments, alors que l'essor de la visite médicale a conforté un dispositif fondé sur un faible contrôle des volumes².

¹ Source : Pierre-Yves Geoffard et Lluís Sauri Romero, « International comparison of prices of new drugs », IMS Health, mai 2008.

² Audition du 17 février 2011.

La France se caractérise également par **un niveau élevé de prescriptions**. Comme l'indiquait le rapport précité de notre collègue Jean-Jacques Jégou, 90 % des consultations en France se terminent par une prescription (contre 83 % en Espagne, 72 % en Allemagne et 43 % aux Pays-Bas) et davantage de médicaments sont prescrits en moyenne lors de chaque consultation (1,6 médicament prescrit en moyenne en France, contre 1,2 en Allemagne et 0,9 en Espagne et aux Pays-Bas).

Une autre caractéristique du **modèle français de prescription** est **une tendance à prescrire davantage les médicaments plus récents et plus coûteux**, et pas forcément les plus efficaces puisqu'il s'agit, pour une part importante, de médicaments à service médical rendu insuffisant (SMRI). En 2005, 17 % des médicaments prescrits en France présentaient un SMRI, contre seulement 3 % au Royaume-Uni.

b) Des craintes étayées sur l'avenir du secteur de la recherche

Les entreprises du médicament représentent un enjeu économique fort en termes d'emplois, dans un contexte marqué par les fusions-acquisitions au profit de groupes de plus en plus fortement internationalisés.

Selon le Leem, l'industrie du médicament représentait 324 entreprises en 2009, auxquelles s'ajoutaient 250 entreprises dans le secteur des biotechnologies.

En 2008, toujours d'après les dernières données disponibles du Leem, **l'industrie du médicament représentait 108 407 emplois directs** (y compris 4 500 emplois de sous-traitants en production), **auxquels s'ajoutaient 33 400 emplois indirects** (15 000 emplois dans des centres de recherche et des sociétés de visite médicale juridiquement distincts des entreprises pharmaceutiques, 9 000 emplois dans les biotechnologies de santé, 9 432 emplois dans l'industrie des principes actifs à usage pharmaceutique).

Si l'on intègre l'ensemble de la chaîne du médicament, celle-ci représente plus de 306 000 emplois, en intégrant les grossistes répartiteurs et dépositaires (13 200 emplois en 2006), les dépositaires (3 000 emplois) et les emplois dans les pharmacies d'officine (148 000 emplois en 2006). En nombre d'emplois directs, la France se place au deuxième rang européen, derrière l'Allemagne.

Cet enjeu en termes d'emploi rend d'autant plus crucial le maintien des unités - notamment de recherche et développement - sur le territoire français (cf. *infra*).

(1) Des évolutions préoccupantes

Or, il est observé depuis plusieurs années **une moindre productivité de la recherche**. Ainsi, 25 nouvelles molécules ont été mises sur le marché en 2007, contre 41 en 1995.

Faisant le bilan des 97 nouvelles spécialités et indications thérapeutiques présentées en 2010, la revue *Prescrire* juge une seule spécialité « intéressante » et considère que 3 spécialités « apportent quelque chose », tandis que la rédaction de la revue considère qu'un cinquième des spécialités nouvelles (soit 19 sur 97) présentent une balance bénéfices-risques défavorable¹.

Dans leur rapport au Président de la République et au ministre en charge de la santé sur le contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments, MM. Bernard Debré et Philippe Even observent de même que « nous avons accumulé, en 40 ans, 1 200 médicaments inutiles et (...) nous en ajoutons chaque année une quarantaine de plus »².

Cette situation n'est pas propre à la France : dans *La vérité sur les compagnies pharmaceutiques*, ouvrage traduit par M. Philippe Even, Mme Marcia Angell, membre de la faculté de médecine Harvard et ancien éditeur en chef du *New England Journal of Medicine*, souligne que sur la période 1998-2002, seulement 32 % des 415 nouveaux médicaments ayant reçu l'approbation de la FDA correspondaient à de nouvelles molécules³.

Pour sa part, la revue *Pharmaceutique* estime que « en 2010, la part des avancées thérapeutiques reconnues comme majeures ou importantes (ASMR I ou II) n'a jamais été aussi faible ». Selon Mme Catherine Lassale, directrice des affaires scientifiques du Leem, cette situation s'expliquerait par des exigences de plus en plus élevées de la commission de la transparence⁴.

Une autre explication doit toutefois être envisagée : plus que leurs homologues européens et nord-américains, les autorités françaises ont longtemps davantage facilité l'accès au marché dans un but de faire bénéficier rapidement les patients des innovations thérapeutiques. Comme l'explique ainsi M. Pierre-Jean Lancry, dans un article signé comme directeur de la santé à la Caisse centrale de la Mutualité sociale agricole et vice-président du Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie, « la France, troisième marché pharmaceutique mondial, apparaît ainsi comme un pays où l'accès au marché est aisé. On peut s'en féliciter : les assurés ont ainsi accès au progrès technique lié aux innovations thérapeutiques qu'apporte l'industrie du médicament »⁵.

Mais ce bénéfice pour les patients français devient un handicap si les nouveaux médicaments présentent des risques élevés et un bénéfice modéré par rapport aux spécialités déjà existantes, ce dont a pris acte la

¹ Source : *Prescrire*, tome 31, n° 328, février 2011, p. 134 sq.

² Bernard Debré et Philippe Even, Rapport de la mission sur la refonte du système français de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments, rapport au Président de la République et au ministre de la santé, 2011. Citation p. 31.

³ Marcia Angell, *La vérité sur les compagnies pharmaceutiques*, 2^{ème} édition, août 2005, traduit de l'anglais par Philippe Even, septembre 2005, p. 53 sq.

⁴ Source : *Pharmaceutiques*, mars 2011, p. 36.

⁵ Pierre-Jean Lancry, « Médecine et régulation en France », in *Revue française des affaires sociales*, décembre 2007, p. 32.

commission de la transparence en renforçant récemment ses exigences en termes de mesure de l'ASMR.

Les entreprises du médicament invoquent le renchérissement des coûts : selon les industriels, le développement d'une nouvelle molécule s'élèverait à 1 milliard de dollars, à l'issue de travaux de recherche s'échelonnant sur 12 ou 13 années. Mais ces **estimations**, fondées sur des données confidentielles conduites auprès de 10 firmes pharmaceutiques pour 68 médicaments et régulièrement actualisées, sont très **critiquées**.

La revue *Prescrire* observe qu'il s'agit d'un coût « *échecs compris, coûts financiers compris et avant impôts* ». Les dépenses réellement décaissées seraient ainsi deux fois inférieures à l'estimation d'origine (802 millions de dollars), et les avantages fiscaux réduiraient encore de moitié ce coût. Les essais cliniques sont surestimés. Enfin, la recherche et le développement conduits dans le secteur public sont sous-évalués, alors que 14 des 21 découvertes médicales majeures aux Etats-Unis entre 1965 et 1992 avaient bénéficié de financements publics, selon une étude du *National Bureau of Economic Affairs* américain¹.

Dans *La vérité sur les compagnies pharmaceutiques*, Mme Marcia Angell cite les travaux de réévaluation de la recherche médicale conduits par l'association de consommateurs *Public Citizen*, pour l'ensemble des médicaments entrés sur le marché entre 1994 et 2000 en tenant compte des délais entre l'engagement des dépenses de recherche et de développement et la commercialisation des médicaments, ainsi que les avantages fiscaux accordés aux laboratoires.

Ces travaux ont conclu que, au début des années 2000, les coûts d'investissement réels de l'industrie étaient inférieurs à 100 millions de dollars par molécule, alors que selon les données des firmes ces coûts s'élevaient à 801 millions de dollars à la même date. Et, comme le souligne l'auteur précité, « *encore s'agit-il du coût des seules et peu nombreuses nouvelles entités moléculaires développées entièrement en interne et non du coût moyen de l'ensemble des médicaments approuvés. Je considérerais donc volontiers que le coût réel du médicament est bien en dessous de 100 millions de dollars par molécule* »².

(2) L'effort de recherche, une variable d'ajustement financier ?

Alors que la panne de l'innovation devrait conduire à renforcer l'effort de recherche, **les entreprises considèrent au contraire les dépenses de recherche-développement comme un variable d'ajustement pour restaurer leurs marges de profit.**

Présentant ainsi les perspectives du groupe Pfizer pour 2012, la revue *Pharmaceutiques* souligne que, « *pour satisfaire la communauté financière et*

¹ Source : *Prescrire*, tome 23, n° 244, novembre 2003, p. 783 sq.

² Marcia Angell, *La vérité sur les compagnies pharmaceutiques*, op.cit. Citation p. 46.

espérer réaliser ses estimations de résultats 2012 », le laboratoire envisage de diminuer ses dépenses de recherche-développement de 9,41 milliards de dollars en 2010 à une fourchette comprise entre 6,5 et 7 milliards de dollars en 2012. Il est notamment envisagé la fermeture du site de Sandwich, en Grande-Bretagne¹, tandis que d'autres diminutions d'emplois sont prévues par les laboratoires en matière de recherche - y compris en France par Sanofi Aventis.

De fait, l'industrie pharmaceutique est **le secteur d'activité où les exigences de la communauté financière sont les plus élevées**, et elle présente également des niveaux de rémunération supérieurs à ceux des autres secteurs industriels à ancienneté et qualification identiques. Selon la revue *Fortune*, en 2002, le taux de profit des entreprises pharmaceutiques s'élevait à 18,5 %, soit huit fois plus que la médiane des 500 premières entreprises mondiales tous secteurs confondus. Le second secteur en termes de rentabilité était alors la banque, avec un taux de profit de 13,5 %.

Ces taux élevés ont encore augmenté, atteignant 30 % en 2008-2009 selon Philippe Pignarre, auteur de l'ouvrage *Le grand secret de l'industrie pharmaceutique*, pour qui la fermeture de laboratoires de recherche participe d'une politique de réduction des coûts pour améliorer le retour sur investissement.

(3) Un dynamisme des dépenses de marketing contrastant avec l'essoufflement de la recherche

Si les dépenses de recherche-développement marquent le pas, en revanche les dépenses de marketing augmentent, **comme si la publicité palliait le manque d'innovation pour maintenir le marché du médicament**.

Selon une enquête sectorielle conduite en janvier 2008 par la Commission européenne, les dépenses de marketing et de promotion représentent 23 % du chiffre d'affaires des entreprises pharmaceutiques de l'Union européenne.

Ces dépenses prennent des formes très diverses, qu'énumère ainsi la revue *Prescrire* : « *formations sous influence, simulacre de haute technologie pour faire oublier la panne d'innovation, publicité déguisée sous des allures de texte scientifique, etc. Certains soignants participent aussi aux stratégies marketing des firmes en les informant via des sociétés de conseil sur les prescriptions et les ventes, parfois en échange de certains avantages* »².

Communiquant rarement sur ces données dans ses rapports d'activité, le Leem a toutefois **détaillé**, pour 2002, **les dépenses de promotion** des industries pharmaceutiques. Évaluées à 12,3 % du chiffre d'affaires du secteur, celles-ci se répartissaient alors comme suit :

- information médicale : 10,6 % (dont visite médicale 9,2 % ; congrès 1,1 % ; échantillons 0,3 %) ;

¹ Source : Pharmaceutiques, mars 2011, p. 13.

² Source : Prescrire, tome 31, n° 328, février 2011, p. 140.

- publicité : 1,7 % (dont presse médicale 0,8 % ; autres frais 0,9 %).

Comme l'observait un rapport de l'Igas de 2007 sur l'information des médecins généralistes sur le médicament, les dépenses que consacre l'industrie à l'information sur ses produits s'élèvent à au moins 3 milliards d'euros par an, dont les trois quarts sous la forme de la visite médicale qui représente un coût de 25 000 euros par médecin généraliste et par an¹.

Une analyse socio-économique de l'industrie pharmaceutique mondiale, conduite par Léo-Paul Lauzon et Marc Hasbani de la chaire d'études socio-économiques de l'Université de Québec-Montréal (UQAM), à partir des résultats des 12 premiers groupes mondiaux, a montré que **les dépenses de marketing et d'administration** (généralement non dissociées dans la comptabilité) **représentaient le triple des dépenses de recherche et de développement** pour la période étudiée (1996-2005).

L'enquête sectorielle précitée de la Commission européenne, en dissociant les frais administratifs, conclut à la répartition suivante des coûts de fabrication des seuls médicaments *princeps* : la fabrication représente 21 % du chiffre d'affaires, tandis que les parts des opérations de vente et de promotion, d'une part, de recherche et de développement, d'autre part, s'élèvent respectivement à 22 % et 17 % (dont 15,5 % de recherche clinique et 1,5 % de recherche fondamentale).

Toujours selon cette étude, les effectifs employés dans le marketing et la vente sont le double, voire le triple, de ceux employés dans les unités de recherche et de développement.

Pour maintenir un niveau de recherche satisfaisant, les grands groupes pharmaceutiques fusionnent avec des *start up* innovantes ou développent les partenariats public-privé en faisant reporter de manière croissante l'effort de recherche (notamment en recherche fondamentale) sur les structures publiques, ainsi que l'ont déploré devant votre mission commune d'information MM. Alain Trautmann et Pierre Aucouturier, membres du collectif « Sauvons la recherche »².

Cette situation conduirait à des impasses, par exemple en matière de lutte contre la maladie d'Alzheimer, ainsi que l'a expliqué M. Pierre Aucouturier : « *C'est une maladie devant laquelle nous sommes totalement démunis d'un point de vue thérapeutique. Les médicaments utilisés dans ce domaine, comme les anticholinestérases sont discutés. Les entreprises pharmaceutiques se tournent vers l'immunothérapie qui consiste à comprendre et utiliser les éléments du système de défense immunitaire pour combattre la maladie, par des approches vaccinales consistant à susciter des éléments de réponse contre les dépôts de protéine nocifs dans le cerveau (...). Finalement, à cause de cette incitation à obtenir des résultats à tout prix,*

¹ Source : Pierre-Louis Bras, Pierre Ricordeau, Bernadette Roussille et Valérie Saintoyant, *Inspection générale des affaires sociales, L'information des médecins généralistes sur le médicament, la Documentation française, 2007.*

² Audition du 24 mai 2011.

on oublie qu'on ne connaît rien de l'interaction entre le système immunitaire et la maladie d'Alzheimer. Il faudrait financer dans la perspective d'un vaccin dans dix ou vingt ans des recherches cognitives sur la connaissance de l'évolution de cette pathologie. Or il est extrêmement difficile avec le système actuel de la recherche d'obtenir des moyens pour effectuer ce genre de recherches. »¹

M. André Syrota, président directeur général de l'Institut national de santé et de recherche médicale (Inserm) a estimé au contraire que le désinvestissement des laboratoires en matière de recherche offrait des opportunités pour la recherche publique, notamment fondamentale, notamment au sein de partenariats dont l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) offrait une illustration en regroupant dix instituts thématiques².

Si ces partenariats permettent effectivement de disposer de ressources complémentaires pour les laboratoires publics dont les budgets se limitent de plus en plus aux seules dépenses de personnel, la question se pose de la définition des priorités de la recherche au regard des intérêts de la santé publique, et non de la rentabilité des applications médicales pour les entreprises.

Face à ce risque, M. André Syrota a souligné que l'évaluation des études respectait une charte d'intégrité scientifique précisant l'absence de conflits d'intérêts³.

2. La régulation par l'Etat : des mécanismes à réformer pour mieux répondre aux impératifs de santé publique et améliorer le rapport coût/efficacité

Après un rappel des mécanismes de fixation du prix du médicament en France, l'accent sera mis sur les missions et les instruments dont dispose le Comité économique des produits de santé (Ceps) pour la régulation des dépenses et le soutien à l'innovation thérapeutique.

a) La place centrale du Comité économique des produits de santé dans la régulation des prix

Dans le système français de régulation du prix du médicament, un arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale fixe la liste des spécialités pharmaceutiques admises au remboursement, pour une durée de cinq ans, après avis de la commission de la transparence.

¹ *Ibid.*

² *Audition du 7 juin 2011.*

³ *Ibid.*

(1) Une mission stratégique

Le taux de remboursement est pris par le directeur général de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam), en fonction du service médical rendu (SMR) :

- le remboursement à 35 % (vignette bleue) concerne les médicaments destinés aux maladies sans caractère habituel de gravité et dont le SMR n'a pas été reconnu majeur ou important ;

- le remboursement à 65 % (vignette blanche) concerne les médicaments dont le SMR a été jugé important ou majeur ou présentant un caractère indispensable ; la majorité des médicaments sont remboursés au taux de 65 % ;

- le remboursement à 100 % (vignette blanche barrée) porte sur les médicaments considérés comme irremplaçables et particulièrement coûteux.

La baisse du taux de remboursement de 35 % à 15 %, pour des médicaments dont le SMR a été jugé faible par la commission de la transparence et qui aurait dû prendre effet à compter du 1^{er} novembre 2011, a été annulée par une décision du Conseil d'Etat en date du 27 mai 2011, faute pour les laboratoires concernés d'avoir pu présenter leurs observations à cette commission.

Enfin, la publication par arrêté au *Journal Officiel* précise le prix et le taux de remboursement. Elle comporte le nom commercial de la spécialité, sa dénomination commune internationale et ses indications thérapeutiques remboursables.

Le prix du médicament se décompose en un prix fabricant hors taxes (PFHT), dont nous verrons ci-après qu'il est fixé par convention entre l'entreprise et le Ceps, la marge du grossiste répartiteur, la marge du pharmacien et la taxe sur la valeur ajoutée (TVA), qui sont toutes encadrées¹.

Dans la procédure de régulation économique des médicaments, **le Ceps est chargé d'un rôle central de détermination du prix des médicaments admis au remboursement**, par convention avec les entreprises, en tenant compte de critères sanitaires (l'amélioration du service médical rendu) et économiques (comme le prix des médicaments à même visée thérapeutique), dans les conditions fixées à l'article L. 162-16-4 du code de la sécurité sociale.

« Le prix de vente au public de chacun des médicaments mentionnés au premier alinéa de l'article L. 162-17 est fixé par convention entre l'entreprise exploitant le médicament et le Comité économique des produits de santé conformément à l'article L. 162-17-4 ou, à défaut, par décision du

¹ Depuis 2004, la marge des grossistes est établie à 10,3 % du PFHT jusqu'à 22,90 euros, 6 % entre 22,90 euros et 150 euros et 2 % au-delà de 150 euros. La marge des officines est égale à 26,1 % du PFHT jusqu'à 22,90 euros, 10 % entre 22,90 euros et 150 euros et 6 % au-delà de 150 euros, auquel il faut ajouter un forfait de 0,53 euros par boîte.

comité, sauf opposition conjointe des ministres concernés qui arrêtent dans ce cas le prix dans un délai de quinze jours après la décision du comité. La fixation de ce prix tient compte principalement de l'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.

« Ce prix comprend les marges prévues par la décision mentionnée à l'article L. 162-38 ainsi que les taxes en vigueur »¹.

Placé auprès des ministres de l'économie, de la santé et de la sécurité sociale, le Ceps **« contribue à l'élaboration de la politique économique du médicament. Il met en œuvre les orientations qu'il reçoit des ministres compétents, en application de la loi de financement de la sécurité sociale. Ces orientations portent notamment sur les moyens propres à assurer le respect de l'objectif national de dépenses d'assurance maladie mentionné à l'article LO. 111-3 »** du code de la sécurité sociale, conformément aux dispositions de l'article L. 162-17-3 du même code.

Votre mission commune d'information observe que, dans l'énoncé des critères prévus pour la fixation du prix des médicaments, l'adverbe *« principalement »* figurant à l'article L. 162-16-4 du CSS laisse une marge de manœuvre au Ceps pour retenir d'autres critères.

Au demeurant, en l'absence de comptes rendus des réunions du Ceps par souci de respecter le secret des affaires, il est difficile de connaître les critères effectivement utilisés par le Ceps.

Il convient enfin de rappeler la composition particulière du Ceps. Selon le code de la sécurité sociale, **le Ceps comprend, outre son président et deux vice-présidents choisis par l'autorité compétente de l'Etat en raison de leur compétence dans le domaine de l'économie de la santé, quatre représentants de l'Etat, trois représentants des caisses nationales d'assurance maladie et un représentant de l'Union nationale des organismes d'assurance maladie complémentaire.**

Consulté le 15 mai 2011, son site Internet précisait que, sur 28 membres, les représentants des organismes d'assurance maladie obligatoire et complémentaire formaient un peu moins du tiers de l'ensemble de ses membres (8 sur 28).

(2) Le conventionnement et les pénalités financières, des outils à l'efficacité douteuse

Conformément aux dispositions de l'article L. 162-17-4 du code de la sécurité sociale, *« en application des orientations qu'il reçoit annuellement des ministres compétents, le Comité économique des produits de santé peut conclure avec des entreprises ou groupes d'entreprises des conventions*

¹ Source : Légifrance. *Éléments soulignés par votre mission commune d'information.*

d'une durée maximum de quatre années relatives à un ou à des médicaments ».

En cas de manquement dans la production d'une étude pharmaco-épidémiologique demandée après l'obtention de l'AMM, le Ceps peut prononcer des **pénalités financières**, d'un montant maximal égal à 10 % du chiffre d'affaires hors taxes réalisé en France par l'entreprise, au titre des spécialités objets de l'engagement souscrit, durant les douze mois précédant la constatation du manquement. Le montant de la pénalité est fixé en fonction de l'importance du manquement constaté.

D'autres possibilités de pénalités financières laissées à l'appréciation du Ceps sont prévues, en cas de mesure d'interdiction de la publicité prononcée par l'Afssaps et en cas de non-transmission d'informations par l'entreprise portant sur l'appréciation de la balance bénéfices-risques par la commission de la transparence. Quelles que soient les modalités de pénalité financière, l'entreprise doit avoir été mise en mesure de présenter ses observations.

b) Un nécessaire rééquilibrage en faveur des objectifs de santé publique

Au regard du fonctionnement effectif du Ceps, plusieurs pistes de réforme ont été envisagées par votre mission commune d'information : rééquilibrer le fonctionnement du Ceps en faveur des objectifs de santé publique ; accroître la transparence des données sur le prix et le bénéfice des médicaments ; mieux prendre en compte le bénéfice médical dans l'admission au remboursement...

Auditionné par votre mission commune d'information, M. Noël Renaudin, président du comité économique du médicament puis du Ceps de 1999 à 2011, a apporté des précisions sur le fonctionnement de cet organisme¹.

Tout d'abord, il a assumé l'absence de dialogue entre le Ceps et la commission de la transparence, afin d'éviter, selon lui, toute pression sur la détermination des prix :

« Les relations entre le Ceps et la commission de la transparence sont limitées à la transmission des avis de la commission. C'était une position très ferme que j'ai prise dès mon entrée en fonctions comme président du Comité économique du médicament en 1999. Le Comité économique du médicament était alors soupçonné d'exercer- en sens inverse - des pressions sur la commission de la transparence pour obtenir des avis négatifs et faire ainsi des économies. J'ai donc décidé de ne pas avoir de rapports avec la commission de la transparence, et que le comité se bornerait à utiliser - sans les commenter- les avis écrits formulés par la commission de la transparence, mais il n'y a pas de dialogue entre ces instances. Bien sûr, il

¹ Audition du 15 février 2011.

m'arrive de rencontrer mon homologue, mais nous ne parlons pas de produits spécifiques. »¹

Devant votre mission commune d'information, M. Gilles Bouvenot, président de la commission de transparence a confirmé ce mode d'échanges avec le Ceps, en se félicitant que la commission de la transparence, en tant qu'évaluateur, se base exclusivement sur des considérations de santé publique :

« En ce qui concerne les relations entre la commission de la transparence et le Ceps, celui-ci est le destinataire de nos avis (...). Pour déterminer ces prix, ce comité utilise d'autres critères que le niveau d'ASMR.

*« N'ayant pas connaissance de ces éléments, je ne suis pas à même d'estimer si le prix d'un médicament est justifié ou non. Je tiens d'ailleurs à rendre hommage à Noël Renaudin qui, durant de longues années, a évité toute conversation directe au sujet des médicaments. Parfois, il m'a demandé de préciser, par écrit, l'avis de la commission de la transparence. A titre personnel, je n'ai pas un véritable intérêt pour les prix fixés pour les médicaments. En tant qu'évaluateur, j'aurais du mal à déterminer le prix d'un nouveau médicament qui ne serait pas inutile sans pour autant apporter de progrès, et dont la concurrence serait déjà établie sous la forme générique, à tarif modique. Je ne participe pas à ces négociations et je tiens à ne pas exprimer d'interrogations à ce sujet. **Je tente de défendre l'indépendance de l'évaluation médico-technique vis-à-vis des conséquences que ses avis génèrent en aval. Si je franchissais la frontière, cette transgression rendrait la justesse des évaluations plus incertaine.** »²*

Malgré cette absence d'échanges, le Ceps peut, dans certains cas, réévaluer le service médical rendu de certains médicaments, comme M. Noël Renaudin a reconnu que cela avait été le cas pour le Multaq, en l'absence pourtant d'experts au sein du Ceps.

Cette confusion des rôles ne semble pas saine. C'est pourquoi il vous est proposé de préciser la législation sur les compétences du Ceps, **en excluant explicitement toute réévaluation par le Ceps de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) ou progrès thérapeutique** qui mesure le gain du médicament en efficacité par rapport aux autres médicaments déjà sur le marché, cette évaluation se fondant sur des critères exclusivement médicaux.

Par ailleurs, il est proposé de **confier au Ceps les compétences de la HAS en matière d'évaluation médico-économique du médicament**, afin de pleinement prendre en compte la double dimension économique et sanitaire des produits de santé.

Enfin, le pouvoir de sanction lié à l'appréciation de la balance bénéfices-risques d'un médicament pourrait être utilement transféré à la

¹ Ibid. *Eléments soulignés par votre mission d'information.*

² Audition du 1^{er} mars 2011. *Eléments soulignés par votre mission d'information.*

commission de la transparence, alors que **le Ceps n'a jusqu'ici envisagé qu'une seule fois d'engager une procédure de sanction à l'égard d'une entreprise n'ayant pas réalisé d'étude post-AMM**. Cette procédure n'a d'ailleurs pas été menée à son terme, comme l'a expliqué M. Noël Renaudin, ancien président du Ceps :

« Pourquoi n'avons-nous pas encore pris de sanction ? Parce que les choses sont plus complexes qu'il n'apparaît. L'an passé, nous avons notifié à une entreprise notre projet de la sanctionner pour défaut d'étude post-AMM ; ses responsables ont demandé à être entendus et c'est sur la base du dialogue contradictoire que nous avons eu avec eux et qui a fait apparaître l'intrication des responsabilités dans le retard de l'étude post-AMM, que le Ceps a renoncé à sanctionner. Mais le comité n'est pas soupçonnable de faiblesse, quant à son pouvoir de sanction : nous sanctionnons souvent des entreprises en matière de publicité et je ne doute pas que nous ferons de même avec notre nouveau pouvoir de sanction en cas de défaut d'étude post-AMM. »¹

Conformément à la redéfinition des missions du Ceps, il conviendrait de revoir sa composition, afin qu'il devienne **une institution formée à part égale de représentants de l'Etat et de représentants des organismes d'assurance maladie obligatoire et complémentaire, à laquelle seraient adjoints des experts compétents pour l'évaluation médico-économique du médicament**.

Cette évolution permettrait de mieux prendre en compte les besoins de santé publique, comme l'a en effet observé devant votre mission commune d'information M. Frédéric Van Roekeghem, directeur général de la Cnam, *« plus on augmente le poids des assureurs, plus on durcit potentiellement la tarification »²*.

Le directeur général de l'UNCAM pourrait assurer la présidence du Ceps.

Sans méconnaître la nécessité de préserver le secret industriel, la redéfinition des missions du Ceps autour d'un double impératif économique et de santé publique rend possible une banalisation de ses règles internes de fonctionnement, en faisant de la publicité la règle et le huis clos l'exception, quand ses membres le jugeront nécessaire.

Il vous est ainsi proposé que le Ceps soit soumis, comme les autres commissions des agences, à la législation de 2007 qui a transposé la directive 2004/27/CE³, en prévoyant la **publicité de l'ordre du jour et des réunions, ainsi que leur ouverture à la presse**. Ces réunions seront filmées et mises en ligne sur le site du Ceps, **sauf huis clos** décidé par ses membres, notamment pour assurer le respect du secret industriel.

¹ Audition du 15 février 2011. M. Noël Renaudin a précisé que, en revanche, les sanctions du Ceps étaient fréquentes en matière de publicité.

² Audition du 7 mars 2011.

³ Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Même en cas de huis clos, il conviendra de prévoir la publication d'un relevé de décisions.

Compte tenu des prérogatives régaliennes de l'Etat en matière de santé publique, il convient toutefois de prévoir que le ministre de tutelle puisse, dans les mêmes conditions que pour l'inscription sur la liste des médicaments remboursables, annuler ou modifier les décisions du Ceps en motivant ses interventions.

Par ailleurs, il sera établi et rendu public un « tableau de bord » des médicaments autorisés en France.

Proposition n° 46

*Réformer la composition et le fonctionnement
du Comité économique des produits de santé (Ceps)*

(1) Mieux prendre en compte le progrès thérapeutique dans l'admission au remboursement

Le débat porte enfin sur le champ des médicaments admis au remboursement.

Les dispositions réglementaires figurant à l'article R. 163-5 du code de la sécurité sociale prévoient que les médicaments à ASMR V ne soient remboursés que s'ils permettent de faire des économies pour la sécurité sociale.

La mission commune d'information a conduit une analyse résumée ci-dessous sur la base des médicaments à ASMR V figurant sur la liste initiale des 77 médicaments (dont plusieurs ont ensuite été retirés) faisant l'objet d'une surveillance particulière. Cette étude dresse une comparaison produit par produit avec le médicament ou le traitement de référence sur la base d'une prescription quotidienne pendant une durée maximale d'un mois.

Prix comparé des médicaments sous surveillance à ASMR V avec le prix du médicament de référence

| Spécialité | Prix | Comparateur | Prix | Economies pour la sécurité sociale |
|-------------------|---------------|---------------------|---------------|-------------------------------------------|
| ACTOS® | 37,72€/mois | METFORMINE | 7,20€/mois | Non |
| ARCOXIA® | 16,82€/mois | DICLOFENAC | 7,74€/mois | Non |
| CERVARIX® | 335,46€ | GARDASIL® | 370,90€ | Oui |
| CIMZIA® | 1705,04€/mois | ENBREL® | 1008,13€/mois | Non |
| COLOKIT® | 10,26€ | FLEET PHOSPHO-SODA® | 10,03€ | Non |
| CYMBALTA® | 34,41€/mois | VENLAFAXINE | 13,64€/mois | Non |

| Spécialité | Prix | Comparateur | Prix | Economies pour la sécurité sociale |
|-------------------------------|--------------|---------------------------|--------------|------------------------------------|
| EFIENT® | 56,04€/mois | PLAVIX® | 49,08€/mois | Non |
| EFFENTORA® | 74,43€/mois | ACTIQ® | 27,92€/mois | Non |
| ISTANYL® (1) | | | | |
| ABSTRAL® | 134,76€/mois | ACTIQ® | 27,92€/mois | Non |
| FERRISAT® (2) | | | | |
| GALVUS® | 47,51€/mois | XELEVIA® | 47,88€/mois | Oui |
| JANUMET® | 47,82€/mois | SITAGLIPTINE + METFORMINE | 55,96€/mois | Oui |
| JANUVIA® | 47,88€/mois | XELEVIA® | 47,88€/mois | Même prix |
| LYRICA® | 46,10€/mois | CARBAMAZEPINE | 13,56€/mois | Non |
| MULTAQ® | 2,78€/jour | AMIODARONE | 0,65€/jour | Non |
| NEXEN® | 0,576€/jour | DICLOFENAC | 0,212€/jour | Non |
| ONGLYZA® | 25,33€/mois | GALVUS® | 25,33€/mois | Même prix |
| PHOLCODINE et spécialités (3) | | | | |
| PRADAXA® (2) | | | | |
| PREVENAR® | 57,34€ | PNEUMO 23® | 13,87€ | Non |
| ROACTEMRA® (1) | | | | |
| TOCTINO® | 473,72€/mois | NEORAL® | 269,44€/mois | Non |
| ZYPADHERA® (2) | | | | |

⁽¹⁾ La différence de présentation des produits ne permet pas d'en comparer leur prix.

⁽²⁾ Produits réservés à l'usage hospitalier dont le prix n'est pas communiqué.

⁽³⁾ Antitussifs en vente libre dont le prix est variable.

Sous ces réserves méthodologiques, la conclusion est sans appel : pour 18 des 24 médicaments sous surveillance pour lesquels nous disposons d'éléments de référence, **les médicaments à ASMR V ne permettent de réaliser des économies pour la sécurité sociale que dans 3 cas sur 18**. Dans 13 cas, ils sont plus chers que les médicaments de référence, et dans 2 cas, le prix est identique à celui du comparateur.

Deux exemples ont été cités par le président de votre mission commune d'information lors de l'audition de M. Noël Renaudin, alors président du Ceps :

- « Premier exemple, le Multaq, un anti-arythmique cardiaque avec une ASMR V figurant sur la liste des soixante-dix-sept médicaments surveillés : le traitement coûte 83,60 euros par mois, contre 39,32 euros pour un générique comme l'amiodarone Biogaran » ;

- « Deuxième exemple, le Nexen, un anti-inflammatoire non stéroïdien qui est également un médicament de ASMR V inscrit sur la liste des soixante-

dix-sept médicaments surveillés : il coûte 49 centimes d'euros par jour, contre 30 centimes pour l'Ibuprofène. »¹

M. Noël Renaudin a répondu en remettant en cause l'ASMR V du Multaq, et en reconnaissant explicitement le manque d'éléments de comparaison pour apprécier quel devait être le prix du Nexen du seul point de vue médical :

« La comparaison des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens est très difficile à établir. Du point de vue de l'effet du médicament, on ne peut pas comparer l'Ibuprofène 200 mg et le Nexen. »²

La mission commune d'information doutant des économies réellement réalisées par la commercialisation des médicaments à ASMR V.

Proposition n° 47

*Dérembourser ou retirer du marché
les médicaments sous surveillance à ASMR V*

(2) Réviser la politique de prix menée jusqu'à présent

En application des priorités définies par le gouvernement, **le Ceps a également pour mission d'encourager l'innovation thérapeutique, c'est-à-dire dans les faits de faciliter la commercialisation des médicaments à ASMR élevée, ainsi que le développement des génériques, qui restent moins commercialisés en France que dans d'autres pays européens.**

Concernant **le développement des marchés des génériques**, depuis 2006, il a ainsi été mis en place, sous l'égide du Ceps, une politique de convergence des prix pour les médicaments d'une même classe thérapeutique. Le prix fabricant - à la sortie d'usine - du générique doit être inférieur d'au moins 50 % au prix du médicament *princeps*.

