



Inspection générale  
des affaires sociales  
RM2011-103P

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

RAPPORT

Établi par

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

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales



## Synthèse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La mission préconise trois réformes importantes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2/ L'interdiction

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

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

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

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

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

## **CONCLUSION**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# Sommaire

<b>SYNTHESE .....</b>	<b>3</b>
INTRODUCTION .....	25
1. UNE PHARMACOVIGILANCE EN DECALAGE AVEC LES OBJECTIFS AFFICHES : UN CHANGEMENT DE METHODE ET DE CULTURE QUI S'IMPOSE.....	26
1.1. <i>Les objectifs de la pharmacovigilance ont évolué dans le temps.</i> .....	26
1.1.1. Ce que prévoient les textes .....	26
1.1.2. Des objectifs que s'est approprié l'AFSSAPS .....	27
1.2. <i>Une pharmacovigilance française qui n'a adapté ni ses méthodes, ni ses outils au fil du temps</i> .....	29
1.2.1. Un système de notification complexe et peu incitatif pour les professionnels de santé .....	29
1.2.2. De trop faibles ressources consacrées à la base de données nationale qui présente des limites .....	31
1.2.3. L'absence de dispositif systématisé de détection de signaux .....	32
1.2.4. Des méthodes qui entraînent une sous estimation des risques .....	33
1.2.5. Une trop faible place laissée aux méta-analyses.....	34
1.2.6. Un retard dans la surveillance populationnelle des effets indésirables liés aux médicaments .....	35
1.2.7. L'AFSSAPS hiérarchise ses travaux en donnant la priorité aux travaux européens ..	35
1.2.8. Une culture du juridisme qui s'est longtemps imposée devant la culture du risque..	39
1.2.9. Un changement culturel amorcé : dans les derniers mois, des suspensions de médicaments dont le bénéficiaire/risque était mis en cause depuis des années .....	40
1.2.10. Mettre fin à l'incohérence qui voit des médicaments proposés au déremboursement par la commission de transparence pour des raisons de sécurité sanitaire rester sur le marché .....	42
1.2.11. Une information difficilement disponible pour les prescripteurs et les usagers..	42
1.2.12. Une gestion qui favorise les laboratoires et accroît les risques pour le malade ..	43
1.2.13. Une place des expertises mal définie avec peu de place laissée aux lanceurs d'alerte extérieurs .....	43
1.3. <i>Les réformes à mettre en place</i> .....	44
1.3.1. Favoriser la notification des cas et centraliser cette notification .....	44
1.3.2. Modifier la logique d'évaluation des cas.....	46
1.3.3. Renforcer les analyses documentaires au sein de l'AFSSAPS.....	47
1.3.4. Consolider la base nationale de données de pharmacovigilance de l'AFSSAPS .....	47
1.3.5. Mettre en œuvre sans tarder des méthodes automatisées de détection des signaux ..	48
1.3.6. Développer la pharmaco-épidémiologie.....	49
1.3.7. Changer les rapports entre l'AFSSAPS et les laboratoires pharmaceutiques.....	56
2. UNE ORGANISATION TROP CLOISONNEE ET INADAPTEE AU SEIN DE L'AFSSAPS ET AU NIVEAU REGIONAL .....	56
2.1. <i>Une organisation interne à l'AFSSAPS génératrice de risque</i> .....	56
2.1.1. Un département de pharmacovigilance situé dans la même direction que le département qui délivre les autorisations de mise sur le marché.....	56
2.1.2. Un affaiblissement du poids de la CNPV au profit de la commission d'AMM .....	57
2.2. <i>Une structuration de l'expertise à revoir au sein de l'AFSSAPS</i> .....	58
2.2.1. Un renforcement indispensable de l'expertise interne.....	58

2.2.2. Des commissions à restructurer, avec un nombre de membres compatible avec les débats et des rôles bien définis .....	59
2.2.3. Une fonction d'alerte et d'analyse à développer auprès de la direction .....	59
2.3. <i>Un renforcement et une réorganisation indispensables du réseau décentralisé de pharmacovigilance</i> .....	60
2.3.1. Des CRPV aux missions diversifiées .....	60
2.3.2. Un financement mixte peu adapté .....	60
2.3.3. Des structures hétérogènes .....	62
2.3.4. Une évaluation essentiellement quantitative et inadaptée .....	63
2.3.5. Un positionnement qui ne facilite pas la reconnaissance des CRPV .....	65
2.3.6. Un réseau trop dispersé, à mieux positionner, et dont les missions doivent être affirmées et recentrées .....	66
2.3.7. Un pilotage du réseau que l'AFSSAPS doit assurer efficacement .....	68
2.3.8. Un rapprochement avec les Observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (OMEDIT) à envisager pour renforcer la compétence régionale dans le domaine du médicament .....	68
2.4. <i>La nécessité de maintenir une organisation où pharmacovigilance et évaluation du médicament coexistent au sein de la même institution</i> .....	69
2.4.1. Donner à l'AFSSAPS tous les outils nécessaires à l'accomplissement de ses missions .....	69
2.4.2. Développer un département de pharmaco-épidémiologie à l'AFSSAPS .....	69
3. DOTER LA FRANCE D'UNE POLITIQUE DU MEDICAMENT TOURNEE VERS LA SANTE PUBLIQUE ..	70
3.1. <i>Des médicaments présentant une valeur ajoutée thérapeutique</i> .....	74
3.1.1. De l'encombrement thérapeutique en général et de l'AMM en particulier .....	74
3.1.2. La nécessaire introduction d'un critère de valeur ajoutée thérapeutique.....	77
3.1.3. Une agence véritablement indépendante, c'est-à-dire dotée d'une force d'expertise interne. ....	80
3.2. <i>Des médicaments bien évalués sur le plan médico-économique et disposant d'un prix juste et fixe de façon transparente</i> .....	82
3.2.1. Il n'existe ni en droit, ni en fait d'évaluation médico-économique du médicament en France. Celle-ci doit émerger au plus vite. ....	84
3.2.2. Les institutions.....	88
3.3. <i>Des médicaments en nombre suffisant, bien connus, bien prescrits et bien utilisés</i> .....	89
3.3.1. Des médicaments en nombre suffisant. ....	89
3.3.2. Des médicaments bien connus.....	91
3.3.3. Des médicaments bien prescrits et bien utilisés .....	95
<b>LISTES DES RECOMMANDATIONS DE LA MISSION.....</b>	<b>99</b>
<b>LISTE DES PERSONNES RENCONTREES .....</b>	<b>101</b>
<b>ANNEXE 1.1 : SURVEILLANCE DU RISQUE ET EVALUATION DEPUIS LE DOSSIER D'AMM ET PENDANT TOUTE LA VIE DU MEDICAMENT.....</b>	<b>105</b>
<b>ANNEXE 1.2 : DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE SUSCEPTIBLE D'ETRE DU A UN MEDICAMENT OU PRODUIT (CERFA N°10011*02) .....</b>	<b>113</b>
<b>ANNEXE 1.3 : FICHE DE POSTE INTERNE EN PHARMACIE.....</b>	<b>117</b>
<b>ANNEXE 1.4 : ARRETE DU 28 AVRIL 2005 RELATIF AUX BONNES PRATIQUES DE PHARMACOVIGILANCE.....</b>	<b>121</b>
<b>ANNEXE 1.5 : NOTE DU PROFESSEUR BERNARD BEGAUD DU 15 MAI 2011.....</b>	<b>155</b>

---

<b>ANNEXE 1.6 : LISTE REDIGEE EN 1998 PAR LE DEPARTEMENT DE PHARMACOVIGILANCE.....</b>	<b>159</b>
<b>ANNEXE 1.7 : CALENDRIER POUR LES PROCEDURES CENTRALISEES, LES PROCEDURES DE RECONNAISSANCE MUTUELLE ET LES PROCEDURES DECENTRALISEES .....</b>	<b>163</b>
<b>ANNEXE 1.8 : YELLOWCARD REPORT.....</b>	<b>169</b>
<b>ANNEXE 2 : PRESENTATION DU DEPARTEMENT DE PHARMACOVIGILANCE.....</b>	<b>171</b>
<b>ANNEXE 3.1 : UN RECENSEMENT DES ACTEURS PUBLICS DE LA POLITIQUE DE MEDICAMENT .....</b>	<b>173</b>
<b>ANNEXE 3.2 : RESOLUTION DU PARLEMENT EUROPEEN DU 10 MAI 2011.....</b>	<b>179</b>
<b>ANNEXE 3.3 : - EXEMPLES DE COURRIERS ADRESSES PAR DES RESPONSABLES DE L'INDUSTRIE AU SUJET DE LA COMMISSION DE TRANSPARENCE - DEPECHE APM DE MAI 2011 SUR LA COMMISSION DE TRANSPARENCE.....</b>	<b>189</b>
<b>ANNEXE 3.4 : RECAPITULATION DES PRECONISATIONS DU RAPPORT IGAS DE SEPTEMBRE 2007 RELATIF A L'INFORMATION DES MEDECINS GENERALISTES SUR LE MEDICAMENT .....</b>	<b>203</b>





## INTRODUCTION

- [1] La France connaît depuis quelques mois une crise sanitaire provoquée par la gravité des faits révélés par l'affaire du MEDIATOR® (benfluorex) : selon les études disponibles, entre 500 et 2000 décès seraient attribuables à l'usage de ce médicament. Gravité et ampleur aussi des anomalies et des fautes commises durant 35 ans : si cette affaire est, par certains aspects, singulière, elle n'en révèle pas moins, en effet, des travers et des errements de portée générale.
- [2] Lors de son rapport remis le 15 janvier 2011, l'IGAS a ainsi mis en lumière et situé :
- la véritable nature pharmacologique du benfluorex : un anorexigène. Les travaux de la mission et l'analyse finalement conduite par l'AFSSAPS, telle qu'elle est consignée dans une note qui retrace désormais la position officielle de cette institution (annexe n° 1-37 du premier rapport) ont établi ce premier fait, central ;
  - « la responsabilité première et directe » de la firme qui, dès l'origine, a déployé une stratégie de positionnement du MEDIATOR® en décalage avec la réalité pharmacologique de ce médicament, utilisant tous les moyens à sa disposition pour faire prévaloir sa position. La responsabilité de la firme fait l'objet d'instances judiciaires en cours ;
  - la responsabilité de l'Agence chargée du médicament, incompréhensiblement tolérante à l'égard du MEDIATOR® et gravement défailante dans les méthodes et l'organisation de son système de pharmacovigilance ;
  - la responsabilité des pouvoirs publics, trop lents à dérembourser ce médicament et globalement trop faibles dans leur pilotage de la « chaîne du médicament ».
- [3] Le 17 février 2011, le ministre du travail, de l'emploi et de la santé et la secrétaire d'Etat à la santé ont confirmé à l'IGAS leur commande, prévue dès leur première lettre de mission du 26 novembre 2010, d'un second rapport devant proposer les mesures susceptibles de doter la France d'un dispositif de pharmacovigilance efficace et, plus largement, d'une politique du médicament renouvelée.
- [4] Pour mener à bien ce second travail, la mission s'est appuyée notamment sur :
- un retour d'expérience précis de sa première enquête ;
  - une mise en perspective de l'histoire des politiques et des institutions du médicament ;
  - une comparaison internationale de ces politiques et institutions ;
  - une analyse du système de pharmacovigilance français.
- [5] Au-delà des anomalies particulières qu'elle a relevées, la mission tient à souligner que de graves défaillances globales des politiques et autorités publiques du médicament au général, du système français de pharmacovigilance au particulier révélées par l'affaire du MEDIATOR® –et même si ce cas est paroxystique– existent et qu'elles résultent à la fois d'un affaiblissement du rôle de l'Etat depuis la fin des années 90, et d'un retard pris par rapport aux pays comparables.
- [6] Elle propose en conséquence une réforme d'envergure de la pharmacovigilance, une reconstruction de notre politique du médicament et un positionnement nouveau de notre pays dans le concert européen, réformes tout entières ordonnées autour d'un objectif de protection et de promotion de la santé publique.

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

### 1.1. *Les objectifs de la pharmacovigilance ont évolué dans le temps.*

#### 1.1.1. Ce que prévoient les textes

##### 1.1.1.1. Objectifs actuels de la pharmacovigilance

- [7] Le programme de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale a été instauré en 1968 pour faire suite au désastre de la thalidomide. En 1972, l'OMS définissait la pharmacovigilance comme « toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probables entre médicaments et effets secondaires dans une population ».
- [8] Le terme pharmacovigilance apparaît pour la première fois au niveau européen dans la directive 2000/38/CEE. Puis, c'est en 2001, dans la directive 2001/83/CE que l'on retrouve à l'article 102 l'objet de la pharmacovigilance :
- [9] Article 102 (dans sa version en vigueur) :
- [10] *« Afin d'assurer l'adoption de décisions réglementaires appropriées et harmonisées concernant les médicaments autorisés dans la Communauté, au vu des informations recueillies sur les effets indésirables des médicaments dans les conditions normales d'utilisation, les Etats membres mettent en œuvre un système de pharmacovigilance. Ce système est chargé de recueillir des informations utiles pour la surveillance des médicaments, notamment quant à leurs effets indésirables sur l'homme, et d'évaluer scientifiquement ces informations.*
- [11] *Les États membres veillent à ce que les informations appropriées recueillies à l'aide de ce système soient transmises aux autres Etats membres et à l'Agence. Ces informations sont enregistrées dans la banque de données visée à l'article 57, paragraphe 1, deuxième alinéa, point l), du règlement (CE) no 726/2004 et doivent pouvoir être consultées en permanence par tous les États membres et par le public sans délai.*
- [12] *Ce système tient compte également de toute information disponible sur les cas de mésusage et d'abus de médicaments pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices. »*
- [13] En 2004, l'OMS situait clairement la pharmacovigilance dans le champ de la santé et de la sécurité publique en listant les principaux objectifs de la pharmacovigilance :
- améliorer la prise en charge et la sécurité des patients pour tout ce qui touche à l'utilisation des médicaments et aux interventions médicales et paramédicales ;
  - améliorer la santé et la sécurité publiques pour tout ce qui touche à l'utilisation des médicaments ;
  - contribuer à l'évaluation des bienfaits, de la nocivité, de l'efficacité et des risques présentés par les médicaments et d'encourager une utilisation sûre, rationnelle et plus efficace de ceux-ci (y compris sur un plan économique) ;
  - promouvoir une meilleure connaissance de la pharmacovigilance et une éducation et une formation clinique dans ce domaine et améliorer l'efficacité de la communication pertinente avec les professionnels de la santé et le grand public.

- [14] La pharmacovigilance est mise en œuvre par les firmes sur leurs propres produits et par les agences gouvernementales sur tous les produits. Les professionnels de santé ont pour rôle de rapporter les effets suspectés aux agences et aux firmes.
- [15] Cette première évolution laisse entrevoir le renforcement d'une pharmacovigilance, tournée davantage vers la sécurité du patient que vers la connaissance intrinsèque du médicament.
- [16] Le code de la santé publique précise actuellement : « *La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain (R 5121-150)* ».
- [17] D'un point de vue réglementaire (article R 5121-151), la pharmacovigilance comporte :
- le signalement des effets indésirables et le recueil des informations les concernant ;
  - l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ; ces informations sont analysées en prenant en compte les données disponibles concernant la vente, la délivrance et les pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments et produits ;
  - la réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5121-150.
- [18] L'objectif de prévention est clairement affiché.
- [19] Il est également précisé dans le code de la santé publique que l'exercice de la pharmacovigilance peut nécessiter la recherche et l'analyse des données contenues dans le dossier préclinique d'expérimentation animale ou dans le dossier des essais cliniques d'un médicament ou produit, ainsi que des informations relatives à sa fabrication et à sa conservation ; il tient compte également de toute information disponible sur les cas d'abus de médicaments ou produits pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices, sans préjudice des compétences du système national d'évaluation de la pharmacodépendance.
- [20] Il ne s'agit pas de surveiller dans le seul but d'acquérir des connaissances scientifiques mais de permettre au décideur d'agir dans une logique de sécurité sanitaire, de prévenir les risques liés, dans certaines circonstances, à la prise de médicament.

#### 1.1.1.2. La directive européenne du 15 décembre 2010

- [21] L'évolution vers une pharmacovigilance plus large apparaît dans la récente directive européenne qui précise l'objectif du système de pharmacovigilance mis en œuvre par les Etats membres :
- recueillir des informations utiles pour la surveillance des médicaments, y compris des informations en ce qui concerne les effets indésirables présumés, en cas d'utilisation d'un médicament conformément aux termes de son autorisation de mise sur le marché, ainsi que lors de toute autre utilisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus de médicaments et d'erreurs de médication, et les effets indésirables présumés survenant après une exposition sur le lieu de travail.
- [22] On s'intéresse ici à l'ensemble des effets indésirables même si le médicament n'a pas été utilisé conformément à l'AMM. Même si cette définition correspond déjà aux pratiques de certains pays, son explicitation permet de situer la pharmacovigilance davantage sur le terrain du patient que du produit lui-même.