Parmi les autres instruments à la disposition du Ceps, les baisses de prix peuvent être imposées, soit lors du renouvellement de l'inscription, soit lors de l'arrivée sur le marché de médicaments génériques, soit encore à titre de sanctions lors du renouvellement d'AMM - comme ce fut le cas après 2004 pour quatre classes de médicaments (les antihypertenseurs, les hypocholestérolémiants, les antidiabétiques oraux et les traitements de l'ostéoporose)³.

Dans ce cadre, des progrès restent toutefois à accomplir concernant notamment :

¹ *Audition du 15 février 2011.*

² *Ibid.*

³ *Pour une analyse des principaux instruments de régulation, on pourra notamment se reporter à l'article de Nathalie Grandfils, « Fixation et régulation des prix des médicaments en France », in Revue française des affaires sociales, décembre 2007, p. 53 sq.*

- **les pratiques de dumping**

Jusqu'en 2003, les médicaments prescrits à l'hôpital n'étaient pas réglementés ; l'existence d'un double marché des médicaments - en officine et à l'hôpital - peut entraîner des pratiques de dumping : le lancement d'une spécialité pharmaceutique dans les hôpitaux, à un prix modéré, peut ensuite encourager sa prescription à un prix plus élevé en médecine de ville.

Depuis 2004, en application d'un accord-cadre entre le Leem et le Ceps, il existe trois catégories de médicaments sur le marché hospitalier : les médicaments rétrocédés, les médicaments hospitaliers onéreux non inclus dans la tarification à l'activité, et les autres médicaments, dont le prix demeure libre afin notamment d'éviter toute rupture d'approvisionnement dans des médicaments essentiels au traitement de maladies chroniques.

Pour les deux premières catégories de médicaments, la procédure conduit, en pratique, à ce que le laboratoire propose le prix, auquel peut s'opposer le Ceps - qui refuse notamment des prix trop élevés au regard des médicaments comparateurs ou des prix pratiqués dans les autres Etats européens.

Il convient d'éviter des pratiques de dumping commercial, en contrôlant plus étroitement le prix des spécialités à ASMR faible ou modérée commercialisées à l'hôpital. Des ventes à l'hôpital à prix cassés, voire nuls, de médicaments onéreux peuvent permettre d'initier des prescriptions qui seront renouvelées en médecine de ville à un prix élevé.

Cet objectif pourrait être atteint en étendant le contrôle actuel des prix des médicaments, qui veille aujourd'hui à ce que ceux-ci ne soient pas trop onéreux, à d'éventuelles pratiques de vente à un prix inférieur au prix de revient, dans l'attente d'une commercialisation ultérieure en médecine de ville.

- **Les médicaments génériques**

Lors de son audition, M. Noël Renaudin, ancien président du Ceps, s'est félicité que le prix des génériques soit, en France, « *dans la moyenne basse des prix européens* », plus élevé qu'au Royaume-Uni mais plus bas qu'en Allemagne.

Cette situation n'est pas satisfaisante et mérite d'être nuancée selon votre mission commune d'information, l'Allemagne ayant les médicaments parmi les plus chers d'Europe.

Par ailleurs, selon les comptes nationaux de la santé, les génériques ne représentent qu'un tiers du volume global du marché du médicament, alors que leur part dépasse 50 % aux Pays-Bas et au Danemark et 45 % au Royaume-Uni et en Allemagne. En revanche, la part de marché des médicaments génériques en France se situe à un niveau comparable à celui de l'Italie et de l'Espagne.

En outre, la progression des ventes de boîtes de médicaments génériques décélère : elle n'a atteint que 5,8 % en 2010, contre 7 % en 2009 et 12 % en 2007, conduisant la Mutualité française à dénoncer une « stratégie d'entrave » des entreprises pharmaceutiques.

La mission commune d'information propose ainsi de s'inspirer de la politique de lancement d'appels d'offres publics pour les médicaments génériques, qui a permis des économies très substantielles dans des pays où elle a été mise en œuvre, comme en Nouvelle-Zélande, où les prix ont été réduits jusqu'à quarante fois.

En Europe, les Pays-Bas ont également procédé à des appels d'offres pour les médicaments génériques, en ayant obtenu des réductions de prix de 76 % à 93 % pour plusieurs classes de médicaments, comme le détaille le rapport d'activités de l'agence néerlandaise du médicament pour l'année 2008.

Comme l'a précisé lors de son audition, M. André Wencker, directeur général de la Mutuelle générale des cheminots, « *aux Pays-Bas, où les régimes obligatoires sont en concurrence, certains opérateurs ont établi des appels d'offres qui leur ont permis d'obtenir des rabais sur le prix sur des produits génériques allant jusqu'à 80 %. Les appels d'offres s'inspirent en l'occurrence d'un système plus général mis en place en Nouvelle-Zélande. Il s'agissait de renverser le raisonnement d'acceptation des produits présentés par l'industrie selon ses intérêts. Personne ne déterminait en l'espèce le besoin en médicaments du pays et les entreprises décidaient en fonction de leur politique des produits qu'elles mettaient sur le marché* ».

Il est ainsi proposé de déterminer le prix des génériques en France à la suite d'appels d'offres.

Proposition n° 48

Mieux encadrer la politique de fixation des prix, en particulier pour les génériques et les médicaments prescrits à l'hôpital

- **Les baisses de prix en lieu et place du dispositif des remises conventionnelles**

Les remises conventionnelles ont été mises en place en 1994 : elles sont devenues la norme pour les industries pharmaceutiques, pour ne pas se voir appliquées la clause de sauvegarde qui prévoit une contribution des entreprises en cas de dépassement d'un certain taux de croissance du chiffre d'affaires (le taux « *k* ») fixé par la loi de financement de la sécurité sociale.

Les entreprises ayant contracté avec le Ceps le versement de remises conventionnelles sont exonérées du paiement de la contribution. Les modalités aujourd'hui appliquées visent à soutenir les grandes orientations de la politique du médicament, comme l'encouragement au développement des médicaments à ASMR I à III ainsi que des génériques.

Cette politique s'inscrit dans une logique de mutualisation, puisque le montant global des remises conventionnelles est globalement comparable aux ressources qui seraient obtenues par l'application du taux « k ».

Ce dispositif permet de récupérer une partie de la progression du chiffre d'affaires. Toutefois, comme la clause de sauvegarde est calculée à partir du chiffre d'affaires de l'année précédente, le mécanisme des remises conventionnelles accompagne la tendance à la hausse des dépenses puisqu'il n'est pas opéré de rebasage d'une année sur l'autre.

En pratique, seuls les médicaments à ASMR V sont exclus du dispositif de remises, qui devient donc la norme dans la fixation des prix.

Ce dispositif a entraîné un certain nombre de contradictions, présentées dans l'encadré ci-après.

Observations sur la politique conventionnelle

La politique conventionnelle pour la fixation du prix du médicament a été instituée en 1994. Elle avait pour objet de limiter les dépenses de l'assurance maladie. Elle a dans les faits été utilisée comme un instrument de politique industrielle et d'aménagement du territoire, voire comme une aide au maintien de l'emploi et de l'activité, en utilisant les prix et le taux de remboursement des médicaments.

En juillet 1997, une note commune de la DGS et du directeur de la sécurité sociale indiquait : « *sans que cela puisse paraître un objectif au Ceps, les conventions ont pu parfois être utilisées dans le but d'aider les entreprises qui créent ou maintiennent des emplois en France. Ces décisions ont pu se faire grâce à un accord consenti sur le prix de certaines spécialités* ».

La diversité des objectifs poursuivis, qui reflétaient des intérêts souvent contradictoires au mieux difficiles à concilier, a dès l'origine gravement hypothéqué l'avenir du système conventionnel.

Comment en effet concilier simultanément les objectifs suivants :

- moderniser la structure de prix des produits et accroître leur flexibilité ;
- permettre de maîtriser les volumes commercialisés et donc les dépenses de l'assurance maladie ;
- conforter la capacité de recherche et d'innovation de l'industrie pharmaceutique ;
- soutenir la politique industrielle et l'aménagement du territoire ;
- promouvoir le bon usage du médicament.

Selon le président de la mission commune d'information, M François Autain, cette politique s'est révélée à l'usage et avec le recul avoir été « *un marché de dupes* ». Déjà, en 2004, la Cour des comptes relevait que les remises ne représentaient qu'une part limitée et décroissante des ventes de médicaments remboursables (2,05 % en 2000 ; 1,20 % en 2003) qui s'est confirmée en 2006 puisqu'elle n'est plus que de 0,95 %¹.

Par ailleurs, la mutualisation croissante des règles de répartition des remises, qui fait porter les conséquences des dépassements sur l'ensemble des entreprises, peut inciter les entreprises à accroître davantage leurs ventes.

Parallèlement, des clauses imposant des engagements des laboratoires ont été abandonnées, notamment celles relatives au développement des médicaments génériques et à la limitation des dépenses de promotion.

La politique conventionnelle au fil des années s'est ainsi progressivement vidée de son contenu, devenant en quelque sorte un engagement de l'Etat sur les prix sans véritable contrepartie des laboratoires. Les engagements des laboratoires pris dans ce cadre ne sont pas des engagements juridiques, et leur non respect ne pouvait être sanctionné, en revanche les contreparties obtenues par les laboratoires sont importantes, réelles et coûteuses pour l'assurance maladie.

Il pourrait donc être substitué au mécanisme complexe des remises conventionnelles une politique de baisse des prix, en élargissant ainsi une pratique déjà habituelle du Ceps. Ces accords avec les laboratoires devraient comporter des garanties de volume minimal distribué au prix indiqué en imposant des pénalités pour toute rupture d'approvisionnement.

Proposition n° 49

Réformer la politique conventionnelle des prix du médicament

• **La procédure du dépôt de prix**

La procédure du dépôt de prix a été mise en place pour encourager l'innovation thérapeutique. Elle concerne aujourd'hui tous les médicaments à ASMR I à III et certains médicaments à ASMR IV, suivant le coût de traitement journalier comparé au médicament de référence.

Dans cette procédure, les entreprises fixent le prix du médicament, en faisant des propositions cohérentes avec les prix sur les autres principaux marchés européens (l'Allemagne, le Royaume-Uni, l'Italie et l'Espagne). Si les ventes dépassent les prévisions fournies par l'entreprise pour les quatre premières années de commercialisation, les surcoûts sont reversés à l'assurance maladie. Le Ceps dispose d'un délai de 15 jours pour éventuellement s'opposer à la proposition de l'entreprise.

¹ Cour des comptes, « *La politique du médicament* », 2004.

Interrogé par la mission commune d'information, M. Noël Renaudin, a précisé que le Ceps n'avait pas fait application de cette faculté de s'opposer au prix proposé, en soulignant la rareté de la procédure, qui sert essentiellement à des négociations à une phase qualifiée de « pré-dépôt de prix » :

« Les dépôts de prix sont très rares, ce que je regrette. Je pense que nous n'en avons accepté qu'un en 2010. Cela s'explique par l'existence de nombreuses et fortes contraintes : il ne doit pas y avoir d'équivalent sur le marché français qui rendrait ce prix non justifié. Outre la référence européenne, le laboratoire doit prendre des engagements proportionnés aux circonstances. La plupart du temps, les produits coûteux ne donnent de SMR élevé que pour un faible nombre de personnes, alors qu'on pourrait les utiliser dans bien plus de cas. Nous demandons alors à l'industrie de s'engager sur des versements, parfois importants, dans l'hypothèse où les prescriptions déborderaient la population cible. Je comptais beaucoup sur le dépôt de prix pour alléger nos procédures. Mais il est toujours difficile de faire coïncider les déclarations spontanées des entreprises et les attentes du Ceps. Nous avons même dû inventer le « pré-dépôt de prix », pour négocier avant ce dépôt. »¹

Ces mécanismes apparaissent particulièrement complexes. En outre, votre mission commune d'information s'interroge sur l'efficacité de la procédure pour la fixation des prix et l'objectif d'économies pour la sécurité sociale.

Comme nous l'avons détaillé (cf. *supra*), les médicaments à ASMR I et II sont globalement plus chers en France que dans les autres pays européens, sauf en Allemagne, ce qui n'est en revanche pas le cas des médicaments à ASMR III à V.

Pour les médicaments commercialisés récemment, et entrant dans le cadre du dispositif du dépôt de prix, M. Noël Renaudin a aussi affirmé que ceux à ASMR I et II et en partie ceux à ASMR III étaient au même prix que dans le reste de l'Union européenne, tandis que les médicaments à ASMR IV et V étaient commercialisés à des prix 15 % à 20 % moins élevés².

La référence de prix aux autres marchés européens peut avoir des effets pervers : en Allemagne et au Royaume-Uni, les prix sont libres, tandis que les prix en Italie et en Espagne sont déterminés notamment en fonction des prix français. Le dépôt de prix peut ainsi conduire à un alignement des prix par le haut.

¹ Audition du 15 février 2011. Eléments soulignés par votre mission d'information.

² Audition du 15 février 2011.

Au regard de la complexité de la procédure, de sa faible utilisation et des risques de renchérissement des prix dans l'Union européenne, sans démonstration de l'effet favorable sur l'innovation thérapeutique, il est donc proposé de **supprimer le dispositif de dépôt de prix**.

Proposition n° 50

Supprimer la procédure de dépôt de prix

B. LE CIRCUIT THÉRAPEUTIQUE : FONDER UNE CULTURE DE LA SÉCURITÉ SANITAIRE SUR UNE INFORMATION ET UNE FORMATION MÉDICALES DE QUALITÉ

La question qui se pose aujourd'hui de manière cruciale est celle du **bon usage du médicament** par les prescripteurs et par les patients. Cette problématique est d'autant plus importante que la France est, on l'a souligné, dans une situation de surconsommation médicamenteuse¹, qui augmente le risque d'accidents iatrogéniques².

Ce bon usage est déterminé à la fois par une **culture médicale globale**, liée à une connaissance de la pharmacologie et de la thérapeutique, et par une **information précise et indépendante sur les médicaments**, leurs atouts et leurs défauts. **La formation et l'information sont ainsi deux piliers majeurs d'un dispositif de sécurité sanitaire efficace.**

Or, les auditions menées par la mission commune d'information ont révélé qu'aujourd'hui ces deux ressorts essentiels ne présentent pas toutes les garanties de neutralité que nos concitoyens sont en droit d'attendre. Deux fils rouges ont donc guidé sa réflexion :

- **la recherche des conditions d'une indépendance effective de la formation et l'information sur les médicaments.** Ici encore, il lui est apparu que l'industrie pharmaceutique ne doit pas être placée dans une situation où elle se retrouve, directement ou indirectement, à la fois « juge et partie » ;

- et, **en parallèle, le renforcement de l'action publique en la matière**, que ce soit *via* la définition de nouvelles certifications, la mise en place de structures de formation initiale ou continue efficaces et indépendantes, ou le lancement de campagnes d'information.

En effet, c'est bien souvent le désengagement de l'Etat en la matière qui a laissé « le champ libre » aux laboratoires pharmaceutiques.

1. Créer les conditions d'une information médicale réellement indépendante

Selon le rapport précité de l'Igas sur l'information médicale, **une grande partie des médecins (environ 40 %) dit ressentir un manque d'information en ce qui concerne les médicaments** : études comparatives, niveaux de SMR et d'ASMR, effets secondaires ou interactions

¹ Voir *supra*, le circuit économique du médicament.

² A cet égard, votre mission regrette l'absence d'une étude récente sur le risque iatrogénique en France, pourtant préconisée par le rapport de MM. Philippe Michel, Jean-Luc Quenon, Olivier Scemama et Mme Anne-Marie de Sarasqueta, Etude pilote pour l'estimation du risque iatrogène dans les établissements de santé en France, novembre 2003. Une comparaison avec la situation des autres pays européens mériterait au demeurant d'être établie.

médicamenteuses. L'inquiétude que l'on peut avoir sur la qualité de l'information dispensée aux médecins n'est donc pas seulement théorique et appelle une réflexion sur les moyens de l'améliorer¹.

Selon une enquête de la HAS², les trois principales sources d'information des médecins sur le médicament sont aujourd'hui, dans l'ordre, **la presse professionnelle, la visite médicale et le Vidal**, dont il faut rappeler qu'il reprend les indications validées par l'Afssaps. Les réponses des médecins généralistes et des médecins spécialistes sont à cet égard assez proches.

Les médecins généralistes qui ne reçoivent pas la visite médicale (environ 20 %) citent quant à eux, plus souvent que les autres, comme sources d'information complémentaires, la revue *Prescrire* (49 % contre 13 %), variable la plus discriminante dans l'enquête menée sous l'égide de la HAS (début 2007 et début 2009). D'autres sources d'information sont aussi citées : Internet, l'information par les pairs, la production institutionnelle.

a) La visite médicale : une mutation inévitable

L'importance de la visite médicale résulte de son impact avéré sur la prescription médicale.

(1) Panorama de la visite médicale en France

Aux termes de la fiche métier du Leem, le « *visiteur médical a pour mission d'assurer l'information médicale auprès des professionnels de santé et entretenir une relation professionnelle avec ceux-ci pour promouvoir les produits et leur bon usage dans le respect de l'éthique* ».

Votre mission commune d'information considère à cet égard qu'une première confusion entre l'information sur les médicaments et leur promotion est introduite par cette définition.

Ces visiteurs médicaux sont nombreux et influents.

Les chiffres relatifs à la visite médicale en France donnent en effet le vertige :

- un **tiers des médecins reçoit plus de sept délégués médicaux** par semaine ;

- **en moyenne, chaque médecin généraliste reçoit plus de 330 visites chaque année**, ce qui porte à plus de 30 millions le nombre de visites réalisées par an ;

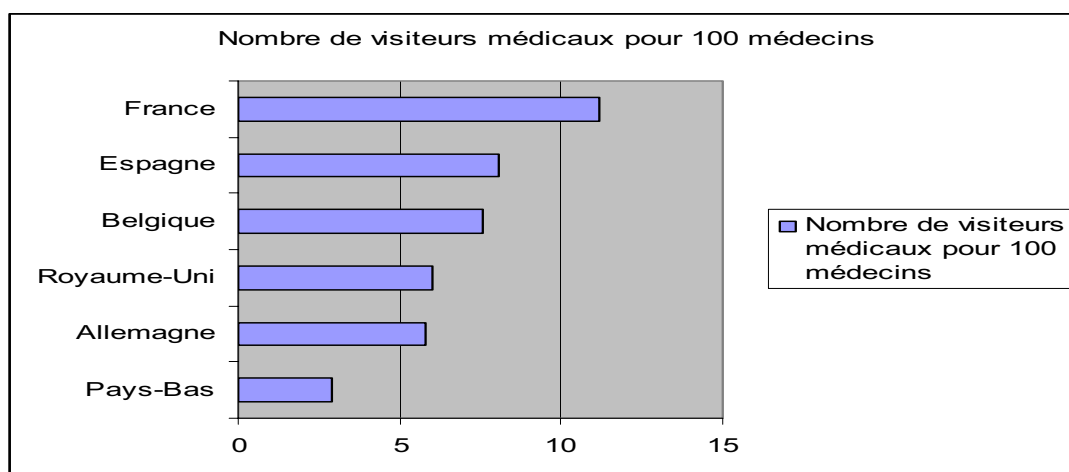
¹ Dans l'affaire du Mediator, le rapport précité de l'Igas sur le sujet souligne au demeurant que « le mésusage du benfluorex pose notamment la question de l'information fournie aux médecins ».

² Haute Autorité de santé, Charte de la visite médicale : mise en œuvre de la procédure de certification, juillet 2006 - octobre 2009, premier bilan, novembre 2009.

- environ 25 000 euros par généraliste et par an étaient consacrés en 2007 par l'industrie pharmaceutique à la visite médicale¹.

Selon les calculs d'Eurostaf en 2006², en incluant notamment les frais de gestion et d'encadrement des réseaux, la visite médicale représentait 14 % du chiffre d'affaires des laboratoires en 2006. Selon une étude d'août 2010, elle représenterait encore environ **12 % du chiffre d'affaires réalisé par l'industrie pharmaceutique en France**, et constitue toujours aujourd'hui le mode de promotion privilégié des laboratoires. L'étude ajoute que « *comparé aux autres médias, il offre en effet, malgré son coût élevé, le meilleur retour sur investissement* ».

La France se situe à cet égard plutôt au-dessus de la **moyenne européenne**, comme le démontre le graphique suivant.



Source : annexe n° 5 du rapport de l'Igas relatif à l'information médicale (2007)

Il semblerait toutefois que les derniers chiffres prenant en compte la diminution du nombre de visiteurs médicaux en France (environ 17 000 en France en 2010) montrent que l'Espagne est passée en première place dans ce domaine.

Mais la spécificité française est que **la visite médicale a un impact très important sur le comportement de prescription.**

(2) Visite médicale : des informations ou désinformation ?

Selon l'enquête précitée de l'Igas sur l'information des médecins généralistes, dans l'appréciation sur les divers émetteurs d'information, les agences sanitaires sont jugées objectives à 86 % contre 46 % pour la Cnam et seulement 27 % pour la visite médicale. Les auteurs ajoutent que « *pour autant, si la visite médicale est soupçonnée d'être biaisée, elle n'en est pas*

¹ Il est intéressant de signaler que cette dépense correspondant à 40 % du revenu des généralistes, le revenu libéral moyen net d'un généraliste s'élevait en effet à 64 000 euros à la même époque.

² Eurostaf, Les nouvelles stratégies de la visite médicale, 2006.

moins considérée comme une source d'information indispensable pour 55 % des praticiens et 72 % ont une bonne image de la visite médicale ».

Ces données contradictoires montrent que ce n'est pas l'impression des médecins qu'il faut prendre en compte afin de mesurer l'impact de la visite médicale, mais d'autres données.

Le rapport de l'Igas cite à cet égard deux compilations de la littérature médicale¹ relatives à l'influence de la visite médicale : il apparaît que la grande majorité des études montrent un **effet positif et significatif des visites sur les prescriptions**. L'Igas signale, dans son annexe n° 3 relative aux modalités d'influence sur les comportements thérapeutiques et les prescriptions, une enquête commandée à la Cegedim sur l'évolution du marché de la dépression en ville entre 2003 et 2006 qui a montré un lien entre intensité de la visite et part de marché des divers produits.

Une étude a aussi comparé l'évolution, en France, des ventes en volume et en valeur des médicaments de cinq classes thérapeutiques majeures en dissociant les médicaments promus par la visite médicale et les médicaments non promus² : il s'avère que les habitudes de prescription sont *« dominées essentiellement par la promotion des laboratoires pharmaceutiques »*.

Comme le notait la mission sénatoriale de 2006, on évalue à 30 % l'augmentation du chiffre d'affaires sur un produit dont la promotion ciblée a été assurée auprès des médecins, *« soit un volume de produit élevé quand on rappelle que, selon une récente étude de la Cnam, 90 % des consultations donnent lieu à prescription de médicaments en France, contre seulement 40 % aux Pays-Bas »*.

La différence de la France avec les autres pays européens est en effet que ceux-ci (Allemagne, Angleterre, Espagne, Pays-Bas) disposent soit d'un encadrement du pouvoir de prescription du médecin, soit de tickets modérateurs élevés, soit d'une culture médicale beaucoup moins favorable au médicament.

On peut être d'autant plus inquiet de cette spécificité que la polymédication est un facteur avéré de risques iatrogéniques.

Les médicaments promus sont les plus rentables pour l'industrie, sans considération de leur efficacité ou de leur intérêt médical³ (les génériques représentent par exemple 1,1 % de l'ensemble des dépenses promotionnelles).

¹ P. Manchanda et E. Honka, The effects and role of direct-to physician marketing in the pharmaceutical industry : an integrative review, *Yale Journal on Health Policy, Law and Ethics*, Vol. 2, 2005 et P. Norris A. Herxheimer, J. Lexchin et P. Mansfield, Drug promotion : what we know, what we have yet to learn. Review of materials in the WHO/HAI database on drug promotion, *World Health Organization, Health Action International*, 2005.

² M. François Pesty, Impact de la visite médicale sur la prescription du médicament dans le champ conventionnel, juillet 2007.

³ Voir à ce sujet l'étude de François Pesty, Une visite médicale professionnelle et indépendante de l'industrie au service du consommateur, 2005.

Cet élément est à prendre en considération puisque l'existence d'une influence de la visite médicale, somme toute logique au vu du comportement *a priori* rationnel de l'industrie pharmaceutique, n'entraîne pas forcément de conséquences directes sur le caractère néfaste ou non de cette influence.

La mission commune d'information, loin de présumer les effets indésirables de cette visite, a donc aussi souhaité les étudier plus avant.

(3) La visite médicale : des effets indésirables avérés

Il apparaît que **rien n'assure que les objectifs de vente des médicaments convergent avec les impératifs de leur bon usage**. Il semblerait même que l'influence certaine de la visite médicale poserait principalement des problèmes.

Selon le rapport de l'Igas sur l'information médicale, outre des effets en matière de coûts moyens des prescriptions¹, « *la promotion peut contribuer à élargir les indications de base d'un produit, à étendre la population prise en charge au-delà des critères promus par les recommandations, à substituer des produits de deuxième intention à des produits de première intention, à diffuser largement des innovations dont la supériorité clinique, au détriment des produits éprouvés en pratique réelle* » reste à montrer. Et l'Igas de citer un exemple frappant de contradiction entre la stratégie promotionnelle autour d'un médicament et son bon usage...

Plus globalement, le **rôle joué par ces visites sur la surconsommation médicamenteuse et leurs effets consécutifs sur l'augmentation des maladies iatrogéniques** fait porter à la mission **un regard extrêmement critique sur cette pratique²**.

Elle est d'autant plus préoccupante que l'action de ces visiteurs a probablement un effet de substitution par rapport à l'utilisation d'autres sources d'information, potentiellement plus fiables, et par rapport à d'autres activités, plus utiles pour la collectivité. Le rapport de l'Igas précité sur l'information médicale note ainsi que « *si les sommes consacrées à l'information des médecins, ou même une partie de ces sommes étaient déléguées aux médecins, ils trouveraient certainement des moyens bien moins coûteux d'obtenir l'information nécessaire à leur pratique. A titre d'illustration, sur la base d'une consultation à 22 euros et de quatre consultations par heure, les sommes consacrées à la visite médicale sont l'équivalent pour le médecin de 285 heures d'activité.* »

¹ M. Pierre-Louis Bras, auditionné par votre mission le jeudi 31 mars 2001, a insisté sur la perte de temps et d'argent que constitue la visite médicale, payée par la collectivité via le remboursement des médicaments. Il a même qualifié cette visite médicale de « mécanisme d'information pervers - puisqu'il n'est pas objectif - et extrêmement coûteux ».

² En dépit des déclarations du Leem, pour lequel, selon la contribution apportée sur le sujet aux Assises du médicament, le visiteur médical est « un acteur incontournable du lien entre les professionnels de santé et les entreprises du médicament dans l'intérêt des patients ».

Afin d'étayer ses conclusions, il convient d'examiner en profondeur à la fois les méthodes utilisées par l'industrie pharmaceutique et les conséquences des engagements qu'elle a pris en matière de déontologie de la visite médicale.

(4) Des méthodes peu orthodoxes

Selon M. Martin Hirsch¹, « *les patrons des visiteurs médicaux qualifient certains médecins de « blaireaux », ce sont les médecins qui ne prescrivent pas assez et qui refusent d'ouvrir leur porte aux visiteurs médicaux. Ne vous trompez pas sur la baisse des effectifs de la visite médicale : elle est due au fait que les bons prescripteurs sont mieux identifiés* ».

Ces assertions révèlent deux pratiques connues des entreprises du médicament : d'une part, la visite médicale se concentre sur les médecins les plus prescripteurs, que les entreprises du médicament connaissent grâce à l'information délivrée par des agences spécialisées dans ce type d'information, et d'autre part, lesdits médecins sont les plus valorisés par les industries pharmaceutiques (cadeaux, invitations...).

Le rapport précité de l'Igas de 2007 précise que la visite chez les généralistes est ciblée à partir notamment de données sur le volume et les habitudes de prescription des médecins, connues notamment par les études de la Dorema (documentation et recherche marketing), liée à *IMS Health*, société américaine spécialisée. Les sociétés de conseil fournissent en continu des données sur les ventes chez les grossistes et les pharmaciens qui permettent aux laboratoires d'apprécier les résultats des efforts professionnels.

Selon Mme Isabelle Adenot, présidente du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens², « *il est inadmissible que des visiteurs médicaux se renseignent sur les ventes de tel ou tel médicament pour ensuite faire pression sur les prescripteurs. L'indépendance des professionnels de santé doit être pleine et entière* ».

La mission commune d'information s'étonne également très fortement de ces pratiques, alors que l'article L. 4163-9 du code de la santé publique prévoit que « *la constitution et l'utilisation à des fins de prospection ou de promotion commerciales de fichiers composés à partir de données issues directement ou indirectement des prescriptions médicales ou des informations médicales mentionnées à l'article L. 161-29 du code de la sécurité sociale, dès lors que ces fichiers permettent d'identifier directement ou indirectement le professionnel prescripteur, sont punies de deux ans d'emprisonnement et de 75 000 euros d'amende* »³.

¹ Audition du 3 mars 2011.

² Audition du 8 février 2011.

³ Il est à signaler qu'une affaire relative à l'interdiction par l'Etat américain du Vermont d'utilisation à des fins commerciales des données issues des prescriptions médicales traitées par les pharmacies de détail est aujourd'hui pendante devant la Cour suprême des Etats-Unis (*IMS Health Incorporated vs. Sorrell*).

Elle considère, par conséquent, que devraient être apportées des explications du Gouvernement sur l'application de cette disposition aux pratiques mentionnées. Cette disposition devrait, le cas échéant, être modifiée afin de prévoir clairement leur prohibition. Les ventes de telles données sont en effet préoccupantes au regard de l'impact qu'elles peuvent avoir sur la liberté de prescription des médecins.

(5) Une charte en trompe-l'œil ?

La visite médicale fait l'objet d'un encadrement réglementaire et d'une autorégulation.

L'article R. 5122-11 du code de la santé publique prévoit notamment que sont obligatoirement remis au médecin au moment de la visite médicale :

- le résumé des caractéristiques du produit (RCP) présenté ;
- le classement du médicament en matière de prescription et de délivrance mentionné dans l'AMM ;
- le prix limite de vente au public, le tarif de responsabilité ou le prix de cession lorsqu'un tel prix ou tarif est fixé en application des lois et règlements en vigueur accompagné dans ce cas du coût du traitement journalier ;
- la situation du médicament au regard du remboursement par les organismes d'assurance maladie ;
- et l'avis rendu par la commission de la transparence le plus récemment publié.

La charte sur la qualité de la visite médicale a en outre été signée le 22 décembre 2004 entre le Leem et le Comité économique des produits de santé et modifiée par les avenants du 21 juillet 2005 et du 21 juillet 2008.

Cette charte détaille :

- les **missions du délégué médical**. Il doit notamment informer les médecins de ville et les médecins et pharmaciens hospitaliers sur tous les aspects réglementaires et pharmaco-thérapeutiques relatifs au médicament présenté, dont les effets indésirables, présenter au médecin la stratégie thérapeutique recommandée, validée par les autorités sanitaires, mais ne peut dans ce cadre recruter les médecins afin de réaliser des analyses pharmaco-économiques ainsi que des études cliniques ;
- les **caractéristiques de l'information délivrée**, avec la constitution d'une documentation actualisée, comprenant des études postérieures à l'AMM ;

- la **formation du délégué médical**¹, qui doit bénéficier d'une formation initiale suffisante, et privilégier le contenu de la visite médicale par rapport à la fréquence des visites afin que l'information délivrée soit la plus complète et objective possible ;

- la **déontologie du délégué médical**, qui est soumis au secret professionnel et ne doit pas utiliser d'incitations pour obtenir un droit de visite ni offrir à cette fin aucune rémunération ou dédommagement. Un encadrement spécifique est prévu pour les visites accompagnées et le recueil d'informations sur le médecin. Une obligation est fixée en matière de pharmacovigilance ;

- et le **contrôle de l'activité du délégué médical**. Le « *pharmacien responsable* » est en charge de la qualité scientifique et économique des supports papier et des aides audiovisuelles utilisés pour la visite médicale, et s'assure que le délégué médical reçoit une formation continue régulière visant à l'actualisation de ses connaissances et à la préparation des campagnes de promotion.

Enfin, les parties ont convenu de créer un comité paritaire de suivi relatif à l'application de la présente charte et à la réalisation des objectifs qu'elle poursuit. Ce comité de suivi associe à ses travaux les représentants des médecins. Conformément à l'article L. 162-17-4 du code de la sécurité sociale, la HAS a en outre établi un référentiel de certification supposé garantir le respect des dispositions de la charte par les entreprises.

La mission commune d'information note que, pour l'essentiel, la **charte reprend des dispositions légales ou réglementaires**.

Comme le souligne le rapport de l'Igas précité sur l'information médicale, **la charte contient en effet peu d'exigences nouvelles** : pour être précis, les interdictions de tout « cadeau », même de valeur négligeable, et de l'utilisation de la visite médicale pour proposer aux médecins de participer à des études.

Il apparaît selon la HAS qu'une baisse du nombre de cadeaux semble avoir été constatée, ainsi qu'une diminution de la remise d'échantillons ou du nombre de participation à des études :

- alors qu'en 2007, 88 % des médecins interrogés déclaraient avoir reçu, au cours des six derniers mois, souvent ou systématiquement des cadeaux de valeur négligeable de la part des visiteurs médicaux, ils n'étaient plus que 23 % dans ce cas début 2009 ;

- les visiteurs médicaux ont moins proposé de participer à des études cliniques post-AMM ou à des enquêtes. Ces diminutions seraient surtout

¹ Depuis 1993, un titre homologué de visiteur médical est obligatoire pour exercer la profession (arrêté du 17 septembre 1993 qui fixe les conditions de formation des personnes qui font de l'information par démarchage ou de la prospection pour des médicaments). Les entreprises ont ainsi l'obligation de demander chaque année une carte professionnelle pour leurs visiteurs médicaux. Elle permet, selon le Leem, de « garantir que le salarié qui la détient répond aux obligations de la loi en termes de connaissance scientifique ».

visibles pour les médecins généralistes qui étaient 50 % à avoir reçu ce type de proposition au cours des six derniers mois début 2009 contre 71 % en 2007 (cette proportion ayant baissé de 66 % à 54 % pour l'ensemble des médecins) ;

- enfin, ils ont moins remis d'échantillons aux médecins spécialistes en 2009 par rapport à 2007 (24 % contre 32 %).

Il reste que ces pratiques persistent, alors qu'elles sont au mieux contraires à la charte et, au pire, illégales.

En outre, il a été constaté une apparente stagnation, voire une diminution, des remises de documents publics sur le médicament (avis de la commission de la transparence, recommandations de bonnes pratiques et des conférences de consensus, résumés des caractéristiques des produits).

La mission commune d'information considère donc que ces résultats s'avèrent très décevants et ne peut que regretter que les dispositions réglementaires ne soient pas respectées par une partie significative de la profession.

Les conclusions de l'étude précitée de la HAS sur la certification sont au demeurant sans appel : **les données des enquêtes Ipsos ne permettent pas de déduire une hausse de la remise des documents officiels ou de la qualité perçue de la visite médicale entre début 2007 et début 2009.**

Le rapport de la HAS s'inquiète en outre que la certification, qui « *ne porte pas sur l'essentiel* » (**le comportement réel du visiteur médical¹**) ne donne une légitimité à la visite médicale sans que, pour autant, ce processus ne soit en mesure de garantir la qualité des messages présentées.

M. Pierre-Louis Bras, auteur du rapport de l'Igas susmentionné, lors de son audition², a confirmé cette analyse :

« *M. François Autain, président. - Vous considérez donc que la charte de qualité de la visite médicale et les limitations imposées par le Ceps ont échoué ?*

« *M. Pierre-Louis Bras. - En 2007, nous disions que cette charte ne servirait à rien. En 2009 la HAS a confirmé notre intuition : ce n'était qu'une typique proposition d'autorégulation destinée à éviter la régulation.*

« *M. François Autain, président. - Et la limitation du nombre de visites par classe de médicament ?*

« *M. Pierre-Louis Bras. - C'était dans la charte, cela a été abandonné ».*

¹ Sur ce sujet, M. Alain-Michel Ceretti, auditionné le mercredi 1^{er} juin par votre mission commune d'information, a signalé que lors d'une audition de M. Gilles Bouvenot, réalisée dans le cadre des Assises du médicament, celui-ci lui avait dit en souriant qu'il recevait parfois des visiteurs médicaux, dans un cadre professionnel : le dernier en date lui avait vanté les mérites d'une molécule à ASMR V en lui déclarant que le niveau V voulait dire qu'elle était le plus utile, soit le contraire de la réalité !

² Audition du 31 mars 2011.

La question qui se pose alors est de savoir si une telle charte peut avoir des effets positifs, quels que soient les moyens que l'on se donne pour la faire appliquer.

D'une part, il peut être considéré comme intéressant que les entreprises du médicament aient accepté de formuler des engagements de qualité. Dans un souci du renforcement du caractère pédagogique de la visite médicale, les laboratoires sont ainsi supposés privilégier leur durée plutôt que leur quantité.

D'autre part, comme le note le rapport de l'Igas sur l'information médicale, « *les entreprises engagées dans une dynamique de conquête ou de préservation de parts de marché n'ont pas intérêt à restreindre l'intensité de leur démarche commerciale. Cet aspect de la charte semble incantatoire en complet décalage avec la réalité de la visite où de nombreux contacts ont moins pour objet d'apporter une information au médecin que, par la répétition, de favoriser la mémorisation du produit* ».

M. Etienne Caniard¹, président de la Fédération nationale de la mutualité française a en outre souligné le paradoxe qu'il y avait à confier à la HAS la mission de transformer la charte en une procédure de certification sans lui donner le pouvoir sur le contenu de la charte (voir l'encadré *infra*).

Les limites en termes d'engagement qualité

L'enquête HAS CNOP a montré que l'adhésion à la mise en œuvre de la charte est très inégale selon les secteurs de l'entreprise, et entre les entreprises. Par ailleurs, lors des audits, les organismes certificateurs éprouvent parfois des difficultés d'accès à certaines informations : ceci pousse à s'interroger, car dans les démarches qualité habituelles reposant sur le volontariat, les organisations impliquées mobilisent plus (ou donnent davantage à voir) les éléments qui peuvent témoigner de leur engagement (...).

Sur le fond, on peut s'interroger sur la capacité de la certification à susciter l'adhésion des entreprises et à améliorer la qualité de l'information. Dans certains cas de figure, tous les secteurs de l'entreprise n'ont pas intérêt à promouvoir un message rigoureux. Il est par exemple évidemment difficile de présenter et de remettre un avis de la commission de la transparence quand on promeut un médicament à service médical rendu insuffisant. Or, si une telle adhésion n'est pas nécessaire pour assurer le respect des aspects les plus vérifiables de la certification comme la remise de cadeaux, elle est fondamentale pour les aspects les moins vérifiables, comme par exemple la qualité du message du délégué médical.

Souvent, la présentation d'un produit fait l'objet d'une modulation du message oral, dans une optique marketing, que la certification ne peut appréhender. Cette modulation s'ajoute à d'autres réalités de la visite (que la charte n'aborde pas) : ciblage des professionnels, fréquence des contacts, modes d'intéressement des visiteurs (qui privilégient la promotion au détriment de l'information).

Source : HAS, charte de la visite médicale : mise en œuvre de la procédure de certification, juillet 2006 - octobre 2009, premier bilan, novembre 2009.

¹ Audition du 5 avril 2011.

Il existe cependant d'autres moyens de limiter l'influence de la visite médicale, d'ailleurs mis en place par le législateur ou les autorités sanitaires.

(6) Une taxe inefficace

Le régime juridique de la contribution sur les dépenses de promotion des médicaments, qui vise à les réduire, est fixé par les articles L. 245-1 et suivants du code de la sécurité sociale.

Elle est due par les laboratoires dont le chiffre d'affaires est supérieur à 15 millions d'euros. Son assiette est constituée des **rémunérations des visiteurs médicaux, des remboursements de leurs frais, et des frais de publication et d'achat d'espaces publicitaires dans la presse non médicale**. Elle pèse donc principalement sur la visite médicale.

Le taux de la contribution est progressif par tranche, en fonction du rapport entre l'assiette et le chiffre d'affaires au titre des spécialités pharmaceutiques.

Son produit, affecté à la Cnam et à la HAS, s'est élevé à 173 millions d'euros en 2010.

Est-elle efficace ? Permet-elle un « désarmement » de la promotion des laboratoires, préconisé par l'Igas ? La baisse du nombre de visiteurs médicaux pourrait le laisser penser. La plupart des personnes auditionnées sur ce sujet a plutôt jugé que la diminution du nombre des « visiteurs médicaux » est due au meilleur ciblage des médecins prescripteurs.

Par ailleurs, le rapport précité de notre collègue députée Mme Catherine Lemorton considérait que l'impact réel de la taxe sur les dépenses de promotion était incertain et rappelait que la Cour des comptes estimait « *qu'il est vraisemblable que son effet régulateur est faible* ».

On peut donc être sceptique sur l'efficacité de cette taxe. Le seul élargissement de son assiette (notamment récemment, par l'article 29 de la loi n° 2010-1594 du 20 décembre 2010) ne suffira pas à avoir un effet réellement désincitatif. Elle propose donc par ailleurs une action volontariste sur son taux (voir *supra*).

(7) Une contre-visite médicale aux effets relatifs

La difficulté s'agissant de la visite médicale est que les médecins, bien que conscients de ses effets pernicieux, l'apprécient. Elle permet en effet d'avoir l'impression de disposer d'informations de manière aisée, humaine et directe.

A cet égard, les autres modes d'informations délivrées (presse, communication des autorités sanitaires...) paraissent évidemment moins séduisants.

C'est la raison pour laquelle l'assurance maladie a mis en place, en 2003, les délégués de l'assurance maladie (ou DAM), dont la mission est de rappeler les objectifs contractés par les professionnels en matière de gestion du

risque, de diffuser des informations, des recommandations et des bonnes pratiques. Un millier de DAM, pour un coût d'une cinquantaine de millions d'euros, seraient en activité.

En dépit de recours intentés par des entreprises du médicament contre les actions de ces DAM, il apparaît que ce dispositif s'est définitivement installé et fait preuve d'une certaine efficacité. Le rapport de l'Igas précité sur l'information médicale en fait une longue analyse (voir l'annexe 19) et porte un jugement plutôt positif, études à l'appui.

Des doutes peuvent être émis sur la pertinence du dispositif.

Si l'on considère que l'objectif est de sensibiliser les médecins sur un certain nombre de problématiques, la mise en place d'une visite médicale institutionnelle est intéressante. A cet égard, cependant, la **gestion des DAM par l'assurance maladie jette une suspicion sur leur discours** : le but recherché est-il le bon usage du médicament ou la diminution des dépenses de l'assurance maladie ?

Par ailleurs, si l'objectif est de modifier les pratiques médicales face aux messages potentiellement pernicieux des 17 500 visiteurs médicaux des laboratoires, la « **contre-visite médicale** » des DAM s'apparente au **combat de David contre Goliath**, avec un résultat certainement bien différent de celui du récit biblique... Selon M. François Pesty¹, l'action des DAM représenterait ainsi annuellement l'équivalent d'une matinée de visites pour l'industrie pharmaceutique.

C'est la raison pour laquelle la mission commune d'information propose un mode de gestion différent pour ces délégués médicaux d'un nouveau genre.

(8) Les préoccupantes pratiques de la visite médicale à hôpital

La moitié de la prescription des généralistes serait prédéterminée par la prescription hospitalière. Point n'est besoin d'autres éléments pour comprendre l'intérêt de la visite médicale à l'hôpital, qui est une pratique courante, selon les nombreux témoignages recueillis. Elle a pour objectif d'influencer les leaders d'opinion que sont les médecins hospitaliers, leurs pratiques et discours traçant la voie pour leurs collègues.

La mission d'information sénatoriale de 2006 sur le médicament avait ainsi regretté que la charte de la visite médicale ne concerne par l'hôpital, « *alors qu'il s'agit d'un élément majeur dans l'acquisition d'habitudes de consommation d'un produit et que les prescriptions qui y sont faites ne sont pas exemptes d'abus* ». La première version de la charte ne visait en effet que la médecine de ville.

Un travail extrêmement important aurait été mené pour intégrer la question hospitalière, « *pour une extension finalement a minima, le mot*

¹ François Pesty, Une visite médicale professionnelle et indépendante de l'industrie au service du consommateur, 2005.

hôpital ayant été ajouté en trois endroits dans la Charte sans que ses spécificités ne soient prises en compte. Or la visite médicale à l'hôpital ne peut pas être organisée dans les mêmes conditions qu'en ville. Nous avons besoin d'une approche complètement différente et d'un réinvestissement de la sphère publique »¹.

Nombre de personnes auditionnées ont au demeurant évoqué la question de la visite médicale à l'hôpital et ses dérives. Ainsi M. Jean-Louis Montastruc² : *« Je souhaite à ce propos, évoquer le problème posé par les visiteurs médicaux qui interviennent à tort et à travers dans les hôpitaux. Ils entrent dans les chambres des patients, dérangent leurs visiteurs, financent tel repas de service, tel voyage ou tel congrès. Il a été démontré que ces visiteurs médicaux exercent une influence sur les plus jeunes prescripteurs de médicaments, qui ont moins de recul que des praticiens plus âgés : les internes et les chefs de clinique s'avèrent beaucoup plus sensibles à leurs arguments qu'à ceux de la revue Prescrire. »* Il préconise à cet égard une réglementation relative à l'accès de ces visiteurs à l'hôpital.

M. Pierre Schiavi, directeur de la division scientifique « Pharmacologie et gériatrie » des laboratoires Servier, a lui-même apporté un témoignage³ allant en ce sens : *« vers la fin mars 2008, je visitais le service de pharmacologie du CHU de Brest ; après une longue conversation avec le chef de service concernant les nouveaux médicaments des laboratoires Servier, je suis passé voir une des ses collègues, membre du conseil régional de pharmacovigilance et membre de la société savante⁴, à qui j'ai présenté le Procolaran dans le détail ».*

Cette situation contraste avec l'exemple des hôpitaux américains qui encadrent la visite médicale, avec une audition collective par l'ensemble de l'équipe médicale (voir *infra*, l'analyse sur les leaders d'opinions de M. Pierre-Louis Bras).

La mission commune d'information considère que ce type de démarchage n'est pas conforme à l'esprit d'indépendance avec lequel est supposé évoluer la pratique hospitalière.

(9) Quel avenir pour la visite médicale ?

Selon les différentes analyses, les perspectives de la visite médicale sont une diminution de la force de vente liée aux évolutions du marché du médicament (augmentation du nombre de produits très vendus prescrits par les spécialistes), aux politiques publiques du médicament (développement des génériques, remboursements) et à une concurrence accrue entre laboratoire (ciblage précis sur les gros laboratoires).

¹ Audition de M. Etienne Caniard du 5 avril 2011.

² Audition du 1^{er} mars 2011.

³ Audition du 3 février 2011.

⁴ La société française de pharmacologie et de thérapeutique, dont M. Pierre Schiavi est le trésorier.

Pour autant le désarmement programmé de la visite médicale ne paraît s'accélérer, ni par les effets du marché, ni par les « traités de paix » signés avec le Ceps, ni par la « guérilla » menée par l'assurance maladie, ni enfin sous la menace de l'arme fiscale.

La mission commune d'information considère donc que le temps de la riposte graduée est passé et que le temps est venu des représailles massives. Pour autant, afin de rendre pleinement crédible ses propositions, elle a souhaité présenter les alternatives suggérées çà et là.

- **Les propositions de l'Igas**

Le rapport de l'Igas de 1997 faisait le constat, en le regrettant, que le paysage institutionnel issu de la loi de 2004 n'ait pas fait émerger d'acteur dominant en matière d'information des médecins sur le médicament, alors même qu'il s'agit de l'un de ses rôles majeurs fixé par l'article L. 161-37 du code de la sécurité sociale.

Il proposait donc que la HAS devienne clairement **l'émetteur unique d'information sur le bon usage**, notamment *via l'utilisation de visiteurs médicaux relayant ses messages*. Elle recourrait à des appels d'offre auxquels pourraient répondre la Cnam ou les prestataires spécialisés pour diffuser cette information.

En outre la HAS constituerait un réseau de médecins sentinelles qui accepteraient de porter une appréciation, après chaque visite, sur leur contenu effectif. Ce système leur paraissait plus efficace qu'une certification *a posteriori*. Il est à noter que la revue *Prescrire* a animé un observatoire de la visite médicale de 1991 à 2006, des médecins volontaires appréciant chaque visite médicale, notamment en confrontant les informations diffusées lors des visites aux RCP.

Elle devrait enfin élaborer une recommandation sur le bon usage de la visite médicale, destinée aux médecins.

La Cnam devrait par ailleurs poursuivre dans la constitution d'un réseau médicalisé de délégués de l'assurance maladie et après avoir conforté les garanties de qualité, développer des spécialisations au sein du réseau, structurer une organisation régionale et accentuer leur professionnalisation (ciblage, intensité de la visite, adaptation du message).

Le rapport de l'Igas de juin 2011¹ propose quant à lui, plus spécifiquement, **la suppression de la visite médicale**.

¹ *Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament, Mme Anne-Carole Bensadon, et MM. Etienne Marie et Aquilino Morelle, Inspection générale des affaires sociales, juin 2011.*

- **L'analyse des propositions des Assises du médicament**

Le compte rendu de la réunion relative à la visite médicale du groupe de travail n° 4 « Développer la formation et l'information sur les produits de santé » des Assises du médicament rapporte d'emblée que « *pour une majorité de participants, la situation actuelle n'est pas satisfaisante, tant au regard du bon usage du médicament (certains prescripteurs qualifient la visite médicale de « temps perdu » pour les médecins), que des conditions de travail des visiteurs médicaux* ».

A cet égard, le rapporteur de ce groupe, M. Alain-Michel Ceretti a même déclaré que « *tant que les compétences des médecins en matière de pharmacologie ne seront pas renforcées, nous devons être vigilants à l'égard de la publicité et de la visite médicale. L'industrie se comporte un peu comme Tartuffe* »¹.

Néanmoins, il se refuse à supprimer la visite médicale et propose d'en améliorer la qualité en revoyant les critères de la part variable des visiteurs médicaux pour y introduire des critères de qualité et en fixant aux laboratoires des objectifs qualitatifs (*via un système de bonus malus*).

La mission commune d'information peine cependant à comprendre quel peut être l'intérêt pour le laboratoire de rémunérer de manière moins importante un délégué qui informerait moins mais vendrait davantage. Elle estime que la mise en place de critères qualitatifs serait très complexe, et contraire même aux objectifs de rentabilité, somme toute logiques, des entreprises du médicament. Elle observe en outre que d'après l'enquête HAS-CNP de 2009², auprès des pharmaciens responsables, le critère le plus pris en compte pour la fixation des objectifs annuels des délégués médicaux reste la « *réalisation des objectifs de vente* » ;

- en contrôlant mieux les documents remis à l'appui de la visite médicale. Il s'agirait ainsi de renforcer la certification mise en place ;

- en encadrant la visite médicale dans les établissements de santé. Cette idée est tout à fait légitime au vu du rôle majeur joué par la prescription hospitalière et de l'omniprésence des visiteurs dans les établissements de santé ;

- en rendant confidentielles les informations sur les prescriptions pour empêcher le ciblage des médecins. Votre rapporteur rappelle que la loi interdit déjà ce type de pratiques et **qu'il est effectivement nécessaire de la faire appliquer pour l'ensemble des pratiques de démarchage** (envois groupés de courriels, envois de revues et de plaquettes aux médecins les plus prescripteurs...) ;

- en augmentant la taxe sur la promotion des produits de santé ;

¹ Audition du 1^{er} juin 2011.

² Enquête sur la mise en oeuvre de la certification de la visite médicale et sur le rôle du pharmacien responsable dans cette démarche, novembre 2009.

- en s'inspirant du programme américain « *Bad Ad* » qui incite les médecins à parler aux autorités des délégués médicaux de mauvaise qualité, avec mise à disposition d'un numéro vert et instauration de sanctions. Votre mission commune d'information approuve cette extension du concept de pharmacovigilance appliquée aux visiteurs médicaux.

Certaines idées sont très pertinentes, mais elles se heurtent néanmoins au fait que **la visite médicale n'a pas, et ne peut pas avoir, pour objectif de délivrer une information sur le bon usage du médicament**. Elle biaise forcément le choix du médecin en l'orientant vers tel ou tel type de prescription sur la base d'informations forcément subjectives délivrées par les représentants des laboratoires.

C'est au demeurant la raison pour laquelle la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain définit la publicité pour des médicaments comme « *toute forme de démarchage, d'information, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de médicaments; à savoir, entre autres, la publicité auprès du public et auprès des personnes habilitées à la prescription et à la délivrance, la visite de délégués médicaux, la fourniture d'échantillons, le parrainage de réunions promotionnelles et de congrès scientifiques auxquels assistent des personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments* ». Autrement dit, l'information des laboratoires, c'est de la publicité.

Comme le note enfin M. Bruno Toussaint, directeur de la revue *Prescrire* : « *il n'existe pas d'information fiable à attendre des visiteurs médicaux. Ils sont en effet rémunérés par une forme pharmaceutique ou un prestataire de service et jugés sur les chiffres de vente. Ils sont donc directement intéressés aux ventes des médicaments qu'ils doivent promouvoir. Les chartes et autres encadrements ne changeront rien au problème, qui est celui du financement même et du critère de jugement de performance de la profession* »¹.

- **La position de la mission commune d'information : la voie des nouveaux délégués médicaux**

Elle en conclut par conséquent que la seule alternative est :

- soit de **maintenir la visite médicale**, en considérant qu'il s'agit d'une promotion comme une autre et en mettant en place des contre-feux par nature limités (vigilance de médecins « sentinelles », certification) ;

- soit d'**interdire le démarchage des médecins par les laboratoires** afin que les médecins s'orientent naturellement vers des voies garantissant que des informations totalement impartiales seront délivrées.

¹ *Audition du 17 février 2011.*

Après une analyse détaillée des « effets indésirables » de la visite médicale, et au vu d'une balance bénéfices-risques clairement en sa défaveur, quelles que soient les limitations mises en place et les indications proposées, votre mission commune d'information s'est orientée vers la seconde solution.

« *L'interdiction totale* » a été envisagée par les Assises du médicament, mais repoussée pour plusieurs raisons :

- **le risque de diminution de la compétitivité dans la concurrence internationale.** A cet égard, votre rapporteur considère que le circuit du médicament a pour objectif premier et ultra-prioritaire son bon usage et non l'importance des ventes des laboratoires français. Ceux-ci réalisent au demeurant de bons résultats à l'étranger et les entreprises étrangères sont déjà fortement présentes en France ;

- l'équité vis-à-vis des autres secteurs où la promotion de produits est possible. Votre mission commune d'information considère que ces considérations sont également parfaitement étrangères à l'objectif de santé publique ;

- **et des facteurs sociaux.** Qu'advierait-il des 17 500 visiteurs employés actuellement ? Il s'agit clairement de la principale objection : le démarchage médical existe déjà et les conséquences sociales de sa disparition seraient importantes.

C'est la raison pour laquelle votre mission commune d'information propose de **mettre un terme à la profession de visiteur médical. Le diplôme (et la carte professionnelle qui l'accompagne) aujourd'hui nécessaire pour exercer l'activité de démarchage des médecins ne serait plus délivré et le nombre de visiteurs médicaux serait donc réduit au cours des années. Ils seraient les seuls à pouvoir continuer à exercer leur activité, inaccessible à tout nouvel entrant.**

**L'interdiction de la visite médicale *via* une mise en extinction du corps
(modification législative proposée)**

Rédiger ainsi les articles L. 5122-11 et L. 5122-12 du code de la santé publique :

Art. L. 5122-11. - Nul ne peut faire du démarchage ou de la prospection pour des médicaments.

Art. L. 5122-12. - Par dérogation aux dispositions de l'article L. 5122-11, peuvent continuer à exercer les activités démarchage ou de la prospection pour des médicaments :

1° Les personnes qui exerçaient de telles activités pendant au moins trois ans dans les dix années précédant le 19 janvier 1994 ;

2° Les personnes autres que celles mentionnées au 1° qui exerçaient ces activités au 19 janvier 1994, à condition de satisfaire dans un délai de quatre ans à

compter de la même date aux conditions fixées par le premier alinéa de l'article L. 5122-11 ou à des conditions de formation définies par l'autorité administrative ;

3° Celles qui possédaient avant la fin de l'année 2011 des connaissances scientifiques suffisantes attestées par des diplômes, titres ou certificats figurant sur une liste établie par l'autorité administrative.

Les employeurs des personnes mentionnées aux 1° à 3° doivent veiller en outre à l'actualisation des connaissances de celles-ci.

Ils doivent leur donner instruction de rapporter à l'entreprise toutes les informations relatives à l'utilisation des médicaments dont ils assurent la publicité, en particulier en ce qui concerne les effets indésirables qui sont portés à leur connaissance par les personnes visitées.

Certains objecteront que les visiteurs médicaux vivront une situation difficile puisque les laboratoires développeront naturellement d'autres types de promotion du médicament.

Votre mission commune d'information considère au contraire que leur exclusivité garantira le maintien de leur emploi et de leur rémunération.

La formation de ces visiteurs devrait être assurée ou certifiée par la HAS qui assurera également la gestion de ces personnels. La transformation serait opérée progressivement dans un délai qui pourrait aller de cinq à dix ans.

Proposition n° 51

Mettre un terme à la profession de visiteur médical et la transformer en confiant à la HAS la formation et la gestion des personnels concernés

Il convient de prévoir en outre une voie de reconversion possible.

En effet, parallèlement à cette extinction des visiteurs médicaux travaillant pour les laboratoires, **la mise en place de visiteurs médicaux publics, rattachés à la Haute Autorité de santé sera engagée.** Cette structure est en effet la mieux à même de diffuser une information indépendante sur le bon usage du médicament.

La création d'un corps de tels 1 700 visiteurs aurait un coût, estimé par UFC-Que Choisir, s'élevant à 200 millions d'euros annuels.

Votre mission commune d'information considère que cette solution est la plus favorable au meilleur usage du médicament¹. Parallèlement les délégués de l'assurance maladie (Dam) auraient également vocation à être gérés par la HAS pour ne plus être soupçonnés de rechercher surtout à réduire les dépenses de l'assurance maladie.

Proposition n° 52

Confier la gestion des délégués de l'assurance maladie à la HAS

¹ La charte Ceps/Leem ne s'applique aujourd'hui qu'aux médicaments admis au remboursement.

Il reste qu'en dépit de cette action volontariste, le *marketing* pharmaceutique risque de se redéployer selon de nouveaux axes, à savoir le développement des relations publiques, de la formation médicale continue et des congrès, le recours au soutien de leaders d'opinions, ou **la recherche d'un contact direct avec le patient** (soutien financier aux associations de patients, documents sur les pathologies, etc.).

A cet égard, il convient de rappeler que cette pratique est illégale.

La mission commune d'information s'est donc attachée à analyser ces différents mécanismes d'information et leur éventuel impact sanitaire.

b) La presse médicale : mettre fin aux soupçons

Le concept de « presse médicale » se définit par référence au public qui en est destinataire, c'est-à-dire principalement les professionnels de santé.

Cette presse est évidemment très hétérogène (contenu des publications, qualité, mode de diffusion, public concerné, mode de financement). Une trentaine de titres principaux existe. Sont notamment représentées :

- une presse d'actualité à dominante professionnelle, comme *le Quotidien du médecin* ;

- une presse à vocation de formation continue généraliste tels *La revue du praticien, Le concours médical, La presse médicale* ou *Médecine* ;

- une revue à vocation de recommandation de pratiques sur le médicament, *Prescrire*.

Il convient de souligner d'abord que la presse médicale est une source d'information importante pour les professionnels. Les généralistes liraient en moyenne 3,5 revues par semaine et le temps de lecture de cette presse serait supérieur à une heure hebdomadaire pour 55 % d'entre eux. D'après une enquête du Centre d'études sur les supports de l'information médicale¹ (Cessim), les médecins généralistes effectuent en moyenne 24 lectures de la presse médicale par mois.

La plupart de ces titres sont représentés par l'ex-syndicat national de la presse médicale (SNPM) devenu syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé (Speps). Ils appartiennent à des groupes de presse ou d'édition. *Le Quotidien du médecin* appartient ainsi au groupe Janus, qui édite aussi *le Quotidien du Pharmacien, Le Généraliste* et *Décisions santé*. Ces groupes investissent également dans les salons et la formation médicale continue (salon du Medec, Hôpital Expo...).

¹ Association financée par l'industrie pharmaceutique, les médias et les agences de communication.

Selon le rapport de l'Igas de 1997 relatif à l'information des médecins généralistes sur le médicament, l'industrie pharmaceutique ne dispose toutefois pas de parts dans le capital de ces groupes.

Au-delà de la presse pour les généralistes, d'autres supports peuvent véhiculer de l'information médicale, tels que la presse grand public (vendue en kiosque), la presse médicale thématique liée à l'exercice d'une spécialité, les publications des institutions publiques (HAS, Afssaps) et des ordres professionnels, les « lettres médicales », gratuites et brèves, financées par l'industrie pharmaceutique, et les publications des sociétés savantes.

Enfin la presse scientifique anglo-saxonne a le quasi-monopole de la publication initiale des travaux scientifique dans le domaine de la médecine.

La presse médicale en ligne enfin n'est pas encore très développée en France, en raison de l'âge moyen des médecins (50 ans) et de leur faible appétence pour les médias numériques. Global Média Santé a cependant lancé le site www.larevuedupraticien.fr, qui offre des contenus multimédias à vocation pédagogique. CMP Medica a lancé le portail www.quotimed.com et Impact médecine propose www.impactsante.fr, un site doté d'un contenu différent de celui des magazines qui visent médecins et pharmaciens. Pour l'instant, les laboratoires investiraient moins de 1 % de leurs budgets publicitaires dans le numérique.

Bref aperçu de la presse médicale

Le cas de la revue *Prescrire*, dont l'indépendance et la pertinence ont encore une fois été confirmées dans l'affaire du Mediator, est bien évidemment particulièrement intéressant. Un quart des médecins généralistes français et 5 000 à 6 000 pharmaciens seraient abonnés actuellement à ce titre. Selon son directeur M. Bruno Toussaint¹, s'il s'agit d'une minorité, « elle augmente cependant à l'heure actuelle car l'affaire du Mediator ouvre les yeux à un grand nombre de personnes, qui réalisent qu'une grande partie de l'information du médicament est entre les mains des firmes pharmaceutiques ».

La presse médicale est, de manière générale, financée par les abonnements et la publicité, émanant principalement des industries de santé. Les ressources publicitaires représentent ainsi environ 60 % des ressources du *Quotidien du médecin*². Deux tiers des annonceurs du titre relèvent de l'industrie pharmaceutique, mais aucun d'entre eux ne représenterait plus de 5 % des ressources, ce qui garantirait l'indépendance du journal selon la direction du titre³. La surface promotionnelle représenterait en moyenne 40 % de la surface totale du magazine.

¹ Audition du 7 février 2011.

² Table ronde avec des représentants de la presse médicale du jeudi 10 mars 2011.

³ Ibid.

Selon le Leem, l'industrie pharmaceutique aurait consacré en 2003, 0,8 % de son chiffre d'affaires à la publicité dans la presse médicale, soit 6 à 7 % du total des dépenses promotionnelles. M. Alain Trébucq, président du syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé, a signalé¹ que l'ensemble des laboratoires pharmaceutiques dépensent en publicité dans la presse médicale généraliste 300 euros par an et par médecin.

Seules trois revues s'en dispensent : *Prescrire*, la revue *Pratiques*, les *cahiers de la médecine utopique*, et la revue *Médecine*.

Une partie de cette presse est diffusée gratuitement. Mais, afin de bénéficier de l'aide à la presse (taux de TVA à 2,1 %, tarifs postaux), ils doivent normalement disposer **d'une diffusion payante pour au moins la moitié des exemplaires** (contrôles réalisés par la commission paritaire des publications et agences de presse).

Les niveaux d'audience de certains titres sont assez élevés : le *Quotidien du médecin* déclarait en 2007 disposer d'environ 50 000 abonnements payants et diffuser autour de 90 000 exemplaires et *Prescrire* aurait 29 000 abonnés dont 15 000 généralistes.

93 % des médecins la citent comme une source d'information utilisée. Une étude d'IPSOS « santé » en partenariat avec la HAS, réalisée dans le cadre de la certification de la visite médicale en mars 2009, montre que la presse médicale écrite demeure l'une des principales sources d'information (27 % en première citation) des médecins sur les médicaments, qu'ils soient généralistes ou spécialistes, mais dans une moindre mesure qu'en 2007 (37 % en première citation).

Une étude publiée par les *Cahiers de sociologie et de démographie médicale* en 2008 montre en outre que la presse médicale est un élément essentiel de la formation continue des médecins (FMC) : elle est citée par 84 % d'entre eux comme moyen de FMC, devant la participation à un congrès médical (73 %), la lecture de manuels (72 %), l'Internet (66 %) et les séances de FMC organisées par les associations professionnelles (51 %).

Autre aspect important à souligner, dans le cadre de son soutien à la liberté d'expression, l'Etat accorde un régime économique spécifique à la presse imprimée. Celui-ci comprend essentiellement deux types de mesures : des tarifs postaux préférentiels et des allègements fiscaux (TVA au taux réduit de 2,1 % sur les recettes de vente au numéro et par abonnements).

En contrepartie, les modes de régulation de la qualité de la presse existent et portent notamment sur la conformité de la publicité (voir *infra*, le bon usage des médicaments), l'indépendance rédactionnelle ou la justification des chiffres de diffusion.

Afin de distinguer les publications (ou sites Internet) consacrées à l'information des publications de communication commerciale sont fixés des

¹ *Ibid.*

critères pour le bénéfice du régime économique de la presse¹. Les publications doivent :

- présenter un intérêt général quant à la diffusion de la pensée ;
- porter les mentions légales ;
- paraître régulièrement au moins une fois par trimestre ;
- consacrer moins des deux tiers de leur surface à la publicité ;
- faire l'objet d'une vente effective (au moins 50 % de vente sur l'ensemble de la diffusion) ;
- et ne pas constituer un outil de promotion accessoire d'une activité industrielle ou commerciale.

Afin de renforcer les garanties accordées à la presse, ce régime est accordé aux publications **sur avis d'une commission paritaire** - comprenant des représentants de la presse et de l'administration - dénommée « commission paritaire des publications et agences de presse » (CPPAP).

Notons d'emblée qu'au vu des témoignages des différents médecins auditionnés², et en dépit des certifications présentées à la CPPAP et des déclarations de M. Gérard Kouchner³, il est peu probable que le respect du critère des 50 % d'abonnements soit respecté.

Selon les informations fournies à votre rapporteur, la mission en cours de la HAS sur la question de la presse médicale a déjà repéré le manque de fiabilité des chiffres de diffusion, déclaratifs et mal contrôlés. Seulement deux revues médicales auraient adhéré en 2010 à la procédure de certification de l'office de justification de la diffusion, référence dans l'expertise du nombre de tirages.

Le réexamen de cette presse en 2001-2002 par la commission paritaire avait au demeurant entraîné une exclusion de 25 % de ces publications, celle-ci considérant qu'elles n'étaient pas majoritairement vendues.

S'agissant du respect du critère d'intérêt général, on peut comprendre qu'elle soit difficilement applicable, notamment parce qu'il n'appartient pas à une institution relevant des pouvoirs publics d'exercer une forme de censure

¹ *Articles D.18 du code des postes et télécommunications et 72 de l'annexe III du code général des impôts, appliquant l'article 1^{er} de la loi du 1^{er} août 1986 portant réforme du régime juridique de la presse.*

² *M. Antoine de Beco, président de la société de formation thérapeutique du généraliste, auditionné le 24 mars 2011 a ainsi indiqué recevoir le Quotidien du médecin, Impact médecin et le Panorama du médecin de façon permanente, depuis 26 ans, sans abonnement. Il reconnaît néanmoins cependant que « sans doute, certains jours je ne reçois pas tel ou tel journal, mais il n'y a jamais d'interruption prolongée... A la question, qu'entendez-vous par revues gratuites ?, M. Georges Chiche a répondu, évoquant la presse médicale « celle que je reçois par la Poste tous les matins ».*

³ *Table ronde avec des représentants de la presse médicale du 10 mars 2011.*

sur la presse. Néanmoins, lorsqu'elle éprouve des doutes sur ce point, la CPPAP requiert l'avis de la direction générale de la santé.

Dans la mesure où son président, M. Pierre Bordry, reconnaît que l'avis de la direction générale de la santé s'avère « *souvent très laconique* »¹, ce qui a entraîné une annulation récente du Conseil d'État d'une décision prise par la CPPAP pour insuffisance de motivation, la **mission commune d'information propose que l'avis de la Haute Autorité de santé, qui dispose d'un service d'analyse de la presse médicale, soit requis plus régulièrement**. Il semblerait même pertinent que la HAS saisisse la CPPAP lorsqu'elle constate le non-respect des critères permettant de bénéficier des aides à la presse.

(1) Des travers insuffisamment dénoncés

Une lecture critique de la presse médicale montre un désintérêt manifeste, qui peut confiner à de l'aveuglement, sur les effets indésirables des médicaments. Ceci accrédite ainsi le procès fait par certains d'une véritable « mise sous influence » de cette presse.

Outre les critères fixés par la loi du 1^{er} août 1986 portant réforme du régime juridique de la presse, la profession s'est dotée d'une « *charte éthique de la publicité pharmaceutique dans la presse médicale* », complétée en 1989 par un texte éthique intitulé « *information sur le médicament et la publicité rédactionnelle* ».