#### 1.1.2. Des objectifs que s'est approprié l'AFSSAPS

- [23] Le site de l'AFSSAPS donne une définition de la pharmacovigilance qui fait clairement référence à la prévention :

- [24] « *La pharmacovigilance est la surveillance et la prévention du risque d'effet indésirable, que ce risque soit potentiel ou avéré, des médicaments lorsqu'ils sont consommés largement dans le cadre de leur commercialisation.*
- [25] *Elle comprend :*
- *le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance,*
  - *l'enregistrement et l'évaluation de ces informations,*
  - *la mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques,*
  - *l'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies,*
  - *la prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public,*
  - *la communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament,*
  - *la participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse».*
- [26] Ces évolutions laissent une place importante à la démarche de prévention.
- [27] Elles sont cohérentes avec les objectifs de pharmacovigilance présentés par l'AFSSAPS à la mission.
- [28] L'annexe 1.1 présente les modalités de surveillance du risque et d'évaluation à l'AFSSAPS depuis le dossier d'autorisation de mise sur le marché et pendant toute la vie du médicament.
- [29] Les origines des alertes, des signaux en pharmacovigilance comportent :
- le contrôle quotidien de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) alimentée par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ;
  - les données issues des « tours de table » lors des comités techniques de pharmacovigilance (CTPV) et des réunions du « pharmacovigilance working party » européen (PhVWP) ;
  - les éléments provenant des lanceurs d'alerte : notamment CRPV, professionnels de santé, patients, laboratoires ;
  - les rapports périodiques de pharmacovigilances élaborés par les laboratoires (periodic safety update report ou PSUR) et les autres documents de suivi ;
  - les données provenant d'autres unités de l'AFSSAPS (Autorisation temporaire d'utilisation ou ATU, essais cliniques, défaut qualité, inspections...) ainsi que d'autres agences ;
  - les publications ;
  - les données issues du guichet des erreurs médicamenteuses ;
  - les éléments provenant des échanges avec les autres Etats membres et la Food and Drug Administration (FDA).
- [30] Cette gestion des alertes peut aboutir à différents types de mesure, selon les cas : demande de réévaluation du bénéfice/risque, demande de retrait du médicament, demande de modification du résumé de caractéristique des produits (RCP)...

- [31] L'activité de pharmacovigilance est clairement perçue comme constituant un enjeu tout au long de la vie du médicament.
- [32] Des plans de gestion du risque (PGR) sont également mis en œuvre depuis fin 2005 conformément à la mise en œuvre de la directive de 2004. Le PGR est défini comme une stratégie de surveillance et de minimisation des risques, proactive, adaptée à chaque problématique de risque, tout au long de la vie d'un médicament, en pré et post AMM.
- [33] La cellule PGR évalue les plans de gestion des risques, assure la mise en place et le suivi des plans de gestion des risques nationaux. Outre la déclinaison de PGR européens, l'AFSSAPS a été amenée à en compléter certains pour répondre à des problématiques spécifiques, comme par exemple des risques liés aux conditions d'utilisation du produit (médicament délivré sans ordonnance), risque d'utilisation dans un cadre différent de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou encore classe de produit sous surveillance (vaccins anti HPV).

## **1.2. Une pharmacovigilance française qui n'a adapté ni ses méthodes, ni ses outils au fil du temps**

- [34] Quand il y a 30 - 40 ans, la France a créé les principaux concepts de la pharmacovigilance, elle a joué un rôle de leader, les revues anglo-saxonnes traduisant par exemple les articles français, le terme français de « pharmacovigilance » étant repris tel quel par les autres pays. Selon l'European medicines agency (EMA), l'AFSSAPS a été un des piliers de la construction du système européen, de même que la Suède, le Royaume Uni, les Pays Bas et l'Allemagne.
- [35] La réalité de la situation en France est donc paradoxale : une pharmacovigilance ayant conservé une audience à l'étranger mais qui n'a pas évolué, manquant ainsi des virages primordiaux que sauront prendre d'autres pays. L'absence de prise en compte des enjeux de la pharmacovigilance tels que décrits ci-dessous en est une illustration.
- [36] Lors d'un congrès en Sicile en 2007, les participants ont publié un manifeste, le manifeste d'Erice<sup>1</sup> qui précisait notamment les enjeux de la pharmacovigilance, parmi ceux-ci, citons :
- la participation active des patients et du public au débat sur le bénéfice/risque des médicaments et sur les décisions relatives à leur propre traitement ;
  - le développement de nouvelles méthodes de collecte, d'analyse et de communication d'informations sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments ;
  - la poursuite de l'apprentissage d'autres disciplines sur la manière dont les méthodes de pharmacovigilance pourraient être améliorées.

### **1.2.1. Un système de notification complexe et peu incitatif pour les professionnels de santé**

#### 1.2.1.1. Un contenu trop détaillé

- [37] La notification des effets indésirables par les professionnels de santé se fait en utilisant le formulaire CERFA figurant en annexe 1.2.
- [38] Ce formulaire comporte des informations relatives au patient : les 3 premières lettres du nom du patient, la première lettre de son prénom, le sexe, le département de résidence, date de naissance poids, taille et informations spécifiques s'il s'agit d'un nouveau né.
- [39] Il porte le cachet du médecin déclarant ou du médecin désigné par le patient.
- [40] Une rubrique est consacrée aux antécédents et facteurs favorisant.

---

<sup>1</sup> The Erice Manifesto For global reform of the safety of medicines in patient care Drug safety 2007 : 3à (3) 187-190

- [41] Un tableau à remplir précise pour chaque produit : le nom du produit, la voie, la posologie, les dates de début et de fin de traitement ainsi que l'indication.
- [42] Des informations relatives à la poursuite du traitement sont également demandées.
- [43] Le département de survenue ainsi que la date de survenue de l'évènement et sa durée doivent également être renseignés. Le déclarant coche les éléments permettant d'apprécier la gravité des cas hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ; incapacité ou invalidité permanent ; mise en jeu du pronostic vital, mise en jeu du pronostic vital, décès.
- [44] Une case à cocher permet de préciser la nature de l'évolution de l'effet indésirable.
- [45] Après cette page de données, un cadre libre permet de décrire l'évènement indésirable.
- [46] En pratique, plus le remplissage du formulaire prend du temps, plus il semble complexe, moins les professionnels de santé vont notifier les cas.

#### 1.2.1.2. La voie postale comme seule modalité de déclaration

- [47] En France, le temps passé pour notifier doit donc être augmenté du temps de mis sous-enveloppe, d'affranchissement et d'envoi du courrier de notification, ce qui constitue un frein certain à la déclaration.

#### 1.2.1.3. Une utilité faiblement perçue par les notificateurs potentiels

- [48] L'utilité des notifications est faiblement perçue par les médecins, qui du fait des retours d'information et des suites données aux notifications, y trouvent peu d'intérêt pour améliorer leurs pratiques cliniques. La Société française de médecine générale (SFMG) dans une étude réalisée en 2005 sur l'information à délivrer aux patients (EICLAT Etude sur l'information claire, loyale et appropriée sur les thérapeutiques), souligne que « *les informations produites par l'industrie pharmaceutique et validées par les autorités légales demeurent insuffisantes, tant dans leur nature, leur précision que leur exhaustivité* ».
- [49] L'étude EICLAT montrait notamment que sur les 8 382 ordonnances examinées, seules 11% ne contenaient qu'une seule ligne de prescription et 34% d'entre elles contenaient 5 lignes de prescription ou plus. Ces ordonnances faisaient intervenir 2913 spécialités. En moyenne, les ordonnances comportaient 4 lignes de prescription auxquels étaient rattachés en moyenne 165,9 effets indésirables potentiels différents, fréquents et/ou graves. L'explicitation de ces 165 effets indésirables au patient dans un souci de transparence ne paraît pas réaliste. Les auteurs concluaient notamment à la nécessité d'une coopération plus importante avec les médecins libéraux eux-mêmes sur ce sujet. Ils notaient l'absence d'uniformité du vocabulaire utilisé pour décrire les effets indésirables et les difficultés d'accès à l'information qui en résultaient.
- [50] Le fait que des effets indésirables rencontrés par un prescripteur soient déjà mentionnés dans le RCP peut conduire le prescripteur à ne pas notifier le cas. Si les notifications permettaient de compléter les informations disponibles en précisant la fréquence des effets et leur gravité, ils pourraient comprendre l'intérêt de la notification même dans ce cas.
- [51] La masse d'effets indésirables décrits souvent dans les RCP, sans aucune hiérarchisation ni en termes de fréquence, ni en termes de gravité, rendent les interprétations difficiles par les prescripteurs.

### 1.2.2. De trop faibles ressources consacrées à la base de données nationale qui présente des limites

- [52] La base nationale de pharmacovigilance a été créée en 1985 au sein des Hospices civils de Lyon. Transférée sur le serveur de l'Agence du médicament en 1993, la base actuelle a été mise en production en juin 2007. Cette base contient actuellement plus de 400 000 observations. Elle est alimentée notamment par les 31 CRPV qui saisissent tous les ans plus de 25 000 nouvelles observations d'effets graves ou non graves.
- [53] Jusqu'au premier janvier 2011, une personne administrait seule la base nationale de données de pharmacovigilance. Depuis, une autre personne a été recrutée pour travailler dans ce domaine.
- [54] Les administrateurs effectuent quotidiennement des requêtes sur mesures pour différents interlocuteurs :
- le département de pharmacovigilance ;
  - les 31 CRPV ;
  - la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB);
  - la direction de l'inspection et des alertes ;
  - la direction de la qualification des produits de santé (DEPPCB) ;
  - la direction générale ;
  - la direction générale de la santé...
- [55] L'ensemble des observations d'effets indésirables graves saisis dans la Base Nationale sont transmis dans les plus brefs délais (réglementairement, au maximum 15 jours) aux laboratoires exploitant les médicaments suspects ou en interaction mentionnés dans ces observations.
- [56] Un contrôle de qualité, avec lecture de 100% des cas graves, est réalisé avant transmission à l'extérieur du système CRPV/AFSSAPS. Ce contrôle est réalisé par des internes en pharmacie dont la responsabilité pharmaceutique directe était assurée par la chef du département de pharmacovigilance et l'encadrement était réalisé par le responsable de la base nationale de pharmacovigilance et les 3 responsables d'unités de pharmacovigilance travaillant sur les différents produits.
- [57] La fiche de poste d'interne mise à jour en 2010 figure en annexe 1.3. Il est précisé s'agissant du contrôle qualité de la BNPV que par interne cette activité requiert 1heure par jour sous la responsabilité d'un sénior et se décompose comme suit :
- contrôle de qualité d'observations saisies par les CRPV dans la base nationale ;
  - contrôle de l'envoi des observations concernant les effets indésirables graves aux industriels ;
  - gestion du thésaurus « médicaments » de la BNPV.
- [58] La qualité de la base nationale de données et son accessibilité par les utilisateurs apparaissent essentielles. Outre les requêtes spécifiques formulées auprès des administrateurs, les évaluateurs internes du département de pharmacovigilance de l'AFSSAPS sont amenés à interroger quotidiennement la base nationale dans le cadre de suivis nationaux ou de réponses à apporter aux questions des professionnels de santé ou des patients.
- [59] Les CRPV sont également à même en théorie d'interroger la base pour la détection de signaux, dans le cadre d'enquêtes de pharmacovigilance, pour répondre aux questions des professionnels de santé patients.

- [60] L'AFSSAPS précise les limites actuelles de la base nationale de pharmacovigilance. Il s'agit notamment des points suivants :
- Un manque d'harmonisation des pratiques de codage,
- [61] Le codage de ces informations est hétérogène. A la question posée par la mission sur l'existence d'un guide de codage pour homogénéité les pratiques, l'AFSSAPS explique que les CRPV ne sont pas sous leur tutelle et qu'il est délicat d'imposer un tel outil.
- Des problèmes de connexion et de lenteur du système.
- [62] Ces difficultés sont signalées également par les CRPV et sont liées, d'après l'AFSSAPS au changement de système survenu en 2007. Un nouveau progiciel a été mis en place en 2007 à la place d'un système développé en 1995 et ne répondant plus aux standards de codage et de transmission électronique.
- [63] La nouveauté et la richesse en fonctionnalités du nouveau système en ont fait un outil plus complexe à exploiter immédiatement que le précédent. L'AFSSAPS souligne que les problèmes de connexion et de lenteur de l'application sont imputables d'une part à l'infrastructure AFSSAPS, d'autre part à l'infrastructure des centres hospitaliers et sont actuellement en cours de résolution.
- L'absence d'un référentiel universel des médicaments,
- [64] A la différence des effets indésirables, des causes de décès, des antécédents médicaux, des indications ou encore des examens complémentaires, pour lesquels le dictionnaire MedDRA est utilisé, il n'existe pas en effet de référentiel universel des médicaments utilisable pour la transmission électronique d'observations de pharmacovigilance entre les différents acteurs (Agences nationales, EMA, OMS, laboratoires pharmaceutiques, etc.).
- [65] Chaque acteur gère sa propre base de données de médicaments (à l'AFSSAPS, le dictionnaire de médicaments de la Base Nationale). Les médicaments sont intégrés dans les messages électroniques sous forme purement textuelle.
- [66] Le standard IDMP (initiative ICH/ISO/CEN/HL7), qui sera publié dans les mois à venir, doit permettre de remédier à cette anomalie, en attribuant au niveau mondial un code spécifique à chaque spécialité. La mise en production de ce standard au cours des prochaines années devrait permettre de simplifier grandement le traitement des médicaments au niveau de la transmission électronique d'observations de pharmacovigilance
- Par ailleurs, la France n'envoie plus de données de pharmacovigilance au centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments d'UPSSALA (UMC) depuis juin 2007. Cette interruption est liée à la mise en production du nouveau progiciel de l'AFSSAPS. La transmission devrait être rétablie au cours du 3ème trimestre 2011.

### **1.2.3. L'absence de dispositif systématisé de détection de signaux**

- [67] La base de données fait l'objet d'une détection de signal « humaine ». L'AFSSAPS n'utilise toujours pas de dispositif systématisé de détection de signaux. L'AFSSAPS a travaillé sur la détection automatisée du signal depuis 2003, en collaboration avec des unités INSERM de Bordeaux et Villejuif et le CRPV de l'HEGP pour la mise au point des méthodes. Une étude de faisabilité a été menée en 2009 et la mise en place du système est prévue courant 2011. Les autres pays ont, pour la plupart développé des systèmes de ce type (cf. infra)



## 1.2.4. Des méthodes qui entraînent une sous estimation des risques

### 1.2.4.1. Des modalités de recensement qui aboutissent à une minoration des cas

- [68] Le recensement des cas provient pour partie des notifications des professionnels.
- [69] Alors que la sous-notification est reconnue, le nombre de cas recensés ne fait l'objet d'aucun redressement pour tenir compte de cette sous-notification.
- [70] Le nombre de cas recensés à partir de recherche dans des bases de données ne contenant que des patients résidant dans une zone géographique donnée ne fait pas non plus l'objet de redressement pour tenir compte du nombre de cas qui auraient pu être trouvés si la recherche avait été étendue à d'autres zones géographiques. C'est ce qu'avaient montré les travaux sur le MEDIATOR<sup>®</sup> pour lesquels aucun redressement n'avait été effectué alors que les données utilisées étaient principalement celles des patients pris en charge au centre hospitalier universitaire de Brest.
- [71] Nous reviendrons ultérieurement sur les cas recensés issus de l'exploitation de bases de données et plus généralement sur les études pharmaco-épidémiologiques.

### 1.2.4.2. Une évaluation des cas laissant une large part à l'imputabilité clinique avec en corollaire une sous estimation du risque

- [72] L'étape d'évaluation des cas prend appui sur une étude d'imputabilité. La méthode d'imputabilité est décrite dans les bonnes pratiques de pharmacovigilance et figure en annexe 1.4.
- [73] A.Fagot-Largeaut, philosophe et psychiatre, membre du collège de France a développé notamment des recherches sur les liens et preuves de causalité<sup>2</sup>.
- [74] Elle estime que les méthodes d'imputation ont permis de substituer à l'arbitraire individuel une règle, voire une logique, ayant comme objectif la mesure d'une probabilité de causalité. Elle explique que cette probabilité peut répondre à trois questions d'ordres différents :
- *Est-ce que la relation causale est forte ? Ce qui correspond à une probabilité subjective de justesse de raisonnement ;*
  - *Est-ce que le diagnostic de l'effet indésirable est correct ? Ce qui correspond à la probabilité inductive pour que cette hypothèse soit la meilleure de toutes les étiologies ;*
  - *Est-ce que la probabilité pour le patient de présenter cette manifestation est beaucoup plus forte après avoir pris le médicament que s'il ne l'avait pas pris ? Ce qui correspond à la probabilité objective ou risque relatif.*
- [75] L'imputabilité causale oscille entre les cas individuels dont il faut reconstituer l'histoire étiologique, et le recours aux données générales pour mesurer un risque.
- [76] A Fagot-Largeaut note que l'objectif visé a une « dignité scientifique » : mesurer une probabilité de causalité mais que quelques doutes planent sur l'objectivité de cette mesure.
- [77] Dans le cas du MEDIATOR<sup>®</sup>, malgré la gravité de l'effet indésirable et le très faible niveau d'efficacité du médicament, même a posteriori, plusieurs acteurs ont insisté sur l'impossibilité de retirer un médicament sur un cas. Nous avons déjà rappelé lors du premier rapport que le Pr B Bégaud avait souligné qu'un cas pouvait suffire sous certaines conditions.
- [78] De fait, le raisonnement va parfois plus loin, certains hésitant non seulement à retirer un produit sur un cas mais même à imputer sur un cas. Anne Fagot-Largeaut l'explique ainsi : « A la question « peut-on imputer sur un cas unique ? » on hésite à répondre oui, « un cas unique, si celui-ci est totalement convaincant... » mais d'un autre côté, si l'induction ne commence pas avec le premier cas, quand commence-t-elle ? »

<sup>2</sup> Anne Fagot-Largeaut, Médecine et philosophie, PUF, janvier 2010

- [79] Si, historiquement, l'imputabilité a été établie pour minorer la subjectivité dans l'évaluation des cas, l'utilisation de l'imputabilité clinique semble aboutir aujourd'hui à une possibilité de **non-prise en compte de cas notifiés** qui sont pourtant présent dans la base de données au moment de l'évaluation des cas et du risque.
- [80] Dans l'exemple du MEDIATOR<sup>®</sup>, s'agissant des hypertensions artérielles pulmonaires, sur 28 cas notifiés, l'application de la méthode d'imputabilité conduit à éliminer des cas pour n'en conserver de 4 et c'est sur ces 4 cas que sera effectué le calcul de risque.
- [81] Le Professeur Bernard Bégau, à la demande de la mission, a précisé quelle utilisation de l'imputabilité lui paraît pertinente. Son analyse figure en annexe 1.5 et rejoint pour partie celle de la mission. Il rappelle que l'imputabilité se définit comme l'évaluation de la plausibilité de responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un événement indésirable chez un patient donné. Il souligne que la justification des méthodes d'imputabilité a reposé sur la constatation de la grande variabilité de jugement qui pouvait exister entre des experts évaluant la probabilité de responsabilité d'un médicament dans une série de cas d'effets indésirables.
- [82] Le caractère pédagogique de l'usage systématique de la méthode apparaît moins prioritaire aujourd'hui au Pr B. Bégau. Il note qu'il est « *a priori contre nature de retirer, voire même de considérer au second plan, des observations paraissant douteuses, par exemple du fait d'une relation chronologique sortant de l'attendu, quand la fonction première de l'alerte est de rester ouverte à toute possibilité, y compris surprenante en première analyse* ».
- [83] Ainsi que le rappelle le Pr B Bégau, la plupart des grands systèmes nationaux de pharmacovigilance (en particulier, américains et anglais) n'ont pas maintenu l'usage systématique d'une méthode d'imputabilité. A la lecture des travaux sur le MEDIATOR<sup>®</sup>, il considère en outre que l'usage de l'imputabilité a peu à peu été dévoyé :
- [84] « (...) *au fil du temps, par méconnaissance des règles de base des probabilités et, sans doute, sous pression de la pharmacovigilance industrielle, les observations douteuses ont été peu à peu considérées comme des cas peu démonstratifs, voire dans lesquels la responsabilité du médicament ne pouvait pas décemment être retenue. Ceci a pu justifier de les retirer des séries d'observations présentées au Comité Technique ou à la Commission Nationale de Pharmacovigilance ou, en tout cas, des calculs de « risque », amputant ainsi le numérateur observé d'une bonne part de son effectif (rappelons que la cotation douteuse est de loin la plus fréquemment observée en routine avec la méthode française)* »
- [85] Le Pr B. Bégau souligne néanmoins l'intérêt de conserver des informations sur l'imputabilité et de les intégrer dans la base nationale de pharmacovigilance pour permettre des recherches ciblées. La mission ne partage pas ce point de vue.

### 1.2.5. Une trop faible place laissée aux méta-analyses

- [86] Les travaux effectués par la revue Prescrire ont montré tout leur intérêt. La méthode utilisée repose presque essentiellement sur les méta-analyses de la littérature.
- [87] Les échanges avec des membres du département de pharmacovigilance ont confirmé combien la littérature disponible était sous-utilisée avec notamment des conséquences fortes sur les analyses de plausibilité pharmacologiques. Les revues de sommaires qui sont transmis au département de pharmacovigilance peuvent difficilement être exploitées à leur niveau. Le service de documentation effectue une veille qui permet d'appréhender l'actualité de pharmacovigilance. Toutefois, ce service de documentation ne réalise pas de recherche bibliographique approfondie sur des thématiques connexes avec les sujets traités par le département de pharmacovigilance, à l'instar de ce qui a pu être réalisé par la mission sur le MEDIATOR<sup>®</sup>.

### **1.2.6. Un retard dans la surveillance populationnelle des effets indésirables liés aux médicaments**

- [88] En 2005, un groupement d'intérêt scientifique réunissant la DGS, l'INSERM, l'AFSSAPS et la CNAMTS avait été constitué pour travailler sur l'épidémiologie des médicaments. Ce groupe ment s'est réuni plusieurs fois mais la question de l'accessibilité aux bases de données a toujours posé problème. La DGS estime qu'il n'a pas fonctionné.
- [89] L'AFSSAPS pour l'heure a plutôt développé un raisonnement sur le risque individuel. Elle s'est plutôt comportée comme une agence des produits de santé qui va, à tous les temps, juger si un médicament mérite ou pas de demeurer sur le marché. C'est probablement cette logique qui aboutit à l'inversion de la charge de la preuve avec un doute qui profite souvent au médicament. Elle n'a pas actuellement une forte culture d'analyse populationnelle du risque et pas de savoir-faire dans la surveillance de la santé des populations. Un raisonnement différent, davantage tourné vers le risque pour le malade conduit à s'interroger non pas sur le médicament de façon intrinsèque mais sur l'impact du médicament sur la population. Sous cette hypothèse, l'évaluation du risque impose de traiter de l'incertitude et d'essayer de le minimiser, d'appliquer le même principe de surveillance que ce qui est fait pour les autres risques.
- [90] C'est ensuite la démarche organisée du management de la connaissance qui permet de prendre une décision sur le risque.

### **1.2.7. L'AFSSAPS hiérarchise ses travaux en donnant la priorité aux travaux européens**

- [91] Le département de pharmacovigilance doit faire face à une charge de travail qui lui pose problème depuis déjà 1998. Cette année là, une priorisation des tâches par le département de pharmacovigilance avait été élaborée et soumise à la validation du directeur de l'Agence. Cette liste figure en annexe 1.6.
- [92] Un audit a été réalisé en novembre 2006 sur l'organisation et le fonctionnement du département de surveillance des risques et du bon usage du médicament. Cet audit avait été décidé par le directeur général. Les PSURs nationaux étaient évalués quand l'activité liée aux dossiers européens en laissait le temps. Le rapporteur soulignait que l'évaluation des rapports en renouvellement quinquennaux ou les PSURs nationaux constituaient une variable d'ajustement de l'activité globale du département de pharmacovigilance. En juillet 2007, une note adressée au directeur général, en réponse aux résultats de la mission d'audit expliquait pourquoi la priorisation se portait sur les procédures européennes.
- [93] « Les procédures européennes imposent aux agences nationales de stricts délais réglementaires d'évaluation. Celles-ci sont donc traitées de façon prioritaire et participent pour beaucoup à la constitution de l'emploi du temps des évaluateurs. Dans ces conditions, l'évaluation des activités en relation avec des procédures nationales dont les calendriers ne sont gérés qu'à l'intérieur de l'unité « tend à être vue comme venant après » au risque d'effectuer une évaluation superficielle, voire absente de certains dossiers ... L'adoption de calendriers accélérés par l'EMA, de plus en plus fréquente, est également un fort élément perturbateur. »
- [94] Les solutions envisagées alors par le département de pharmacovigilance portaient sur une augmentation des ressources, un ajustement de la charge de travail avec notamment la suppression de certaines tâches en particulier d'évaluation des dossiers de demande d'AMM, et proposait une hiérarchisation par ordre de priorité des tâches maintenues.

- [95] Entre 2007 et 2010, il y a eu 4 créations de postes en pharmacovigilance dont un poste d'évaluateur dédié à l'activité européenne. L'objectif de ce poste spécialisé était de permettre à la France de prendre davantage de dossiers d'AMM à évaluer en tant que rapporteur ou co-rapporteur. Les évaluateurs du département de pharmacovigilance soulignent que le poste supplémentaire dédié au renforcement du nombre de dossiers européens d'AMM à évaluer par la France comme rapporteur ou co-rapporteur a conduit à une augmentation de la charge de travail des évaluateurs des unités de pharmacovigilance, l'évaluation des PSURs pour une spécialité donnée revenant à l'évaluateur de la gamme concernée.
- [96] La situation concernant les PSURs nationaux a empiré depuis 2007.

Tableau 1 : Proportion de PSURs nationaux évalués

Année	PSURs NATIONAUX				
	Évalués		Non évalués		Total
	N	%	N	%	
2008	389	24,3%	1210	75,7%	1603
2009	477	23,3%	1566	76,7%	2043
2010	301	17,5%	1417	82,5%	1718

Source : AFSSAPS

- [97] **S'agissant de l'évaluation des PSURs nationaux, la situation a empiré entre 2008 et 2010, avec en 2010 82,5% de PSURs nationaux non évalués. Pour les médicaments à AMM nationale correspondant, cela signifie une perte de toute une partie des signaux, alors qu'ils ne sont pas non plus traités au niveau européen.**
- [98] Dans le cadre des travaux de la mission, le département de pharmacovigilance a actualisé la note transmise en 2007 à la direction générale de l'AFSSAPS.
- [99] Entre 2007 et 2011, le constat est celui d'une augmentation du nombre de dossier européen à évaluer comme le montre le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Evolution entre 1998, 2005 et 2010 de l'activité européenne au travers de certains marqueurs

ACTIVITE EUROPEENNE	1998	2005	2010
Transmission effets graves/procédures centralisées			Non applicable*
France vers EMA	1600	3994	
EMA vers France	5000	15781	
Saisine communautaire	13	11	15
Dossiers d'AMM	38	65	88
Mesures de suivi/Obligations spécifiques/PGR	5	155	260
Nb de Rapports d'évaluation de PSUR	135	264	257
Nb de rapport d'évaluation de modifications du RCP (Variation type II)	48	213	275
Nb de rapport d'évaluation de renouvellements d'AMM	16	103	127
Nb d'autres rapports d'évaluation (mesures de suivi, PGR, obligations spécifiques)	NA	NA	260
Nombre de rapports d'évaluation des descriptions détaillées des systèmes de pharmacovigilance			159
Alertes rapides		19	10
Infobox		70	59

Source : AFSSAPS

[100] Le département de pharmacovigilance constate également un accroissement des dossiers à évaluer au niveau national comme le montre le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Evolution entre 1998, 2005 et 2010 de l'activité nationale au travers de certains marqueurs

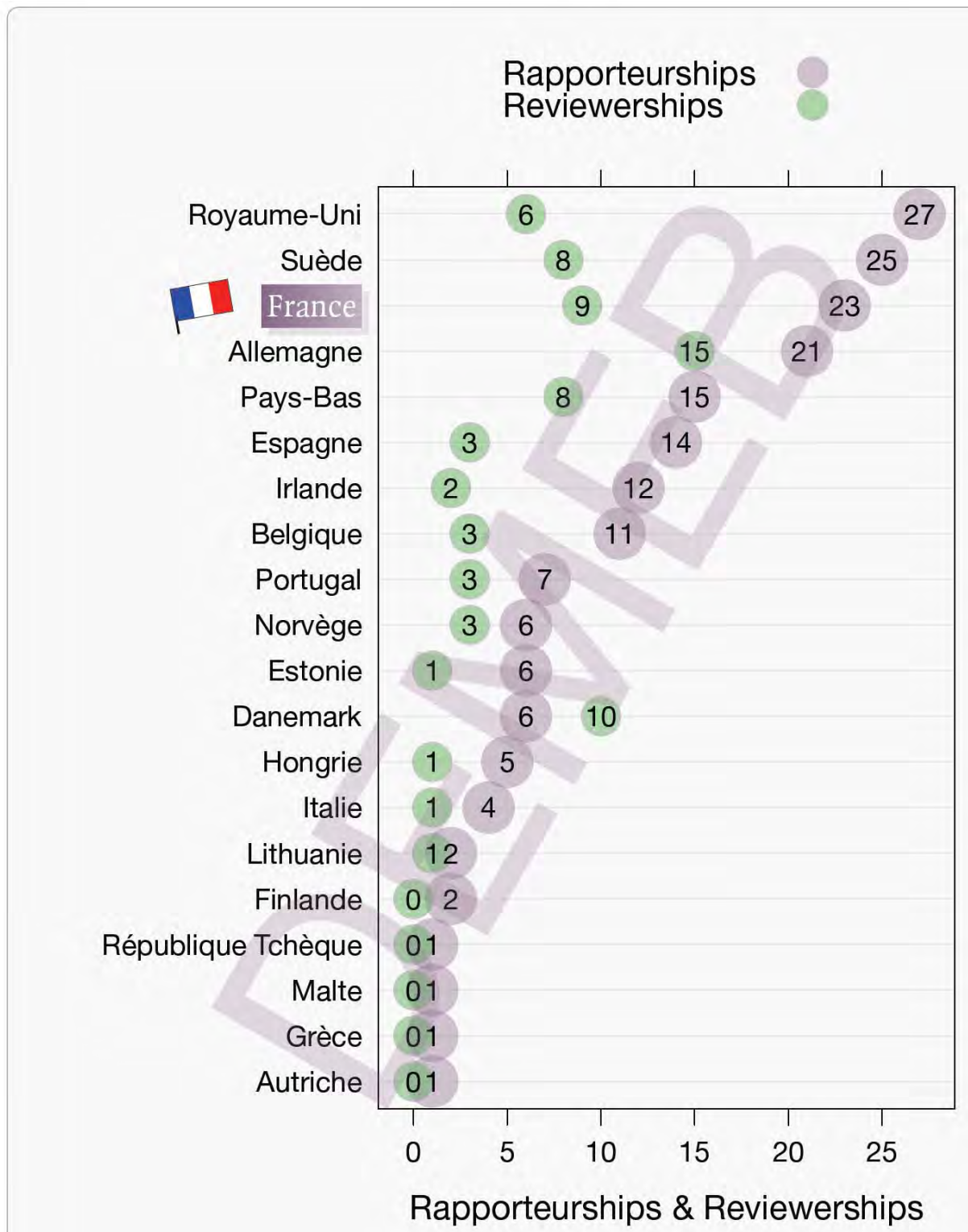
<b>ACTIVITE NATIONALE</b>	<b>1998</b>	<b>2005</b>	<b>2010</b>
Suspension – Arrêt de commercialisation	3	3 <sup>1</sup>	11
Dossiers présentés en Comité technique	84	77	59
Dossiers présentés en Commission nationale	37	27	18
Demandes nationales d'AMM évaluées		13	15
Demandes d'extension d'indication évaluées		49	8
Demandes de modifications de l'information médicale (DMI) évaluées	86	82	139
Lettres aux professionnels de santé	19	22	51
Effets CRPV (observations)			
Nombre total	16305	19528	31780
Effets graves	7590	9984	18364
Effets graves industriels (fiches de déclaration)	35	132	<b>Non applicable</b>
	963	080	
France	10889	18274 <sup>2</sup>	20620 <sup>3</sup>
Europe	2532	6012	Non applicable
Hors Europe	22542	107794	Non applicable
Nombre total de Rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance reçus	1382	3286	4046
Observations Médicaments Dérivés du Sang (MDS)	424	506	574

Source : AFSSAPS

[101] En 2010, la France s'est portée volontaire pour évaluer des produits pour l'agence européenne du médicament. Les dossiers pour lesquels la France a été retenue ont participé à alourdir la charge de travail du département de pharmacovigilance. Si un autre pays s'était porté volontaire, les travaux auraient aussi été effectués et la France aurait été destinataire. Ces choix permettent de garder à la France un certain positionnement au niveau européen. Ce positionnement permet probablement à la France de peser davantage dans les décisions européennes. Néanmoins, il se fait au détriment de la sécurité sanitaire en France.

[102] La répartition des dossiers d'AMM centralisés entre les Etats en 2010 est présentée dans le tableau ci-dessous. Les chiffres de gauche correspondent aux dossiers pour lesquels les pays sont « peer review » (analyse des rapports des rapporteurs et ceux de droite aux dossiers pour lesquels les pays sont rapporteurs ou co-rapporteurs.

Tableau 4 : répartition des dossiers d'AMM centralisés par pays



Source : AFSSAPS

- [103] Pour 2010, la France a été pays rapporteur ou co-rapporteur de 23 dossiers en procédure centralisée et a été peer review de 9 dossiers. Ces dossiers concernent des médicaments princeps et des génériques (20% environ). Le nombre total de dossiers pour 2010 est de 90. Pour chaque dossier de médicament l'EMA désigne un pays rapporteur et un pays co-rapporteur. Avec 23 dossiers, la France se situe en 3<sup>ème</sup> position derrière le Royaume Uni (27 dossiers) et la Suède (25 dossiers). Le rang de la France sur ce même critère était le 7<sup>ème</sup> en 2007, 3<sup>ème</sup> en 2008 et 5<sup>ème</sup> en 2009.
- [104] Le département de pharmacovigilance souligne également que l'évolution des ressources humaines entre 2007 et 2011 lui paraît insuffisante pour faire face à l'évolution de la charge de travail.