Ci-joint un extrait de la charte: « *Ils (les éditeurs) veilleront à ce que ces textes soient respectés par leurs directeurs de publicité et régisseurs publicitaires, et notamment que ceux-ci n'interfèrent pas dans le domaine rédactionnel, ne pratiquent aucune discrimination entre annonceurs, sous quelque forme que ce soit, indépendamment des conditions normales de ventes, n'accordent, à titre personnel ou privé, aucun avantage aux collaborateurs salariés de l'industrie pharmaceutique. Ils devront publier et être en mesure de justifier le tirage et la diffusion moyenne annuelle de leur publication, dès lors que leur chiffre d'affaires publicité dépasse 50 % du chiffre d'affaires total de la publication.* »

Bref, il s'agit que les relations entre les rédactions et les entreprises du médicament ne donnent pas lieu à des échanges commerciaux susceptibles de peser sur l'indépendance éditoriale de la presse, ni à des contreparties, compensations ou rétorsions pouvant l'influencer.

M. Gilles Cahn, directeur des éditions John Libbey, a par ailleurs assuré lors de son audition² que les revues médicales éditées par son groupe, disposaient d'un comité de lecture.

Force est cependant de constater que cette charte et ces principes ne sont pas appliqués et que la liberté de la presse est à la presse médicale ce que

¹ Audition du 19 mai 2011.

² Table ronde avec des représentants de la presse médicale du 10 mars 2011.

le *fair play* est au sport professionnel, un objectif lointain et inaccessible, que l'on se fixe pour sauver les apparences.

Les liens de financement entre l'essentiel de la presse médicale et l'industrie pharmaceutique font depuis une décennie l'objet d'un débat croissant autour de l'objectif d'indépendance rédactionnelle¹.

Sur la presse scientifique, des éléments d'analyse existent.

Selon l'étude Igas de 2007, les nombreuses études (américaines) réalisées sur les revues scientifiques ont montré « *qu'elles publiaient principalement des études financées par les laboratoires (entre deux tiers et trois quarts dans les principaux journaux). Ces études financées par les laboratoires donneraient des résultats plus favorables. Parfois parce que les études négatives sont omises. Lorsqu'elles ne le sont pas, les études avec résultats négatifs seraient publiées avec retard, après le lancement des produits, certaines sociétés auraient menacé d'une action en justice les chercheurs indépendants désirant publier des résultats négatifs (les contrats avec ces laboratoires prévoyant un droit de regard du laboratoire sur la publication). Surtout les études négatives seraient moins nombreuses parce que les laboratoires sauraient poser les bonnes questions pour obtenir les bonnes réponses (utilisation de mauvais comparateurs ou mauvais dosages dans les études, biais dans les méthodes d'évaluation des résultats). Les firmes multiplieraient les publications autour des mêmes études favorables* ».

Une analyse publiée en 2006 et citée par M. Paul Benkimoun sur plus de 1 500 études montre ainsi que dans le domaine du cancer, les auteurs ayant déclaré des intérêts obtiennent deux fois de résultats favorables au médicament que dans les études où aucun conflit d'intérêts n'est déclaré.

Il reste que les études relatives à la presse médicale française, notamment à destination des généralistes, sont très peu nombreuses. Votre mission s'en est donc remise, pour construire son appréciation, aux témoignages des personnes auditionnées qualifiées, qui se sont heureusement montrées plutôt disertes sur les pratiques de cette presse.

Elle avait déjà été alertée par le rapport de l'Igas de 2007 sur l'information des médecins selon lequel, « *il n'existe pas de données d'activité sur le dispositif de règlement de la charte SNPM / UDA² qui reste géré en interne à la profession, sans la transparence que pourrait apporter l'intervention de tiers indépendants* ».

Selon Mme Virgine Bagouet³, journaliste scientifique, « *si la partie traitant de l'actualité a un intérêt indéniable pour les médecins, les sujets relatifs à l'exercice médical et à la prescription ne sont pas traités de manière suffisante (...) les effets secondaires des médicaments ne sont quasiment jamais abordés* ».

¹ Marcia Angell, op. cit.

² Syndicat national de la presse médicale / union des annonceurs.

³ Audition du 5 avril 2011.

L'ancienne journaliste d'*Impact médecine* a ensuite expliqué les raisons de cet état de fait :

- interdiction aurait été faite aux journalistes d'évoquer certains ouvrages en raison de l'opposition des laboratoires ;
- relecture des articles par les laboratoires eux-mêmes, avec censure des passages les plus gênants ;
- introduction de messages promotionnels dans les articles par les firmes directement ;
- pressions commerciales à la suite de la parution d'articles relatifs aux effets indésirables d'un médicament ;
- incapacité de cette presse à reconnaître les pressions dont elle fait l'objet ;
- utilisation de moyens indirects d'influence par de nombreuses firmes ;
- absence de comité de lecture dans de nombreux titres...

Ce témoignage relatif à un cas particulier a été corroboré par d'autres personnalités auditionnées par la mission commune d'information.

M. Antoine Vial, spécialiste de l'information médicale et grand public, membre de la commission « Qualité et diffusion de l'information médicale » de la Haute Autorité de santé, membre du conseil d'administration de *Prescrire*, coordinateur du Collectif « Europe et Médicament », a ainsi rappelé¹ qu'il y a quelques années, le « club Santé » comprenait 80 journalistes traitant de la santé dans les médias grand public, qui « emmenait les journalistes dans des palaces au bout du monde : pendant trois jours, des professeurs venaient parler de pathologies (...) cela expliquait pourquoi dans le même mois, tous les journalistes traitaient des mêmes sujets avec les mêmes intervenants ».

Mme Irène Frachon a quant à elle rappelé que *Le Quotidien du médecin* a publié en juin 2010 un encart des laboratoires Servier indiquant l'absence de lien entre le Mediator et les valvulopathies cardiaques et que ce fut la seule information présentée². Il est vrai que M. Gérard Kouchner, propriétaire du titre, a déclaré à la mission que cet ouvrage relevait de la rubrique des « chiens écrasés »...

M. Eric Giacometti, journaliste, parle quant à lui d'une « véritable omerta » de la presse médicale sur les effets indésirables des médicaments³. Celle-ci serait manichéenne : les médicaments y seraient systématiquement décrits comme des progrès admirables, ceux qui s'y attaquent étant considérés comme des obscurantistes. Il souligne en outre une autre pratique,

¹ Audition du 12 avril 2011

² Audition du 28 avril 2011.

³ Audition du 3 mai 2011.

particulièrement peu conforme aux principes déontologiques de la profession journalistique :

« Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur. - Certains journalistes médecins ont créé des sociétés d'animation de conférences et d'événements. Quelles sont les conséquences sur l'information médicale ?

« M. Eric Giacometti. - J'ai consacré un chapitre de mon livre à ces pratiques. On m'a proposé d'animer un séminaire de formation d'une journée et demi devant des délégués médicaux pour 35 000 francs nets. A l'époque, mon salaire s'élevait à 19 000 francs nets. J'ai refusé, mais on m'a assuré que la pratique était courante, en particulier parmi les journalistes audiovisuels. L'un de mes confrères a fondé une société qui réalisait un chiffre d'affaires d'un million de francs par an. Ces pratiques ne relèvent pas de la corruption, mais elles n'incitent pas à enquêter sur ceux qui vous rétribuent. Il suffirait de les interdire ou du moins d'imposer un signalement dans les articles consacrés aux laboratoires pour lesquels, par ailleurs, ils travaillent. Une loi, malheureusement non appliquée, impose aux médecins de déclarer leurs liens d'intérêts s'ils sont interrogés ».

M. Paul Benkimoun a quant à lui signalé au cours de son audition¹, que le quotidien *Impact Médecin Hebdo* avait été sanctionné par le laboratoire Synthélabo qui avait retiré ses annonces publicitaires après avoir publié une simple manchette sur le retrait du marché d'un produit psychotrope !

Pour sa part, M. Claude Béraud, professeur honoraire à l'Université de Bordeaux, auditionné en 2005 par la mission sénatoriale sur le médicament, dressait un panorama particulièrement sévère de la presse médicale française :

« Le Syndicat national de la presse médicale et des professions de santé regroupait en 1999 soixante-seize éditeurs et 176 revues et journaux. Trois types de publications sont à la disposition des professionnels :

« 1. La presse médicale quotidienne, diffusée en grande partie gratuitement, est d'une insigne médiocrité sur le plan scientifique. Elle est pourtant la plus lue par les professionnels, en raison de sa gratuité et parce qu'elle défend tous les corporatismes médicaux. Les articles qui ont un objectif thérapeutique sont le plus souvent sans intérêt médical, car il s'agit tantôt de publicités rédactionnelles, tantôt de simples opinions d'auteurs trop sensibles aux arguments de l'industrie pharmaceutique et parfois même rémunérés pour rédiger ces articles. Ces écrits ne sont pas soumis à la critique d'un comité de lecture ;

« 2. Les revues de médecine générale, vendues principalement sur abonnement, n'échappent pas à l'influence des firmes. Leur indépendance n'est pas assurée, car leur équilibre financier dépend du volume de la publicité que leur confient les laboratoires. Leur niveau est variable, mais il tend à s'améliorer. Le contrôle des articles, signés parfois par des universitaires renommés, reste insuffisant ;

¹ Audition du 19 mai 2011.

« 3. Les revues spécialisées, qui concernent les disciplines classiques (cardiologie, gastroentérologie, etc.), sont habituellement d'un assez bon niveau. Elles sont lues par les spécialistes hospitaliers et une partie des médecins libéraux. Elles apportent une information contrôlée par des comités de lecture parfois sévères. »

La HAS mène actuellement une étude qui devrait être achevée au cours de l'année 2011. Elle devrait permettre d'établir l'efficacité des moyens de contrôle de la qualité de la presse médicale mis en œuvre et découler sur d'éventuelles propositions visant à renforcer la salubrité de cette presse¹.

Selon les premiers éléments recueillis, une **certaine porosité entre les annonceurs et les articles a déjà été identifiée** (sélection des informations de l'industrie, non pas en fonction de leur intérêt scientifique, mais selon l'importance du chiffre d'affaires lié à l'annonceur, publications d'articles de complaisance, publications d'articles rédigés par un industriel sans signalement d'effets indésirables, relecture d'articles par un industriel imposée au rédacteur en chef, absence d'application des dispositions relatives à la déclaration des liens d'intérêts).

Afin de remédier en partie à ces risques, M. Alain-Michel Ceretti, rapporteur du groupe sur l'information et la formation médicales des Assises du médicament, a proposé que si ces revues souhaitaient être reconnues dans le cadre du développement professionnel continu, cela implique l'adhésion à un strict cahier des charges en matière de publicité, dont la part serait limitée à 10 ou 15 % du chiffre d'affaires au maximum.

(2) Le rôle des pouvoirs publics

Il est apparu à votre mission commune d'information qu'en la matière, les pouvoirs publics pourraient agir davantage en renforçant la vigilance et les contrôles.

• Sur la transparence des liens d'intérêts

Aux termes de l'article L. 4113-13 du code de la santé publique, « les membres des professions médicales qui ont des liens avec des entreprises et établissements produisant ou exploitant des produits de santé ou des organismes de conseil intervenant sur ces produits sont tenus de les faire connaître au public lorsqu'ils s'expriment lors d'une manifestation publique ou dans la presse écrite ou audiovisuelle sur de tels produits. Les conditions d'application du présent article sont fixées par décret en Conseil d'Etat.

¹ La HAS est chargé d'informer les professionnels de santé et le grand public, et de définir les démarches qualité pour certains moyens d'information (logiciels, sites Internet, visite médicale). Dans ce cadre, la HAS a lancé un projet à la fin de l'année 2010 visant à définir des critères de qualité de la presse médicale française portant par exemple sur les déclarations d'intérêts, l'identification claire de la publicité et des auteurs, le fonctionnement des comités de rédaction, les procédures de relecture... Selon la HAS, les contours d'une publication idéale sont caractérisés par la transparence en matière de modes de fonctionnement et de financement, l'indépendance éditoriale de la rédaction et la rigueur scientifique (citation des sources, exigence méthodologique...).

Les manquements aux règles mentionnées à l'alinéa ci-dessus sont punis de sanctions prononcées par l'ordre professionnel compétent ».

L'article R. 4113-110 du code de la santé publique¹ précise cette disposition en prévoyant que « *l'information du public sur l'existence de liens directs ou indirects entre les professionnels de santé et des entreprises ou établissements mentionnés à l'article L. 4113-13 est faite, à l'occasion de la présentation de ce professionnel, soit de façon écrite lorsqu'il s'agit d'un article destiné à la presse écrite ou diffusé sur internet, soit de façon écrite ou orale au début de son intervention, lorsqu'il s'agit d'une manifestation publique ou d'une communication réalisée pour la presse audiovisuelle* ».

Outre qu'il aura fallu cinq ans et le recours du Formindep devant le Conseil d'Etat pour que l'article de loi mettant en place la transparence de l'information médicale entre en application, **reste posée la question des sanctions en cas de manquement à cette obligation.**

D'une part, les ordres professionnels sont-ils suffisamment armés pour la faire respecter ? D'autre part, quelles sont les sanctions pour les personnes concernées non-médecins² (et auxquels s'appliquent ces dispositions) ?

Sur la première question, M. François Rousselot, président de la commission des relations médecin-industrie du Conseil national de l'Ordre des médecins, a apporté une réponse en creux³ : « *tous les médecins doivent avoir accès à une culture médicale de qualité. Il faut aussi s'efforcer de clarifier les conflits d'intérêts et, par exemple, faire figurer en bas de page des revues que telle étude « est prise en charge par tel laboratoire », comme cela se fait déjà. Dans un congrès la personne qui intervient doit indiquer s'il reçoit des honoraires de la part d'industriels. On peut imaginer qu'on passe du déclaratif à l'obligatoire* ». En clair, le dispositif de sanction n'est actuellement pas mis en place.

Sur la seconde, force est de noter qu'aucun dispositif de contrôle n'est même prévu. Aucune sanction n'a, *a fortiori*, été prise.

Dans le cadre d'une volonté globale de faire appliquer les dispositions relatives à la transparence et aux conflits d'intérêts dans le monde médical, la mission commune d'information propose donc de confier des pouvoirs spécifiques à la future Autorité de la déontologie.

Outre l'application de la loi dite « anti-cadeaux » (voir *infra*), cette instance serait chargée de vérifier l'application de l'article L. 4113-13 du code

¹ Issu du décret n° 2007-454 du 25 mars 2007 relatif aux conventions et aux liens unissant les membres.

² Pharmaciens, mais aussi personnels de l'Agence nationale de sécurité sanitaire (ANSES), de l'Institut de veille sanitaire (INVS), de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes), de l'Agence de biomédecine, de la Direction générale de la santé et les services centraux du ministère de la santé, de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) et de la HAS (Haute Autorité de santé).

³ Audition du 8 février 2011.

de la santé publique et serait, le cas échéant, compétente pour prendre des sanctions.

Elle pourrait à ce titre bénéficier du soutien de la HAS, qui dispose d'un service spécialisé dans le suivi de la presse médicale.

Par ailleurs, il convient d'étendre le champ d'application de l'article L. 4113-13, au vu de l'influence qu'ils peuvent avoir, aux journalistes qui évoquent les questions de santé, et aux économistes de la santé.

L'agrément des organismes de formation sera conditionné au respect de ces dispositions.

Proposition n° 53

Elargir et mieux appliquer à l'information médicale l'article L. 4113-13 du code de la santé publique relatif aux déclarations publiques d'intérêts

• En confortant la mission d'information de la Haute Autorité de santé

Le rôle central de la HAS doit être renforcé. En vertu des articles L. 161-37 et L. 161-39 du code de la santé publique, la HAS est chargée :

- « *d'élaborer les guides de bon usage des soins ou les recommandations de bonne pratique, procéder à leur diffusion et contribuer à l'information des professionnels de santé et du public dans ces domaines, sans préjudice des mesures prises par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dans le cadre de ses missions de sécurité sanitaire* » ;

- et de fixer les orientations en vue de l'élaboration et de la diffusion des recommandations de bonne pratique de l'Afssaps et de les diffuser.

Le souhait du législateur a donc été de confier à la HAS un rôle central en matière d'information du corps médical.

Les recommandations de bonnes pratiques font le point sur l'état des connaissances scientifiques en matière de soins et de prescription des produits de santé. Elles ont pour objet d'identifier les pratiques utiles et inutiles, voire dangereuses, dans une situation clinique donnée.

L'Igas a recommandé dans son rapport précité de 2007 sur l'information médicale de faire de la HAS l'émetteur unique d'informations sur le bon usage du médicament. Votre mission commune d'information partage pleinement cet objectif et ne peut que reconnaître la pertinence des préconisations émises : « *Ces objectifs seraient explicités dans une stratégie de promotion publique des bonnes pratiques de prescription, que la HAS serait chargée de définir. Dans un contexte dominé par les stratégies d'influence de l'industrie pharmaceutique, informer ne suffit pas, il convient de promouvoir. Les autorités publiques ont longtemps été réticentes par rapport à une telle approche (...) la faiblesse de l'intervention publique laisse libre cours à la promotion commerciale. Elle laisse le médecin généraliste,*

censé être expert sur l'ensemble des pathologies, sans référence utilisable pour sa pratique quotidienne. Rien n'assure que les choix individuels qui en résultent correspondent à l'intérêt collectif de santé public. Le stratégie de communication de la HAS s'inscrit déjà, pour partie, dans cette perspective de promotion active mais reste marquée par l'ancienne approche. Elle doit donc être confortée dans cette voie. »

S'ensuit un certain nombre de propositions (centraliser la production de recommandations de bonne pratique à la HAS, mettre en place une stratégie de promotion du bon usage, permettre à la HAS, pour des campagnes d'information ponctuelles, de diffuser l'information en face-à-face, garantir l'information adaptée sur l'ensemble de la pharmacopée) auxquels la mission commune d'information souscrit globalement.

- **Le contrôle de la publicité**

Le contrôle de la publicité est un outil essentiel pour favoriser le bon usage des médicaments. Il est prévu par le chapitre II du titre II (médicaments à usage humain) du livre quatrième du code de la santé publique.

Il conduit l'Afssaps, compétente en vertu des articles L. 5122-8 (publicité auprès du grand public) et L. 5122-9 (publicité auprès des professionnels de santé) du code de la santé publique, à vérifier chaque année plus de 10 000 dossiers relatifs au contenu des messages promotionnels des firmes. En complément, des recommandations sur le bon usage du médicament sont diffusées aux industriels pour les aider à élaborer des publicités constituant un vecteur de bon usage.

La **publicité auprès du grand public** en faveur des médicaments fait l'objet d'un contrôle *a priori* et se traduit par la délivrance d'un visa. Elle n'est autorisée que pour les médicaments non soumis à prescription médicale obligatoire et non remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie.

La mission commune d'information tient à cet égard à rappeler **son opposition totale à la publicité directe aux patients pour les médicaments soumis à prescription.**

La **publicité destinée aux professionnels de santé** est contrôlée *a posteriori*. Les laboratoires pharmaceutiques doivent déposer auprès de l'Agence tout document promotionnel dans les 8 jours suivant leur diffusion.

La France échapperait ainsi à des risques auxquels certains pays sont confrontés : une étude menée en 2004 en Allemagne montrait que 6 % seulement de la documentation transmise aux médecins était fondée sur des preuves et que seuls 63 % des documents étaient reliés à une étude mais la plupart du temps sans en donner correctement les résultats.

La mission commune d'information souscrit aussi au **principe de contrôle de la publicité**. Il reste que l'application de ce dispositif souffre de graves lacunes, comme l'a noté M. Alain-Michel Ceretti, conseiller santé

auprès du Médiateur de la République, lors de son audition, qui souligne que la commission de la publicité de l'Afssaps a accumulé un retard de près de deux mille dossiers, soit un temps de traitement d'un an à un an et demi, ce qui signifie qu'elle se prononce une fois la campagne publicitaire passée¹. Il s'est en outre déclaré surpris que l'Afssaps exerce un contrôle *a priori* de l'information à destination du public mais un contrôle *a posteriori* sur l'information à destination des médecins.

Afin de remédier à ces difficultés, il est proposé de transférer à la HAS la mission de contrôle de la publicité, dans la mesure où la veille qu'elle mène sur la qualité de l'information sur le médicament la conduit nécessairement à examiner le contenu de la presse médicale. Cette spécialisation devrait en outre permettre de diminuer le temps de traitement.

Au vu des nombreuses critiques relatives à la publicité présentée dans la presse médicale, il convient par ailleurs d'aligner le régime de la publicité relative aux professionnels sur celle relative au grand public, **avec un contrôle *a priori* de la HAS.**

Enfin, il serait donné à la HAS la mission de recueillir et d'alerter sur les cas de publicité directe aux patients.

Proposition n° 54

Renforcer le contrôle sur la publicité relative aux médicaments

Dans le même ordre d'idée, la charte pour la communication sur Internet passée entre l'Afssaps et les entreprises pharmaceutiques devrait relever de la compétence de la HAS.

c) Les nouveaux médias ou la nécessité une approche large et évolutive des conditions de délivrance de l'information

La créativité en matière de promotion des médicaments n'est jamais en reste et les auditions ont apporté des éclairages surprenants sur les « ruses » et les « détours » parfois empruntés.

(1) Mieux utiliser Internet pour l'information sur le médicament

72 % des médecins utilisent Internet au moins une fois par semaine pour des raisons professionnelles et 73 % disent l'avoir utilisé pour rechercher des informations sur le médicament. Ils se connectent essentiellement à des sites de bases de données, universitaires, de presse médicale ou de laboratoires pharmaceutiques.

La version Internet (et payante) du Vidal est notamment fortement utilisée par les médecins. A cet égard, l'une des propositions du rapport du rapport précité de Mme Catherine Lemorton était de mettre en place une **base publique et gratuite d'information sur les médicaments.**

¹ Audition du 1^{er} juin 2011.

Selon un document remis par la direction générale de la santé (DGS) aux Assises du médicament, le site *www.portailmedicaments.gouv.fr*, ouvert en 2009 a précisément cette vocation en comportant des informations sur les différentes directions du ministère de la santé, la HAS, l’Afssaps et l’Assurance maladie, puis en orientant vers les sites des instances partenaires et vers la base de données sur les médicaments « Thesorimed ». Il se trouve cependant qu’au moment où votre rapporteur finalise le présent texte, **ce site n’existe plus**. Il aurait été supprimé pour l’obsolescence des informations présentées, deux ans seulement après sa création.

On peut regretter l’absence de continuité des politiques menées par l’Etat. Il faut néanmoins reconnaître que la tâche est extrêmement ardue. C’est la raison pour laquelle votre mission commune d’information considère que **c’est à la HAS, pilote en matière d’information médicale, de gérer et mettre un jour un tel site Internet**.

La HAS estime au demeurant que la question de l’information publique sur le médicament disponible sur Internet ne doit pas être surestimée, les professionnels informatisés recourant de façon croissante à l’information structurée issue des bases de données sur les médicaments. Elle considère à ce titre « *qu’au-delà de ce qui a déjà été fait (version 1 du portail public sur le médicament dont les fonctionnalités restent limitées notamment du fait de l’absence de moteur de recherche), des évolutions sont nécessaires (version 2 du portail et/ou meilleure intégration des sites de l’Afssaps et de la HAS), afin de renforcer la synergie des différents acteurs* »¹.

Internet est en outre une source d’information sur les médicaments pour le grand public, avec de nombreux sites, indépendants (*www.atoute.org*) ou non (*www.doctissimo.fr*, propriété du groupe Lagardère, qui compte 8 millions de visites par mois). Les résultats d’une enquête Médiamétrie de 2007² montrent que, parmi les 25 sites les plus visités en France, figuraient deux sites Internet santé. La mission de certification des sites Internet relatifs à la santé a été confiée à la HAS par le législateur³, qui a accrédité la fondation *Health on the net* (HON) comme organisme certificateur.

Cette certification, qui a fait l’objet d’un rapport d’activité de la HAS en 2008⁴, avait soulevé des espoirs importants en matière de fiabilité de l’information apportée. Elle fait aujourd’hui l’objet de critiques : de nombreux sites présentant la certification ne sont ainsi pas conformes au « HONcode ».

Il reste que s’agissant de l’Internet, des méthodes d’autorégulation (voir charte sur la communication sur Internet *supra*) et la mise en place d’outils publics clairs et bien référencés sont pour lors les plus efficaces.

¹ Contribution de la HAS à l’atelier n° 4 des Assises du médicament.

² L’audience de l’Internet en France, septembre 2007.

³ En ligne avec les objectifs de l’Organisation mondiale de la santé qui invitait en 2005 les Etats membres à promouvoir les meilleures pratiques et l’évaluation en matière de cybersanté.

⁴ La certification des sites de santé en France, rapport d’activité (novembre 2007 - novembre 2008), service qualité de l’information médicale, Haute Autorité de santé.

C'est la raison pour laquelle votre mission commune d'information préconise **la création d'un répertoire officiel commenté des médicaments en ligne** commun à l' Afssaps et à la HAS rassemblant par spécialité et par molécule les données à jour de l' AMM, de la commission de la transparence et les recommandations de la HAS. Il serait suffisamment clair pour offrir une information utile aux patients.

La HAS adressera à chaque prescripteur une version papier gratuite du répertoire officiel des médicaments sur le modèle belge ou anglais (*British National Formulary*).

Proposition n° 55

Créer un répertoire officiel commenté des médicaments en ligne et en version papier mis à la disposition gratuite des prescripteurs

(2) Les leaders d'opinion

Diverses études jugent aussi que **les leaders d'opinion**¹ jouent un rôle majeur, en crédibilisant les messages des laboratoires, et par un effet d'entraînement sur la prescription des médecins.

Le *Journal of the American Medical Association* a passé en revue 538 études réalisées en 2001², examen qui a montré que les interactions entre professionnels et industrie commencent durant les études et se poursuivent durant la pratique professionnelle, et que ces « *relations financières semblent entraîner une attitude globalement plus favorable vis-à-vis des médicaments, au-delà d'un fabricant particulier* ».

Comme plusieurs journalistes auditionnés, M. Pierre-Louis Bras³, a témoigné de l'effort des entreprises du médicament pour s'attacher des leaders d'opinion (les *key opinion leaders*, ou « kol »), des publicités d'agences existant même dans la presse pharmaceutique qui se vantent d'avoir des réseaux de ces leaders d'opinion !

De manière préoccupante, il considère qu'actuellement « *ces leaders d'opinion sont à l'hôpital. Il convient donc de se poser maintenant la question des visites médicales à l'hôpital. Il faudrait leur appliquer les principes que s'imposent les hôpitaux américains les plus vertueux : pas de visite individuelle ; on reçoit les visiteurs en groupe pour pouvoir opérer des comparaisons et c'est l'équipe médicale entière qui les reçoit. Ils doivent venir sur rendez-vous et sur invitation. Tous les contacts doivent être tracés et documentés. Un visiteur médical n'a rien à faire dans l'hôpital, n'a rien à faire auprès des internes* ».

¹ Selon le rapport Igas précité, les leaders d'opinion correspondent aux professionnels qui sont susceptibles de représenter une référence pour les médecins, que ce soit au niveau national (principalement les PUPH) ou au niveau locale.

² A. Wazane, Physicians and the pharmaceutical industry. Is a gift just a gift ?, 2000, 283 (3).

³ Audition du 31 mars.

L'effort doit à cet égard porter, d'une part, sur la visite médicale (voir propositions *supra*), et, d'autre part, sur la formation initiale et continue des médecins (voir propositions *infra*).

2. La formation initiale médicale : faire plus et mieux

Le constat d'une insuffisance de la formation initiale en matière de connaissances du médicament, des notions de bénéfices-risques, de SMR et d'ASMR, fait consensus. Selon M. Bernard Bégaud¹, les étudiants en médecine en France sont peu formés à la prescription médicamenteuse, **leurs condisciples européens suivant dix fois plus d'heures d'enseignement en cette matière.**

a) Faire plus : renforcer l'enseignement de la pharmacologie

L'enseignement de la thérapeutique est de développement relativement récent en France (à partir de la fin des années 1980). Cet enseignement ne fait pas, à ce jour, mention des travaux de la commission de la transparence ni des résultats des études pharmaco-épidémiologiques.

En première année commune des études de santé, une initiation à la connaissance du médicament est dispensée (40 heures conseillées). En deuxième et troisième années de médecine, 2 ECTS (*European Credits Transfer System*) doivent être validés et les aspects pharmacologiques être traités dans des enseignements spécifiques (appareil digestif, système cardiovasculaire...). Enfin la thérapeutique est abordée tout au long du troisième cycle de formation.

La HAS rappelle à cet égard que la pharmacovigilance est citée à une seule reprise dans le programme et réduite à ses objectifs et principes de fonctionnement. Elle en conclut **qu'un renforcement de cet aspect de la formation initiale, à l'initiative des facultés de médecine, est indispensable.**

M. Jean-Louis Montastruc considère quant à lui qu'« *il conviendrait de renforcer l'enseignement de la pharmacologie dès la première année des études de médecine et de pharmacie* »². Il fait bien la différence entre la thérapeutique et la pharmacologie, estimant que les médecins doivent connaître la classe pharmacologique des médicaments, leurs propriétés de base, leurs interactions pertinentes sur le plan clinique, mais aussi leurs effets indésirables et les pathologies qu'ils peuvent favoriser.

Enfin le Professeur Patrick Queneau, dans son récent rapport sur la sécurité du médicament et la pharmacovigilance³, propose un renforcement très ambitieux de la formation initiale en pharmaco-thérapeutique en fonction

¹ Audition du 14 avril 2011.

² Audition du 1^{er} mars 2011.

³ M. Patrice Queneau, Sécurité du médicament et pharmacovigilance, *Académie nationale de médecine*, 7 juin 2001.

d'objectifs précis et exigeants : apprentissage de la lecture critique d'articles, apprentissage du bon usage du médicament, incluant notamment le respect des indications et le suivi des traitements avec une sensibilisation à la question spécifique des prescriptions hors-AMM, qui doivent rester exceptionnelles et motivées, apprentissage de la décision thérapeutique concrète et personnalisée, formation à la pharmacovigilance, sa finalité et ses aspects pratiques, en particulier la présentation des fiches de notification des effets indésirables, formation au « réflexe iatrogène » du prescripteur, participation des centres régionaux de pharmacovigilance à ces actions de formation, placées sous la responsabilité conjointe des enseignants de pharmacologie et de thérapeutique et création d'une validation spécifique et exigeante destinée à vérifier l'acquisition d'une authentique compétence en pharmaco-thérapeutique, enfin, détermination d'une place accrue dans le cadre de l'examen de classement national de fin du 2^e cycle.

La mission commune d'information propose quant à elle :

- l'augmentation du volume horaire de pharmacologie obligatoire, par classes pharmacologiques et thérapeutiques ;

- la mise en place d'un enseignement spécifique de la pharmacovigilance, qui traite des questions de iatrogénie médicamenteuse ;

- l'application de la règle d'utilisation exclusive de la DCI pour l'enseignement. Cela permettrait, d'une part, de diminuer l'impact de l'influence des laboratoires et, d'autre part, de faciliter la prescription en DCI ;

- la mise en place de dispositifs fondant une culture d'indépendance par rapport aux laboratoires.

A cet égard, elle estime qu'il faudrait compléter le serment d'Hippocrate (ou formuler un nouveau serment des médecins) par une disposition relative à la nécessaire indépendance du médecin par rapport à l'industrie pharmaceutique. M. George Chiche a ainsi signalé que les étudiants de l'Université de Californie avaient complété leur serment dans ce sens¹. En outre, il apparaît nécessaire, afin de poursuivre cet objectif, d'interdire l'accès des entreprises du médicament aux étudiants en formation ;

- considérant la surconsommation médicamenteuse en France, une meilleure information sur les alternatives au médicament devrait absolument être dispensée, dans la lignée des propositions du rapport précité de M. Edouard Zarifian. Le nouveau serment des médecins mis en place en 1982 au Canada, contient ainsi la phrase suivante : « *Je n'oublierai pas que la prévention est la meilleure des médecines ; et si je n'y participe pas moi-même, JE JURE de ne jamais considérer l'action préventive avec négligence ou hostilité.* » ;

- en instituant, dans les universités et les CHU, une obligation de déclaration publique des liens d'intérêts de leur personnel avec l'industrie.

¹ Audition du 7 juin 2011.

Proposition n° 56

Revoir en profondeur le contenu et l'environnement des enseignements au cours des études médicales, pharmaceutiques ou paramédicales afin de mieux former aux problématiques d'iatrogénie médicamenteuse et de pharmacovigilance

b) Faire mieux : mettre l'Etat en face de ses responsabilités

La question qui fait débat, comme sur les autres sujets relatifs à l'information et la formation, est celle de la présence des laboratoires dans la formation initiale.

Votre mission commune d'information est une nouvelle fois opposée au mélange des genres et estime que la formation initiale des médecins, davantage encore que les autres formations, doit restée le monopole de la puissance publique.

Le principe existe déjà. Mais l'industrie pharmaceutique a développé de longue date de nombreux moyens de peser sur la formation des futurs médecins en mettant en place des dispositifs tels que des prix *major de promotion*, la réalisation de support de cours, le financement et l'organisation des internats pour les concours blancs, la prise de contacts en milieu hospitalier (symposium, visite médicale, petits cadeaux), les prix de thèse... Le compte rendu des Assises du médicament évoque aussi la prise en charge de frais de déplacements et d'hébergement, des pots et impressions de thèses et a jugé « *dommageable les liens créés dès la formation initiale entre les étudiants et les laboratoires* ».

L'encadrement strict de ces pratiques, voire leur interdiction, est proposé par les Assises.

Par ailleurs, **l'influence passe aussi par les leaders d'opinion** (voir *supra*) que **sont les professeurs d'université**. A cet égard, les Assises du médicament **proposent que les enseignants remplissent des déclarations publiques d'intérêts**.

La mission commune d'information souhaite également, afin d'améliorer l'environnement de la formation initiale, **instaurer dans les universités et les CHU une obligation de déclaration des liens d'intérêts de leur personnel avec l'industrie pharmaceutique**, en insistant à la fois sur l'accessibilité et la visibilité de ces déclarations, qui doivent être publiques et connues des étudiants.

3. Le développement professionnel continu : rompre le marché faustien passé avec l'industrie pharmaceutique

Le rapport de l'Igas sur le Mediator souligne qu'à « *aucun moment pendant cette longue période, aucun des médecins experts pharmacologues, internes ou externes à l'Agence, n'a été en mesure de conduire un raisonnement pharmacologique clairvoyant et d'éclairer ainsi les choix des directions générales successives* ». **La question de la formation des médecins est donc clairement posée.**

a) Un dispositif récemment réorganisé...