Tableau 5 : Evolution des ressources humaines entre 2007 et 2011

	2007	2011
Evaluateurs médico-scientifiques temps plein	10	11
Evaluateurs médico-scientifiques à temps partiel	5 (4 à 80%, 1 à 50%)	5 (4 à 80%, 1 à 90%)
Evaluateurs réglementaires	5 : - 3 évaluateurs technico-réglementaires temps-plein, - 1 médecin-informaticien temps-plein, - 1 évaluateur à 50%	6 : - 3 évaluateurs technico-réglementaires temps-plein, - 1 médecin-informaticien temps-plein + 1 pharmacien - 1 évaluateur à 80%
Evaluateur AMM procédures centralisées	0	1
Secrétaires	4	4
Chefs d'unité	2 (1 en cours de recrutement)	2
Chef de département	1	Non pourvu

Source : AFSSAPS

- [105] La mission n'a pas travaillé sur l'adaptation mission-moyens du département de pharmacovigilance compte tenu de la réorganisation proposée de la pharmacovigilance avec le développement d'un noyau d'expertise interne (cf. infra) qui conduira probablement à une réorganisation des missions au sein du département.
- [106] La mission tient néanmoins à souligné, suite à sa rencontre avec une partie importante des membres du département de pharmacovigilance, qu'elle a trouvé un personnel qui semble très investi dans l'accomplissement de ses missions.
- [107] Le chapitre sur l'organisation de la pharmacovigilance apportera quelques éléments comparatifs sur les organisations et effectifs dans d'autres pays.

### 1.2.8. Une culture du juridisme qui s'est longtemps imposée devant la culture du risque

- [108] Lors des travaux menés sur le MEDIATOR<sup>®</sup>, la phrase « on ne retire pas une AMM comme ça » avait été jugée symptomatique de la crainte du juridique. Une sorte d'autocensure a pu amener à ne pas demander la suspension d'une AMM compte tenu du poids des avis du service des affaires juridiques et de la crainte de recours devant le conseil d'Etat en particulier. Il est probable qu'un directeur issu du Conseil d'Etat y ait été en outre davantage sensible.

- [109] La commission d'AMM s'était prononcée en faveur du retrait du marché de la spécialité NOCTRAN® 10mg dans un avis du 27 septembre 2007. Le NOCTRAN® est une association de trois principes actifs : le clorazépate dipotassique (benzodiazépine à demi-vie longue) et deux hénothiazines : l'acépromazine et l'acéprométazine. Lors de la réévaluation de cette spécialité, le groupe de travail neuro-psychiatrie-anesthésie (NPA) avait considéré que le rapport bénéfice/risque était négatif car l'association de trois principes actifs n'était justifiée ni dans le choix des principes actifs ni dans leur dosage respectif, aucune nouvelle étude clinique ne venait aider à l'évaluation de l'efficacité. Une importante utilisation chronique contraire aux recommandations de l'AMM (traitement limité à 4 semaines) était constatée. Enfin, 147 cas de notification spontanée avaient été dénombrés sur la période courant de 1995 à 2004, plus de 50 % survenant chez des sujets âgés de 60 ans ou plus. Le groupe de travail NPA avait donc proposé le retrait de l'AMM. Le retrait a été approuvé par la commission d'AMM de septembre 2007. Cependant, sur le plan juridique, il avait été considéré que les éléments invoqués par les experts de la commission d'AMM ne constituaient aucun élément nouveau permettant de justifier une décision de retrait.
- [110] Par arrêt du 7 juillet 2010, le Conseil d'Etat a annulé la décision du directeur général de l'AFSSAPS du 17 décembre 2009 de suspension d'AMM de la spécialité pharmaceutique KETUM® 2,5% gel.
- [111] Cette décision s'appuyait notamment sur le fait *« qu'il ne ressort pas des pièces du dossier que le nombre de cas d'effets indésirables graves, liés à l'emploi de cette spécialité recensés par les enquêtes de pharmacovigilance portant sur la période allant du 1<sup>er</sup> mars 1993 au 31 août 2000, soit important alors que le nombre de patients traités est élevé, qu'il n'est pas établi que cette fréquence ait augmenté au cours de ces dernières années, la décision attaquée précisant que le nombre d'effets indésirables est resté constant ; que ces effets sont le plus fréquemment liés au non-respect par le patient des mesures d'accompagnement du traitement préconisant d'éviter toute exposition solaire. »*
- [112] Parmi les considérants on note également : *« il ne ressort pas des pièces du dossier, en l'absence d'éléments établissant l'existence d'indices sérieux et concluants d'un risque grave pour la santé des patients que la mesure de suspension en cause fût justifiée par une situation d'urgence. »*
- [113] La mission ne comprend pas ce qui définit pour le Conseil d'Etat une situation d'urgence, le critère de gravité lui semblant suffisant pour agir sans attendre.
- [114] La directive 2010/84/CE du 15 décembre 2010 relative à la pharmacovigilance (transposition pour le 21 juillet 2012 au plus tard) prévoit désormais que l'AMM puisse être modifiée, suspendue ou retirée notamment lorsque l'évaluation du rapport bénéfice/risques n'est pas favorable (contre « pas favorable dans les conditions normales d'emploi » actuellement). Dans le cas précité, le fait que les effets indésirables ne surviennent que si le patient n'a pas respecté les recommandations n'auraient pas pu entrer en ligne de compte. Cette directive prend en compte les difficultés liées au respect de préconisations souvent difficiles à appliquer dans la réalité. L'exemple cité recommandait de s'abstenir de toute exposition solaire ce qui est difficilement réalisable en routine.
- [115] Même si cette culture du juridisme existait déjà en 2007, la décision du Conseil d'Etat l'a certainement renforcée.

### **1.2.9. Un changement culturel amorcé : dans les derniers mois, des suspensions de médicaments dont le bénéfice/risque était mis en cause depuis des années**

- [116] Selon plusieurs personnes interrogées, il semble que le poids des avis juridiques sur la prise de décision soit en régression. Cela a conduit à proposer la suspension de médicaments abordés à plusieurs reprises en CTPV ou CNPV et depuis plusieurs années



- [117] Le groupe de travail neurologie-psychiatrie-anesthésie et antalgie (GNTPA) du 5 juillet 2007 avait proposé un retrait de la spécialité NOCTRAN<sup>®</sup> 10mg. Le GNTPA considérait que les données mettaient notamment en évidence une importante utilisation du médicament contrairement aux recommandations de l'AMM avec un risque potentiel non négligeable d'effets indésirables. 143 effets indésirables graves avaient été notifiés sur la période 1994-2004. Il précisait « les effets indésirables survenant dans un délai inférieur à 4 semaines sont majoritairement des cas de surdosage par intoxication volontaire (incluant 3 décès) et des effets cutanés ; les effets survenant dans un délai de plus de 4 semaines, très probablement sous-notifiés, sont essentiellement des effets neurologiques, psychiatriques et cutanés. Un autre risque majeur associé à la prescription de NOCTRAN<sup>®</sup> est celui d'intoxication volontaire, potentiellement fatale. »
- [118] Les membres de la commission d'AMM se sont prononcés en faveur du retrait du marché de cette spécialité le 27 septembre 2007.
- [119] Toutefois, sur le plan juridique, comme on l'a dit précédemment, il a été considéré que les éléments invoqués par les experts de la commission d'AMM ne constituaient aucun élément nouveau permettant de justifier une décision de retrait.
- [120] Récemment, il a été décidé que les conclusions de la réévaluation devaient être de nouveau présentées aux membres de la commission d'AMM mais cette fois à l'occasion d'une commission mixte AMM-pharmacovigilance. Le président de la CNPV a mis en avant le fait que le bilan des données de sécurité du NOCTRAN<sup>®</sup> demeurait inchangé par rapport à celui des données de 1995-2004, voire aggravé au regard du nombre de notifications spontanées des cas graves, malgré la suppression de l'indication « insomnie chronique » en 2005. La CNPV a voté en faveur du retrait du marché du NOCTRAN<sup>®</sup> (27 voix pour, 1 abstention). Les membres de la commission d'AMM du 3 mars 2011 se sont prononcés à l'unanimité contre le maintien sur le marché du NOCTRAN<sup>®</sup>.
- [121] Le NOCTRAN<sup>®</sup>, la décision de retrait a pu être prise suite à cette commission, avec prise d'effet octobre 2011 pour laisser le temps aux médecins d'organiser la prise en charge thérapeutique des patients.
- [122] La hiérarchisation des travaux de pharmacovigilance à l'AFSSAPS est dictée par la priorité donnée aux travaux européens au détriment de la sécurité sanitaire en France. L'évaluation des PSURs nationaux constitue une variable d'ajustement de l'activité globale du département de pharmacovigilance. En 2010, 82,5% de PSURs nationaux n'étaient pas évalués. Pour les médicaments à AMM nationale correspondant, cela signifie une perte de toute une partie des signaux, alors qu'ils ne sont pas non plus traités au niveau européen.
- [123] A contrario, le nombre de dossier d'AMM où la France est rapporteur ou co-rapporteur était de 23 en 2010, la France se situant en troisième position derrière le Royaume Uni (27 dossiers) et la Suède (25 dossiers). Le rang de la France sur ce même critère a été septième en 2007, troisième en 2008 et cinquième en 2008.
- [124] La culture du juridisme à l'AFSSAPS s'est longtemps imposée devant la culture du risque. Un changement culturel a néanmoins été amorcé avec dans les derniers mois, des suspensions ou des retraits de médicaments dont le bénéfice/risque était mis en cause depuis des années, comme par exemple BUFLOMEDIL<sup>®</sup> ou NOCTRAN<sup>®</sup>.
- [125] L'AFSSAPS vient en outre de suspendre l'AMM des spécialités contenant de la pioglitazone (ACTOS<sup>®</sup>, COMPETACT<sup>®</sup>) en s'appuyant sur les avis de la commission nationale de pharmacovigilance et de la commission d'AMM, en utilisant les résultats d'une étude réalisée par la CNAMTS à la demande de l'AFSSAPS.
- [126] Pour les spécialités à base de fonzylane (BUFLOMEDIL<sup>®</sup>), « en raison de la faible efficacité thérapeutique et au regard du risque d'effets indésirables graves neurologiques et cardiaques » la suspension d'AMM est intervenue le 17 février 2011, sans attendre les résultats de la réévaluation européenne du bénéfice/risque demandée par l'AFSSAPS.

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

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

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

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

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

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

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

[133] Il a été mis à l'ordre du jour d'une commission mixte pharmacovigilance/ AMM en mars 2011, la commission a proposé de revoir le dossier dès l'avis européen. Le CHMP devait statuer en mai 2011. La décision européenne est toujours en attente.

#### **1.2.11. Une information difficilement disponible pour les prescripteurs et les usagers**

[134] Ce point est traité dans la partie 3 du rapport.

### 1.2.12. Une gestion qui favorise les laboratoires et accroît les risques pour le malade

- Des données partielles et/ou complexes sur les essais cliniques

[135] L'exploitation des effets indésirables observés lors des essais cliniques constitue une source précieuse de données. Les données sont souvent présentées par les laboratoires de façon peu propice à leur analyse. En outre, les données individuelles anonymisées ne sont pas fournies à l'AFSSAPS et ne sont pas publiques. L'inspection peut aller les examiner sur place mais une systématisation de cette démarche supposerait de disposer de moyens très importants. Il est donc impossible d'évaluer les analyses présentées par les laboratoires pharmaceutiques en allant jusqu'à refaire complètement les analyses. Aux Etats-Unis, la FDA dispose de l'ensemble des informations et est amenée à refaire complètement certaines analyses en particulier celle du bénéfice/risque.

- Des calendriers européens qui s'imposent aux évaluateurs

[136] L'annexe 1.7 présente les calendriers qui s'imposent aux évaluateurs pour les évaluations d'autorisation de mise sur le marché en procédure centralisée, en procédure de reconnaissance mutuelle et en procédure décentralisée. Ces calendriers précisent les délais à respecter pour la remise des rapports d'évaluation notamment. Les laboratoires ne sont pas soumis en fait à des contraintes symétriques, ils peuvent décider de ne pas présenter un dossier s'ils estiment qu'ils ne sont pas assez prêts alors que cette présentation avait été programmée. Les laboratoires pharmaceutiques ne sont pas obligés de donner aux Agences les résultats négatifs de certains essais cliniques de phases 4.

[137] Des calendriers sont également imposés pour l'évaluation des PSURs en procédure centralisée

[138] Les industriels peuvent eux décider de reporter l'examen d'un de leur produit de façon unilatérale, par exemple si l'écho d'une analyse défavorable du régulateur leur parvient.

- Des études complémentaires souvent utilisées à des fins dilatoires au mépris du principe de précaution

[139] Les travaux sur le MEDIATOR<sup>®</sup> ont montré combien l'attente d'hypothétiques études complémentaires avait contribué à tromper la vigilance des autorités. Cette méthode ne semble pas propre au MEDIATOR<sup>®</sup> et s'agissant de médicament dont l'utilisation sous certaines conditions fait craindre un risque vital, ces délais supplémentaires posent problème, notamment quand ils sont gérés au niveau européen.

### 1.2.13. Une place des expertises mal définie avec peu de place laissée aux lanceurs d'alerte extérieurs

[140] Les décisions de l'AFSSAPS reposent essentiellement sur des expertises externes. Les experts mobilisés pour la pharmacovigilance sont d'une part les responsables des centres régionaux de pharmacovigilances pour ce qui est du CTPV, d'autre part les experts que mobiliseront les centres régionaux de pharmacovigilances dans le cadre notamment des enquêtes diligentées par les CRPV à la demande de l'AFSSAPS, enfin les experts membres de la Commission nationale de pharmacovigilance et ceux du groupe PGR PEPI.

[141] Peu de place est laissée aux lanceurs d'alerte. Les rédacteurs de la revue Prescrire ont longtemps été considérés comme des sources de problèmes à régler plutôt que des aides au repérage de signaux.

### **1.3. Les réformes à mettre en place**

[142] Les défaillances observées dans le cadre du MEDIATOR<sup>®</sup>, les difficultés rencontrées par les acteurs de la pharmacovigilance et les enseignements des expériences étrangères conduisent à proposer une réforme technique et culturelle de la pharmacovigilance avec comme objectifs prioritaires une simplification et une lisibilité du dispositif ainsi qu'une mobilisation des données et une prise de décision visant à minimiser les risques pour le malade et non les risques juridiques pour l'AFSSAPS, d'ailleurs relatifs.

#### **1.3.1. Favoriser la notification des cas et centraliser cette notification**

##### 1.3.1.1. Expliciter l'utilité de cette démarche aux notificateurs et leur fournir un retour utile

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

[144] La première des incitations serait donc une lisibilité sur ce qui est fait des données transmises et un retour d'information utile pour les pratiques médicales.

##### 1.3.1.2. Centraliser la notification des cas

[145] L'harmonisation des modalités de codage, l'amélioration des retours d'information aux notificateurs par une exploitation de la base nationale de données notamment conditionnent la qualité de la base de données. La réduction des délais entre la notification et la connaissance par l'AFSSAPS d'un effet indésirable grave constitue également un objectif visant à mieux maîtriser la sécurité sanitaire au niveau national.

[146] Au Royaume Uni, il y a 5 ans, le système de pharmacovigilance a été modifié et les rapports sont maintenant directement envoyés au niveau national. Ce changement a été motivé par la mise en place d'un nouveau système informatique au niveau de la MHRA et la volonté de mieux maîtriser un système dont la MHRA était in fine responsable. Une refonte des capacités de la MHRA a permis ce changement. Une évaluation réalisée ultérieurement a permis de s'assurer que le changement d'organisation n'avait pas eu d'impact sur le nombre de rapports reçus.

##### 1.3.1.3. Simplifier les modalités de déclaration des cas

[147] Au Royaume Uni, le système de la « *yellow card* » (carton jaune), qui permet le recueil d'informations sur les effets indésirables émanant des professionnels de santé ou des patients, apparaît beaucoup plus simple pour les notificateurs. Le formulaire de notification figure en annexe 1.8.

[148] Aux Etats-Unis ou au Royaume-Uni par exemple, la notification peut se faire selon différentes modalités en ligne, par téléphone ou par courrier alors qu'en France seule la voie postale est ouverte.

[149] Le Conseil national de l'ordre des pharmaciens, conscient de l'obstacle à la notification que constitue la seule possibilité de déclaration par voie postale pour les pharmaciens développe actuellement un portail qui devrait permettre aux pharmaciens qui le souhaitent d'effectuer leurs déclarations d'effets indésirables en cours. La demande d'autorisation à la CNIL est en cours.