Avant la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (dite « HPST »), les médecins étaient soumis à deux obligations cumulatives en matière de formation continue, faisant l'objet de régimes juridiques distincts :

- le développement professionnel continu, défini à l'article L. 4133-1 du code de la santé publique ;

- et l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP), prévue à l'article L. 4133-1-1 du même code.

L'introduction en 2004 de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) avait conduit à l'installation des conseils nationaux de formation médicale continue (CNFMC) et à l'idée de la création de conseils régionaux afin de gérer ces dispositifs. Cependant, cette réforme a constitué plutôt un échec, dans la mesure où elle n'a pas été entièrement mise en place (les décrets d'application relatifs aux conseils régionaux ne sont jamais parus) et elle n'a pas été élargie aux autres professions de santé.

L'Igas, en 2006¹ puis en 2008², a produit deux études critiques consacrées à la formation médicale continue (FMC) et à l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP), qui ont conduit à la réforme proposée par la loi HPST. Il était notamment constaté que « *la séparation actuelle entre les dispositifs de formation continue et d'évaluation des pratiques n'était pas justifiée* », ces deux pratiques étant complémentaires.

Par ailleurs, les résultats d'une étude chiffrée réalisée par l'actuel organisme gestionnaire conventionnel montrent que, en 2009, seulement 18 800 médecins généralistes et spécialistes, soit environ 15 % de la population médicale libérale, ont suivi une action de formation médicale continue, ce qui est nettement insuffisant.

¹ *Mission relative à l'organisation juridique, administrative et financière de la formation continue des professions médicales et paramédicales de Mme Christine d'Autume et Daniel Postel-Vinay, janvier 2006.*

² *Rapport de MM Pierre-Louis Bras et Gilles Duhamel, Formation médicale continue et évaluation des pratiques professionnelles des médecins, novembre 2008.*

C'est la raison pour laquelle l'article 59 de la loi HPST précitée a créé un dispositif nouveau, le **développement professionnel continu (DPC)**, qui regroupe EPP, FMC et formation professionnelle conventionnelle, et qui est obligatoire pour les médecins et tous les autres professionnels de santé.

La loi HPST prévoit, s'agissant de la gouvernance du DPC :

- la création d'une commission scientifique indépendante pour chaque profession médicale. Elle a pour rôle d'évaluer la qualité des formations proposées, ainsi que l'indépendance financière des organismes de DPC par rapport aux entreprises pharmaceutiques. Son évaluation conditionne la validation des actions suivies par les professionnels ;

- de confier à la Haute Autorité de santé, sur un plan méthodologique, un rôle d'impulsion et de surveillance de la liste des typologies de programmes de DPC, en concertation avec la Fédération des spécialités médicales (FSM) et après avis de la commission scientifique nationale instituée pour chaque profession ;

- et la mise en place d'un organisme gestionnaire du DPC (OGDPC), qui enregistre les organismes de DPC et permet d'assurer une visibilité de l'ensemble de l'offre de DPC. L'organisme gestionnaire finance également, pour les professionnels de santé libéraux, les programmes de DPC correspondant aux orientations nationales ou régionales fixées.

S'agissant de la procédure de contrôle du respect par les professionnels de leur obligation individuelle de DPC, elle repose dorénavant sur les instances ordinales de chaque profession.

Le financement des programmes de DPC pourrait prendre la forme d'un forfait individuel, du type « chèque DPC », c'est-à-dire d'un montant forfaitaire modulable alloué chaque année à chaque professionnel de santé libéral, pour couvrir le coût des frais pédagogiques des programmes de DPC qu'il choisit de suivre, et éventuellement de ses frais matériels et pour l'indemniser de la perte de ressources occasionnée par cette obligation de DPC.

La mission commune d'information ne peut qu'insister sur l'importance d'organiser la prise en charge de la DPC des médecins, au vu de l'importance de l'actualisation de leurs connaissances, notamment sur la question des risques médicamenteux.

b) ... mais dont le mode de financement continue de faire débat

Quatre types de formation sont en général utilisés : les supports pédagogiques, les actions de formation menées par les organismes de formation (les sociétés savantes notamment), les congrès médicaux, en général organisés par les sociétés savantes mais financés, de fait, par l'industrie

pharmaceutique¹, et les revues scientifiques (le nombre de crédits est plafonné pour cette catégorie).

Sur l'ensemble de ces modalités de formation, les industries pharmaceutiques sont présentes.

On pourrait multiplier à loisir les exemples et les témoignages sur ce thème. Un chiffre illustre parfaitement la citation : **l'industrie finance plus de 80 % de la formation médicale continue**. Elle investirait aujourd'hui près de 600 millions d'euros pour la formation des médecins et professionnels de santé, alors que l'organisme gestionnaire y consacre autour de 80 millions d'euros.

Si la contribution de la conférence des doyens des facultés de médecine aux Assises du médicament considère que le premier « mot-clé » sur la question de la formation continue est **l'indépendance de la FMC**, qui doit être distinguée de l'information sur le médicament fournie par l'industrie, le Leem, comme il le note dans sa contribution aux mêmes assises, estime quant à lui que les entreprises du médicament sont des acteurs du développement professionnel continu. Force est de le reconnaître : **l'Etat n'a en effet pas mis en œuvre les moyens nécessaires pour remédier à cette situation**.

Selon M. Etienne Caniard², président de la Fédération nationale de la Mutualité Française, la « *sphère publique doit réinvestir un certain nombre de domaines qu'elle a abandonnés. Je pense notamment à la formation médicale continue ou à l'évaluation des pratiques professionnelles. J'entends souvent l'argument du manque de moyens. Le financement par l'industrie pharmaceutique est dans le prix du médicament. Il est donc supporté par la collectivité. Ce n'est pas un problème économique qui est posé. Globalement, il me paraît relever de la responsabilité des pouvoirs publics d'assurer la formation professionnelle continue des médecins et l'évaluation des pratiques* ».

Dans le cadre des Assises du médicament a été posée la même question sur l'indépendance du financement de la formation continue à l'égard de l'industrie pharmaceutique. La contribution précitée de la DGS pose même la question : « *Faut-il interdire le financement massif direct ou indirect, des actions de formation médicale continue puis des programmes de DPC par l'industrie de santé et notamment pharmaceutique ?* »

Mais comme l'indique M. François Rousselot³, « *depuis la loi Kouchner qui l'a rendue obligatoire [la FMC], on n'a jamais réussi à la mettre en place. Cela fait plus d'une génération qui a trouvé d'autres moyens d'assurer sa formation continue. Dès lors, si les laboratoires n'assurent pas cette FMC, qui le fera ?* ».

¹ Les symposiums professionnels organisés par l'industrie ne sont pas considérés comme des actions de formation.

² Audition du mardi 5 avril 2011.

³ Audition du 8 février 2011.

Selon les Assises du médicament, le besoin de financement pour le **DPC pourrait atteindre 400 millions d'euros pour les médecins libéraux, hors indemnisations, sur la base de quatre jours de formation par an.**

Compte tenu de la très grave crise de confiance actuelle, une approche radicalement nouvelle de la formation médicale doit être entreprise, en posant un principe fort, clair et simple : l'interdiction du financement du développement professionnel continu par l'industrie pharmaceutique¹. Il convient aussi de s'assurer que les organismes de formation ou les sociétés savantes participant au DPC respectent un **cahier des charges** assurant leur indépendance.

Proposition n° 57

Faire financer le développement professionnel continu (DPC) par la puissance publique, et non plus par l'industrie pharmaceutique

Ce principe lève la question du financement en prévoyant la création d'un fonds public du médicament (voir *supra*), dont les sommes seraient affectées non seulement au financement des agences sanitaires, mais **également à des actions de formation et d'information**. La part « formation et information » du fonds serait déterminée par référence aux sommes consacrées l'année précédente par les industries pharmaceutiques à la promotion de ses produits et au développement professionnel continu des médecins. Cela devrait permettre d'assurer un financement public adéquat.

L'exemple de la Société de formation thérapeutique du généraliste montre au demeurant **qu'une formation médicale continue indépendante de l'industrie pharmaceutique peut exister**. Cette société savante organise des groupes locaux de formation ou d'échanges de pratiques en province et en région parisienne ainsi que des séminaires de formation d'une ou deux journées, financés sur fonds propres.

Par ailleurs, **l'assurance maladie pourrait être davantage présente en matière de formation, grâce aux économies qui pourraient ainsi être réalisées au titre de la promotion publicitaire.**

En effet, comme le souligne M. Philippe Foucras, président du Formindep², « *le prix du médicament remboursé par le budget public comprend en partie le budget marketing. Restituer cet argent public pour le redistribuer à une formation médicale indépendante, finançant des organismes dont les formateurs comme le contenu des formations sont indépendants, ne viendrait pas imputer les comptes des firmes, qui auraient moins de dépenses de marketing à assumer. Des études ont été réalisées sur le surcoût. L'UFC-Que choisir a ainsi estimé que, sur quatre classes de médicaments,*

¹ Elle pourrait néanmoins organiser des colloques qui ne seraient pas validés dans le cadre du DPC ou encore financer des actions de recherche à l'extérieur.

² Audition du 19 mai 2011.

650 millions d'euros d'économie étaient possibles. Une étude du Journal of the American Medical Association (JAMA), en 2004, estimaient que, aux Etats-Unis, si les prescriptions pour l'hypertension, se gardant de toute influence, suivaient les critères scientifiques, 1,2 milliard d'euros pourrait être économisés par an. Imaginez les bénéfices en termes de coûts de cette redistribution d'une partie du budget marketing sur une formation indépendante. Cela constituerait un cercle vertueux ».

Afin de lever les soupçons relatifs au financement de la formation par l'assurance maladie et l'Etat, il serait pertinent que **les offres de DPC soient certifiées par la HAS**. Les organismes de formation ou les sociétés savantes devraient quant à eux respecter un cahier des charges relatif à leur indépendance et leurs dirigeants et être exempts de conflits d'intérêts. Des sanctions pourraient également prises pour non-respect des dispositions relatives aux déclarations publiques d'intérêts.

Il est donc proposer d'améliorer la qualité du contenu de la DPC :

- en soumettant les différentes offres de formation médicale continue à une certification par la HAS ;

- et en prévoyant des sanctions en cas de non-respect des dispositions relatives aux déclarations publiques d'intérêts des formateurs.

Proposition n° 58

Améliorer la qualité du contenu du développement professionnel continu

Parallèlement, un dispositif spécifique doit être prévu afin d'encadrer les hospitalités des industries pharmaceutiques. Celles-ci sont en effet nombreuses et créent une endogamie entre les médecins et l'industrie. Comme le note M. Noël Renaudin¹, « *en pratique, on retrouve à Lourmarin presque tous les participants au débat sur l'industrie pharmaceutique, pas seulement sur des questions économiques, mais aussi au titre de la sécurité sanitaire ou de l'éthique. J'ai été nommé en avril 1999 président du comité économique du médicament puisque telle était la dénomination en vigueur à l'époque. Depuis, j'ai participé à toutes ces universités d'été mi-septembre (...)* ».

Les règles légales dites « anti-cadeaux » sont fixées par les articles L. 4113-6 et L. 5122-10 du code de la santé publique. Le principe est l'interdiction de tout cadeau de l'industrie pharmaceutique aux professions médicales, sous quelque forme que ce soit, sauf lorsqu'il s'agit d'une hospitalité accordée à l'occasion d'une manifestation à caractère professionnel. Cette exception est néanmoins encadrée par l'obligation de conclusion d'une convention adressée préalablement pour avis au conseil départemental de l'ordre des médecins.

¹ Audition du 15 février 2011.

Il reste que les montant liés à ces conventions sont très mal connus, faute d'un système d'information adéquat au sein de l'Ordre des médecins, mais semblent très importants. Selon le rapport de l'Igas sur l'information médicale, « *les estimations, grossières, du conseil national de l'Ordre évoquent 90 000 dossiers par an dont 30 000 à l'ordre national, une très faible part des dossiers (1 à 2 %) conduisant à un avis négatifs* ».

M. François Rousselot président de la commission des relations médecin-industrie du conseil national de l'Ordre des médecins, indique lui-même qu'« *actuellement, pour une étude ou une hospitalité monodépartementale, la déclaration et l'avis sont requis au niveau du conseil départemental de l'Ordre. Sinon, il est requis au niveau du Conseil national qui informe très régulièrement de ses avis. Le médecin qui a signé une convention doit l'envoyer à son conseil départemental, lequel doit vérifier si cette étude a fait l'objet d'un avis favorable ou défavorable. Mais aucune disposition actuelle n'organise la centralisation des informations. C'est une grave lacune* »¹.

Deux cas doivent être distingués :

- d'une part, les hospitalités proposées lors de manifestations de promotion ou lors de manifestations à caractère exclusivement professionnel et scientifique. **Celles-ci n'ont aucune légitimité et devraient être purement et simplement interdites ;**

- d'autre part, les avantages prévus par des conventions passées entre les membres des professions médicales et les entreprises dans le cadre d'activités de recherche et d'évaluation scientifique. Ils correspondent à la rémunération d'activités pouvant être bénéfiques pour la santé publique. **Le système déclaratif est alors pertinent.**

Afin d'alléger le travail du conseil de l'Ordre et d'harmoniser les décisions prises selon les professions, **votre mission commune d'information propose que ce dispositif soit géré à l'avenir par la future Autorité de la déontologie.** Il devrait par ailleurs être étendu à d'autres acteurs intervenant dans le domaine de la santé tels que des responsables associatifs, des élus, des membres des cabinets ministériels, des économistes, ou encore des représentants syndicaux.

Proposition n° 59

Renforcer la loi dite « anti-cadeaux »

¹ Audition du 8 février 2011.

4. Le bon usage des médicaments : mettre à disposition des outils de connaissance

La question du « bon usage du médicament » apparaît de façon incantatoire mais force est de constater que sa mise en œuvre est plus difficile à cerner.

Parmi les nombreuses propositions tendant à un meilleur usage des médicaments, déjà avancées en 2006 sans succès, la mission commune d'information souhaite insister sur deux mesures, de bon sens, et dont l'adoption apporterait *ipso facto* une **connaissance, facilement accessible**, des médicaments prescrits, et partant, du moins on peut l'espérer, de leurs effets, au-delà de la multiplicité des appellations, souvent de nature purement commerciale.

a) L'application de la dénomination commune internationale

Au lendemain de l'accord du 5 juin 2002 passé entre le Gouvernement, les médecins généralistes et l'assurance maladie, le taux de prescription en DCI est passé de 1 % des lignes de prescriptions à presque 7 % un an plus tard. Ce taux de progression n'a malheureusement pas été maintenu. En 2008, seules 11,6 % des lignes de prescription étaient en DCI.

De septembre 2009 à août 2010, selon une étude de la Mutualité française, le taux de prescription en DCI a atteint 11,9 %, soit 13,1 % chez les généralistes et 5,2 % chez les spécialistes.

Selon une étude réalisée par la Mutualité française en 2006, le Royaume-Uni enregistre quant à lui un taux avoisinant les 80 % et l'Allemagne approche les 35 % de taux de prescription en DCI.

La DCI, à laquelle l'industrie du médicament apparaît assez fortement opposée¹, a plusieurs intérêts :

- elle révèle la famille thérapeutique du médicament, et limite donc les contre-indications et concourt à l'amélioration des bonnes pratiques. Votre mission a pu entendre le témoignage de M. Georges Chiche qui a relevé un effet indésirable du Mediator (valvulopathie mitrale) sur l'un de ses patients en analysant l'origine du terme benfluorex, DCI du médicament, en le rapprochant de celle de l'aminorex² ;

- elle évite le risque de surdosage des patients prenant plusieurs médicaments similaires et limite le nombre de réactions allergiques ;

- enfin, elle permet de renforcer la dispensation de génériques.

¹ Voir, à cet égard, la contribution du Leem aux assises du médicament intitulée La prescription en DCI.

² Audition du 7 juin 2011.

Un débat a lieu sur l'importance du risque de confusion entre noms commerciaux, d'une part, (élevé selon *Prescrire*), et entre les dénominations communes, d'autre part, (élevé selon le Leem). Selon l'Afssaps, « *les données françaises sur les erreurs médicamenteuses liées à une confusion de dénomination, issues d'une expérience de 5 ans de recueil par l'Agence sont cohérentes avec celles de la littérature et ne permettent pas de conclure à une augmentation du risque qui serait imputable à l'utilisation de la dénomination commune* »¹.

La prescription en DCI doit ainsi être renforcée dans le dispositif conventionnel, et être également respectée par les médecins hospitaliers.

Proposition n° 60

Généraliser la prescription en dénomination commune internationale (DCI) par les médecins de ville et les médecins hospitaliers

b) La mise à disposition de logiciels d'aide à la prescription

Les systèmes d'aide à la décision médicale (SADM) sont « *des applications informatiques dont le but est de fournir aux cliniciens en temps et lieux utiles les informations décrivant la situation clinique d'un patient ainsi que les connaissances appropriées à cette situation, correctement filtrées et présentées, afin d'améliorer la qualité des soins et la santé des patients* »².

La HAS est chargée en vertu de l'article L. 161-38 du code de la sécurité sociale d'établir **une procédure de certification des logiciels d'aide à la prescription médicale ayant respecté un référentiel**. Ces logiciels doivent intégrer les recommandations et avis médico-économiques identifiés par la Haute Autorité de santé, permettant de prescrire directement en dénomination commune internationale, d'afficher les prix des produits au moment de la prescription et le montant total de la prescription et d'indiquer l'appartenance d'un produit au répertoire des génériques. Les LAP rendent en outre possible l'affichage dans l'écran de validation de la prescription de l'indication d'AMM et du niveau de progrès thérapeutique. L'intégration des SADM dans le dossier patient informatisé permettrait même des retours sur la prescription. Bref, ces logiciels apportent des innovations très intéressantes.

M. Antoine de Beco, président de la Société de formation thérapeutique du généraliste, a ainsi témoigné³ de l'intérêt de ces logiciels et évoqué des développements intéressants possibles avec la mise en place, par exemple, de « *tableaux de bord de suivi des patients ayant une pathologie chronique* ».

¹ http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Afssaps_Denomination_des_medicaments_et_risque_de_confusion.pdf.

² *Etude des systèmes d'aide à la décision médicale faite par le Cegedim à la demande de la HAS, juillet 2010.*

³ *Audition du 24 mars 2011.*

Il reste qu'actuellement, un seul LAP est certifié. Selon la HAS, les éditeurs, n'enregistrant pas de demande des médecins pour les logiciels certifiés, ont délaissé la procédure de certification, qui « *promeut pourtant des fonctionnalités aptes à améliorer la sécurité et la qualité des prescriptions* ».

L'attribution d'une aide à l'utilisation ou l'acquisition d'un LAP certifié a pourtant été inscrite dans le contenu légal des conventions entre les organismes d'assurance maladie et des médecins, en vue d'accroître sensiblement le nombre de médecins équipés en LAP certifiés.

Notons, en outre, que les LAP doivent utiliser une base de données sur les médicaments agréée par la HAS afin de postuler à la certification, ce qui est extrêmement positif. Cet agrément est donné sur la base du respect d'une charte de qualité adoptée par la HAS (décision du 4 juin 2008 portant adoption du référentiel de certification par essai de type des LAP en médecine ambulatoire et de la charte de qualité des bases de données sur les médicaments destinés à l'usage des LAP). Selon les informations fournies à votre rapporteur, il existe quatre bases agréées : Claude Bernard, Vidal, Thesorimed et Theriaque.

La mission commune d'information soutient la proposition de la HAS qui, dans sa contribution à l'atelier n° 4 des Assises du médicament relatif à l'information médicale, **a proposé de donner une base législative à l'agrément donné aux bases de médicament.**

Proposition n° 61

*Promouvoir l'acquisition et l'utilisation
des logiciels d'aide à la prescription (LAP) certifiés*

5. L'information médicale des patients : une grande cause nationale à promouvoir

Enfin, la mission commune d'information a considéré que l'urgence était **de donner aux patients la possibilité de se soigner en toute « connaissance de cause »**. A l'heure actuelle, beaucoup trop de facteurs sont susceptibles de perturber l'appréciation raisonnée des traitements prescrits aux patients.

a) Les enjeux de « l'éducation thérapeutique »

Les articles L. 1161-1 à L. 1161-6 du code de la santé publique, introduits par la loi HPST, définissent l'éducation thérapeutique et les différentes modalités de sa mise en œuvre. Ils interdisent théoriquement tout contact direct entre l'entreprise et le patient et son entourage.

L'éducation thérapeutique se décline en plusieurs versions :

- les programmes d'éducation thérapeutique, prévus à l'article L. 1161-2 du code de la santé publique ;

- et les actions d'accompagnement, mentionnées à l'article L. 1161-3 du code de la santé publique, qui ont pour objet d'apporter une assistance et un soutien aux malades dans la prise en charge de la maladie.

Ces programmes et actions doivent être conformes à un cahier des charges national défini par le ministre de la santé.

Les entreprises pharmaceutiques ne peuvent ni élaborer ni mettre en œuvre ces programmes et actions. **Elles peuvent toutefois y prendre part, notamment pour leur financement, à condition qu'ils soient élaborés et mis en œuvre par des professionnels de santé et des associations de patients agréées ;**

- et les programmes d'apprentissage, qui ont pour objet le bon usage du médicament et l'appropriation par les patients des gestes techniques permettant l'utilisation du médicament. **Ces programmes sont proposés et financés par l'entreprise exploitant le médicament** et soumis à une autorisation de l'Afssaps après avis d'associations de patients. Ils sont proposés au patient par le médecin prescripteur.

Le développement de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) et de l'accompagnement des patients est reconnu par l'ensemble des acteurs (professionnels de santé, institutionnels et acteurs associatifs) comme une priorité de santé publique pour les personnes atteintes de maladies chroniques et constitue, à ce titre, une action prioritaire du plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011.

La mission commune d'information est pourtant très sceptique sur le développement d'une **éducation thérapeutique dont la conception serait en partie laissée à l'initiative des industries pharmaceutiques**, qui pourraient l'utiliser comme une voie détournée en raison de la prohibition de la publicité pour le grand public des médicaments remboursés. Comme le souligne M. Daniel Bideau, administrateur de l'UFC-Que choisir¹, **l'éducation doit rester indépendante de l'influence de l'industrie pharmaceutique.**

Proposition n° 62

*Développer une éducation thérapeutique
indépendante de l'industrie pharmaceutique*

¹ Audition du 5 avril 2011.

En revanche, elle considère que cette éducation est plus que jamais indispensable et doit être appréhendée très tôt dans cursus scolaire.

A cet égard, **une des menaces les plus graves concerne la publicité directe auprès des consommateurs**. M. Antoine Vial, lors de son audition¹, a bien exposé, étape par étape, l'ensemble de la stratégie publicitaire des entreprises du médicament, qui veulent sensibiliser directement le patient.

Ainsi, sous couvert d'information et en passant par des sociétés savantes, elles promeuvent des médicaments afin qu'ils soient utilisés au-delà de la prévalence des maux qu'ils combattent, avec l'implication de leaders d'opinion issus de l'hôpital.

Pour cette raison, votre mission commune d'information se prononce clairement sur un maintien de l'interdiction de la publicité pour les médicaments auprès du grand public.

C'est la raison pour laquelle, pour éviter toute confusion, il est proposé notamment de mieux garantir l'**indépendance des associations de patients**, à travers :

- une interdiction de financement ou de toute aide par l'industrie du médicament ou du matériel médical, dans le cadre de l'agrément relatif à l'éducation thérapeutique ;

- une simple obligation, pour les autres associations, de rendre publiques leurs sources de financement *via*, par exemple, une transmission de ces informations à la future Autorité de la déontologie (voir *supra*).

Proposition n° 63

Garantir l'indépendance des associations de patients

b) Une mission de service public

La HAS considère qu'une réflexion de l'ensemble des acteurs concernés (HAS, Afssaps, assurance maladie) devrait être conduite sur le **développement d'une information sur le médicament à destination des patients**. Elle pourrait s'inspirer des expériences actuellement développés aux Etats-Unis par plusieurs équipes de recherche en lien avec la FDA sur de nouvelles notices d'information sur le médicament. Il apparaît que les nouvelles *drug facts box* sont des notices très claires et structurées de la même façon, avec un **tableau très lisible précisant les pourcentages d'efficacité comme des effets secondaires**.

¹ Audition du 12 avril 2011.

L'efficacité en termes d'information sur les bénéfices et les risques des médicaments a fait l'objet d'une évaluation¹ dont les conclusions sont que lesdites notices améliorent la connaissance des médicaments et effets indésirables et qu'il en résulte à la fois une meilleure adaptation aux symptômes et une correction de la surestimation classique de l'efficacité du médicament. Même si l'enjeu est plus important aux Etats-Unis où la publicité directe au consommateur est autorisée, il apparaît que ces innovations pourraient utilement inspirer les autorités sanitaires françaises.

Sur ce sujet, les Assises du médicament préconisent au demeurant :

- la mention sur la notice des médicaments des risques, du rapport bénéfices-risques, de l'ASMR et du SMR ;
- l'inscription d'un triangle noir sur les nouveaux médicaments afin de susciter la vigilance et des signalements par les patients ;
- dans le cas de médicaments à effets indésirables graves, l'instauration d'un logo similaire *au black box warning* américain serait une « piste à explorer » ;
- et de standardiser la présentation des risques d'effets indésirables sur les notices.

Considérant que la situation est favorable à une prise de conscience de ces enjeux majeurs de santé publique, votre mission considère par ailleurs, que des **campagnes d'information ambitieuses mériteraient d'être engagées sur le thème des accidents médicamenteux.**

Proposition n° 64

*Déclarer la sécurité sanitaire
et la lutte contre les accidents médicamenteux graves
grande cause nationale en 2012*

Enfin, la mission commune d'information propose aussi de lutter plus vigoureusement contre la iatrogénie médicamenteuse :

- en mettant en place un plan national pluriannuel de lutte prenant en compte l'identification des risques, leur prévention et leur prise en charge ;
- en publiant chaque année un rapport faisant le bilan de la iatrogénie médicamenteuse en France indiquant notamment le nombre de morts et d'hospitalisations qui lui sont imputables ;
- en lançant une campagne annuelle d'information de l'Inpes sur le sujet ;

¹ Mme Lisa M. Schwartz, M. Steven Woloshin, et M. H. Gilbert Welch, Communicating drug benefits and harms with a drug facts box : two randomized trials, *Ann. Inter. Med.* 2009 (<http://www.annals.org/content/150/8/516.full>).

- en créant un fonds d'indemnisation des victimes des accidents médicamenteux graves géré par l'Oniam et alimenté par une prime versée par l'industrie pharmaceutique dans des conditions à débattre. Ce fonds aurait pour objet de prendre en charge dans leur intégralité les soins liés et la réparation des dommages résultant de ces accidents, notamment ceux identifiés et reconnus lors de la délivrance ou de la réévaluation de l'AMM.

Proposition n° 65

Lutter contre la iatrogénie médicamenteuse

CONCLUSION

En résumé, ambitionnant de couvrir **l'ensemble du système du médicament**, les soixante-cinq propositions de la mission commune d'information s'articulent donc **autour des quatre axes suivants** :

1. Un cadre déontologique renforcé et un fonctionnement institutionnel plus efficace

La mission considère comme une priorité d'affermir les **fondements juridiques et déontologiques** de l'action des instances intervenant dans le domaine du médicament.

Les responsabilités des agences sanitaires doivent être clarifiées. La sécurité sanitaire est, en effet, une compétence régaliennne. Sans remettre en cause l'architecture mise en place après l'affaire du sang contaminé, on ne peut plus accepter qu'un ministre ne soit pas mis au courant d'un problème sanitaire grave. L'opinion publique ne le comprend pas, et en cas de crise tient d'ailleurs le ministre pour comptable des décisions du directeur général de l'Afssaps. Mais il appartient à celui-ci d'informer son autorité supérieure, c'est-à-dire le ministre lui-même, pour que dernier puisse exercer ses responsabilités. Garantir que les décideurs publics assumeront leurs responsabilités passe aussi par un décloisonnement du système des agences. Si la commission de la transparence, qui relève de la HAS, estime qu'un médicament a été mis sur le marché à tort et qu'une décision prise par le directeur général de l'Afssaps est infondée, elle doit également pouvoir en informer l'autorité supérieure, c'est-à-dire le ministre lui-même.

Au sein des agences, d'autres clarifications sont à opérer ou à consolider : en excluant les représentants de l'industrie pharmaceutique de toutes les commissions et groupes de travail de l'Afssaps et de la HAS, qui seraient désormais consultés par écrit ou par oral en tant que de besoin ; en exigeant que le directeur général de l'Afssaps et le président de la HAS (de même dans autres instances sanitaires) n'aient pas de liens d'intérêts avec cette industrie depuis au moins trois à cinq ans, ou encore en nommant le directeur général de l'Afssaps après publication d'une fiche de poste et appel à candidatures (*proposition n° 4*). Un dispositif de registre public inspiré du *Sunshine Act* devrait, par ailleurs, être mis en place (*proposition n° 6*).

Concernant **le fonctionnement institutionnel**, l'amélioration du **fonctionnement interne** des commissions et des groupes de travail passe par des règles nouvelles, comme la limitation du nombre de membres des commissions et le nombre de mandats des présidents, l'identification

nominative des experts, l'élaboration de fiches de suivi de leurs avis aux différentes étapes auxquels ils ont participé (*proposition n° 8*)... Afin de garantir l'application effective du **principe de transparence**, le contrôle de l'expertise de santé publique serait confié à l'**Autorité de la déontologie de la vie publique** prévue dans le projet de loi relatif à la prévention des conflits d'intérêts (*proposition n° 1*) et, auprès de chaque instance, une **cellule de veille déontologique** d'expertise sanitaire serait chargée du contrôle des déclarations publiques d'intérêts et de la gestion des conflits d'intérêts dans les réunions (*proposition n° 2*). Il est essentiel que cette **transparence des procédures** (auditions publiques, verbatim, publication d'avis motivés) soit mise en œuvre par les agences sanitaires pour éviter toute accusation de parti pris ou d'influence et ne pas étouffer les avis minoritaires (*proposition n° 7*).

La plus grande lumière sur le processus de décision doit s'accompagner de celle sur la position des experts. Le soupçon qui pèse sur eux doit pouvoir être levé. Il n'y a en ce domaine qu'une seule possibilité : l'application uniforme de règles claires relatives aux liens d'intérêts et compréhensibles par tous. Au-delà, le désistement des experts **ayant des conflits d'intérêts** doit être systématique, sous peine d'invalidation des décisions prises en leur présence (*proposition n° 10*).

Pour que ces contraintes soient pleinement assumées, il faut refonder l'expertise publique. La mission propose donc **la création d'un corps d'Etat d'experts de santé publique commun à toutes les agences de santé**, choisis sur une liste de professionnels de santé, sans liens d'intérêts avec l'industrie, formés spécifiquement et dotés d'un statut valorisant (*proposition n° 9*) ; ces experts internes ne seraient pas que des PU-PH mais également choisis parmi d'autres professionnels de santé et d'autres disciplines. En tant que de besoin, ils bénéficieraient de l'intervention d'experts externes (*proposition n° 11*).

Par ailleurs, un **fonds destiné à financer les missions incombant à la puissance publique** (agences sanitaires, formation et information médicales, développement professionnel continu) serait créé, alimenté par une taxe unique assise sur le chiffre d'affaires en remplacement de la quinzaine de prélèvements actuellement à la charge des industries pharmaceutiques (*proposition n° 12*).

2. Une procédure d'autorisation renouvelée et un suivi de pharmacovigilance proactif, tout en prenant en compte la dimension européenne

La mission commune d'information estime que ce serait une erreur de penser que la manière dont nos concitoyens appréhendent le médicament n'a pas été profondément bouleversée par la succession des affaires de santé publique, dont le Mediator n'est que l'un des derniers exemples. Le **niveau d'exigence doit donc augmenter, au moment de la mise sur le marché du médicament et pendant toute sa durée d'utilisation.**

La mission souhaite **donc un circuit administratif du médicament plus cohérent et plus efficace.**

Dès la « naissance » du médicament, la mission préconise de **renforcer les contrôles concernant la phase pré-AMM** par diverses mesures : créer un registre public d'essais pré cliniques et cliniques (*proposition n° 13*) ; mieux encadrer les essais par la mise en place de référentiels méthodologiques ou encore obtenir l'approbation initiale des essais par les comités de protection de la personne (CPP) avec interdiction pour un promoteur de présider un comité et distribution aléatoire entre eux des protocoles de recherche (*proposition n° 14*).

Au stade de **l'autorisation de mise sur le marché (AMM)** qui deviendrait l'« autorisation d'usage » (AU), d'autres garanties seraient posées. En particulier, les essais comparatifs seraient rendus obligatoires pour les demandes d'AMM (*proposition n° 19*). L'obligation de réévaluation quinquennale des médicaments serait rétablie et le statut des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) modifié (*propositions n°s 20 et 21*).

Pour **le suivi post-AMM**, une durée maximale serait fixée pour la remise des résultats des études demandées et des sanctions financières appliquées en cas de non-réalisation (*proposition n° 23*). Au sein de l'Afssaps, une unité nationale de pharmacologie clinique pourrait procéder à des essais aux différentes étapes (*proposition n° 24*).

Il conviendrait aussi de **renforcer le suivi de pharmacovigilance** exercé par le réseau national et l'Afssaps. La mission préconise en particulier l'accroissement des moyens humains et financiers des CRPV (*proposition n° 28*) et l'attribution à la CNPV d'une compétence renforcée pour la suspension ou le retrait d'un médicament (*proposition n° 32*). Par ailleurs, pour que la CNPV puisse fonctionner, il faudrait rendre plus aisés les signalements de pharmacovigilance, tant pour les professionnels de santé que pour les patients (*proposition n°s 29 et 30*). L'ensemble des bases de données doit pouvoir être plus accessible et croisé (*propositions n°s 34 et 38*). L'Afssaps doit systématiser son information auprès des professionnels de santé quand un risque nouveau apparaît (*proposition n° 35*) et il est, par ailleurs, souhaitable de réfléchir à une procédure protégeant les lanceurs d'alerte qui offre des garanties sans pour autant entraîner des dérives (*proposition n° 39*).

Mieux appréhender la sécurité du médicament suppose aussi de mieux connaître son **usage réel**, et donc les prescriptions qui sont faites par les médecins dans le cadre de l'AMM mais aussi **hors AMM**. Sur la base d'une meilleure connaissance des prescriptions, la mission considère qu'il appartiendra désormais à **l'Afssaps d'être proactive** en s'autosaisissant des AMM des médicaments dont l'utilisation ne correspond pas à l'autorisation, et en faisant directement des études, ou en les demandant au laboratoire (*proposition n° 36*).

De surcroît, au niveau européen, les évolutions récentes requérant une **vigilance accrue**, la mission considère que le Gouvernement doit agir plus fermement. Il faut donc améliorer le fonctionnement de l'Agence européenne

du médicament (au plan des conflits d'intérêts notamment) ou encore associer à l'élaboration des standards internationaux, régissant l'évaluation et l'obtention de l'AMM des nouveaux médicaments, les associations de patients et les professionnels de santé (*propositions n^{os} 40 à 45*).