[150] Le fait de permettre une notification selon l'ensemble des modalités possibles constituerait donc également un facteur favorisant : à la place de l'unique voie postale qui constitue la règle générale, la notification pourrait être réalisée également par internet, par fax, par téléphone.

**Recommandation n°1 : Simplifier le contenu du formulaire de notification et les modalités de déclaration des cas.**

1.3.1.4. Elargir le champ des notificateurs

- [151] La notification des effets indésirables des médicaments par la « Yellow card » est ouverte aux patients depuis 2005. Auparavant, seuls les professionnels de santé pouvaient les notifier. Une étude réalisée entre octobre 2007 et juin 2010 sur plus de 3000 patients qui ont effectués des notifications d'effet indésirable montre que les campagnes de la MHRA concernant la notification ont contribué à leur sensibilisation et que les pharmaciens d'officine ont également joué un rôle. En France, l'organisation particulière de la pharmacovigilance mise en place dans le cadre de la vaccination contre la grippe AH1N1 comportait notamment la possibilité d'une notification directe par les patients. Une expérimentation de ce type existait déjà pour les personnes vivant avec le VIH.
- [152] La directive européenne du 15 décembre 2010 prévoit que les patients soient encouragés à notifier les effets indésirables aux systèmes de pharmacovigilance. Cette disposition figurait également dans la loi HPST (Hôpital Patients Santé et Territoires) du 21 juillet 2009.
- [153] La notification d'effets indésirables par les patients ou les associations de patients agréées est désormais prévue par le décret du 10 juin 2011.
- [154] Actuellement, seuls les médecins, les sages-femmes, chirurgiens dentistes et les pharmaciens ont l'obligation de déclarer les effets indésirables graves et les effets indésirables inattendus.
- [155] Pour les autres professionnels de santé, cette déclaration est facultative. Il serait souhaitable que es incitations soient mises en œuvre également envers les professionnels de santé pour lesquels cette déclaration est facultative.
- [156] En outre, la déclaration pour les pharmaciens ne concerne que les médicaments qu'ils délivrent ce qui apparaît trop restrictif. La déclaration doit concerner l'ensemble des effets indésirables dont ils ont connaissance, même s'ils n'ont pas délivrés les médicaments suspectés.

**Recommandation n°2 : Sensibiliser l'ensemble des professionnels de santé et les patients à l'intérêt de santé publique de la notification des cas**

**Recommandation n°3 : Assurer un retour d'information rapide aux notificateurs avec, pour les professionnels de santé, un contenu qui présente une utilité dans l'amélioration des pratiques**

1.3.1.5. Donner des « garanties » aux professionnels de santé qui notifient

- [157] Au Royaume Uni, un courrier d'accompagnement précise à la personne qui notifie qu'elle ne sera pas inquiétée. L'anonymat du notificateur et du patient doit être respecté

**Recommandation n°4 : Rassurer les notificateurs sur le fait qu'ils ne seront pas mis en cause suite à la notification d'effets indésirables**

1.3.1.6. Accentuer la sensibilisation des notificateurs pour les médicaments sous surveillance renforcée

- [158] Au Royaume Uni, un système de surveillance intensive existe depuis 30 ans pour certains médicaments. Ces médicaments comportent un triangle noir (Black Triangle Scheme) sur leur notice. Ce système n'était pas ancré dans la loi ce qui avait conduit à ne pas faire figurer le logo sur les boîtes de médicaments. Les déclarations d'effets indésirables de ces médicaments représentent 70 à 80% des déclarations d'effets indésirables.
- [159] De nombreux pays disposent de systèmes analogues. La directive européenne de décembre 2010 prévoit la mise en œuvre d'un dispositif de même type.

**Recommandation n°5 : Rendre effectif le système du triangle noir et faire figurer le logo sur la boîte de médicament**

**Recommandation n°6 : Sensibiliser les notificateurs à l'importance d'une déclaration des évènements indésirables pour ces médicaments**

1.3.1.7. Mettre en place des réseaux de professionnels et de patients pour répondre à des besoins spécifiques

[160] La notification par les professionnels doit pouvoir être complétée par une notification plus détaillée émanant de réseaux de professionnels, à l'instar par exemple des réseaux sentinelles que mobilise l'INVS. Ce projet pourrait s'intégrer dans une démarche plus large telle que celle qu'envisage la société française de médecine générale (SFMG) avec le développement d'un observatoire de la médecine générale. Les différentes sociétés savantes pourraient être mobilisées sur des suivis spécifiques. En Suède par exemple, les patients sous Rémicade® (anti TNF alpha) font l'objet d'un suivi par les services de rhumatologie afin d'évaluer les effets indésirables liés à la prise de ce médicament.

[161] Pour répondre à des problématiques spécifiques, une mobilisation de certains patients doit pouvoir être organisée. Au Pays-Bas, ce type de démarche est par exemple mise en œuvre pour les médicaments sous surveillance renforcée. Les pharmaciens fournissent aux patients en même temps que le médicament une notice d'information les informant de la possibilité d'entrer dans une étude de suivi. Le patient, s'il est intéressé, recevra des questionnaires portant notamment sur les effets indésirables rencontrés. Chaque année 1200 personnes entrent dans ce type d'étude. Au Pays-Bas, 58% des pharmacies participent ces démarches.

**Recommandation n°7 : Mobiliser des réseaux de professionnels et des réseaux de patients pour compléter les notifications classiques dans le cas de problèmes spécifiques à traiter.**

**1.3.2. Modifier la logique d'évaluation des cas**

[162] La mission souligne qu'une fois réalisés les recensements des cas, la sous-notification des cas doit être prise en compte dans les calculs de risques relatifs en effectuant les redressements nécessaires. Elle insiste sur la nécessité d'effectuer également des redressements sur le nombre de cas recensés quand le recensement provient d'une recherche dans une base de données ne portant que sur des patients résidant dans une zone géographique, alors même que l'hypothèse d'un cluster de cas lié par exemple à un facteur environnemental ne peut être retenue.

[163] La mission recommande que des redressements soient effectués avant des calculs de risque pour tenir compte de la sous-notification notoire des effets indésirables et que des redressements puissent également être réalisés, sous certaines conditions, pour prendre en compte les clusters de cas. En l'absence de connaissance précise de la sous-notification, des approches par analyse de sensibilité, en faisant varier le taux supposé de sous-notification, permettraient de tester les différentes hypothèses de sous-notification.

[164] L'évaluation des cas dans un but de prévention suppose une démarche différente de celle adoptée actuellement. La mission rappelle que les modalités d'utilisation de l'imputabilité clinique ne se retrouvent pas dans les pays anglo-saxons, par exemple. Elle tend à devenir une spécificité française. Dans ce contexte, la mission recommande la suppression de l'usage de l'imputabilité dans les enquêtes officielles afin d'éviter « *de museler leur fonction d'alerte et de rendre les estimations de risque faussement rassurante* », comme le note le Pr B Bégaud.

[165] La mission recommande en conséquence une modification de l'arrêté de 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.

[166] Au-delà des outils et des méthodes, c'est un véritable changement culturel qui doit s'opérer, sous certaines conditions, un cas devant suffire à la prise de décision. La pharmacovigilance doit passer d'une recherche de vérité scientifique longuement établie à une culture du risque.

**Recommandation n°8 :** La logique d'évaluation des cas doit être modifiée pour que le doute profite au malade et non au médicament. Cela signifie notamment que dans les enquêtes de pharmacovigilance, le calcul du risque soit réalisé en effectuant tous les redressements utiles et que, dans ce calcul, la méthode d'imputabilité clinique ne soit pas utilisée afin de n'éliminer aucun cas.

### 1.3.3. Renforcer les analyses documentaires au sein de l'AFSSAPS

- [167] L'évaluation des cas, la veille scientifique, les recherches sur la base nationale de pharmacovigilance doivent pouvoir s'appuyer sur une analyse documentaire qui ne se résume pas à l'actualité récente. Des recherches bibliographiques doivent pouvoir être réalisées afin d'étayer notamment des hypothèses de plausibilité biologique.
- [168] La revue Prescrire fonde la plupart de ses articles sur des méta-analyses de la littérature ; il semble indispensable que l'AFSSAPS soit en capacité d'effectuer elle-même des analyses de ce type. Lors de l'enquête sur le MEDIATOR<sup>®</sup>, la mission avait souligné également l'importance de la plausibilité pharmacologique. Il ne s'agit pas d'un critère indispensable mais il doit être pris en compte quand il existe. Cela suppose notamment que les enquêtes s'appuient sur d'autres données que celles fournies par les laboratoires pharmaceutiques

**Recommandation n°9 :** La mission recommande que l'AFSSAPS s'organise pour être en mesure d'effectuer des méta-analyses et des analyses pharmacologiques notamment

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

- [169] L'accès à la base européenne de donnée Eudravigilance centralisant tous les effets indésirables notifiés constitue une source de données. Toutefois, malgré l'existence d'une base de pharmacovigilance européenne, il apparaît indispensable de consolider la base nationale de données de pharmacovigilance. En effet, s'agissant de la sécurité d'emploi des produits sur le territoire français, il est indispensable de disposer des informations dès qu'elles sont notifiées dans la base et de disposer des informations brutes. En outre, les requêtes sont difficilement toutes formatables à l'avance et répondent parfois à une préoccupation nationale qui n'est pas forcément partagée au niveau européen. Le fait de disposer de sa propre base permet de garder une souplesse dans ce domaine
- [170] Il n'est pas envisageable de faire dépendre la pharmacovigilance et donc d'une certaine manière la sécurité sanitaire en France d'une base administrée au niveau européen, qui en outre présente des limites.

**Recommandation n°10 :** La consolidation de la base nationale de données de pharmacovigilance apparaît hautement prioritaire, ce qui suppose d'y affecter rapidement des moyens complémentaires

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

- [171] L'utilisation de méthodes automatisées de détection de signaux apparaît indispensable. Des exemples de ce type ont pu être testés en France. A titre d'illustration, en 2006 un article publié dans *Thérapie* a montré l'intérêt de ce type de démarche<sup>3</sup>. L'objectif était d'évaluer les signaux générés par une méthode automatisée sur les cas saisis dans le centre de pharmacovigilance de l'hôpital européen Georges Pompidou. Sur 3324 cas de pharmacovigilance, 523 associations statistiquement significatives ont été mises en évidence, parmi lesquelles 107 étaient inconnues et pouvaient donc être considérées comme des signaux potentiels « nouveaux », non décrits dans les RCP. L'article concluait alors : « *La base nationale de pharmacovigilance constitue une source de connaissance encore insuffisamment exploitée pour l'acquisition de nouvelles connaissances sur les médicaments et leurs effets. La détection automatisée du signal doit permettre d'améliorer les mesures qualitatives de surveillance traditionnelles en attirant l'attention sur des effets indésirables médicamenteux qui seraient passés inaperçus.* »
- [172] Au Royaume-Uni, ce système est en vigueur depuis 2008. La base de données contient plus de 3000 réactions enregistrées à l'aide de la classification MEDRA et porte sur plus de 3000 médicaments. Cette base a un potentiel de 9 millions de combinaisons (Effet indésirable x Médicament). Les méthodes de détection automatique de signaux y sont utilisées. Des seuils statistiques sont fixés selon une méthode empirique de détermination de moyenne géométrique (EGBM) ce qui permet de voir par rapport à un effet indésirable si le nombre de cas observés est disproportionné par rapport au contenu de la base de données. La détermination du seuil est effectuée en fonction de ce qui paraît le plus approprié de point de vue scientifique et des capacités de gestion des utilisateurs.
- [173] Une fois par semaine un rapport est établi et fait émerger environ 8000 signaux qui sont répartis entre les membres du personnel pour une évaluation. Dans la plupart des cas, ces signaux sont connus, déjà identifiés. Le système est assez sophistiqué et permet des études précises sur un médicament comparé aux médicaments de la même classe thérapeutique ou encore des subdivisions sur d'autres critères comme l'âge ou le sexe par exemple.
- [174] Le centre collaborateur de l'OMS d'Uppsala gère une base de données sur les observations individuelles de pharmacovigilance (ICSR) appelée Vigibase. Les centres nationaux envoient leurs données (ICSR) dans un format normalisé (ICH2B). La base contient plus de 5 millions de déclarations d'effets indésirables sur le médicament. Pour l'OMS, les notifications figurant dans Vigibase ne doivent mentionner ni le nom du patient ni celui du notificateur. Les informations sur l'imputabilité ne répondent pas à un algorithme prédéfini ce qui permet à chaque pays de transposer son jugement s'il a été formulé. Elle est codée certaine/probable/possible. Quel que soit le niveau d'imputabilité, le cas est enregistré dans la base de données. Tous les trimestres, une analyse de la base est réalisée selon des méthodes de data mining. L'algorithme appliqué permet de sélectionner une liste d'effets indésirables possibles qui sont étudiés au sein de l'Agence par 6 à 8 personnes qui examinent les rapports individuels puis ensuite les transmettent à un panel de 30 experts à travers le monde pour qu'ils contribuent à l'analyse de ces données.
- [175] Selon le centre collaborateur, la plupart des effets indésirables des médicaments qui sont depuis longtemps sur le marché et qui se produisent quelles que soient les caractéristiques de la population ont déjà été détectés, surtout dans les pays à forte population. Le data mining permet de disposer d'une sorte de filet de sécurité qui prend tout son intérêt pour certains groupes à risque en matière de médicament (personnes âgées, enfants...). L'analyse de données de la base permet aussi d'étudier les interactions entre médicaments.
- [176] La FDA utilise aussi des méthodes systématiques de détection des signaux de sécurité à partir des notifications spontanées.

<sup>3</sup> Bousquet, C. et al (2006), *Revue des signaux générés par une méthode automatisée sur 334 cas de pharmacovigilance, Thérapie* 2006 janvier-février 6(1) 39-47



- [177] Ainsi que la note le Pr B Begaud, seul un traitement statistique permet de savoir si une association est surreprésentée dans la base par rapport à ce que le seul hasard permettrait d'apprendre. Ainsi que nous l'avons décrit plus haut, c'est l'option qui a été privilégiée par la plupart des grands systèmes nationaux de pharmacovigilance. Elle ne saurait remplacer toutefois les notifications spontanées.

**Recommandation n°11 :** La mission recommande que l'exploitation de la base nationale de données de pharmacovigilance soit complétée par la mise en œuvre effective de méthodes automatisées de détection de signaux

### 1.3.6. Développer la pharmaco-épidémiologie

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

#### 1.3.6.1. Les bases de données

- [179] Différentes bases de données contenant des informations sur les médicaments et les patients qui les utilisent existant en France, la mission s'est consacrée plus spécifiquement aux données issues de l'assurance maladie.

- Le Programme de médicalisation des systèmes d'information

- [180] Il s'agit d'un recueil exhaustif de données médico-administratives pour les patients hospitalisés en Médecine, Chirurgie, Obstétrique (MCO), en soins de suite et de réadaptation et en hospitalisation à domicile. Les informations médicalisées portent notamment sur les diagnostics, certains actes réalisés, la durée de séjour, le mode d'entrée et le mode de sortie du patient. A partir de ces données, les séjours sont classés en Groupes homogènes de séjours, la classification servant de base au financement des établissements par un système de tarification à l'activité. Cette base est gérée par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH).

- Le Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM )

- [181] Le système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM) contient les données d'assurance maladie de la population française soit 63 millions de personnes. Ce dispositif a été mis en place avec notamment pour objectifs une meilleure connaissance des modalités de recours aux soins et des dépenses des assurés. Les données du SNIIRAM font l'objet d'un chaînage avec les données du PMSI depuis 2005. Pour ce chaînage, la CNAMTS a développé un système d'anonymisation des données (fonction d'occultation des identifiants nominatifs FOIN). Cette anonymisation intervient à 2 niveaux pour permettre une anonymisation irréversible des NIR des assurés et des bénéficiaires.

- [182] Outre les données sur les dépenses de soins et le parcours du malade, le SNIIRAM contient :
- le numéro de l'affection de longue durée et les codes CIM 10 (classification internationale des maladies, version 10) correspondant ;
  - les données médicalisées du PMSI (diagnostics, actes...);
  - des données sociodémographiques des patients (sexe, âge, caisse d'affiliation, département, commune de résidence, affiliation à la Couverture maladie universelle) ;
  - des informations sur les professionnels de santé et les établissements de soins ;

- des éléments médico-administratifs, notamment : les codes CIP de l'ensemble des médicaments remboursés ;
- les codes détaillés des actes de biologie et des dispositifs médicaux
- l'ensemble des actes techniques médicaux (codage CCAM), à l'exception de ceux des anatomo-cytopathologistes.

[183] Le SNIIRAM est un entrepôt de données qui comporte des bases de données thématiques ou « datamarts » dans lesquels ne figurent plus l'identification du bénéficiaire ou du prescripteur. Les données sont ainsi agrégées en fonction des champs d'intérêt de l'assurance maladie ou des demandeurs.

[184] Les datamarts qui ne comportent ni l'identifiant du bénéficiaire, ni celui du prescripteur, ni celui de l'établissement où les soins ont été dispensés peuvent être conservés sans limite par la CNAMTS. Ceux comportant l'identifiant du prescripteur ou de l'établissement où les soins ont été dispensés peuvent être conservés pendant 10 ans.

[185] Les données du SNIIRAM sont disponibles en ligne pour les personnes disposant d'une autorisation sur une période de 2 ans augmentée de l'année en cours. L'extension d'un an supplémentaire a fait l'objet d'une demande CNIL qui a été acceptée. Un arrêté est en cours de publication. Une procédure a également été établie avec la CNIL pour procéder à un archivage des données au lieu de leur suppression au-delà de cette durée de conservation.

[186] A partir du SNIIRAM, un échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB) a été créé. Il résulte d'un sondage au 1/97<sup>ème</sup> sur une clef du numéro d'identification des bénéficiaires qu'ils aient ou non perçu des remboursements de soins (500 000 bénéficiaires en 2009 hors fonctionnaires et étudiants). Cet échantillon est permanent et comporte des informations anonymes sur les caractéristiques sociodémographiques et médicales des bénéficiaires. La dépense moyenne de soins calculée en 2007 sur l'EGB est très proche de celle calculée sur la base exhaustive. La taille de l'échantillon est actuellement d'environ 600 000 personnes.

[187] L'EGB permet la réalisation d'études longitudinales. Il est possible de reconstituer l'ensemble des parcours de soins des patients sur une longue période à partir des données de consommation de médecine de ville et des données hospitalières médicalisées du PMSI grâce à un identifiant commun anonyme au SNIIRAM et au PMSI. L'EGB peut être conservé pendant 20 ans.

[188] D'autres échantillons de ces données peuvent être réalisés. Il sont soumis à l'approbation préalable du conseil d'administration de l'Institut des données de santé excepté lorsqu'ils sont réalisés pour le compte d'organismes d'assurance maladie obligatoires ou lorsqu'ils ont déjà fait l'objet d'un avis du Conseil national de l'information statistique.

- Les registres et les cohortes

[189] Les cohortes permettent d'étudier sur une période donnée une population avec des caractéristiques communes. Plusieurs cohortes en population générale ont été constituées en France.

#### 1.3.6.2. Les limites de ces bases de données –Comparaisons internationales

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

- [191] L'Institut des données de santé souligne dans le livre blanc 2010 du comité d'experts, « *la profondeur de l'historique des données du SNIIRAM, aujourd'hui limitée à 2 ans plus l'année en cours, peut paraître trop réduite pour mener certaines études et recherches, notamment l'alimentation périodique des cohortes* ». Ainsi que nous l'avons précisé, le suivi des données devrait porter sur 3 ans augmenté de l'année en cours. Néanmoins cette profondeur peut poser problème pour des études rétrospectives portant sur des longues périodes, notamment sur les effets indésirables de certains médicaments.
- [192] Le SNIIRAM ne comprend pas de données cliniques (signes symptômes notamment), pas d'information sur la pathologie, excepté pour les patients qui présentent une affection de longue durée ou pour ceux qui ont été hospitalisés (données du PMSI).
- [193] Il ne comporte pas de données sur le mode de vie (alcool, tabac). Les données sur la CMUc sont les seules données sociales. Il n'y a pas non plus d'information sur les hospitalisations pour lesquelles le PMSI ne s'applique pas encore (hospitalisation en psychiatrie) et pas d'information relatives à des prises en charge dans des structures médico-sociales.
- [194] Si l'on compare au Royaume Uni, la GPRD, est constituée à partir des données des dossiers issues de 625 cabinets de soins primaires. Les données disponibles portent sur un champ beaucoup plus large car l'objectif initial du SNIIRAM était une amélioration de la connaissance sur les parcours de soins et les dépenses des patients alors que la GPRD est gérée par une division spécifique de l'agence anglaise du médicament (MHRA). Son objectif principal est la sauvegarde de la santé publique, les études réalisées à partir de cette base concernent particulièrement l'épidémiologie, la sécurité des médicaments, les analyses bénéfice/risque.
- [195] Compte tenu de ses modalités de constitution et de son objectif, la GPRD comporte de très nombreuses données cliniques et sur le mode de vie des patients qui n'existent pas dans le SNIIRAM. Les données comportent l'historique des médicaments prescrits et les traitements en cours, les indications des traitements, les effets indésirables liés aux médicaments, les consultations, visites à domicile, incluant les autres professionnels de santé, les antécédents personnels et familiaux du malades, les signes et symptômes, les diagnostics, les résultats des examens complémentaires, les résultats issus des traitements, les événements qui ont conduit à modifier un traitement, les hospitalisations, le mode de vie des patients avec en particulier taille, poids, indice de masse corporelle, tabagisme, consommation d'alcool, les dates et causes de décès. Pour chaque événement, les dates de survenue sont également enregistrées.
- [196] Ainsi que le souligne l'INSERM, la cohorte E3N par exemple ne comporte pas d'effectif suffisant pour faire le lien entre une exposition médicamenteuse et la survenue d'une maladie. L'utilisation des données peut permettre toutefois d'évaluer l'importance de certains biais (niveau socio-économique, indice de masse corporelle...) pour valider les résultats d'études qui seraient réalisées sur les données de l'assurance maladie.
- [197] Les registres ont notamment l'intérêt de présenter des données avec un diagnostic validé et qui sont exhaustives pour une population géographiquement définie et exhaustive. Ils peuvent être utilisés notamment pour la validation de données médico-administrative (par exemple croisement de données médico-administrative avec les registres permettant de fiabiliser des données d'incidence).
- [198] Les données de cohortes ne permettent pas toujours compte tenu de l'effectif de tirer des conclusions sur les liens entre médicament et pathologie. Elles peuvent cependant s'avérer précieuse pour valider des hypothèses de causalité formulée notamment à partir des bases de données de l'assurance maladie.
- 1.3.6.3. Les conditions actuelles d'accès aux bases de données
- [199] L'Institut des données de santé veille à la cohérence et à la qualité des systèmes d'information utilisés pour la gestion du risque maladie.

- [200] Ce groupement d'intérêt public réunit l'ensemble des acteurs du système de santé : Etat (Ministères chargés de la Santé et du Budget) ; régimes d'Assurance Maladie ; Union Nationale des Organismes Complémentaires d'Assurance Maladie (UNOCAM) ; Union Nationale des Professionnels de Santé (UNPS) ; Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) ; Fédérations hospitalières (FHF, FEHAP, FHP et FNCLCC). Collectif Inter associatif sur la Santé (CISS).
- [201] L'Institut des données de santé comporte également des membres associés : Haute Autorité de Santé (HAS) ; Unions Régionales de Professions de santé (URPS) ; Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé (IRDES) ; Institut National du Cancer (INCA) ; Fédération Nationale des Observatoires Régionaux de Santé (FNORS) ; Fonds CMU ; Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP) ; Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie (HCAAM).
- [202] Il veille à la mise à disposition de ses membres, de la HAS, des Unions régionales des professions de santé (URPS) ainsi que d'organismes désignés par décret en Conseil d'Etat de données issues des systèmes d'information de ses membre, dans des conditions garantissant l'anonymat fixées par décret en Conseil d'Etat pris après avis de la CNIL.
- Données du PMSI
- [203] Les données du PMSI sont transmises par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) aux directions concernées d'administration centrale du ministère de la santé (DGOS, DGS, DSS, DREES), à la CNAMTS et aux agences régionales de santé.
- [204] Elles ne sont pas transmises à des particuliers en dehors des statistiques disponibles en ligne sur le site de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). La structure demandeuse (établissement de santé, société, association) doit disposer d'un numéro SIRET. Toute demande de bases de données doit faire au préalable une demande d'autorisation auprès de la CNIL.
- Données du SNIIRAM
- [205] Les données du SNIIRAM sont constituées sous forme de bases de données thématiques ou datamarts. Elles sont accessibles par internet. Les nouvelles demandes d'accès sont examinées par un comité de pilotage du SNIIRAM, le COPIIR, composé de 23 membres représentant l'Institut des données de santé, l'Etat, les régimes d'assurance maladie, la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA), les professionnels de santé (Union nationale des professionnels de santé), la mutualité de la fonction publique et les instituts de recherche. Le comité rédige un projet de protocole, à partir duquel la DSS rédige un projet d'arrêté qui est soumis à l'avis de la CNIL. .
- [206] Les données archivées ne sont pas accessibles par internet et la procédure d'accès est plus complexe.
- Données de l'EGB
- [207] Elles sont accessibles :
- aux médecins-conseils
  - aux agents habilités des caisses des différents régimes de base d'assurance maladie
  - au ministère chargé de la santé et de l'action sociale
  - aux agences sanitaires sous tutelle du ministère chargé de l'assurance maladie et de la santé nommément désignés par les directeurs de ces agences et notamment l'ATIH, l'AFSSAPS, l'INVS, et l'INCA ;
  - au ministère de l'économie, des finances et de l'industrie ainsi qu'au le ministère de l'agriculture ;
  - au Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie ;
  - à la Haute Autorité de santé ;

- à la CNSA
- à l'Union nationale des professions de santé ;
- à l'Institut des données de santé ainsi qu'à tout autre organisme de recherche public habilité par celui-ci ;
- aux chercheurs habilités de l'Institut de recherche et documentation en économie de santé (IRDES), du Centre technique d'appui et de formation (CETAF) qui coordonne le réseau des centres d'examen de santé que pilote l'assurance maladie, de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) et du Centre national de la recherche scientifique (CNRS).

[208] Le traitement des informations du SNIIRAM demandé par tout organisme de recherche, universités, écoles ou autres structures d'enseignement liés à la recherche autre que ceux mentionnés ci-dessus est soumis à l'approbation du président de l'Institut des données de santé. Aucun organisme de recherche, université, école ou structure d'enseignement poursuivant un but lucratif ne peut accéder à ces données.

[209] La CNIIL interdit, sauf aux médecins conseils, le croisement de données sensibles qui permettraient de lever l'anonymat des patients.

- Données de registres et de cohortes

[210] La tendance affichée est celle d'une ouverture des données des registres et des cohortes aux chercheurs qui le souhaitent pour effectuer des études portant notamment sur des objectifs autres que ceux qui ont motivé la création de la cohorte. La mission, dans le temps imparti et pour les cohortes et registres constitués n'a pas évalué la réalité de cet accès aux données.

#### 1.3.6.4. Une évolution indispensable de l'accessibilité aux bases de données

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

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

[213] L'Institut des données de santé dans son livre blanc insiste sur la diversité des acteurs qui souhaitent utiliser des données de santé à des fins d'études, de recherche ou de surveillance :

- « *Les établissements publics à caractère scientifique et technologique : le CNRS et l'INSERM par exemple ;*
- *Les établissements d'enseignement supérieur : les universités, les CHU et les écoles de commerce (ESSEC...) par exemple ;*
- *Les agences sanitaires : l'HAS, l'INVS et l'AFSSAPS par exemple ;*
- *Les organismes à but lucratif : les industries du médicament et les sociétés de service par exemple. »*

[214] L'IDS donne l'exemple des organismes de surveillance et d'alerte comme l'INVS qui dans le cadre de ses missions a besoin de disposer et d'utiliser dans les meilleurs délais des données de santé.

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

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

**Recommandation n°12 :** La mission recommande l'ouverture du SNIIRAM aux agences sanitaires et à la Haute autorité de santé (HAS) afin que ces institutions puissent réaliser en interne leurs propres études. Il est probable que, compte tenu de la complexité du SNIIRAM, elles ne soient pas à même, dans un premier temps, de réaliser ces études sans un appui de la CNAMTS.

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

[218] Les enjeux financiers liés au domaine du médicament (et des dispositifs médicaux) laissent présager une pléthore de demande d'accès aux données soit directement à la base SNIIRAM soit à des extractions. Les autorités publiques risquent d'être dépassées par la quantité d'études à valider et de ne pas avoir les moyens de cette validation. Elle se trouveraient de fait dans une situation où elles ont fourni à l'industrie des données d'une puissance statistique sans commune mesure avec la base GPRD où des effets positifs des médicaments peuvent être plus facilement mis en évidence.

[219] Un article de mars 2001 publié dans la revue Books<sup>4</sup> relate comment en 2010 une biostatisticienne présente une étude sur la question suivante : Les laboratoires pharmaceutiques manipulent-ils les publications des chercheurs pour présenter leurs produits sous un jour favorable ? Un des participants avait souligné que « *la recherche pharmaceutique ne mesurait pas certains effets essentiels pour les patients – chances de survie contre risque de décès par exemple – préférant s'attarder sur des résultats plus anodins comme les symptômes autodéclarés* »

[220] Pour autant, les progrès issus de la recherche médicale développée par l'industrie pharmaceutique imposent de ne pas adopter d'attitude caricaturale et prendre en compte ce que l'industrie peut elle-même apporter en réalisant des études qui seraient jugées utiles par les acteurs publics qui jouent un rôle fort dans le champ du médicament.

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

[222] Cet appel à projet comporterait 50% de projets libres et 50% de projets ciblés. Seuls les organismes publics pourraient répondre aux projets libres. Les projets ciblés seraient ouverts aux organismes privés compris à l'industrie pharmaceutique.

[223] En Europe, le projet ENCEPP (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology) correspond à la création d'un réseau de pharmaco-épidémiologistes susceptibles de réaliser des études post AMM. Parmi les thématiques d'études prioritaires figurent les études sur la sécurité du médicament.

---

<sup>4</sup> 80 BooksN°20, mars 2011 Les impostures de la recherche médicale

**Recommandation n°13 :** La mission recommande que les études sur le SNIIRAM soient strictement encadrées, dans le cadre d'appel comportant une partie libre, ouverte exclusivement au public et une partie ciblée, ouverte aux acteurs du secteur public et privé, y compris à l'industrie pharmaceutique.

[224] John Ioannidis a publié en 2005 dans la revue Plos Medicine un article intitulé « Pourquoi la plupart des résultats de recherches sont faux ? »<sup>5</sup>. Il avait listé différentes sources : nature des questions posées, manière dont les chercheurs montaient leurs études, qualité du recrutement des patients, mode d'analyse des données, modalités de présentation des résultats...

[225] Sans adopter une position caricaturale, du fait notamment du développement de la recherche de l'industrie, s'agissant du médicament et des dispositifs médicaux, outre le système d'appel à projet, il paraît indispensable de se doter d'un comité scientifique à l'instar de ce qui existe pour la GPRD.

[226] Un comité scientifique consultatif indépendant a été fondé pour permettre l'utilisation des données MHRA pour la recherche en santé publique (ISAC). Il conseille la MHRA sur l'accessibilité aux données du GPRD et les données issues de la base de données yellow card. Il se prononce notamment sur la valeur potentielle de l'étude du point de vue scientifique, l'examen des protocoles (exemples de questions posées : l'hypothèse est-elle bien définie ?, la base permet-elle d'effectuer ce type de recherche, la méthode est-elle appropriée ?) Les modalités de présentation des protocoles ont encore été précisées et depuis février 2010, en particulier, ils comportent :

- un résumé de recherche qui doit comporter au maximum 200 mots ;
- les objectifs de recherche ;
- le contexte de l'étude ;
- la population étudiée ;
- les modalités de sélection des groupes de comparaison ou de contrôle ;
- le protocole avec une liste des mesures à effectuer et les hypothèses à tester en distinguant les hypothèses de recherche a priori et les hypothèses issues de la connaissance de la base de données ;
- l'explicitation des modalités d'atteintes des objectifs.

[227] S'agissant de l'analyse statistique, la méthodologie de gestion des données doit être détaillée y compris les logiciels statistiques et les matériels qui seront utilisés, l'existence éventuelle d'analyse de sensibilité. Les questions relatives à des biais ou des facteurs de confusion doivent également figurer dans le protocole ainsi que les méthodes employées pour réduire les erreurs. Le comité précise également qu'il existe une obligation éthique à diffuser les résultats revêtant une importance potentielle pour la santé publique.

[228] Les seuls personnels de la MHRA qui sont autorisés à assister aux réunions pour les protocoles utilisant le GPRD sont ceux qui travaillent au GPRD du fait de leurs connaissances sur la base de données. Pour les protocoles utilisant la Yellow card scheme, ce sont les membres de l'unité de vigilance et gestion des risques des médicaments (VRMM) de la MHRA.

**Recommandation n°14 :** Pour juger les réponses aux appels à projet dans le domaine du médicament, la mission recommande la mise en place d'un comité scientifique de 15 membres

---

<sup>5</sup> Why Most Published Research Findings Are False? John Ioannidis, août 2005, Plos Medicine

comportant des scientifiques dont 6 désignés respectivement par l'Institut des données de santé, le Comité consultatif national d'éthique, l'AFSSAPS, la HAS, la CNAMTS, l'ATIH.

**Recommandation n°15 : La mission recommande une évaluation à 3 ans de ce dispositif.**

[229] Les travaux de la mission portaient sur la pharmacovigilance, la mission a d'emblée prévu qu'une telle organisation puisse être opérationnelle pour les dispositifs médicaux.

[230] Les membres du comité de pilotage ne peuvent avoir de liens d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique, ceux du comité scientifiques déclarent leurs liens d'intérêt.