3. Une politique de prix et de remboursement des médicaments orientée sur les besoins de santé

Deux axes majeurs de changement sont exposés dans le cadre de cette orientation :

- **le remboursement**, c'est-à-dire la prise en charge collective, doit privilégier les « bons médicaments » c'est-à-dire ceux qui représentent un réel progrès thérapeutique (*proposition n^o 26*) ;

- **le prix des médicaments**, notamment des génériques (*proposition n^o 48*), doit être mieux régulé pour une meilleure allocation des ressources collectives.

Ainsi, la mission propose de **rendre opposables les avis de la commission de la transparence de la HAS, dénommée à l'avenir « commission d'évaluation du progrès thérapeutique »** (*proposition n^o 25*). Ceux-ci seraient opposables tant vis-à-vis du Ceps, afin de permettre une meilleure prise en compte de l'analyse de cette commission dans la fixation du prix du médicament, que vis-à-vis du ministère de la santé, en liant le niveau de remboursement des médicaments au niveau de progrès thérapeutique, sauf exception. La compétence d'inscription d'un médicament sur la liste des spécialités remboursables serait ainsi transférée du ministère de la santé à la nouvelle commission (*proposition n^o 27*).

Par ailleurs, une réforme des mécanismes de fixation du **prix du médicament** doit être engagée. La régulation des prix sera toujours effectuée par le Comité économique des produits de santé (Ceps), mais cet organisme intègrerait les missions d'évaluation médico-économique aujourd'hui dévolues à la Haute Autorité de santé, et sa composition évoluerait vers le paritarisme, puisqu'y siègeraient pour moitié des représentants des régimes d'assurance maladie obligatoires et complémentaires (*proposition n^o 46*).

Les mécanismes de fixation des prix relèvent de conventions entre le Ceps et les différents laboratoires, complexes et peu lisibles, et surtout n'ont pas atteint leurs objectifs de modération des prix. Il est donc proposé de les remplacer par des procédures de baisses de prix sur certains médicaments. Parmi les instruments dont doit se doter l'Etat figure le non-remboursement, dans la liste des médicaments sous surveillance, de ceux n'apportant pas d'amélioration du service médical rendu (*propositions n^{os} 47 à 50*).

4. Une information et une formation médicales de qualité pour une plus large culture du médicament

La France est dans une situation de surconsommation médicamenteuse. Les propositions de la mission ont donc pour objectif le meilleur usage possible du médicament au service de notre sécurité sanitaire dont les deux piliers sont **l'information et la formation médicales**.

Constatant que l'industrie ne fait pas de l'information médicale mais de la promotion de médicaments et que la charte de la visite médicale, de ce point de vue, s'est révélée inefficace, la mission suggère donc de transformer la profession de **visiteur médical** : la carte professionnelle ne serait, à l'avenir, plus délivrée, les visiteurs médicaux actuels pourraient continuer à exercer leur profession mais l'Etat réinvestirait ce secteur, via la HAS, en prenant en charge à la fois leur formation et leur gestion (*proposition n° 51*).

Parallèlement, la mission réaffirme son **opposition totale à la publicité directe** au public pour les médicaments et souhaite renforcer les contrôles, notamment en transférant de l'Afssaps à la HAS la commission de la publicité et en donnant à la HAS la mission de recueillir et d'alerter sur les cas de publicité directe aux patients (*proposition n° 54*).

Elle préconise aussi de mettre en place **davantage de moyens pour les médecins** de s'informer de manière indépendante: mise à disposition par la HAS d'un répertoire officiel et complet des médicaments, en ligne et sous une version papier gratuite (*proposition n° 55*), renforcement de l'utilisation de logiciels d'aide à la prescription certifiés (*proposition n° 61*), mise en ligne des bases de données de pharmacovigilance (*proposition n° 34*).

Sur la **formation initiale, l'enseignement doit être revu à la hausse**. La mission estime nécessaire d'améliorer en profondeur le contenu et l'environnement des enseignements au cours des études médicales, pharmaceutiques ou paramédicales afin de mieux former aux problématiques de iatrogénie médicamenteuse et de pharmacovigilance. Il convient en particulier d'augmenter le volume horaire de pharmacologie obligatoire, par classes pharmacologiques et thérapeutiques ; de mettre en place un enseignement spécifique de la pharmacovigilance, qui traite des questions de iatrogénie médicamenteuse ; d'interdire « l'accès » de l'industrie pharmaceutique aux étudiants en formation ; ou encore de rendre obligatoire dans le cursus des études médicales une familiarisation avec les alternatives au médicament (*proposition n° 56*).

S'agissant du **développement professionnel continu**, l'amélioration du développement professionnel continu passe par **une clarification nette du rôle de chacun**. Le DPC est une compétence des pouvoirs publics qui ont le devoir de la financer. Le fonds public susmentionné devra y être dédié en partie. Par ailleurs, il faut améliorer son contenu en soumettant les différentes offres de formation à une certification par la HAS (*proposition n° 58*). Mais la loi dite « anti-cadeaux » doit aussi être renforcée, en interdisant notamment les

hospitalités lors de manifestations de promotion ou lors de manifestations à caractère exclusivement professionnel et scientifique (*proposition n° 59*).

Enfin, **pour une large diffusion d'une culture du médicament**, élément qui mérite d'être davantage pris en compte par les autorités sanitaires notamment du fait de son rôle dans la prescription, la mission propose de déclarer la lutte contre les accidents médicamenteux graves, **grande cause nationale en 2012** (*proposition n° 64*), ce qui serait l'occasion de développer l'éducation thérapeutique (*proposition n° 62*) et de sensibiliser plus largement à la iatrogénie médicamenteuse (*proposition n° 65*) avec des moyens à la hauteur des enjeux (mise en place d'un plan national pluriannuel, publication annuelle d'un bilan, campagne d'information par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé).

La mission commune d'information espère que le présent rapport éclairera l'examen par le Parlement du projet de loi, annoncé pour l'automne 2011.

TRAVAUX DE LA MISSION

Réunie le mardi 28 juin 2011, sous la présidence de M. François Autain, président, la mission commune d'information a procédé à l'examen du rapport de Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur.

M. François Autain, président. - Nous arrivons au terme de cette mission dont la première audition remonte au 1^{er} février 2011. Depuis, nous en avons effectué quelque quatre-vingt-sept, outre quatre déplacements à l'étranger. Nous nous sommes aussi rendus au siège de la Haute Autorité de santé (HAS) et à celui de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) qui doit devenir l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), comme je l'ai appris par la presse.

Je déplore que le Gouvernement n'ait pas cru devoir attendre la fin de nos travaux avant d'annoncer son projet de loi : j'aurais préféré qu'une semaine supplémentaire lui permette d'intégrer certaines de nos propositions, qui se distinguent de celles formulées notamment à l'Assemblée nationale.

Avant de lui passer la parole, je remercie Mme le rapporteur pour son travail.

Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur. - Prenant la mesure de la crise de confiance ouverte par les révélations sur le Mediator, commercialisé en France pendant trente-trois ans et consommé par cinq millions de nos compatriotes sans que notre système de sécurité sanitaire ait pu éviter cette situation, le Sénat a constitué une mission commune d'information sur l'évaluation et le contrôle des médicaments, dont la réunion constitutive s'est tenue le 25 janvier 2011. Je vous présente aujourd'hui les conclusions de cinq mois de travail, ponctués par de nombreuses auditions ainsi que par plusieurs déplacements. Monsieur le président, votre connaissance approfondie du dossier nous a fourni une aide précieuse.

Il est douloureux pour notre pays de constater semblable défaillance de la chaîne du médicament, débouchant sur une crise de défiance inédite, cinq ans après le rapport « Médicament : restaurer la confiance », que j'avais eu l'honneur de rédiger avec Mme Anne-Marie Payet, sous la présidence de M. Gilbert Barbier. Tous reconnaissent aujourd'hui la lucidité du diagnostic et la pertinence des recommandations que nous avons faites en 2006, restées, hélas !, lettre morte. Nous avons déjà insisté sur les nombreuses études révélant depuis quinze ans les incohérences du système en vigueur. L'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (Opecst), en particulier, avait aussi présenté beaucoup de critiques concernant ce

dispositif. Je me suis donc inscrite dans la lignée des précédentes réflexions, tout en leur donnant plus d'ampleur.

Avant de présenter mes propositions, je souhaite formuler trois remarques liminaires. La première porte sur le contexte : nous pouvons avoir aujourd'hui l'espoir d'être mieux entendus qu'hier, puisque le ministre a annoncé jeudi qu'un projet de loi tendant à bâtir un nouveau système du médicament serait déposé avant la fin de la session parlementaire, pour être débattu cet automne. A ce propos, j'ai adressé au ministre des observations identiques à celles que M. le président François Autain vient d'énoncer, en soulignant le travail que nous avons réalisé depuis 2006.

Ma deuxième remarque porte sur le calendrier : la mission commune devant se former une opinion exacte et sans parti pris sur le cas du Mediator, nous avons travaillé en toute liberté et indépendamment des travaux réalisés à la demande du ministre.

Surtout, le Mediator a constitué le fil rouge de notre réflexion. En effet, cet exemple exceptionnellement documenté nous a permis d'analyser en détail le circuit du médicament dans tous ses aspects, allant jusqu'à la dimension européenne. La représentation nationale doit contrôler le fonctionnement des instances publiques chargées de la sécurité sanitaire, qui est une compétence régaliennne. Malgré sa relative indépendance, l'Afssaps relève aussi de notre contrôle. Je l'ai dit lorsque nous avons visité cette agence aujourd'hui en crise. Nous nous sommes attachés à cette mission, sans nous substituer à la justice, avec la simple volonté de comprendre. Le président de la commission des affaires sociales du Sénat italien nous a dit que le Parlement se saisissait chaque année d'une question sanitaire pour contrôler l'action du Gouvernement. Le cas du Mediator a révélé que nos procédures d'évaluation et de contrôle du médicament présentaient cinq graves dysfonctionnements systémiques.

Le premier concerne le classement pharmacologique et les indications thérapeutiques. A aucun moment, l'Afssaps n'a pu ou su se doter d'une expertise indépendante des laboratoires, les changements d'indications thérapeutiques révélant l'absence d'analyse autonome et les hésitations constantes des experts.

Bien que l'indication d'adjuvant antidiabétique n'ait pas été validée en 1987, elle a été maintenue en pratique, suite notamment à une réunion de la commission d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) le 16 novembre 2000, qui s'était bornée à approuver le compte rendu d'un groupe de travail dont seul un expert pouvait comprendre qu'il avait traité du Mediator. L'utilisation du benfluorex a été prohibée en France dans les préparations magistrales dès 1995, bien avant que le médicament ne soit interdit alors que l'Italie a fait l'inverse, en retirant le Mediator du marché dès 2003-2004, avant d'exclure le benfluorex des préparations magistrales. Puis c'est l'indication contre les hypertriglycéridémies qui a disparu en France en 2007. Comment s'étonner que le Mediator ait été prescrit à tort comme « coupe-

faim », alors que la commission d'AMM semblait n'avoir eu qu'une idée floue sur ses indications thérapeutiques ?

Le deuxième dysfonctionnement concerne l'appréciation de l'efficacité des nouvelles molécules mises sur le marché. Aujourd'hui, la commission d'AMM commence par analyser le rapport bénéfices-risques, avant que la commission de transparence n'apprécie le service médical rendu et son amélioration par comparaison avec d'autres médicaments ou alternatives thérapeutiques. Rien ne permet actuellement de privilégier les innovations améliorant le traitement face au simple changement de présentation. Incontestablement, l'excès de spécialités augmente les risques. D'où notre suggestion d'une formation et d'une information favorisant le bon usage du médicament.

Le troisième dysfonctionnement tient à l'absence de lien entre le remboursement d'un produit et le progrès thérapeutiques apporté. Comme la majorité des médicaments sur le marché français, le Mediator a toujours été remboursé au taux maximum, alors même que son service médical rendu était jugé insuffisant et que le rapport bénéfices-risques était défavorable. Pourquoi les procédures de déremboursement n'ont-elles pas abouti dans le cas du Mediator ? Cette question reste sans réponse, mais elle me conduira à vous présenter quelques propositions pour que le remboursement favorise le progrès thérapeutique.

J'en viens au quatrième dysfonctionnement : l'identification tardive des effets secondaires graves provoqués par un produit commercialisé pendant plusieurs décennies. Dès les années 1970, des études scientifiques ont montré que les produits dérivés des amphétamines, comme le Mediator, avaient provoqué des hypertensions artérielles pulmonaires. Par la suite, des cas de valvulopathie ont été documentés. Certes, ces graves effets secondaires sont rares, mais toute mort provoquée par un médicament est une mort de trop. Pourquoi n'avoir pas réagi dès les premiers cas d'hypertension artérielle pulmonaire et de valvulopathie rapportés pour des malades sous Mediator ? Les rares signalements ont beaucoup d'importance, puisque environ 95 % des effets indésirables sont omis. Pourquoi a-t-il fallu attendre près de dix ans pour conduire à terme l'étude Regulate, dont les grandes lignes avaient été posées dès 1999 ? Je proposerai donc d'instituer des procédures transparentes et une compétence indépendante.

Le cinquième dysfonctionnement est relatif aux processus de pharmacovigilance. Malgré l'apparition de signalement nombreux, il n'y a pas eu de coordination suffisante entre la commission d'AMM et la commission nationale de pharmacovigilance, dont certains membres s'interrogeaient dès 2007 sur le maintien de ce médicament, suspendu en 2009 et retiré l'année suivante. Avec Mme Anne-Marie Payet, j'avais dénoncé en 2006 ce cloisonnement excessif et la faiblesse des études post-AMM. Quant à la douloureuse question des victimes, l'audition contradictoire des experts du dossier a montré l'intérêt de rapprocher les approches cliniques et statistiques

pour mieux utiliser le « potentiel de l'informatique du XXIe siècle » selon l'excellente formule de notre collègue Mme Marie-Christine Blandin.

Le Mediator a donc bien révélé des dysfonctionnements intrinsèques à notre dispositif de sécurité sanitaire des médicaments, marqué par un fonctionnement opaque, en vase clos, insuffisamment pluraliste et pas assez réceptif au principe de précaution. D'où le rôle décisif des lanceurs d'alerte extérieurs. La question de l'indépendance de l'expertise sanitaire est aussi clairement posée, vu la présence directe ou indirecte des laboratoires pharmaceutiques à toutes les étapes.

J'en viens à nos propositions de réforme.

Nul ne conteste la nécessité d'agir, mais certains préconisent de resserrer les mailles du filet en maintenant les structures existantes tout en améliorant certaines procédures, alors que d'autres militent pour la mise sur pied d'un nouveau système inspiré, par exemple, du modèle américain. En pratique, tout ce que nous avons étudié lors de nos déplacements présentait des avantages et des défauts. Pour ces raisons, je vous propose une voie pragmatique et révolutionnaire à la fois, avec une soixantaine de mesures afin de mieux prendre en compte les objectifs de santé publique et surtout organiser une vigilance active impliquant toutes les parties prenantes : patients, professionnels de santé et autorités sanitaires. En d'autres termes, je propose une pharmacovigilance à l'échelle de notre société, car il faut changer moins les structures que l'état d'esprit et garantir le respect de bonnes pratiques.

La réforme proposée s'articule autour de quatre axes : un circuit administratif du médicament plus cohérent et plus efficace ; une information et une formation médicales favorisant le bon usage du médicament ; une politique de remboursement incitant à rechercher le meilleur rapport coût/efficacité ; des procédures plus transparentes.

Tout d'abord, la France a besoin d'un système administratif du médicament plus cohérent et plus efficace.

Faire table rase des agences ou redécouper arbitrairement leurs compétences porterait atteinte à leur efficacité, au moins dans l'immédiat. Après le scandale du sang contaminé, le pouvoir de décision en matière de sécurité sanitaire a été soustrait au ministre pour être confié au directeur général de l'Afssaps : c'est lui qui autorise la mise sur le marché, suspend ou retire un médicament, après avis des experts. Il revient au directeur général de s'assurer que les décisions sont prises, que les professionnels de santé sont alertés des risques liés aux médicaments, que les dossiers sont suivis par ses services. Il ne peut donc s'abriter derrière l'absence de position claire des experts pour s'abstenir de trancher. Ce qu'il faut ici, en premier lieu, ce n'est pas une réforme, mais un directeur général conscient de ses responsabilités.

Pour que les décideurs publics assument leurs responsabilités, il faut ensuite décloisonner le système d'agences, car l'expertise publique est

insuffisamment utilisée. Je pense notamment à la commission de la transparence, qui doit se prononcer sur le remboursement des médicaments par l'assurance-maladie : devant apprécier le service médical rendu, elle porte un deuxième regard sur l'AMM, mais ne peut rien dire si elle estime qu'il n'aurait pas fallu mettre le produit sur le marché. Se priver ainsi d'un double regard n'est pas souhaitable. C'est pourquoi la commission de la transparence devrait pouvoir saisir le ministre lorsqu'elle estime que le directeur général de l'Afssaps n'aurait pas dû accorder l'AMM. On ne peut plus accepter qu'un ministre ne soit jamais mis au courant d'un grave problème sanitaire !

En obtenant que chacun joue son rôle au service de la sécurité sanitaire, on réduirait la probabilité de voir un médicament passer entre les mailles du filet sanitaire, mais il ne faut pas sous-estimer la manière dont l'appréhension du médicament par nos concitoyens a été bouleversée par la succession des affaires de santé publique. Notre niveau d'exigence doit donc augmenter, lors de la mise du médicament sur le marché, puis pendant sa durée d'utilisation.

Pour être mise sur le marché, une spécialité doit présenter des bénéfices l'emportant sur les risques. L'évaluation du rapport bénéfices-risques incombe à la commission d'AMM, qui se fonde sur les données fournies par le laboratoire. Pour que l'évaluation ne soit pas biaisée, la commission doit disposer de toutes les informations objectives disponibles. Cela suppose notamment que la méthode utilisée soit définie par des instances publiques internationales, que tous les protocoles de recherche soient connus et que tous les résultats des recherches soient publiés, même lorsqu'elles n'ont pas été conduites à terme. Il faut enfin conforter les pouvoirs dévolus au comité de protection des personnes, conformément à la proposition de loi relative aux recherches sur la personne, telle qu'elle résulte de son examen par le Sénat. J'estime en outre nécessaire d'imposer une appréciation plus exigeante du rapport bénéfices-risques, aujourd'hui évalué contre un placebo, ce qui accroît les chances d'obtenir l'AMM. D'où la pléthore de médicaments disponibles dans notre pays. Je propose que toute nouvelle spécialité soit appréciée par référence aux produits ou stratégies thérapeutiques existants, ce qui devrait éviter l'entrée sur le marché de tout médicament inutile.

Ces conditions plus sévères doivent être accompagnées d'un suivi sanitaire durant toute la vie du médicament. Ainsi, les plans de gestion des risques associés à la mise sur le marché doivent être élaborés en concertation avec les associations de patients ; les études post-AMM doivent être conduites par les laboratoires de manière plus systématique et rigoureuse. Il faut au minimum fixer un délai pour leur remise et sanctionner les laboratoires défaillants. En outre, l'Afssaps doit être à même de réaliser les expertises ; elle doit pouvoir utiliser les bases de données de la caisse nationale d'assurance maladie (Cnam) pour apprécier l'éventuelle apparition d'effets secondaires passés inaperçus dans les études pré-AMM.

Il paraît également nécessaire de réformer la pharmacovigilance relevant de l'Afssaps, car la commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) reste trop soumise à la commission d'AMM. Elle doit désormais pouvoir obtenir du directeur général la suspension ou le retrait d'un médicament. Pour que cette commission puisse fonctionner, il faut améliorer les signalements de pharmacovigilance, par les professionnels de santé comme par les patients et les simplifier. Un décret est paru le 10 juin, mais des progrès pratiques restent possibles : les bases de données recensant les effets indésirables liés aux médicaments doivent être rendues publiques ; l'Afssaps doit systématiquement informer les professionnels quand un risque nouveau est découvert ; il faut mieux protéger les lanceurs d'alerte, tout en évitant les dérives possibles.

Mieux appréhender la sécurité du médicament suppose de connaître son usage réel, donc les prescriptions faites aussi en dehors du cadre de l'AMM. Sans réduire la liberté de prescription, il faut combattre le détournement d'usage illustré par le Mediator. L'Afssaps devra être proactive en se saisissant des produits dont l'utilisation ne correspond pas à l'AMM pour faire le tri entre les usages conformes aux besoins sanitaires et un éventuel mésusage.

En définitive, mieux contrôlé avant l'AMM et tout au long de sa vie, le médicament sera plus sûr et suscitera une confiance accrue des patients.

J'en viens au deuxième axe de la réforme proposée : une information et une formation médicale favorisant le bon usage du médicament, tel qu'il est prescrit et tel qu'il est pris par les patients. En ce domaine, un constat fait l'unanimité : la France est en surconsommation médicamenteuse.

Pour améliorer l'information, force est de reconnaître tout d'abord le rôle dominant joué par l'industrie pharmaceutique, à qui les autorités publiques ont laissé le champ libre. Or, l'industrie fait de la promotion, pas de l'information médicale, que cela soit bien clair. Environ un tiers des médecins reçoivent plus de sept délégués médicaux par semaine. La situation n'est guère plus satisfaisante à l'hôpital.

M. Bernard Cazeau. - *Recevoir ces personnes ne signifie pas qu'on les écoute !*

Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur. - *En 2006, le Sénat avait préconisé de renforcer la charte de la visite médicale et de l'appliquer à l'hôpital. Or, les études menées par la HAS sont sans appel : la charte n'a rien changé aux effets indésirables de la visite médicale. Je propose donc de mettre cette profession en extinction : aucune nouvelle carte professionnelle ne serait plus délivrée, les 17 500 visiteurs médicaux en fonction pourraient continuer à exercer mais l'Etat réinvestirait ce secteur via la HAS en prenant en charge leur formation. Cette même autorité leur proposerait une reconversion en son sein pour diffuser une information indépendante sur le bon usage du médicament. Les actuels délégués de l'assurance maladie seraient aussi progressivement intégrés dans ce cadre. Dans le même esprit, je*

rappelle notre opposition totale à la publicité directe au public pour les médicaments et je propose de renforcer le contrôle sur la publicité licite. S'agissant de la presse médicale, il faut améliorer la transparence.

Parallèlement, je propose de créer un répertoire officiel et complet des médicaments, dont la version en ligne serait accessible au grand public. Il faudrait aussi renforcer les logiciels d'aide à la prescription, développer les enquêtes sur les caractéristiques de la prescription et mettre en ligne des bases de données de pharmacovigilance. Pour l'information du grand public, je proposerai d'améliorer les notices. Enfin, la lutte contre les accidents médicamenteux graves devrait devenir Grande cause nationale en 2012.

Sur la formation initiale, je propose plus d'indépendance à l'égard de l'industrie pharmaceutique et de poser le principe que le développement professionnel continu est une compétence des pouvoirs publics.

J'en viens à mon troisième axe : un remboursement incitant à la recherche du meilleur rapport coût/efficacité.

Le remboursement des spécialités devrait privilégier celles présentant un réel progrès, les prix de vente favorisant une meilleure allocation des ressources collectives. A cet effet, je propose de renommer la commission de la transparence, pour en faire une commission d'évaluation du progrès thérapeutique, dont les avis seraient opposables au comité économique des produits de santé (Ceps). Celui-ci ne pourrait donc pas accorder un prix plus élevé à un nouveau médicament affichant un faible progrès thérapeutique par rapport aux spécialités existantes. Ainsi, le niveau de progrès thérapeutique serait substitué à l'amélioration du service médical rendu.

Sur le plan économique, je vous renvoie au rapport pour la description du circuit actuel, depuis la situation préoccupante de la recherche jusqu'aux mécanismes de régulation des prix. Celle-ci relèvera encore du Ceps, qui intégrerait les missions d'évaluation médico-économique aujourd'hui dévolues à la Haute Autorité de santé. La composition du comité évoluerait pour que les représentants des assurances maladie obligatoires et complémentaires occupent la moitié des sièges. Par ailleurs, la transparence de ses décisions deviendrait la règle, sous réserve du respect du secret industriel. Nous en avons longuement discuté avec le président François Autain.

La fixation des prix relève actuellement de conventions complexes et peu lisibles passées entre le Ceps et les laboratoires. Il est proposé de revoir les procédures. Il me semble par exemple raisonnable que l'Etat puisse lancer des appels d'offres pour les génériques. Par ailleurs, il faut un réexamen afin de cesser de rembourser les médicaments sous surveillance qui n'apportent aucun progrès thérapeutique.

L'objectif de ce troisième axe est simple : obtenir une santé de qualité au meilleur coût.

J'en viens au dernier axe de réforme : des procédures plus transparentes.

Vient tout d'abord la publication des comptes rendus complets, avec le détail nominatif des membres présents et de leur vote, qu'il s'agisse des commissions ou des groupes de travail. Il faut généraliser la diffusion vidéo des réunions débouchant sur des avis.

Pour lever les soupçons pesant sur les experts, il faut leur appliquer des règles claires et compréhensibles par tous, en commençant par une définition légale des liens d'intérêts et des conflits d'intérêts, deux notions aujourd'hui incertaines.

Pour que ces contraintes soient assumées, il faut refonder l'expertise publique en créant un corps d'experts internes, qui siègeront au sein des commissions des agences sanitaires, avec un statut et une rémunération permettant de les recruter au niveau de chef de service hospitalier. Mais il faudrait aussi d'autres profils dans ces commissions comme des scientifiques non médecins ou des personnalités issues des sciences humaines. Dénués de tout lien d'intérêts avec les industries pharmaceutiques plusieurs années avant leur prise de fonction - et après -, ces experts s'engageront par rapport aux avis qu'ils émettent, y compris leurs avis dissidents. Des conditions plus strictes pourraient s'appliquer aux directeurs généraux de l'Afssaps et de la HAS. L'éventuel appel à des experts externes serait envisageable en fonction des dossiers ; les laboratoires pourraient présenter leurs études au cours d'auditions publiques et formelles.

Ce formalisme des procédures et ce statut renforcé d'une expertise interne me paraissent être les meilleurs garants de l'expertise publique française.

Telles sont les pistes de réforme que je vous propose.

Pour finir, je regrette, comme en 2006, de ne pas avoir pu aborder les produits et matériels de santé, qui méritent une analyse spécifique. Ils pourraient provoquer des difficultés semblables à celles induites par les médicaments. Je suis persuadée que les principes déontologiques et les règles de fonctionnement que je viens d'énoncer pourraient s'appliquer utilement aux matériels médicaux.

Par ailleurs, une action au niveau communautaire est indispensable, car l'Europe pèse de façon croissante sur nos procédures. Elle peut être source de progrès, par exemple via le système EudraVigilance ou la reconnaissance du rôle des patients, mais elle peut aussi être source d'inquiétudes en facilitant l'afflux de produits peu fiables provenant de pays tiers moins regardants ou lorsqu'elle permet la publicité directe auprès des patients. Comme parlementaire européen, j'ai constaté que Bruxelles s'ingéniait à trouver des biais pour s'immiscer dans les compétences nationales et multiplier les directives que la France accepte sans toujours en mesurer les conséquences alors que dès qu'un texte est soumis à la

commission compétente, les Anglo-Saxons se concertent pour choisir leur rapporteur et définir leur position ; ils associent à la réflexion les parlementaires européens et les parlementaires nationaux.

Je propose d'améliorer le fonctionnement de l'Agence européenne du médicament, en commençant par les conflits d'intérêts. Je propose également d'intervenir auprès de la Commission européenne pour que les essais comparatifs soient obligatoires dans la procédure centralisée, ou encore pour associer les gouvernements, les associations de parents et de victimes, mais aussi les professionnels de santé, à l'élaboration des standards internationaux régissant l'évaluation des nouveaux médicaments et l'attribution de l'AMM.

*Le monde du médicament a changé : la production s'est internationalisée, les alertes apparaissent à l'échelle internationale, les produits se sont émancipés de la logique pasteurienne pour s'attaquer aux pathologies chroniques, les citoyens veulent être parties prenantes à leur santé. Notre système de sécurité sanitaire aurait dû s'adapter depuis longtemps. Dommage qu'il ait fallu attendre la crise du Mediator pour que le processus soit lancé. C'est pourquoi je vous proposerai d'intituler ce rapport *La réforme du système du médicament, enfin.**

M. François Autain, président. - *Je souscris à 95 % aux conclusions de Mme le rapporteur que je félicite. Je reviendrai par la suite sur quelques sujets, mais je dois dire sans plus tarder que je ne souhaite pas restreindre le nombre des experts internes aux agences de sécurité sanitaire. Ceux qui travaillent actuellement le font à titre quasiment bénévole, mais ils ont des liens d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique. Je préconise que la commission d'AMM soit composée d'experts sans liens avec l'industrie pharmaceutique, donc recrutés dans le corps qui sera créé. Quatre commissions sont concernées, il faudra au moins une cinquantaine d'experts.*

Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur. - *Je n'entendais pas limiter a priori l'effectif du nouveau corps à créer.*

M. Bernard Cazeau. - *Je trouve ce projet de rapport assez rigoureux et j'ai peur que ses propositions ne soient pas suivies d'effet....*

Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur. - *Elles vont plus loin que celles de l'Assemblée nationale.*

M. Bernard Cazeau. - *Je suis d'accord avec les quatre premiers chapitres de propositions, mais les dispositions relatives à la formation seront difficiles à mettre en œuvre, car elles concernent deux ministères, la Santé et l'Éducation nationale. A cause de cette dualité, nous ne sommes jamais parvenus à régler beaucoup de problèmes, en particulier celui du développement professionnel et de la formation médicale continue.*

M. François Autain, président. - *Et l'enseignement de la pharmacologie....*

M. Bernard Cazeau. - *Par exemple, j'ai demandé maintes fois qu'on utilise exclusivement les dénominations communes internationales (DCI) pour l'enseignement. Je ne l'ai jamais obtenu.*

M. François Autain, président. - *C'est pourtant obligatoire.*

M. Bernard Cazeau. - *Quant à votre proposition n° 9 de « créer un corps d'Etat d'experts de santé publique commun à toutes les agences de santé », elle est très intéressante mais irréalisable...*

Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur. - *C'est aussi une proposition du ministre !*

M. Bernard Cazeau. - *Dans cette même proposition n° 9, je souhaite qu'on écrive que ces experts sont « formés spécifiquement pour assumer un seul mandat » et non « un ou plusieurs mandats ».*

M. François Autain, président. - *Je proposerai un amendement à ce sujet.*

Je suis d'accord avec vous sur le fait que toutes ces propositions ne seront pas réalisées mais nous n'avons pas à prévoir uniquement celles qui sont susceptibles de l'être, d'autant que nous ne savons pas exactement celles qui seront retenues par l'exécutif. Depuis des années je fais vainement des propositions, par exemple sur le financement de l'Afssaps, les essais thérapeutiques, la formation médicale continue, et voilà que, grâce au drame du Mediator, elles deviennent celles du ministre ! Nous n'avons pas à subordonner nos propositions à leur chance d'être réalisées. Sinon, nous n'en ferions que très peu...

M. Jean-Jacques Mirassou. - *Ce rapport, qui a le mérite d'être exhaustif, a en revanche l'inconvénient de ne pas hiérarchiser ses propositions et de ne pas présenter celles qu'il considère comme prioritaires afin de mieux les crédibiliser. A cet égard, on ne peut que regretter la maladresse, pour ne pas dire le caractère méprisant, de l'annonce par le ministre de ses décisions, huit jours avant les propositions du Sénat. Ce rapport, très précis, doit aussi mener à une réflexion politique, plus générale : pourquoi y a-t-il dans notre pays une consommation exponentielle de médicaments et pourquoi ceux-ci y sont-ils si nombreux ? Nous ne pouvons nous dispenser de poser cette question.*

M. Gilbert Barbier. - *Je félicite Marie-Thérèse Hermange d'avoir réalisé un travail difficile et de présenter un rapport exhaustif. Je m'interroge, pour ma part, sur la puissance des directeurs généraux des agences. Ces personnages, que le Sénat a contribué à créer, travaillent sans contrôle. Le contrôle politique qui devrait s'exercer sur eux doit-il venir de l'exécutif ou du Parlement ? De cette affaire du Mediator, M. Jean-François Mattei dit n'en avoir jamais entendu parler entre 2002 et 2004. Pas plus que Xavier Bertrand. Nous avons donc fait une erreur en ce qui concerne les pouvoirs de ces directeurs.*

Le contrôle des agences est interne. Or, tous les conflits d'intérêts devraient être soumis à une commission totalement indépendante. Comme ce n'est pas le cas, il n'y a jamais de sanction.

M. François Autain, président. - *Jamais !*

M. Gilbert Barbier. - *Mais je suis sceptique sur la possibilité d'experts totalement indépendants. Comment un pharmacologue peut-il être totalement étranger à toute activité industrielle pharmaceutique ? La solution serait plutôt de disposer d'experts dont on contrôlerait les déclarations d'intérêts, déclarations dont les erreurs seraient sanctionnées.*

Vous semblez privilégier le Ceps. Cet organisme m'a déçu. Son fonctionnement est obscur et demande à être amélioré. L'audition de son directeur a été décevante...

M. François Autain, président. - *Sportive...*

M. Gilbert Barbier. - *Il a semblé nous prendre pour des gens qui se mêlaient de ce qui ne les regardait pas. Je remercie enfin Marie-Thérèse Hermange d'avoir ouvert le vaste champ des produits de santé et je la félicite à nouveau, ainsi que le président, pour leur travail assidu.*

Mme Janine Rozier. - *Il ne faut pas confondre information et promotion et, donc, il faut revoir la visite et la presse médicales et sensibiliser les médecins à ces problèmes dès leurs études. Par exemple, combien de temps a-t-il fallu pour que tous se rendent compte que le suffixe « orex » avait une signification précise ? Un médecin de campagne, après ses trente ou quarante visites journalières, n'a que peu de temps pour se tenir au courant. Mais on peut en revanche sensibiliser les patients en leur enjoignant - via les notices - de signaler tout effet indésirable. Quant aux experts indépendants, ils seront difficiles à trouver : l'industrie recrute dans les agences et, inversement, un expert peut ne plus présenter de conflits d'intérêts mais, s'il a travaillé avec un laboratoire auparavant pendant plusieurs années, certains liens demeurent forcément...*

Mme Virginie Klès. - *Je ne pense pas que les Français aient perdu confiance dans les médicaments. Premiers consommateurs de médicaments en Europe, ils ont au contraire une confiance immodérée dans certains et une peur déraisonnable de certains autres. Il faut les amener à avoir une défiance raisonnée vis-à-vis de tout médicament.*

M. François Autain, président. - *Très bonne formule.*

Mme Virginie Klès. - *Ce ne sont pas des produits de consommation comme les autres et tous peuvent avoir des effets indésirables. C'est pourquoi je vous remercie d'avoir retenu ma proposition d'interdire toute publicité pour les médicaments. Le seul message à apporter, c'est que tous doivent être soumis à l'avis du médecin ou, à la rigueur, du pharmacien.*

Sur les essais thérapeutiques, vous avez dit, madame le rapporteur, qu'un médicament doit être comparé à un médicament existant ou, à défaut, à une alternative thérapeutique. Or, il existe des pathologies pour lesquelles l'alternative thérapeutique - la kinésithérapie respiratoire, par exemple - est meilleure que le médicament. Il faut donc écrire « ou » et non pas « à défaut ». Il est, en outre, indispensable de simplifier les notices médicales.

Quant aux experts indépendants, il est parfaitement possible d'en recruter. J'ai été moi-même expert en toxicologie pendant dix ans : j'étais fonctionnaire et faisais de la recherche dans un laboratoire public. Mon chef d'unité a fait toute sa carrière dans cette situation et nous n'avions aucun lien avec aucun laboratoire privé que ce soit. Notre directeur d'agence nous interdisait le moindre déjeuner avec les laboratoires de pharmacie vétérinaire ou de produits phytosanitaires. Il existe donc des experts parfaitement indépendants. On peut très bien en recruter ; il suffit de le vouloir.

M. François Autain, président. - *Je suis heureux de vous l'entendre dire !*

Mme Marie-Christine Blandin. - *On semble reprocher à votre rapport d'être dense et de présenter trop de propositions. Mais, vu le foisonnement d'informations que nous ont apportées les auditions sur les mille façons qu'ont les lobbies d'agir contre l'intérêt général, je considère qu'il était nécessaire qu'en ressorte un foisonnement de propositions, afin de ne rien laisser passer. Après le rapport que nous avons fait au Sénat sur l'amiante sous la présidence de Jean-Marie Vanlerenberghe, suivi d'un travail à l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques sur l'expertise, nous avons vu les lobbies tenter de s'immiscer dans l'expertise, de discréditer les donneurs d'alerte, de minimiser le nombre des victimes et de trouver d'autres causes aux dommages. Ce rapport, avec ses nombreuses propositions, tente d'éviter ces méfaits. Quant à la hiérarchisation de ses propositions, c'est peut-être aux différents groupes politiques de s'en occuper.*

Mme Odette Terrade. - *Je vous remercie pour ce rapport dense et complet qui constituera un outil important pour l'avenir. Comment mettre en œuvre ses propositions ? Pourquoi ne pas imiter ce qui avait été fait pour les 100 propositions issues de la mission sur l'outre-mer et instituer un comité de suivi de ces 65 propositions ?*

M. Jacky Le Menn. - *Ce rapport est le fruit d'un gros travail. Maintenant, il faut hiérarchiser. Je m'interroge : qui décide qu'untel est un expert ? Trop d'entre eux sont des experts autoproclamés. Même si on veut constituer un corps d'experts de santé publique, sur quels critères va-t-on le constituer ? D'après les publications ? D'après la reconnaissance européenne ? Comment prendre ses distances par rapport aux experts des laboratoires qui sont tout de même « pointus » ?*

Qui décide en dernière instance ? Devant la population, c'est toujours le ministre. Mais qui décide au niveau ministériel ? Le cabinet ? Non, il n'en a pas le temps. Donc c'est un fonctionnaire, nommé par le ministre.

Il faudrait faire ressortir du grand tableau général que dresse ce rapport quelques points saillants sur lesquels s'appuyer pour éviter des drames comme ceux du Mediator.

M. Jean-Marie Vanlerenberghe. - *Je suis admiratif devant l'ardeur au travail et la ténacité dont ont fait preuve le rapporteur et le président pour aller au fond des choses et en sortir un rapport si complet qui servira de trame à nombre d'évolutions législatives et réglementaires relatives au médicament. Je souhaiterais cependant qu'une conclusion en reprenne les points essentiels afin que, en termes de communication, il soit plus efficace. Un tel travail mériterait d'être résumé en cinq à dix pages qui en feraient ressortir les points essentiels. Par exemple, le rôle du ministre et les procédures de contrôle, en insistant sur les différences par rapport aux propositions du Gouvernement et de l'Assemblée nationale. Sur les experts, on lit déjà dans la presse beaucoup de critiques, relatives notamment à l'impossibilité de constituer un corps d'experts indépendants ; il faut pourtant aller dans ce sens et combattre le pouvoir de ceux qui sont liés aux laboratoires. Je songe aussi aux problèmes de financement et à l'indépendance des prescripteurs. En dégagant ainsi quelques propositions phares, ce travail serait mieux connu des médias et du Gouvernement.*

Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur. - *Dans le contexte actuel où le ministre dépose un projet de loi sur le médicament, un rapport développé portant sur toute la chaîne du médicament constitue un outil complet à la disposition du législateur qui pourra amender en conséquence le texte gouvernemental. Et, comme Marie-Christine Blandin, je considère que c'est aux groupes politiques de choisir leurs propositions prioritaires. Sur la possibilité de trouver des experts indépendants, je remarque qu'il est tout à fait différent d'avoir participé à un essai clinique à l'hôpital et d'être en situation de conflit d'intérêts au moment de l'expertise.*

Monsieur Barbier, une de nos propositions prévoit que les décisions du Ceps seront soumises aux avis de la commission de la transparence qui sera renommée, sa composition sera paritaire et ses décisions seront rendues publiques. Sur les conflits d'intérêts, nous avons été plus sévères que l'Assemblée nationale. Un contrôle politique doit être exercé par le Parlement sur l'ensemble des commissions des différentes instances.

Je suis d'accord avec Mme Odette Terrade ainsi que Mme Janine Rozier sur la différence entre information et promotion et sur la nécessaire sensibilisation des patients.

Sur la DCI obligatoire, le président a répondu, et dans la proposition concernant le nombre de mandats il ne s'agit pas forcément de mandats consécutifs.

Le Mediator a ouvert le champ pour une réforme très complète du médicament ; désormais on doit redessiner l'ensemble de la chaîne - ce que n'a pas fait l'Assemblée nationale. Nous, nous avons considéré le médicament depuis l'essai thérapeutique jusqu'au remboursement. Cela suppose un cadre déontologique avec notamment une Haute autorité de déontologie, prévue par le projet de loi sur les conflits d'intérêts. Le médicament a une vie qui ne s'arrête pas après l'AMM. Demain, devant la presse, je mettrai en évidence une ou deux propositions par chapitre, afin que nous soyons mieux lus, mais j'espère que le Gouvernement et les parlementaires utiliseront l'ensemble du rapport et de ses propositions comme un document...

M. François Autain, président. - ... de référence ! Vous pouvez oser le dire !

Sur le Ceps, paradoxalement, je suis plutôt d'accord avec M. Barbier. Nous avons longtemps hésité à son sujet. Faut-il le supprimer ou non ? Quelle forme lui donner ? Nous lui avons finalement confié l'évaluation médico-économique mais cette proposition, conçue à la hâte, mérite peut-être d'être affinée.

Dans cette affaire, beaucoup ont critiqué les politiques. En fait, nous avons renoncé à entendre tous les ministres car nous étions sûrs qu'invariablement ils nous répondraient qu'ils n'étaient « pas au courant ». Ils n'étaient pas au courant parce qu'ils estimaient que ce n'était pas important !

Quant à la task force, elle existe : c'est le comité d'animation du système d'agences (Casa), le comité qui rassemble tous les directeurs des différentes agences. Le directeur général de la santé en fait partie, donc le ministre peut être informé. Nous avons voulu que certaines mesures soient automatiques sans que le ministre intervienne. Par exemple, dans le cas du Mediator, l'avis de la commission de transparence n'a pas été suivi d'effet parce que le ministre n'a pas su ou pas voulu assumer sa responsabilité, celle de ne pas inscrire ce médicament sur la liste des produits remboursables. En revanche, nous prévoyons que, désormais, l'avis de la commission de transparence sera automatiquement exécutoire sans qu'on ait besoin de remonter au ministre. Nous avons tiré les conséquences des carences des politiques.

Les mesures prises en 1994 - la création de l'Agence du médicament - et en 1998 - la création de l'Afssaps - ont nettement séparé le politique de l'expertise mais, ce faisant, elles ont abouti à jeter ces institutions dans les bras de l'industrie pharmaceutique. Aujourd'hui, nous faisons en sorte d'exclure cette industrie de ces institutions. A l'Afssaps, il y a 400 experts sans aucun lien d'intérêts mais ils n'intéressent pas l'industrie pharmaceutique qui fait la pluie et le beau temps dans cette agence où ses représentants étaient présents dans tous les groupes de travail ; ce n'est qu'en février que Mme Fabienne Bartoli, directrice générale adjointe, a pris la décision de les en exclure ! La « mère de toutes les batailles », c'est de rendre

l'Afssaps indépendante et d'interdire aux experts qui ont des liens d'intérêts de rendre des avis sur des médicaments lors de l'AMM. Si on ne fait pas cela, on aura d'autres Mediator à l'avenir.

M. Bernard Cazeau. - *De toute façon, les laboratoires feront pression...*

M. François Autain, président. - *Il faut savoir résister aux pressions...*

Je suis sensible à la critique faite à notre rapporteur de n'avoir pas hiérarchisé ses propositions. Il serait bon d'en isoler une dizaine, prioritaires, et d'inclure cette sélection dans le rapport.

EXAMEN DES AMENDEMENTS

M. François Autain, président. - *J'en viens maintenant aux amendements que je propose. Je propose de rédiger ainsi la recommandation n° 1 :*

Instituer une autorité indépendante chargée du contrôle de l'expertise de santé publique. Cette mission pourrait être confiée à la nouvelle Autorité de la déontologie de la vie publique prévue dans le projet de loi relatif à la prévention des conflits d'intérêts.

Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur. - *Le projet de loi sur les conflits d'intérêts a prévu d'instituer une Autorité de la déontologie de la vie publique. Il ne faut pas deux autorités distinctes. C'est pour lever cette ambiguïté que j'avais proposé ma rédaction.*

Mme Marie-Christine Blandin. - *Je préfère l'amendement parce qu'il n'y a pas que les conflits d'intérêts qui posent problème ; la qualité de l'expertise peut aussi être entamée par le laxisme de certains protocoles.*

M. Jean-Marie Vanlerenberghe. - *Je suggère de dire « confier le contrôle... »*

La mission commune d'information adopte la rédaction suivante : « Confier le contrôle de l'expertise de santé publique à l'Autorité de la déontologie de la vie publique. »

M. François Autain, président. - *Je suggère de rédiger ainsi la proposition n° 2 :*

Créer une cellule de veille déontologique auprès de chaque instance d'expertise sanitaire chargée du contrôle des déclarations publiques d'intérêts et de la gestion des conflits d'intérêts dans les réunions.

La mission commune d'information adopte cette rédaction.

M. François Autain, président. - *Je suggère de rédiger ainsi le deuxième alinéa de la proposition n° 4 :*

- en excluant les représentants de l'industrie de toutes les commissions et groupes de travail de l'Afssaps et de la HAS qui seraient consultés par voie écrite ou orale en tant que de besoin ;

Et de rédiger ainsi le quatrième alinéa:

- en exigeant que le directeur général de l'Afssaps et de l'ABM ainsi que le président de la HAS, de l'Inca et de l'Inserm n'aient pas de liens avec l'industrie depuis au moins cinq ans.

En effet la rédaction du deuxième alinéa n'est pas assez claire et elle est en deçà de l'interdiction prononcée par la directrice générale adjointe de l'Afssaps qui exclut désormais tous les représentants de l'industrie. Et au quatrième alinéa, je m'appuie sur l'exemple du nouveau directeur général de l'Afssaps qui n'a plus de liens avec l'industrie depuis cinq ans.

Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur. - Dans le rapport nous avons écrit « de trois à cinq ans » parce que, pour la fonction publique, la règle est de trois ans. Je propose d'écrire « depuis au moins trois à cinq ans ».

La mission commune d'information adopte cette rédaction de la proposition n° 4.

M. François Autain, président. - Je suggère de rédiger ainsi la proposition n° 6 où je propose un dispositif de sanction :

Mettre en place un registre public des avantages consentis par l'industrie du médicament aux professionnels de santé géré par la future Autorité de déontologie de la vie publique :

- en instituant une procédure de déclaration obligatoire par les entreprises du médicament et du matériel médical ;

- en étendant cette obligation déclarative aux avantages consentis aux responsables associatifs, aux responsables politiques, aux membres des cabinets ministériels, aux économistes de la santé, aux sociétés savantes et aux organisations professionnelles ainsi qu'aux conventions liant l'industrie pharmaceutique aux médecins et aux contributions financières qu'elle verse aux associations qu'ils animent ;

- et en prévoyant une sanction lorsqu'une déclaration n'aura pas été faite ou s'avèrera mensongère.

Mme Virginie Klès. - Mieux vaut écrire « incomplète » plutôt que « mensongère ».

Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur. - Dans la proposition de loi Fourcade modifiant la loi hôpital, patients, santé et territoire (HPST), à l'article 9 bis, j'ai proposé un amendement qui amorce déjà cette procédure.

La mission commune d'information adopte cette rédaction de la proposition n° 6.

M. François Autain, président - A la proposition n° 7, je remplace, au quatrième alinéa, « instaurant » par « réalisant ».

Mme Virginie Klès. - Il faut aussi, au dernier alinéa, préciser que les avis de la commission sont « motivés ».

La mission commune d'information adopte cette rédaction de la proposition n° 7.

M. François Autain, président. - Pour la proposition n° 8, au troisième alinéa, après « ministres de la santé et de la sécurité sociale », j'insère les mots : « visés à l'article L. 1451-1 du code de la santé publique ». Et après le quatrième alinéa, j'insère un nouvel alinéa ainsi rédigé :

- en prévoyant que les présidents des commissions n'effectuent que deux mandats et les autres membres seulement trois mandats.

Je reprends là une proposition d'un des derniers rapports de l'Inspection générale des affaires sociales (Igas).

Nous pensions qu'une quinzaine d'experts étaient suffisants, dont un tiers de PH-PU, un tiers de professionnels de santé non PH-PU et un tiers de professionnels non médecins, de patients, de personnalités qualifiées extérieures au monde pharmaco-thérapeutique. Le cinquième alinéa que je propose d'ajouter répond à la préoccupation de Bernard Cazeau.

La mission commune d'information adopte cette rédaction de la proposition n° 8.

M. François Autain, président. - Pour la proposition n° 9, je suggère la rédaction suivante :

Créer un corps d'Etat d'experts de santé publique indépendants de l'industrie, commun à toutes les agences de santé dont seront issus les experts internes, notamment ceux siégeant désormais dans les commissions et les experts représentant la France à l'Agence européenne du médicament (EMA) et au Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) :

- en les choisissant sur une liste d'aptitudes à la fonction d'expert de santé publique ouverte à tous les professionnels de santé n'ayant aucun lien d'intérêts avec les firmes ;

- en valorisant leurs conditions de travail en termes de rémunération et de déroulement de carrière ;

- en prévoyant que les experts de santé publique quelle que soit leur origine, ainsi que les membres de commission non médecins recevront une formation spécifique délivrée par l'université ou l'école des hautes études en santé publique (EHESP).

Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur. - Vous faites là la synthèse entre les propositions nos 9 et 11 du rapport. Limiter le choix à une liste d'aptitude peut être restrictif car cela exclut les candidatures externes. Dans la proposition n° 11, ces experts externes sont choisis « dans une liste de

médecins n'ayant aucun lien d'intérêts avec les firmes et candidats à une fonction d'expert pour le compte de l'Etat ».

M. François Autain, président. - On ne peut choisir ces experts externes sur une liste de médecins n'ayant aucun lien d'intérêts. On les accepte avec ces liens mais on veille à ce qu'ils n'aient pas de conflit d'intérêts. Donc on rédige ainsi le deuxième alinéa de la proposition n° 9 : « en les choisissant sur une liste de professionnels de santé n'ayant aucun lien d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique ».

Et la recommandation n° 11 devient :

Prévoir en tant que de besoin l'intervention d'experts externes en leur conférant éventuellement un statut de rapporteurs dans le respect de la législation sur les liens d'intérêts.

La mission commune d'information adopte les propositions nos 9 et 11 ainsi rédigées.

M. François Autain, président. - Compte tenu de l'horaire, je propose que les amendements qui restent, rédactionnels ou de précision, fassent l'objet d'une discussion globale.

Mme Virginie Klès. - J'ai quelques remarques à faire, qui ne sont pas des amendements à proprement parler. Les propositions nos 19 et 44 me semblent redondantes. Toutes deux portent sur les essais comparatifs.

Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur. - Oui, mais l'une se situe au niveau national, l'autre au niveau européen.

M. François Autain, président. - Nous pouvons imposer des essais comparatifs pour les procédures nationales, mais nous n'avons pas la même latitude pour les procédures centralisées.

Mme Virginie Klès. - Ne pourrait-on flécher les pénalités, instituées notamment à la proposition n° 23, par exemple vers la formation médicale ?

M. François Autain, président. - Les pénalités relèveront de l'Afssaps.

M. Bernard Cazeau. - J'estime un peu drastique la proposition n° 51 qui tend à interdire les visites médicales.

M. François Autain, président. - Elle est moins radicale que la suggestion de l'Igas de supprimer la visite médicale.

M. Bernard Cazeau. - Par ailleurs, il est impossible de « ne plus délivrer » un diplôme qui n'existe pas : après une formation, les intéressés reçoivent une simple aptitude à exercer, selon un dispositif comparable à celui en vigueur pour l'assurance.

Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur. - Moins restrictifs que l'Igas, nous ne voulons pas supprimer immédiatement les 17 000 visiteurs médicaux. Nous proposons simplement qu'aucune nouvelle carte

professionnelle ne soit attribuée, tout en ouvrant la possibilité de jouer un nouveau rôle au sein de la HAS.

M. François Autain, président. - Nous voulons « mettre en extinction » la profession de visiteur médical.

M. Bernard Cazeau. - Mais ils sont utiles en suscitant un échange intéressant. De plus, les visiteurs médicaux sont inquiets pour leur emploi. Je propose de fusionner les propositions nos 51 et 52.

M. François Autain, président. - Ce sont deux choses différentes. Au lieu d'avoir des visiteurs médicaux financés par les laboratoires et des délégués de l'assurance maladie financés par la sécurité sociale, nous voulons une seule visite médicale dont la formation et la gestion incomberont à la HAS.

M. Bernard Cazeau. - Cela demande une formulation plus claire.

M. François Autain, président. - L'Igas s'en est chargée ! Ceux qui font de la visite médicale continueront cette activité, mais avec d'autres conditions.

M. Bernard Cazeau. - Celui qui vient de commencer à l'âge de trente ans fera encore de la promotion de médicaments pendant trente-cinq années !

M. Jean-Marie Vanlerenberghe. - Les visiteurs médicaux sont des VRP ; on nous propose de créer un corps de délégués à l'information médicale auprès des 100 000 médecins en exercice. Il ne sera plus nécessaire d'avoir 17 000 visiteurs médicaux !

M. François Autain, président. - Ceux actuellement en fonction continueront leur activité, mais leur profession va s'éteindre.

M. Bernard Cazeau. - Pourtant, la proposition n° 51 confie leur formation et leur gestion à la HAS.

M. Jean-Marie Vanlerenberghe. - Que deviendront les délégués de l'assurance-maladie ?

M. François Autain, président. - Ils changeront de statut pour être rattachés à la HAS.

M. Bernard Cazeau. - Ces nouveaux agents de la HAS seront des fonctionnaires supplémentaires. Qui les paiera ? Par ailleurs, le dispositif proposé est très vague pour les trente-cinq ans à venir. Aujourd'hui, les visiteurs médicaux présentent aux médecins les produits des laboratoires qui les emploient. Ensuite, les praticiens font ce qu'ils veulent.

M. Jean-Marie Vanlerenberghe. - Leur métier à venir sera très différent, puisqu'ils présenteront tous les produits.

M. Bernard Cazeau. - Abonner tous les médecins à Prescrire coûterait moins cher !

M. François Autain, président. - Si les visiteurs médicaux apportent une information objective, il faut les conserver. Mais je pense qu'ils font de la promotion.

M. Bernard Cazeau. - Dans ce cas, supprimons-les immédiatement !

M. François Autain, président. - C'est ce que propose l'Igas, mais nous ne voulons pas mettre 17 000 personnes au chômage.

M. Bernard Cazeau. - Résultat : vous proposez une solution bâtarde.

M. Jean-Marie Vanlerenberghe. - Pourquoi ne pas orienter les visiteurs médicaux vers la prévention ?

M. François Autain, président. - Nous créons...

M. Bernard Cazeau. - Rien du tout !

M. François Autain, président. - ... un nouveau corps de visiteurs médicaux.

M. Bernard Cazeau. - En gardant l'ancien !

M. François Autain, président. - Rien n'empêche les visiteurs médicaux ancienne formule à rejoindre ce nouveau corps. Nous ne mettons personne sur le carreau, mais les laboratoires ne remplaceront pas les départs.

M. Bernard Cazeau. - On ne peut légiférer sur cette base ! Combien y a-t-il de délégués de l'assurance-maladie ?

M. François Autain, président. - Ils sont 800.

M. Bernard Cazeau. - On ne les voit jamais !

M. François Autain, président. - Les visiteurs médicaux sont-ils indispensables à l'information ?

M. Bernard Cazeau. - Non, mais il faut une solution cohérente. Vous en êtes loin !

M. François Autain, président. - Nous proposons de créer un corps de visiteurs médicaux dépendant de la HAS, incluant tous ceux en provenance de l'assurance-maladie et ceux qui le veulent en provenance des laboratoires. C'est parfaitement cohérent, mais pas facile à obtenir, vu la puissance de l'industrie pharmaceutique.

M. Jean-Marie Vanlerenberghe. - Je propose de transformer les visiteurs médicaux pour qu'ils délivrent une information au nom de la HAS.

M. François Autain, président. - Transformer 17 000 personnes d'un coup, ce n'est pas chose facile !

M. Bernard Cazeau. - Tout cela ne veut rien dire ! La promotion des médicaments survivra pendant des années. Pour régler le problème, il faut transformer tout le corps.

M. François Autain, président. - C'est très violent !

M. Bernard Cazeau. - Moins que l'interdiction que vous proposez !

M. François Autain, président. - Elle s'appliquerait à la seule délivrance de nouveaux diplômes.

M. Jean-Marie Vanlerenberghe. - On peut dire que les visiteurs médicaux seront transformés dans quelques années.

M. Bernard Cazeau. - On ne peut mentionner dans la même phrase l'interdiction et l'extinction !

Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur. - Nous pourrions suggérer : « Mettre un terme à la profession de visiteur médical et la transformer en confiant à la HAS la formation et la gestion des personnels concernés. »

M. Jean-Marie Vanlerenberghe. - Donnons un avenir aux visiteurs médicaux, dans un délai qui pourrait aller de cinq à dix ans.

La mission commune d'information adopte cette rédaction de la proposition n° 51.

Mme Marie-Christine Blandin. - Il est bien question dans vos suggestions d'écouter les lanceurs d'alerte, mais que devient l'alerte une fois lancée ?

Je propose de remplacer le souhait par une formule plus affirmative dans la dernière phrase de l'exposé des motifs de la proposition n° 39, dans le corps du rapport, car il est insuffisant de dire « souhaitable » que les personnes à l'origine d'un signalement soient informées des suites données à leur action.

Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur. - On pourrait écrire : « Les personnes ayant fait un signalement seront informées... ».

La mission commune d'information adopte cette rédaction dans le rapport.

Mme Marie-Christine Blandin. - Plusieurs collègues ont souhaité que des traits saillants apparaissent plus clairement, pour des raisons de communication. Ne faut-il pas mettre en vedette le rôle du ministre qui, certes, n'est pas un spécialiste, mais qui doit être celui qui tient à l'écart les intérêts privés, qui est le garant du respect des procédures, du bon fonctionnement de l'Agence, et de la transparence des décisions ? Alors il est pleinement responsable.

Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur. - Je suis d'accord.

Mme Virginie Klès. - Quelques remarques supplémentaires, étant entendu que je suis d'accord avec les autres suggestions de M. le président. Je ne puis être d'accord, à la proposition n° 29, avec des encouragements financiers aux notifications. Ce n'est pas éthique, et pourrait créer un

emballage du système. Oui à la prise en compte dans le développement professionnel continu, en revanche. Je propose de la rédiger comme suit :

Inciter fortement la notification des effets indésirables par les professionnels de santé

- en encourageant cette notification, par exemple via une prise en compte dans le développement professionnel continu.

Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur. - *Je suis d'accord avec cette remarque.*

La mission commune d'information adopte cette rédaction de la proposition n° 29.

Mme Virginie Klès. - *Je suggère au troisième alinéa de la proposition n° 31 d'ajouter « ou une structure chimique analogue », pour bien couvrir tout le champ.*

La mission commune d'information adopte cette rédaction de la proposition n° 31.

Mme Virginie Klès. - *Au troisième alinéa de la proposition n° 33 il faudrait spécifier que le laboratoire pourrait engager sa responsabilité en reprenant la rédaction suivante figurant dans le rapport :*

- et en prévoyant que, lorsqu'un risque grave est identifié au cours de l'évaluation pré AMM d'un nouveau médicament et qu'il est considéré comme compatible avec l'octroi de l'AMM au regard du bénéfice apporté par ce médicament pour le plus grand nombre, ce risque accepté doit être aussi assumé par le titulaire de l'AMM et faire l'objet de sa part dès ce moment-là d'un engagement à assurer la réparation intégrale de dommages résultant de ce risque s'il se réalisait, faute de quoi l'AMM n'est pas délivrée.

La mission commune d'information adopte cette rédaction de la proposition n° 33.

Mme Virginie Klès. - *Je ne vois pas comment, à la proposition n° 36, l'Agence pourrait modifier unilatéralement l'AMM sans études préalables.*

M. François Autain, président. - *C'est en cas de mésusage. L'Agence aurait la possibilité de se substituer au laboratoire pour faire réaliser les études.*

Mme Virginie Klès. - *Je propose la rédaction suivante pour le dernier alinéa de la proposition n° 36 :*

- en donnant à l'Afssaps la possibilité de lancer une étude financée par le laboratoire en cas de prescriptions hors AMM nombreuses et pérennes.

La mission commune d'information adopte cette rédaction de la proposition n° 36.

Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur. - *Je vous propose pour le titre de notre rapport « La réforme du système du médicament, enfin », sans point d'exclamation.*

La mission commune d'information adopte cette rédaction.

M. François Autain président. - *Nous avons eu un débat riche, dense et constructif. Nous allons passer au vote.*

Le rapport est adopté à l'unanimité.

ANNEXES

ANNEXE 1

LISTE DES PROPOSITIONS

Soixante-cinq propositions pour réformer le système du médicament.

UN CADRE DÉONTOLOGIQUE RENFORCÉ

1. Confier le contrôle de l'expertise de santé publique à l'Autorité de la déontologie de la vie publique

Cette Autorité de la déontologie de la vie publique est prévue dans le projet de loi relatif à la prévention des conflits d'intérêts.

2. Créer une cellule de veille déontologique auprès de chaque instance d'expertise sanitaire chargée du contrôle des déclarations publiques d'intérêts et de la gestion des conflits d'intérêts dans les réunions

3. Compléter le cadre déontologique

- en définissant juridiquement la notion de conflit d'intérêts ;
- en instaurant un modèle unique de formulaire de déclaration d'intérêts ;
- en publiant et en actualisant la charte de déontologie en santé publique.

4. Clarifier les responsabilités au sein des agences sanitaires

- en excluant les représentants de l'industrie pharmaceutique de toutes les commissions et groupes de travail de l'Afssaps et de la HAS, qui seraient consultés par écrit ou par oral en tant que de besoin ;
- en prévoyant des sanctions pour le non-respect des obligations de déclaration par les entreprises des aides qu'elles versent aux associations de patients ;
- en exigeant que le directeur général de l'Afssaps et de l'ABM, ainsi que le président de la HAS, de l'InCA et de l'Inserm, n'aient pas de liens depuis au moins trois à cinq ans ;
- et en nommant le directeur général de l'Afssaps après publication d'une fiche de poste et appel à candidatures.

5. Veiller à l'application de règles déontologiques par les hauts fonctionnaires et les membres de cabinet

- en limitant la présence des hauts fonctionnaires, directeurs d'autorité sanitaire ou d'administration centrale aux manifestations financées par l'industrie pharmaceutique ;
- en fixant des règles relatives à l'absence de liens d'intérêts directs ou indirects avec des organismes privés entrant dans le champ de compétence de l'administration à laquelle ils appartiennent ;
- et en confiant l'application de l'art. L. 1421-3-1 du code de la santé publique relatif aux DPI à l'Autorité de déontologie de la vie publique.

6. Mettre en place un registre public des avantages consentis par l'industrie du médicament aux professionnels de santé géré par l'Autorité de déontologie de la vie publique

- en instituant une procédure de déclaration obligatoire par les entreprises du médicament et du matériel médical ;
- en étendant cette obligation déclarative aux avantages consentis aux responsables associatifs, aux responsables politiques, aux membres des cabinets ministériels, aux économistes de la santé, aux sociétés savantes et aux organisations professionnelles ainsi qu'aux conventions liant l'industrie pharmaceutique aux médecins et aux contributions financières qu'elle verse aux associations ;
- et en prévoyant une sanction lorsqu'une déclaration n'aura pas été faite ou s'avèrera incomplète.

UN FONCTIONNEMENT INSTITUTIONNEL PLUS EFFICACE

7. Garantir la transparence de toutes les procédures concernant l'Afssaps et la HAS

- en organisant des auditions publiques et formalisées pour les laboratoires et les associations de patients ;
- en fixant comme principe que les réunions des commissions d'AMM et de la commission de la transparence sont ouvertes à la presse et filmées ;
- en réalisant un verbatim public de chaque réunion de commission avec la mention des opinions minoritaires et l'indication nominative des votes ;
- et en prévoyant la publication des avis motivés de la commission de la transparence relatifs aux médicaments qui ne sont pas ou plus commercialisés.

8. Améliorer le fonctionnement interne des commissions et des groupes de travail

- en réduisant le nombre de groupes de travail sur le médicament et en limitant le nombre des membres de chaque groupe de travail ;
- en confiant la présidence des commissions et conseils siégeant auprès des ministres de la santé et de la sécurité sociale visés à l'article L. 1451-1 du code de la santé publique à des personnalités sans liens d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique ;
- en limitant à 15 le nombre d'experts des commissions assurant l'évaluation et le contrôle du médicament ;
- en prévoyant que les présidents des commissions n'effectuent que deux mandats et les autres membres seulement trois mandats ;
- et en clarifiant le rôle de l'expertise par l'identification nominative des experts et l'élaboration de fiches de suivi de leurs avis aux différentes étapes auxquels ils ont participé.

9. Créer un corps d'Etat d'experts de santé publique indépendants de l'industrie pharmaceutique commun à toutes les agences de santé dont seront issus les experts internes, notamment ceux siégeant désormais dans les commissions et les experts représentant la France à l'Agence européenne du médicament (EMA) et au *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*

- en les choisissant sur une liste de professionnels de santé n'ayant aucun lien d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique ;

- en valorisant leurs conditions de travail en termes de rémunération et de déroulement de carrière ;

- en prévoyant que les experts de santé publique quelle que soit leur origine, ainsi que les membres de commission non médecins recevront une formation spécifique délivrée par l'université ou l'Ecole des hautes études en santé publique (EHESP).

10. Assurer l'indépendance des experts siégeant au sein des principales commissions de l'Afssaps

- en prévoyant, pour les experts siégeant dans les commissions d'AMM, de transparence et de pharmacovigilance, une absence effective de liens d'intérêts au moment de leur nomination depuis un certain nombre d'années (3 à 5 ans) et pendant le même délai (3 à 5 années) après la cessation de leurs fonctions.

11. Prévoir en tant que de besoin l'intervention d'experts externes

- en leur conférant éventuellement un statut de rapporteur, dans le respect de la législation sur les liens d'intérêts.

12. Créer un fonds destiné à financer les missions incombant à la puissance publique (agences sanitaires, formation et information médicales, développement professionnel continu)

- alimenté par une taxe unique assise sur le chiffre d'affaires, remplaçant les taxes parafiscales actuelles dues par les entreprises pharmaceutiques ;

- à laquelle seraient également assujetties les entreprises de cosmétique ;

- en en dédiant une section du fonds à des actions du bon usage du médicament et de développement professionnel continu.

UNE PROCÉDURE D'AMM RÉNOVÉE

PHASE PRÉ-AMM

13. Créer un registre public d'essais pré cliniques et cliniques

Ce registre répertorierait toutes les données disponibles avant et après l'octroi de l'AMM.

14. Mieux encadrer les essais

- en mettant en place des référentiels méthodologiques de l'Afssaps et de l'Agence européenne du médicament (EMA), pour limiter les débats avec les laboratoires sur la manière de conduire les études ;
- en prévoyant qu'il ne peut pas y avoir d'approbation initiale des essais par les comités de protection de la personne (CPP) en l'absence d'engagement écrit de publication des résultats dès l'AMM, ou dans un délai limité suivant la fin de l'essai en cas d'absence d'AMM ; la composition des CPP doit être définie conformément aux dispositions de la proposition de loi du Sénat n° 97 (2010-2011) relative aux recherches sur la personne ;
- en améliorant le fonctionnement des CPP par leur rattachement à la HAS, l'interdiction pour un promoteur de présider un comité et la distribution aléatoire entre eux des protocoles de recherche.

15. Améliorer la qualité scientifique des essais, leur interprétation et leur pertinence par rapport aux objectifs de santé publique

16. Identifier les molécules présentant un fort intérêt public afin de permettre, sous certaines conditions, leur appropriation par l'Etat

17. Accompagner toute demande d'AMM d'un plan de gestion des risques en liaison avec les associations de patients

AUTORISATION

18. Substituer à l'« autorisation de mise sur le marché » (AMM) l'« autorisation d'usage » (AU)

19. Rendre obligatoires les essais comparatifs pour les demandes d'AMM

- au plan national, en effectuant ces essais avec un médicament de référence dont une liste sera établie et tenue à jour, ou avec un traitement alternatif ;
- au niveau européen, en demandant que la France intervienne auprès de la Commission européenne pour que les essais comparatifs soient rendus obligatoires dans la procédure centralisée ;
- et en prévoyant des essais comparatifs en France (avant examen par la commission de la transparence), en cas d'AMM accordée selon la procédure centralisée européenne et en l'absence d'essais comparatifs au niveau européen.

20. Rétablir l'obligation de réévaluation quinquennale des médicaments

- en prévoyant, dans les cinq ans suivant la mise sur le marché d'un médicament, la réalisation d'une étude financée par l'Afssaps à partir des données de la Cnam pour déterminer l'ampleur des effets indésirables.

21. Modifier le statut des autorisations temporaires d'utilisation (ATU)

- en abrogeant l'article L. 162-16-5-1 du code de la sécurité sociale relatif à l'indemnité et au reversement par le laboratoire des médicaments bénéficiant d'une ATU ;
- en confiant au Ceps la fixation du prix des médicaments sous ATU, ce prix pouvant être révisé lors de l'octroi de l'AMM.