### **1.3.7. Changer les rapports entre l'AFSSAPS et les laboratoires pharmaceutiques**

[231] Les travaux sur le MEDIATOR<sup>®</sup> et les échanges avec l'AFSSAPS témoignent de la nécessité d'instaurer de nouveaux rapports entre l'AFSSAPS et les laboratoires pharmaceutiques. Les constats effectués au paragraphe 1.2.1.2 sur le type de données fournies à l'appui des essais cliniques, sur les calendriers qui s'imposent aux évaluateurs mais pas toujours aux laboratoires pharmaceutiques et sur l'utilisation d'études complémentaires qui retardent le processus de décision amènent la mission à recommander que des signaux forts soient donnés.

**Recommandation n°16 : La mission recommande les laboratoires pharmaceutiques fournissent les données complètes des essais cliniques**

**Recommandation n°17 : La mission préconise que le mode de présentation des PSURs, soit standardisé et qu'il soit par exemple interdit de fractionner un PSURs sur 6 mois en présentant deux PSURs sur mois pour la même période**

**Recommandation n°18 : La mission recommande que des délais de réponse aux questions posées par l'AFSSAPS puissent être imposés**

**Recommandation n°19 : La mission souligne la nécessité de ne pas retarder les décisions dans l'attente d'hypothétiques études complémentaires**

**Recommandation n°20 : La mission recommande d'annuler des décisions favorables au laboratoire en cas de conflit d'intérêt**

**Recommandation n°21 : La mission préconise des sanctions proportionnées aux enjeux en cas non-respect des engagements par les laboratoires pharmaceutiques.**

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

### **2.1. Une organisation interne à l'AFSSAPS génératrice de risque**

#### **2.1.1. Un département de pharmacovigilance situé dans la même direction que le département qui délivre les autorisations de mise sur le marché**

[232] Le département de pharmacovigilance est inclus dans le service de l'évaluation et de la surveillance du risque qui comporte également le département de toxicologie et le département des stupéfiants et psychotropes. Ce service fait partie de la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB).

[233] L'organigramme du département de pharmacovigilance figure en annexe 2.1. Il est rattaché au service de l'évaluation de la surveillance du risque

[234] Le département de pharmacovigilance comporte

- la cellule « Plan de gestion des risques ;



- la cellule « erreurs médicamenteuses » ;
- 2 unités de pharmacovigilance entre lesquelles sont répartis les produits par classe ;
- une troisième unité se charge, de façon transversale, des aspects juridiques liés à la pharmacovigilance. Elle gère également la base nationale de pharmacovigilance et les liens avec la base européenne de pharmacovigilance.

[235] Les missions des unités de pharmacovigilance conduisent à des interactions régulières entre le département de pharmacovigilance et le département de l'évaluation thérapeutique (DETH). Le département est en effet amené à effectuer des analyses de sécurité d'emploi des médicaments en phase de pré-AMM. Il est sollicité également pour mobiliser les données de pharmacovigilance lors des renouvellements d'AMM.

[236] Il ne paraît pas opportun que les 2 départements de pharmacovigilance et d'autorisation de mise sur le marché soient situés dans la même direction. Le département de pharmacovigilance doit être en mesure de proposer des décisions indépendamment de l'histoire de la mise sur le marché.

### 2.1.2. Un affaiblissement du poids de la CNPV au profit de la commission d'AMM

[237] La CNPV évalue les risques liés à l'utilisation du médicament. La commission d'AMM évalue le rapport bénéfice/risque avant sa mise sur le marché ou lors des renouvellements d'autorisation. Le passage devant la commission d'AMM n'est pas juridiquement indispensable à la suspension d'un médicament. A la demande de la mission, l'AFSSAPS a recherché les décisions de suspension qui ont été prises par le directeur général de l'AFSSAPS après avis de la CNPV et sans passage devant la commission d'AMM. Entre 1995 et 2011, on retrouve 9 décisions de ce type, la dernière remontant à 2004 comme le montre le tableau suivant

Tableau 6 : Décisions de suspension prises par l'AFSSAPS après avis de la CNPV sans passage par la commission d'AMM

	1995	1996	1997	1998	2001	2004	2005 à ce jour
Décisions après avis CNPV	2	1	2	1	2	1	0

Source : AFSSAPS/Mission

[238] Sur ces 9 décisions, 7 comportent un jugement sur le bénéfice/risque du médicament formulé comme suit :

- faible bénéfice attendu de ce médicament ...au regard du risque encouru ;
- rapport efficacité/sécurité de cette spécialité défavorable ;
- en l'absence de nouvelles données d'efficacité et de sécurité, le rapport bénéfice/risque reste défavorable ;
- rapport bénéfice/risque non favorable (pour 4 des décisions).

[239] L'une des 2 autres décisions se fonde sur la cessation de commercialisation par le laboratoire des spécialités pharmaceutiques concernées au niveau mondial à l'exception du Japon et sur 31 cas de décès rapportés par la FDA.

[240] Dans les considérants de l'autre décision, on retrouve notamment comme motivation l'existence d'un risque pour la santé publique qui ne justifie pas le maintien de la spécialité sur le marché dès lors qu'il existe des alternatives médicamenteuses dont les propriétés pharmacodynamiques apportent les mêmes bénéfices thérapeutiques mais ne présente pas les mêmes risques.

- [241] Ces exemples témoignent que jusqu'en 2004, l'avis de la CNPV a pu suffire pour fonder une décision. L'une des décisions prend même en compte non seulement le bénéfice risque intrinsèque mais les alternatives thérapeutiques. Le passage systématique devant la commission d'AMM conduit nécessairement à l'allongement du délai. En outre, il est susceptible de conduire à une décision moins contraignante pour le laboratoire comme par exemple la demande d'études complémentaires.
- [242] La pharmacovigilance a été cantonnée à un rôle second, ses décisions soumises à la Commission d'AMM, qui au fil du temps est devenue seule sollicitée pour évaluer la balance bénéfice/risque. Paradoxalement, pour une agence de sécurité sanitaire, le centre de gravité des décisions est devenu celui de l'AMM, majorant ainsi les risques en pharmacovigilance.
- [243] La branche traitant de la pharmacovigilance et de la surveillance d'impact sur la population doit être séparée des autres avec un responsable direct qui soit à même de rapporter au directeur général. Cette condition est indispensable pour que le décideur soit au premier plan de l'information sur les alertes.

## **2.2. Une structuration de l'expertise à revoir au sein de l'AFSSAPS**

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

- [244] La situation de la France qui dispose d'une expertise principalement externe est très peu fréquente comme la troisième partie le développera.
- [245] Le comité technique de pharmacovigilance (CTPV), composé des 31 représentants de CRPV, est supposé préparer les décisions et les ordres du jour de la commission nationale de pharmacovigilance (CNPV), notamment par des enquêtes, des tours de tables et des revues de la littérature. Il se réunit une fois par mois. Les séances sont longues et les sujets à aborder très divers. En outre il faudrait lors de ces séances consacrer du temps à l'analyse critique des enquêtes réalisées par les CRPV qui en sont chargés mais la composition de la commission (représentants des CRPV) est peu propice à ce type d'exercice.
- [246] La Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) comporte 39 membres, ce qui limite déjà les possibilités d'analyse et de débat au sein de cette instance. Les séances de cette commission durent également toute la journée sur des sujets souvent très variés et l'implication de chaque membre diffère selon qu'il suit plus ou moins le thème abordé. A titre illustratif, lors des commissions où étaient abordés les effets indésirables liés à la vaccination contre l'hépatite B, les membres chargés du dossier ont porté moins d'attention aux autres points de l'ordre du jour. En outre, la participation à ces commissions ne fait pas l'objet de rémunération spécifique et le temps consacré à la préparation des séances est variables d'un membre à l'autre, d'un sujet à l'autre.
- [247] La CNPV est une commission consultative, mais de fait ses avis constituent le plus souvent la position de l'AFSSAPS en matière de pharmacovigilance.
- [248] Pourtant, la composition même de la commission, le fait que ses membres exercent d'autres responsabilités et ne puissent pas forcément accorder un temps suffisant à chacun des sujets de l'ordre du jour, voire partent avant la fin de la commission, où n'assurent pas de transmission entre titulaire et suppléant fragilise la nature des avis.
- [249] L'AFSSAPS, dans son organisation actuelle n'est pas en mesure à même d'analyser ce positionnement. La capacité d'expertise en interne à l'agence ne suffit pas. L'AFSSAPS doit disposer d'un noyau d'experts capables de discuter d'égal à égal avec les représentants des CRPV et avec une commission consultative externe. Ce noyau d'experts comprendrait des spécialistes de pharmacovigilance, des cliniciens et des spécialistes de santé publique. Ces experts devraient cesser tous liens d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique dès qu'ils prendraient leur fonction.

- [250] Ce noyau d'experts prendrait l'avis d'une Commission consultative externe en pharmacovigilance (CCEP) et consulterait également pour forger ses expertises les personnes qui lui paraissent pertinentes compte tenu du sujet abordé, y compris les lanceurs d'alertes. Les représentants de l'industrie pharmaceutiques devraient pouvoir être auditionnés, mais selon un calendrier fixé par l'AFSSAPS.
- [251] Ce dispositif devrait être mis en place très rapidement et les difficultés potentielles liées au recrutement d'experts internes de haut niveau mériteraient d'être anticipées en analysant les facteurs susceptibles de freiner les candidatures.

**Recommandation n°22 : La mission recommande la mise en place d'un noyau d'expertise de haut niveau en pharmacovigilance interne à l'AFSSAPS.**

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

- [252] Le CTPV et la CNPV apparaissent relativement redondants dans leurs missions actuelles. Pour le MEDIATOR<sup>®</sup>, le dossier a pu rester 10 ans analysé à un niveau strictement technique du fait de l'existence de ces 2 commissions. La mission a souligné la nécessité d'un noyau d'expertise de haut niveau interne à l'AFSSAPS. Dans cette nouvelle organisation, le CTPV et la CNPV tels qu'ils fonctionnent aujourd'hui n'ont pas de raison d'être.
- [253] L'AFSSAPS doit assurer un pilotage des CRPV ce qui suppose de les réunir régulièrement mais pas avec la finalité de l'actuel CTPV (cf. paragraphe 2.3.7).
- [254] La CNPV est remplacée par une Commission externe consultative de pharmacovigilance (CECP), composée de 15 membres, comportant des professionnels de santé, médecins, pharmaciens, en exercice hospitalier et libéral et des représentants des usagers. Les membres de cette commission doivent déclarer leurs liens d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique.

**Recommandation n°23 : La mission propose la suppression du CTPV et de la CNPV et la mise en place d'une commission consultative externe de pharmacovigilance**

**2.2.3. Une fonction d'alerte et d'analyse à développer auprès de la direction**

- [255] La masse de décision à prendre par le directeur de l'AFSSAPS et la complexité potentielle des travaux à prendre en compte pour forger ces décisions laissera peu de temps au directeur général pour s'impliquer en routine dans la plupart des dossiers. Or, l'alerte peut venir d'un médicament qui ne fera pas l'objet d'une surveillance particulière. La nouvelle structuration envisagée pour l'AFSSAPS avec un renforcement de l'expertise interne constitue un atout mais il est à craindre qu'avec le temps, cet esprit de veille s'érode, surtout si les dossiers délicats présentés pour décision sont présentés et argumentés par ceux qui ont contribué à développer l'argumentaire.
- [256] Bien que ce type d'organisation avec des structures dépendant directement du directeur soit souvent source de dysfonctionnements, la mission recommande, s'agissant de la sécurité sanitaire, de placer auprès du directeur, une cellule de 3 personnes chargée de l'alerte et de l'analyse critique.
- [257] Cette cellule aurait pour mission de donner un avis sur les décisions préparées en interne et de jouer un rôle d'alerte en s'appuyant notamment, pour cette dernière mission, sur des échanges avec l'extérieur (lanceurs d'alerte, prescripteurs...).

**Recommandation n°24 : La mission recommande la mise en place d'une cellule d'alerte et d'analyse critique auprès du directeur général de l'AFSSAPS**

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

#### **2.3.1. Des CRPV aux missions diversifiées**

[258] Les CRPV existent depuis 1982. Le réseau décentralisé de pharmacovigilance se compose de 31 CRPV. Les centres sont agréés sur proposition du directeur général de l'AFSSAPS, par arrêté du ministre chargé de la santé, l'arrêté déterminant également le territoire d'intervention des centres. Les centres sont nécessairement constitués au sein d'une structure de pharmacologie, de pharmacologie clinique ou de toxicologie clinique d'un établissement de santé.

[259] Le décret du 27 décembre 2007 précise les missions de ces centres. Ils sont chargés de :

- recueillir les déclarations des médicaments ou produits de santé que leur adressent les professionnels de santé ;
- recueillir les informations relatives aux effets indésirables des médicaments ou produits de santé qui doivent leur être communiquées par les établissements publics de santé, par les centres anti-poisons et par les établissements de santé privés qui assurent une ou plusieurs missions de service public ou sont associés à son fonctionnement ;
- réunir les informations de même nature transmises notamment par les autres établissements de santé ;
- transmettre au directeur général de l'AFSSAPS ces différentes informations, les informations sur les effets indésirables graves devant lui être transmises sans délai ;
- remplir auprès du ministre chargé de la santé et du directeur général de l'AFSSAPS une mission d'expertise en conduisant les études et travaux qui leur sont demandées par ces autorités et en procédant à l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables ;
- contribuer au développement des connaissances sur les méthodes de la pharmacovigilance et sur la nature et les mécanismes des effets indésirables des médicaments et produits de santé.

[260] Ces centres ont également une mission d'aide au développement de l'information en matière de pharmacovigilance. Ils jouent un rôle d'information et de formation des professionnels de santé. Ils assurent une mission d'expertise et de conseil en matière de pharmacovigilance auprès des établissements de santé publics et des établissements de santé privés qui assurent une ou plusieurs missions de service public ou sont associés à son fonctionnement, en collaboration avec les pharmacies à usage intérieur dont disposent ces établissements. Ils portent à la connaissance des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance les cas de pharmacodépendance ou d'abus. Enfin, au sein des établissements dans lesquels ils sont implantés, ils jouent un rôle de conseil en matière de pharmacovigilance auprès des professionnels de santé et des patients et jouent un rôle d'expertise et de conseil auprès des instances consultatives spécialisées de l'établissement.

#### **2.3.2. Un financement mixte peu adapté**

[261] Selon les CHU, le CRPV est situé dans des pôles de nature différente, par exemple pharmacie et santé publique ou biologie ou encore biologie, pharmacie et santé des populations.

[262] Le personnel des CRPV est constitué en majeure partie de médecins et de pharmaciens : praticiens hospitaliers, praticiens contractuels et de praticiens attachés. Sur les 31 CRPV, on retrouve 15 professeurs des universités-praticiens hospitaliers (PU-PH), 3 maîtres de conférences universitaire-praticiens hospitaliers (MCU-PH) ainsi que des assistants hospitalo-universitaires (AHU).

[263] En fonction des CRPV, le personnel est également composé d'internes en médecine, d'internes en pharmacie, d'externes, de documentalistes...

[264] Le tableau ci-dessous présente la moyenne de demi-journées hebdomadaires des professionnels des CRPV. Le financement est assuré pour partie par l'Agence régionale de santé (ARS), dans le cadre des missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation et pour partie par une subvention de l'AFSSAPSS. Le tableau précise l'origine du financement du poste.

Tableau 7 : Evolution des demi-journées hebdomadaires des professionnels des CRPV

Moyenne des demi-journées hebdomadaires des professionnels des CRPV	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
<b>Médecins et Pharmaciens</b>	21,7	24,4	26,5	26,2	26,3	27,3	27,2	27,8	29,0	<b>29.7</b>
<b>Médecin</b>	15,1 (dont 6,6 SUBV)	16,4 (dont 7,1 SUBV)	17,1 (dont 6,6 SUBV)	16,5 (dont 5,9 SUBV)	16,6 (dont 6,3 SUBV)	16,5	17,0	16,3	16,8	<b>16.6</b>
- Responsable	3,7	4,1	4,0	4,5	4,6 (minimum 1 – maximum 10)	-	-	4,4	4,3	<b>4.3</b>
- PH-PC sans le responsable	2,2	2,5	4,2	4,7	-	-	-	5,2	5,7	<b>5.7</b>
- Attachés	8,4	9,1	8,2	7,5	8,0	-	-	6,7	6,8	<b>6.6</b>
- Autres	0,8	0,7 (AHU)	0,4 (AHU)	0	0,1	-	-	0,4 (AHU)	0,4 (AHU)	<b>0.0</b>
<b>Pharmaciens</b>	6,6 (dont 3,4 SUBV)	8 (dont 4,5 SUBV)	9,4 (dont 5,7 SUBV)	9,8 (dont 5,5 SUBV)	9,7 (dont 5,6 SUBV)	10,8	10,2	11,5	12,2	<b>13.1</b>
- PH-PC	0,3	1,7	2,0	2,3	2,3	-	-	2,8	3,2	<b>3.6</b>
- Attachés	4,8	5,6	6,9	7,2	7,0	-	-	8,2	8,6	<b>9.2</b>
- Autres	1,5	0,5	0,5 (AHU)	0,3 (AHU)	0,4 (AHU)	0,6 (AHU)	-	0,4	0,4	<b>0.3</b>
<b>Secrétariat</b>	5,9 (dont 3,1 SUBV)	6,5 (dont 3,8 SUBV)	6,7 (dont 4,1 SUBV)	7,1 (dont 3,9 SUBV)	7,3 (min 0 – max 21) (dont 4,0 SUBV)	7,6	7,5	7,5	8,0	<b>7.8</b>

Source : AFSSAPS

[265] Pour les pharmaciens, on constate une forte progression du nombre de demi-journées hebdomadaires affectés aux CRPV : de 6,6 demi-journées hebdomadaires en 2000 à 13,1 demi-journées hebdomadaires en 2009.