22. Prévoir que les laboratoires justifient le retrait d'un médicament du marché d'un Etat membre de l'Union européenne

En informant directement les instances compétentes de l'Etat concerné des raisons du retrait, communiqué aux agences des autres Etats membres.

SUIVI POST-AMM

23. Fixer une durée maximale pour la remise des résultats des études demandées

- en prévoyant des sanctions financières ou des mesures de suspension ou de retrait en cas de non-réalisation par les laboratoires des études post-AMM prescrites par les commissions d'AMM ou de transparence dans des délais prévus ;
- et en transférant du Ceps à l'Afssaps la compétence sur les pénalités financières, qui serait inscrite dans le code de la santé publique et non plus dans l'accord-cadre entre le Ceps et le Leem.

24. Mettre en place au sein de l'Afssaps une unité nationale de pharmacologie clinique

Pour procéder éventuellement à des essais comparatifs pré-AMM, réaliser des essais post-AMM et réévaluer les médicaments déjà commercialisés.

25. Dénommer la commission de la transparence : commission d'évaluation du progrès thérapeutique (CEPT)

26. Supprimer la notion de SMR et substituer la notion de niveau de progrès thérapeutique (NPT) à celle d'ASMR

- en fondant sur des bases juridiques solides les critères d'appréciation du critère thérapeutique dans le domaine du médicament, afin de renforcer la sécurité juridique des décisions ;
- en faisant de la cotation NPT la norme pour tout nouveau médicament autorisé.

27. Rendre opposables les avis de la commission de la transparence (commission d'évaluation du progrès thérapeutique)

- vis-à-vis du Ceps, afin de permettre une meilleure prise en compte de l'analyse de la CEPT dans la fixation du prix du médicament ;
- vis-à-vis du ministère de la santé, en fixant une règle de l'absence de remboursement des médicaments n'apportant pas de progrès thérapeutique, sauf exception ;
- et en transférant du ministère de la santé à la HAS la compétence d'inscription d'un médicament sur la liste des spécialités remboursables.

UN SUIVI DE PHARMACOVIGILANCE PROACTIF

28. Accroître les moyens humains et financiers dont disposent les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) afin de garantir leur indépendance et d'améliorer leur fonctionnement

- en appliquant aux CRPV les règles de transparence et de gestion des conflits d'intérêts ;
- et en dotant chaque établissement de santé d'un médecin référent chargé de collecter les accidents médicamenteux et de s'assurer de leur notification au centre régional de pharmacovigilance (CRPV).

29. Inciter fortement la notification des effets indésirables par les professionnels de santé

- en encourageant cette notification, par exemple *via* une prise en compte dans le développement professionnel continu.

30. Organiser la notification directe par les patients

- en mettant en place un registre public de ces déclarations, incluses sur les boîtes de médicaments, sur le modèle des *yellow cards* britanniques ou canadiennes.

31. Rendre systématique la réévaluation du rapport bénéfices-risques d'un médicament qui est retiré du marché par une autre instance européenne

- en étendant la procédure de réévaluation à tous les produits présentant le même mécanisme d'action ou une structure chimique analogue.

32. Renforcer les compétences de la Commission nationale de pharmacovigilance

- en lui confiant la responsabilité de la demande de suspension ou de retrait d'un médicament après avoir sollicité l'avis de la commission d'AMM. La CNPV transmettrait alors son avis au directeur général de l'Afssaps qui prendrait la décision.

33. Responsabiliser les laboratoires lorsqu'un risque grave est identifié avant et après AMM

- en déclenchant une réévaluation par la commission d'AMM de la balance bénéfices-risques du médicament en cas de notification d'un effet indésirable grave, non détecté au moment de l'octroi de l'AMM ;
- et en prévoyant que, lorsqu'un risque grave est identifié au cours de l'évaluation pré AMM d'un nouveau médicament et qu'il est considéré comme compatible avec l'octroi de l'AMM au regard du bénéfice apporté par ce médicament pour le plus grand nombre, ce risque accepté doit être aussi assumé par le titulaire de l'AMM et faire l'objet de sa part dès ce moment-là d'un engagement à assurer la réparation intégrale de dommages résultant de ce risque s'il se réalisait, faute de quoi l'AMM n'est pas délivrée.

34. Rendre accessibles en ligne toutes les bases de données de pharmacovigilance

- Il s'agit des bases des centres (régionaux, nationaux, internationaux) ainsi que des rapports périodiques de type *Periodic Safety Update Reports* (PSUR) et de toutes les mesures de suivi détaillé nationales ou internationales (*follow up measures*).

35. Veiller à ce que l’Afssaps alerte systématiquement tous les médecins et pharmaciens, à partir des cas signalés par la pharmacovigilance

- en prévoyant la notification immédiate par l’Afssaps aux acteurs de santé des changements de résumé des caractéristiques d’un produit (RCP) ;
- et en introduisant une mention sur l’emballage du changement de RCP.

36. Mieux connaître et améliorer la prescription

- en réactivant l’Observatoire national des prescriptions, chargé de rassembler les informations relatives aux prescriptions et d’analyser les déterminants médicaux, sociaux, culturels et promotionnels de la prescription ;
- en installant dans les LAP des « *disease analysers* » élaborés par la puissance publique et indépendants de l’industrie pharmaceutique ;
- en contrôlant, en évaluant et en encadrant la prescription hors AMM grâce à la mise en place d’un outil informatique de contrôle sur le modèle de l’enquête permanente sur la prescription médicale (EPPM) de l’*IMS Health* ;
- en donnant à l’Afssaps la possibilité de lancer une étude financée par le laboratoire en cas de prescriptions hors AMM nombreuses et pérennes.

37. Identifier les médicaments particulièrement surveillés du fait de la gravité de leurs effets secondaires

- en signalant par un logo ou un pictogramme sur le conditionnement, ainsi qu’une information sur la notice, les médicaments particulièrement surveillés du fait de la gravité de leurs effets secondaires ;
- en prévoyant sur les notices un code à barres 2D qui permette d’accéder à une fiche disponible dans une base en ligne.

38. Améliorer le recueil et l’exploitation des données de santé

- en étendant à 15 ans (et non plus 2 ans plus l’année en cours) la durée de conservation des données, et en adaptant les modalités d’archivage de la Cnam (durée et archivage en ligne) ;
- en organisant le croisement des données issues des différentes bases (régimes obligatoires d’assurance maladie, régimes complémentaires, PMSI, Sniiram, registre des décès, dossier pharmaceutique) ;
- en raccourcissant la durée des décisions nécessaire pour avoir accès aux données, qui seraient accessibles directement aux agences sanitaires, et ouvertes aux chercheurs et aux unités de recherche dans les institutions publiques et dans les associations ;
- et en augmentant les moyens de l’Institut des données de santé.

39. Mettre en place une procédure protégeant les lanceurs d’alerte

UNE DIMENSION EUROPÉENNE MIEUX PRISE EN COMPTE

40. Transposer avant la fin de cette législature la directive européenne du 15 décembre 2010

41. Allonger le délai de 210 jours imparti aux agences de santé pour instruire une demande d'AMM au niveau européen

42. Améliorer le fonctionnement de l'Agence européenne du médicament

- en prévoyant un financement exclusivement public de l'Agence ;
- en améliorant la transparence de son fonctionnement ;
- et en renforçant le contrôle des conflits d'intérêts de ses experts.

43. Associer les gouvernements, les associations de patients et de victimes, les associations de professionnels de santé à l'élaboration des standards internationaux régissant l'évaluation et l'obtention de l'AMM des nouveaux médicaments

44. Intervenir auprès de la Commission européenne pour que les essais comparatifs soient rendus obligatoires dans la procédure centralisée

45. Proposer de modifier la législation européenne sur la réparation par l'industriel du dommage causé par l'un de ses produits

Le titulaire de l'AMM d'un médicament doit être présumé responsable des dommages éventuels résultant des effets indésirables figurant sur la notice.

UNE POLITIQUE DE PRIX ET DE REMBOURSEMENT DU MÉDICAMENT ORIENTÉE VERS LES BESOINS DE SANTÉ

46. Réformer la composition et le fonctionnement du Comité économique des produits de santé (Ceps)

- en rééquilibrant la représentation des organismes d'assurance maladie ;
- en lui transférant les compétences de la Haute Autorité de santé en matière d'évaluation médico-économique du médicament ;
- en donnant au ministre de tutelle, dans les mêmes conditions que pour l'inscription sur la liste des médicaments remboursables, un pouvoir d'annulation ou de réformation des décisions du Ceps en motivant ses interventions ;
- en établissant et rendant public un « tableau de bord » des médicaments autorisés en France ;
- et en harmonisant les règles de transparence : sous réserve du secret industriel, le Ceps est soumis comme les autres commissions des agences à la législation de 2007 qui a transposé la directive 2004/27/CE. Ses réunions sont ouvertes à la presse et filmées ; les vidéos sont mises en ligne sur le site du Ceps.

47. Dérembourser ou retirer du marché les médicaments sous surveillance à ASMR V

48. Mieux encadrer la politique de fixation des prix

- relative aux médicaments prescrits à l'hôpital ;
- et au prix des génériques, qui doivent faire l'objet de procédures d'appels d'offres.

49. Reformuler la politique conventionnelle des prix du médicament

- en remplaçant les remises conventionnelles liant l'Etat et l'industrie pharmaceutique par des baisses de prix négociées ;
- et en prévoyant dans les conventions des garanties de volume minimal distribué au prix indiqué, et en imposant des pénalités pour toute rupture d'approvisionnement.

50. Supprimer la procédure de dépôt de prix

UNE INFORMATION MÉDICALE DE QUALITÉ

51. Mettre un terme à la profession de visiteur médical et la transformer en confiant à la HAS la formation et la gestion des personnels concernés

52. Confier la gestion des délégués de l'assurance maladie à la HAS

53. Elargir et mieux appliquer à l'information médicale l'article L. 4113-13 du code de la santé publique relatif aux déclarations publiques d'intérêts

- en confiant le contrôle de son application à la future Autorité de la déontologie ;
- en étendant aux journalistes et aux économistes de santé son champ d'application ;
- et en conditionnant l'agrément des organismes de formation au respect de ces dispositions.

54. Renforcer le contrôle sur la publicité relative aux médicaments

- en rappelant l'interdiction de publicité directe aux patients pour les médicaments soumis à prescription ;
- en transférant la commission en charge du contrôle de la publicité de l'Afssaps à la HAS ;
- en alignant le régime de la publicité relative aux professionnels sur celle relative au grand public, avec un contrôle *a priori* de la HAS ;
- et en donnant à la HAS la mission de recueillir et alerter sur les cas de publicité directe aux patients.

55. Créer un répertoire officiel commenté des médicaments en ligne et en version papier mis à la disposition gratuite des prescripteurs

Ce répertoire officiel commenté des médicaments en ligne commun à l' Afssaps et à la HAS rassemblera par spécialité et par molécule les données à jour de l' AMM, de la commission de la transparence (commission d' évaluation du progrès thérapeutique) et les recommandations de la HAS.

La HAS adresse à chaque prescripteur une version papier gratuite du répertoire officiel des médicaments sur le modèle belge ou anglais (*British National Formulary*).

UNE FORMATION MÉDICALE INDÉPENDANTE

56. Revoir en profondeur le contenu et l' environnement des enseignements au cours des études médicales, pharmaceutiques ou paramédicales afin de mieux former aux problématiques de iatrogénie médicamenteuse et de pharmacovigilance

- en augmentant le volume horaire de pharmacologie obligatoire, par classes pharmacologiques et thérapeutiques ;
- en mettant en place un enseignement spécifique de la pharmacovigilance, qui traite des questions de iatrogénie médicamenteuse ;
- en appliquant la règle d' utilisation exclusive des dénominations communes internationales (DCI) pour l' enseignement ;
- en mettant en place des dispositifs facilitant une culture d' indépendance par rapport aux laboratoires, notamment par l' actualisation du serment d' Hippocrate, et l' interdiction de l' accès de l' industrie pharmaceutique aux étudiants en formation ;
- en rendant obligatoire dans le cursus des études médicales une familiarisation avec les alternatives au médicament ;
- et en instituant dans les universités et les CHU une obligation de déclaration, accessible aux étudiants, des liens d' intérêts de leur personnel avec l' industrie pharmaceutique et des dispositifs médicaux.

57. Faire financer le développement professionnel continu (DPC) par la puissance publique, et non par l' industrie pharmaceutique

- en posant le principe dans la loi d' un financement exclusivement public ;
- en instituant, pour les professionnels de santé, une rémunération forfaitaire annuelle dont le versement est subordonné à la réalisation effective de cette formation ;
- et en s' assurant que les organismes de formation ou les sociétés savantes participant au DPC respectent un cahier des charges qui garantit l' indépendance à l' égard de l' industrie.

58. Améliorer la qualité du contenu du développement professionnel continu

- en soumettant les différentes offres de formation médicale continue à une certification par la HAS ;
- et en prévoyant des sanctions en cas de non-respect des dispositions relatives aux déclarations publiques d' intérêts des formateurs.

59. Renforcer la loi dite « anti-cadeaux »

- en interdisant les hospitalités proposées lors de manifestations de promotion ou lors de manifestations à caractère exclusivement professionnel et scientifique ;
- et en imposant la déclaration des avantages prévus par les conventions passées entre les membres des professions médicales et les entreprises dans le cadre d'activités de recherche et d'évaluation scientifique. La gestion de ces déclarations serait gérée par la future Autorité de la déontologie.

60. Généraliser la prescription en dénomination commune internationale (DCI) par les médecins de ville et les médecins hospitaliers

- en renforçant la prescription en DCI dans le dispositif conventionnel ;
- et en veillant à ce que l'obligation de prescrire en DCI soit respectée à l'hôpital par les médecins hospitaliers.

61. Promouvoir l'acquisition et l'utilisation des logiciels d'aide à la prescription (LAP) certifiés

UNE PLUS LARGE CULTURE DU MÉDICAMENT

62. Développer une éducation thérapeutique indépendante de l'industrie pharmaceutique

63. Garantir l'indépendance des associations de patients

- en conditionnant l'agrément des associations de patients dans le cadre de l'éducation thérapeutique à l'absence de financement ou de toute aide par l'industrie du médicament ou du matériel médical ;
- et en imposant aux associations de patients ou d'usagers de rendre publiques leurs sources de financement.

64. Déclarer la sécurité sanitaire et la lutte contre les accidents médicamenteux graves, grande cause nationale en 2012

65. Lutter contre la iatrogénie médicamenteuse

- en mettant en place un plan national pluriannuel de lutte prenant en compte l'identification des risques, leur prévention et leur prise en charge ;
- en publiant chaque année un rapport faisant le bilan de la iatrogénie médicamenteuse en France indiquant notamment le nombre de morts et d'hospitalisations qui lui sont imputables.
- et en lançant une campagne annuelle d'information sur ce sujet de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes).

ANNEXE 2

LISTE DES PERSONNES AUDITIONNÉES

Mardi 1^{er} février 2011

- Audition de **Mme Anne Castot**, chef du service de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur les médicaments à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)
- Audition de **M. Jean-François Girard**, conseiller d'Etat, président du Pôle de recherche et d'enseignement supérieur (PRES) « Sorbonne Paris Cité », ancien directeur de la santé (1986-1997)
- Audition de **M. Hubert Allemand**, médecin-conseil national de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts)
- Audition de **M. Jacques Barrot**, membre du Conseil constitutionnel, ancien ministre du travail et des affaires sociales (1995-1997)

Jeudi 3 février 2011

- Audition de **M. Pierre Schiavi**, directeur de la division scientifique « Pharmacologie et gériatrie » des laboratoires Servier

Mardi 8 février 2011

- Audition de **M. François Rousselot**, président de la commission des relations médecin-industrie du Conseil national de l'Ordre des médecins
- Audition de **Mmes Isabelle Adenot**, présidente du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens, et **Françoise Robinet**, vice-présidente de la section B de l'Ordre des pharmaciens
- Audition de **M. Jean-François Mattei**, président de la Croix Rouge française, ancien ministre de la santé (2002-2004)
- Audition de **M. Christian Babusiaux**, président de l'Institut des données de santé

Mardi 15 février 2011

- Audition de **M. Noël Renaudin**, président du Comité économique des produits de santé (1999-2011)
- Audition de **M. Didier Tabuteau**, conseiller d'Etat, ancien directeur général de l'Agence du médicament (1993-1997), ancien directeur-adjoint du cabinet du ministre de l'emploi et de la solidarité (1997-2000), ancien directeur du cabinet du ministre délégué à la santé (2001-2002)
- Audition de **M. Didier Houssin**, directeur général de la santé (2005-2011)

Jeudi 17 février 2011

- Audition de **M. Bruno Toussaint**, directeur de la revue *Prescrire*
- Audition de **M. Dominique Martin**, directeur de l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux

- Audition de **M. André Wencker**, directeur général de la Mutuelle générale des cheminots
- Audition de **M. Pierre-Louis Druais**, président du Collège de médecine générale

Mardi 1^{er} mars 2011

- Audition de **M. Jean-Louis Montastruc**, professeur de pharmacologie clinique, chef du service de pharmacologie clinique du CHU de Toulouse, responsable du centre régional de pharmacovigilance de Toulouse
- Audition de **M. Philippe Lamoureux**, directeur général du Leem (les entreprises du médicament), ancien directeur auprès du directeur général (1994-1997) et ancien secrétaire général (1997-1998) de l'Agence du médicament
- Audition de **M. Philippe Lechat**, directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)
- Audition de **MM. Jean-Luc Harousseau**, président, **François Romaneix**, directeur général, et **Gilles Bouvenot**, président de la commission de la transparence, de la Haute Autorité de santé (HAS)

Jeu di 3 mars 2011

- Audition de **M. Jacques de Tournemire**, ancien conseiller pour les industries de santé au cabinet du ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées (2002-2004)
- Audition de **M. William Dab**, ancien directeur général de la santé (2003-2005)
- Audition de **M. Martin Hirsch**, ancien directeur du cabinet du secrétaire d'Etat à la santé et ancien conseiller chargé de la santé au cabinet du ministre de l'emploi et de la solidarité (1997-1999)

Mardi 8 mars 2011

- Audition de **M. Claude Huri et**, professeur émérite, rapporteur de la loi n° 88-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, président d'un groupe de travail des Assises du médicament
- Audition de **M. Jean-Philippe Seta**, président opérationnel des Laboratoires Servier
- Audition de **M. Eric Abadie**, conseiller scientifique auprès du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)
- Audition de **MM. Frédéric Van Roekeghem**, directeur général et **Hubert Allemand**, médecin-conseil national, de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts)

Jeu di 10 mars 2011

- Table ronde avec des représentants de la presse médicale : **MM. Vincent Bouvier**, président des éditions Vidal, **Gilles Cahn**, directeur des éditions John Libbey, **Gérard Kouchner**, président de Janus, **Bruno Thomasset**, président du groupe Impact médecine, **Alain Trébucq**, président du syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé, directeur général de Global média santé et **Mme Stéphanie Van Duin**, présidente-directrice générale des éditions Elsevier Masson

- Audition de **MM. Jacques Servier**, président, **Emmanuel Canet**, directeur recherche et développement, **Mmes Lucy Vincent**, directeur général des affaires extérieures, **Corinne Moizan**, directeur des relations avec le Parlement, **M. Laurent Boussu**, responsable des risques et assurances, **Mme Patricia Maillère**, responsable des affaires réglementaires, et **M. Laurent Sorcelle**, conseiller en communication, responsable des relations avec la presse, des Laboratoires Servier

Mardi 22 mars 2011

- Audition de **M. Jean-René Brunetière**, ancien directeur général de l'Agence du médicament (1997-1999)
- Audition de **M. Lucien Abenhaïm**, professeur d'épidémiologie et de biostatistique, ancien directeur général de la santé (1999-2003)
- Audition de **M. Jean-Pierre Bader**, professeur émérite, ancien conseiller au cabinet du ministre de la santé (1974-1979), ancien président du comité national de pharmacovigilance (1979-1981), ancien vice-président de la commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments (1988-1991), ancien président de la commission de contrôle de la publicité et de la diffusion du bon usage des médicaments (1991-1997)

Jeudi 24 mars 2011

- Audition de **M. Philippe Bas**, président de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), ancien ministre de la santé et des solidarités (2007), ancien directeur du cabinet du ministre du travail et des affaires sociales (1995-1997)
- Audition de **M. Antoine de Beco**, président de la Société de formation thérapeutique du généraliste
- Audition de **M. Jean-Louis Imbs**, professeur de pharmacologie, ancien président de la commission nationale de pharmacovigilance (1992-1995)
- Audition de **Mme Geneviève Derumeaux**, présidente de la Société française de cardiologie

Mardi 29 mars 2011

- Audition de **M. Dominique Maraninchi**, directeur général, et de **Mme Fabienne Bartoli**, adjointe au directeur général, de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

Jeudi 31 mars 2011

- Audition de **M. Pierre-Louis Bras** inspecteur général des affaires sociales, ancien directeur de la sécurité sociale (2000-2002)
- Audition de **M. Louis-Charles Viossat**, inspecteur général des affaires sociales, ancien directeur du cabinet du ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées (2002-2004)
- Audition de **MM. Daniel Vittecoq**, président, et **Jean-François Bergmann**, vice-président, de la commission d'autorisation de mise sur le marché de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

Mardi 5 avril 2011

- Audition de **Mme Virginie Bagouet**, journaliste scientifique
- Audition de **MM. Daniel Bideau**, administrateur et **Grégory Caret**, directeur des études, de l'UFC-Que Choisir
- Audition de **M. Etienne Caniard**, président de la Fédération nationale de la mutualité française, président de la Fondation de l'avenir pour la recherche médicale appliquée
- Audition de **M. Philippe Duneton**, ancien directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (1999-2004)

Mercredi 6 avril 2011

- Table ronde avec des représentants d'associations de patients : **M. Dominique-Michel Courtois**, président de l'Association des victimes de l'Isoméride et du Mediator (AVIM), **M. Karim Félassi**, conseiller national et **Mme Marie Ruelleux**, de la Fnath, association des accidentés de la vie, **Mme Sophie LePallec**, présidente de l'Association des malades des syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson (Amalyste), **M. Gérard Raymond**, président de l'Association française des diabétiques (AFD)
- Audition de **M. Jean Marimbart**, ancien directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (2004-2011)

Mardi 12 avril 2011

- Audition de **Mme Carmen Kreft-Jais**, ancien chef du département pharmacovigilance de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (2008-2011)
- Audition de **M. Louis Merle**, professeur de pharmacologie, ancien président de la commission de pharmacovigilance de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (2007-2010)
- Audition de **M. Antoine Vial**, spécialiste de l'information médicale et grand public, membre de la commission « Qualité et diffusion de l'information médicale » de la Haute Autorité de santé, membre du conseil d'administration de la revue *Prescrire*, coordinateur du Collectif Europe et Médicament

Jedi 14 avril 2011

- Audition de **Mme Anne Laude**, professeur de droit à l'université Paris Descartes, codirecteur de l'Institut Droit et Santé
- Audition de **M. Denys Schutz**, directeur général de Servier-Biopharma
- Audition de **M. Bernard Bégaud**, professeur de pharmacologie à l'université de Bordeaux, directeur de l'unité de recherche « Pharmaco-épidémiologie et évaluation de l'impact des produits de santé sur les populations »

Mardi 26 avril 2011

- Audition de **Mme Catherine Rey-Quinio**, responsable de l'unité pharmacotoxicologique 2 du département de l'évaluation thérapeutique des demandes d'autorisation de mise sur le marché de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

- Audition de **M. Jean-Michel Alexandre**, professeur de pharmacologie, ancien président de la commission d'autorisation de mise sur le marché (1985-1993), ancien directeur de l'évaluation des médicaments à l'Agence du médicament et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (1993-2000), ancien président du comité des médicaments à usage humain au sein de l'Agence européenne du médicament (1995-2000)
- Audition de **M. Jean Weber**, ancien conseiller technique au cabinet du ministre de la santé et de la sécurité sociale (1975-1978), ancien directeur de la pharmacie et du médicament au ministère de la santé et de la sécurité sociale (1978-1982), secrétaire général de la commission nationale de la pharmacopée (1979-1982), chargé par le Premier ministre d'une mission sur la politique et le prix du médicament (1991)

Jeudi 28 avril 2011

- Audition de **MM. Christian Lajoux**, président, **Philippe Lamoureux**, directeur général et **Mme Catherine Lassale**, directeur des affaires scientifiques des entreprises du médicament (Leem)
- Audition de **Mme Irène Frachon**, praticien hospitalier au département de pneumologie du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Brest

Mardi 3 mai 2011

- Audition de **M. Christian Riché**, professeur de pharmacologie, responsable du centre régional de pharmacovigilance de Brest, ancien président de la commission nationale de pharmacovigilance (1998-2001)
- Audition de **M. Eric Giacometti**, journaliste, chef de service au quotidien *Le Parisien*
- Audition de **M. Pierre Chirac**, membre du collectif Europe et Médicament, vice-président de l'association Mieux Prescrire, membre de la rédaction de la revue *Prescrire*
- Audition de **M. Bernard Kouchner**, ancien ministre de la santé et de l'action humanitaire (1992-1993), ancien secrétaire d'État auprès du ministre de l'emploi et de la solidarité, chargé de la santé (1997-1999), ancien ministre délégué à la santé auprès du ministre de l'emploi et de la solidarité (2001-2002)

Jeudi 5 mai 2011

- Audition de **Mme Corinne Lepage**, députée européenne, ancien ministre de l'environnement (1995-1997)
- Audition de **M. Philippe Even**, professeur émérite à l'Université Paris-Descartes, président de l'Institut Necker, auteur d'un rapport avec M. Bernard Debré sur la refonte du système français de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments
- Audition de **Mme Catherine Hill**, épidémiologiste à l'Institut de cancérologie Gustave Roussy, **MM. Philippe Ricordeau** et **Alain Weill** du département des études sur les pathologies et les patients à la direction de la stratégie, des études et des statistiques de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts)

Mardi 17 mai 2011

- Audition de **M. Dominique Dupagne**, médecin généraliste

- Audition de **M. Lionel Benaïche**, secrétaire général du Service central de prévention de la corruption (SCPC)
- Audition de **M. Jean Acar**, cardiologue, ancien chef de service de cardiologie à l'hôpital Tenon, fondateur du groupe valvulaire de la Société française de cardiologie, **M. Mahmoud Zureik**, directeur de recherche et **Mme Agnès Fournier**, épidémiologiste, à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)
- Audition de **M. Edouard Couty**, président du conseil d'administration de l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (Oniam), rapporteur des Assises du médicament.

Jeudi 19 mai 2011

- Audition de **M. Philippe Foucras**, médecin généraliste, président et **Mme Anne Chailleu**, membre, du Formindep (Pour une formation et une information médicales indépendantes)
- Audition de **M. Pierre Bordry**, président et **Mme Axelle Hovine**, secrétaire générale, de la Commission paritaire des publications et agences de presse (CPPAP)
- Audition de **M. Paul Benkimoun**, journaliste en charge des questions de santé et de médecine au quotidien *Le Monde*

Mardi 24 mai 2011

- Table ronde sur la pharmacovigilance en France : **M. Jacques Caron**, responsable du centre de pharmacovigilance de Lille, **Mme Françoise Haramburu**, responsable du centre de pharmacovigilance de Bordeaux, **M. Jean-Pierre Kantelip**, responsable du centre de pharmacovigilance de Besançon, **Mme Marie-Christine Pérault**, responsable du centre de pharmacovigilance de Poitiers, présidente de l'Association française des centres de pharmacovigilance
- Audition de **M. André Cicoella**, président du Réseau Environnement Santé
- Audition de **Mmes Patricia Brunko**, chef d'unité et **Irène Sacristan-Sanchez**, chef d'unité adjoint « produits pharmaceutiques » au sein de la direction générale de la santé et des consommateurs de la Commission européenne
- Audition de **MM. Pierre Aucouturier**, **Alain Trautmann** et **Mme Angélica Keller**, membres de l'association Sauvons la recherche

Jeudi 26 mai 2011

- Audition de **MM. Pierre Joly**, président et **Patrice Queneau**, membre, de l'Académie de médecine
- Audition de **MM. Gérard Simonneau**, professeur des universités, chef de service de pneumologie et réanimation respiratoire, coordinateur du Centre de référence national pour l'hypertension artérielle pulmonaire sévère et **Marc Humbert**, professeur des universités, praticien hospitalier dans le service de pneumologie et réanimation respiratoire, à l'hôpital Antoine Bécclère
- Audition de **M. Michel Pot**, ancien secrétaire général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (2004-2011)
- Audition de **Mme Anne Prigent**, directeur des rédactions d'*Impact Médecine* et de *Prescriptions Santé*

Mercredi 1^{er} juin 2011

- Audition de **M. Jean-Hugues Trouvin**, conseiller scientifique auprès du directeur général pour les produits biologiques, ancien directeur de l'évaluation (2001-2007), à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)
- Audition de **M. Alain-Michel Ceretti**, conseiller santé auprès du médiateur de la République, auteur d'un rapport sur le bilan et les propositions de réformes de la loi du 4 mars 2001 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé
- Audition de **MM. Didier Delmotte et Jérémie Sécher**, membres titulaire et suppléant de la Commission de déontologie (formation spécialisée compétente pour la fonction publique hospitalière)
- Audition de **M. Jacques Poirier**, lanceur d'alerte, ancien responsable de Sanofi-Aventis chargé des approvisionnements biologiques du Lovenox

Lundi 6 juin 2011

- Audition de **M. Pierre Boissier**, chef de l'Inspection générale des affaires sociales, **Mme Anne-Carole Bensadon**, **MM. Etienne Marie et Aquilino Morelle**, membres de l'Inspection générale des affaires sociales (Igas)

Mardi 7 juin 2011

- Audition de **M. André Syrota**, président-directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).
- Audition de **M. Georges Chiche**, cardiologue à Marseille
- Audition de **M. Xavier Bertrand**, ministre du travail, de l'emploi et de la santé

*

Déplacement à Londres – Lundi 21 et mardi 22 février 2011

- Entretien avec le professeur **Kent Woods**, directeur général et le docteur **June Raine**, chef de la division « Vigilance and Risk Management in Medicine », de la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)
- Entretien avec le docteur **John Parkinson**, responsable de la base de données General Practice Research (GPRD)
- Entretien avec **MM. Andreas Pot**, directeur par intérim et chef de l'unité administration, **Noël Wathion**, chef de l'unité protection de la santé des patients, **Patrick Le Courtois**, chef de l'unité développement et évaluation des médicaments à usage humain, **Peter Arlett**, chef du secteur pharmacovigilance et gestion des risques et **Mlle Sabine Haubenreisser**, service de presse, de l'Agence européenne des médicaments (EMA)
- Entretien avec **Sir Michael Rawlins**, président et le docteur **Françoise Cluzeau**, conseillère internationale, du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

Déplacement à Washington – du 14 au 17 mars 2011

- Entretien avec le docteur **Murray Lumpkin**, deputy commissioner for international programs de la Food and Drug Administration (*FDA*)
- Entretien avec le docteur **Jean Slutsky**, directeur du Center for Outcomes and Evidences et son équipe
- Entretien avec les responsables de la Foundation for national Institute of Health (FNITH) et de l'Institute of Medicine
- Entretien avec le docteur **Tom Scanecchia**, directeur du programme « Observational Medical Outcomes *Partnership* » (OMOP)
- Entretien avec **Mme Angela Choy** et **M. Nick Podsiadly**, *staffers* du sénateur Grassley (Comité des finances), et **Mme Jessica Frederick**, **MM. Seth Bloom** et **Jack Mitchell**, *staffers* du sénateur Kohl (Comité des appropriations)
- Entretien avec le docteur **Gretchen Dieck** et le docteur **Stéphanie Reisinger** de l'United Biosource
- Entretien avec le docteur **Sheila Weiss-Smith**, directrice du Center for drug safety de l'University of Maryland (*School of Medecine and Pharmacy*)
- Entretien avec le docteur **Russel Teagarden**, vice-president for clinical and therapeutics de Medco et **M. Nabil Mouline**, Sr. Director International Markets Medco health services, inc.

Déplacement à Rome – Lundi 18 avril 2011

- Entretien avec **M. Primo Mastrantoni**, secrétaire général et **Mme Maria Luisa Agneni**, consultante, de l'Associazione per i Diritti degli Utenti e Consumatori (ADUC)
- Entretien avec **M. Tomassini**, président et **Mme Lionel Cosentino**, membre de la commission hygiène et santé du Sénat
- Entretien avec **M. Guido Rasi**, directeur général de l'Agence italienne du médicament (AIFA), **MM. Giuseppe Pimpinella** et **Renato Bertini Malgarini**, experts en charge du suivi européen de pharmacovigilance du benfluorex
- Entretien avec **Mmes Francesca Moccia**, coordinateur national du Tribunal du droit des malades, et **Daniela Quaggia**, responsable Europe de l'Association Cittadinanza
- Entretien avec **Mme Marcella Marletta**, directeur général du médicament au ministère de la santé

Déplacement à Madrid – Mardi 10 mai 2011

- Entretien avec **Mme Belén Crespo**, directrice de l'Agence espagnole des médicaments et des produits de santé (AEMPS), **M. Alfonso Jiménez Palacios**, directeur général de la pharmacie et des produits sanitaires, **M. César Hernández**, sous-directeur général des médicaments à usage humain, **Mme Dolores Montero**, responsable de la pharmacovigilance et **Mme Laura Franqueza**, responsable du service international
- Entretien avec **M. Emili Esteve**, directeur technique de Farmaindustria

ANNEXE 3

PRINCIPAUX SIGLES UTILISÉS

AMM : autorisation de mise sur le marché
AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ATC : Anatomical Therapeutic Chemical Classification
CEPS : Comité économique des produits de santé
CHU : centre hospitalier universitaire
CNAMTS : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CHMP : Comity for Human Medicinal Product
CNPV : Commission nationale de pharmacovigilance
CPMP : Comity for Proprietary Medicinal Product
CSP : Comité des spécialités pharmaceutiques
CRPV : centre régional de pharmacovigilance
CTPV : Comité technique de pharmacovigilance
DEMEB : direction de l'évaluation du médicament et des produits biologiques
DEUG : diabète, endocrinologie, urologie, gynécologie
DEV : direction de l'évaluation du médicament
DCI : dénomination commune internationale
DGS : direction générale de la santé
DPHM : direction de la pharmacie et du médicament
EMA : European Medicinal Evaluation Agency
FDA : Food and Drug Administration
HAS : Haute autorité de santé
HTAP : hypertension artérielle pulmonaire
OMS : organisation mondiale de la santé
PhVWP : Pharmacovigilance Working Party
PGR : plan de gestion des risques
PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information
PSUR : Periodic Safety Update Report
RCP : résumé des caractéristiques du produit
SMR : service médical rendu