[266] Pour les médecins, la progression est moindre : de 15,1 demi-journées hebdomadaires en 2000 à 16,6 demi-journées hebdomadaires en 2009.

### 2.3.3. Des structures hétérogènes

[267] Les CRPV sont en fait assez hétérogènes, avec une moyenne de 29,7 demi-journées hebdomadaires de médecins et pharmaciens, un minimum de 18 demi-journées hebdomadaire et un maximum de 49 demi-journées hebdomadaires. Pour les médecins, cela correspond à 1,66 ETP par centre et pour les pharmaciens à 2,97 ETP par centre.

[268] Les CRPV sont répartis en 4 groupes selon leur financement. Par convention, la DGOS finance les postes pérennes et l'AFSSAPS les postes non pérennes. La DGOS et l'AFSSAPS ont fixé, chacune pour les postes qu'elle finance, le nombre d'équivalent temps plein correspondant. Ces répartitions figurent dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8 : Répartition des CRPV selon les 4 groupes et répartitions des personnels

	Financement	ETP responsable MCU-PH	ETP PH	ETP Secrétaires Financés par la DGOS	Demi-journées hebdomadaires Praticien attaché	Demi-journées hebdomadaires Secrétaires
Groupe 1	<1,5 M moyenne 1 160 587	0,5	1	0,5	5	5
Groupe 2	1,5-2,3 M moyenne 1 804 816	0,5	1	0,5	10	5
Groupe 3	2,3 – 3,5 M moyenne 2 628 283	0,5	2	1	10	5
Groupe 4	> 3,5 M moyenne 4 220 278	0,5	2	1	15	5

Source : AFSSAPS

[269] Les CRPV se répartissent comme suit dans les groupes

Tableau 9 : Répartition des CRPV selon les groupes

Groupe 1	Besançon ; Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Limoges, Paris Pitié Salpêtrière, Paris Saint-Vincent de Paul, Reims, Rennes, Saint-Etienne
Groupe 2	Amiens, Angers, Brest, Dijon, Nice, Paris Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris Saint-Antoine, Poitiers, Rouen, Strasbourg, Tours
Groupe 3	Marseille, Nancy, Montpellier, Paris Fernand Widal, Paris Henri Mondor, Toulouse
Groupe 4	Bordeaux, Lille, Lyon

Source : AFSSAPS

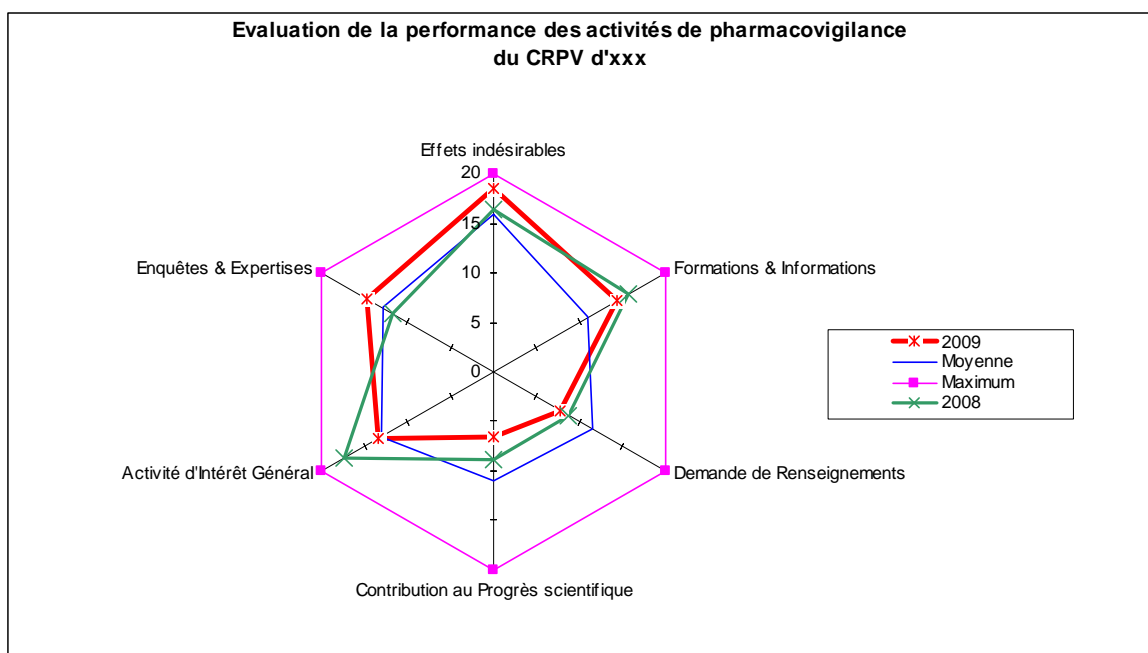
[270] L'AFSSAPS souligne que les postes de praticiens hospitaliers ne sont pas pourvus à hauteur du financement.

#### 2.3.4. Une évaluation essentiellement quantitative et inadaptée

- [271] Le département de pharmacovigilance de l'AFSSAPS effectue régulièrement des visites dans les CRPV. Elle a visité 15 CRPV de 2007 à 2010. Ces visites visent à promouvoir localement et régionalement les missions et les travaux des centres. Dans sa séance du 16 décembre 2009, le conseil d'administration de l'AFSSAPS s'était réuni avec pour examiner le sujet des CRPV. S'agissant des visites, le compte-rendu de conseil d'administration notait que les visites avaient notamment permis « *d'appuyer des demandes locales et régionales en liaison avec la DHOS et d'obtenir en 2009 un poste de PH pour le CRPV de Montpellier, d'obtenir un attaché de recherche clinique (ARC) supplémentaire pour l'animation régionale du CRPV de Toulouse, un poste de PH dans le cadre de la vigilance des essais cliniques à Toulouse, jusqu'alors réalisée sans moyen dédié.* » D'autres CRPV étaient également cités comme ayant pu, grâce à ces visites, obtenir des postes supplémentaires.
- [272] Une convention triennale entre l'AFSSAPS et le Centre hospitalier siège du CRPV précise les modalités de fonctionnement du CRPV. Il est précisé qu'elle n'est pas exclusive de la conclusion d'autres conventions pour le financement d'étude spécifiques.
- [273] La convention triennale prévoit que l'établissement de santé met à disposition du CRPV les moyens nécessaires à son bon fonctionnement. Il s'agit notamment des locaux, des moyens de communication appropriés à ses missions, des moyens informatiques lui permettant d'assurer ses missions dont l'accès à la base de données de pharmacovigilance de l'AFSSAPS, des moyens communs à tous les services (fournitures, mobiliers de bureau...). La convention précise les moyens humains minimum du CRPV et spécifie les demi-journées hebdomadaires financées par l'établissement de santé et celles financées par la subvention de l'AFSSAPS dans une annexe à la convention. La convention étant triennale et le budget annuel, cette annexe peut être amenée à évoluer au cours de ces trois ans en fonction notamment des demandes formulées par le CRPV lors de l'établissement de son état prévisionnel des recettes et des dépenses (EPRD).
- [274] Cette convention prévoit également l'élaboration d'un rapport d'activité du CRPV à partir d'un plan type annexé à la convention (cf. infra).
- [275] La subvention est versée en deux fois. Un acompte de 70% du montant de la subvention est voté par le conseil d'administration de l'AFSSAPS et décidé par le directeur général de l'AFSSAPS. Le solde est versé au cours du 2<sup>ème</sup> semestre de l'année au vu notamment du rapport d'activité de l'année précédente et du compte financier consolidé et anticipé de l'année en cours.
- [276] Le rapport d'activité doit être signé par le responsable du CRPV et transmis chaque année au directeur de l'Agence responsable de santé ainsi qu'au directeur de l'AFSSAPS. Le rapport d'activité décrit notamment le personnel du CRPV, présente un bilan des recueils d'informations effectués sur les effets indésirables des médicaments, précise la liste des dossiers expertisés ainsi que les enquêtes réalisées pour le comité technique de pharmacovigilance, mentionne les formations effectuées, décrit les supports d'informations que produit le CRPV, liste les activités de renseignement du CRPV, y compris celle n'ayant pas donné lieu à une notification. Il mentionne également les activités d'intérêt général auxquelles le CRPV a participé. Il peut s'agir de la participation aux instances locales, de la participation à la coordination des vigilances, d'activités régionale, nationale ou internationale. S'agissant de l'activité nationale, les CRPV sont questionnés sur leurs activités au niveau de l'AFSSAPS mais aussi de l'association des centres régionaux de pharmacovigilance. Ce rapport d'activité liste également les contributions au progrès scientifique en pharmacovigilance (organisation de congrès, recherche en cours, liste des publications avec ou sans comité de lecture) et fournit les orientations générales du CRPV avec notamment les difficultés rencontrées pendant l'année et les besoins en personnel pour l'année suivante.

- [277] Chaque année, un comité de suivi des CRPV composé notamment de pharmaciens, d'anciens responsables de CRPV, de membres du CNRS et de l'INSERM se réunit à l'AFSSAPS pour évaluer chaque rapport d'activité, donner un avis sur les demandes de poste de PH et les successions, identifier les besoins en personnel et les CRPV à visiter l'année suivante, auditionner des responsables de centre.
- [278] Le comité de suivi était présidé en juin 2010 par un président de CRPV alors que l'objet de cette réunion était l'examen annuel de l'activité du réseau des CRPV mais aussi l'évaluation spécifique de chaque centre avec notamment un examen des demandes de postes de PH pour les CRPV.
- [279] L'évaluation des CRPV est principalement quantitative. Une grille de performance permet d'attribuer un maximum de 100 points à chaque CRPV :
- 25 points pour le recueil d'effets indésirables ;
  - 15 points pour la formation et l'information dont une partie est affectée aux demandes de renseignements et une sous-partie au suivi de grossesse ;
  - 25 points pour les expertises, enquêtes et évaluations ;
  - 15 point pour l'activité de progrès scientifique (dont un bonus de point) ;
  - 5 points sur l'activité d'intérêt général.
- [280] Le graphe ci-dessous élaboré par l'AFSSAPS synthétise l'évaluation de la performance d'un CRPV à l'aide des critères précités.

Graphique 1 : Evaluation de la performance des activités de la pharmacovigilance d'un CRPV



Source : AFSSAPS

- [281] Cette même grille sert à l'évaluation individuelle des CRPV et à l'évaluation du réseau des CRPV.



- [282] **Le bilan est essentiellement quantitatif.** En effet, le nombre d'enquêtes officielles de pharmacovigilance aide à la cotation de la performance or d'une part, en fonction des thèmes, les enquêtes peuvent entraîner des charges de travail très différentes ; d'autres part, nous avons vu en traitant du MEDIATOR<sup>®</sup> que la qualité de certaines enquêtes pouvaient poser problème. Le travail effectué est tout à fait différent s'il s'agit d'investigations propres ou si l'enquête reprend à son compte sans les compléter ni les analyser les éléments transmis par le laboratoire. De même, il n'existe pas d'évaluation sur le contenu des supports d'information. La qualité des renseignements fournis, la complexité des questions à traiter ne sont pas prises en compte. En outre, la participation à l'association des CRPV pèse dans l'évaluation réalisée pour ce qui concerne les activités nationales alors que les autres concernent des activités au niveau de l'AFSSAPS. Cette prise en compte revient à légitimer une association de structure ce qui ne paraît pas opportun.
- [283] Par ailleurs, le fait qu'un président de CRPV en exercice préside le comité de suivi chargé notamment de l'évaluation individuelle des centres pose problème, de même que la présence parmi les membres du comité de suivi d'anciens présidents de CRPV.

### 2.3.5. Un positionnement qui ne facilite pas la reconnaissance des CRPV

- [284] Ces centres sont situés au sein d'établissements publics de santé, parfois au sein d'un service de pharmacologie, mais pas nécessairement. Ce positionnement les rend peu visibles de professionnels de santé libéraux, ce que confirme le taux de notification faible émanant de ces professionnels (15%).
- [285] En 2009, 31 723 observations ont été recueillies, 20 704 observations saisies dont 10 387 observations graves. 27% des notifications proviennent des établissements de santé de la région. Là encore, le positionnement actuel du CRPV n'aide pas forcément à susciter les notifications. En outre, si les CRPV sont davantage reconnus dans leurs établissements d'implantation (55% des notifications), là encore la situation n'est pas toujours satisfaisante. En effet, cette activité n'est pas toujours ressentie comme une activité propre à l'établissement, à tel point que le CRPV n'est parfois pas mentionné sur le site internet de l'établissement de santé. Les cliniciens ne voient pas toujours de légitimité dans les interventions des équipes du CRPV. Dans le même temps, le poids de la pharmacie de ces établissements s'est lui renforcé, du fait notamment de ses missions sur le bon usage des médicaments et de l'impact direct en termes de financement de l'établissement.
- [286] Enfin, si le médicament est reconnu comme un sujet majeur au sein des établissements de santé, les préoccupations des acteurs de l'établissement (administratif et soignant) ne portent pas sur le médicament en tant que tel mais sur son financement et sur l'ensemble des événements indésirables relatifs au médicament.
- [287] Un arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé précise notamment les modalités d'analyse des déclarations interne des événements indésirables, des erreurs médicamenteuses ou des dysfonctionnements liés à la prise en charge médicamenteuse. Il prévoit la mise en place d'une organisation en charge de l'analyse de ces déclarations, la planification et la mise en œuvre d'actions d'amélioration ainsi que des actions de communication.
- [288] S'agissant de la déclaration il est souligné que « *Sans préjudice des dispositions relatives aux déclarations en vigueur, toute personne impliquée directement ou indirectement dans la prise en charge médicamenteuse est tenue de déclarer les événements indésirables, erreurs médicamenteuses ou dysfonctionnement liés à la prise en charge médicamenteuse* ». Il s'agit là d'une déclaration interne qui ne se substitue donc pas aux dispositions relatives aux déclarations en vigueur dont font partie notamment la pharmacovigilance, la pharmacodépendance et le signalement des erreurs médicamenteuses au guichet erreurs médicamenteuses de l'AFSSAPS.

- [289] Néanmoins, la direction de l'établissement doit notamment mettre en place des processus favorisant la déclaration interne des événements indésirables et erreurs médicamenteuses, la promotion de l'analyse des causes liées aux déclarations internes et le partage du retour d'expérience. On retrouve ici une partie des missions des CRPV qui, bien que situés dans 31 établissements sont supposés avoir une vocation régionale. L'organisation à mettre en place n'exclut pas les CRPV mais ne les nomme pas non plus. Le choix est celui du renforcement la sécurité sanitaire au sein de l'établissement, privilégiant une approche de type gestion du risque reposant sur l'organisation que l'établissement aura jugé la plus pertinente. Le champ englobe aussi les dysfonctionnements liés à des processus organisationnels que ne traitent pas l'AFSSAPS, portant notamment sur le circuit du médicament à l'hôpital.
- [290] Ainsi, que le rappelle l'IGAS dans un rapport sur le circuit du médicament, « *Au-delà de ces erreurs aux conséquences dramatiques, l'ampleur du risque médicamenteux, reste mal appréhendée. L'Enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS) réalisée pour la deuxième fois en 2009 a confirmé l'enjeu que constituait le médicament dans le domaine de la sécurité des soins. Après les actes invasifs et les infections liées aux soins, les produits de santé sont la troisième cause d'événements indésirables graves (EIG). L'enquête estime que le médicament est responsable de 60 000 à 130 000 EIG par an, dont 15 à 60 000 sont évitables* ».
- [291] Les dispositions prévues dans cet arrêté répondent à un besoin. On peut s'interroger sur la manière dont les CRPV y ont répondu jusque là.
- [292] Le rapport de la mission d'évaluation et d'expertise de la veille sanitaire en France de 2006 note que les vigilances françaises sont très administratives, reposant sur une notification réglementaire et des circuits hétérogènes et complexes alors que les circuits britanniques sont beaucoup plus sous la responsabilité des milieux professionnels et académiques et reposent sur une notification volontaire et très simple. L'arrêté précité va dans le sens d'une réponse à cette critique.

### **2.3.6. Un réseau trop dispersé, à mieux positionner, et dont les missions doivent être affirmées et recentrées**

- [293] Cette organisation française de la pharmacovigilance avec une agence nationale et des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) a été imitée par d'autres pays qui ont saisi l'intérêt de disposer de relais sur le terrain, notamment pour promouvoir la pharmacovigilance. D'autres pays ont adopté cette organisation, le Canada avec 7 centres, l'Espagne avec 17 centres, l'Italie avec 20 centres ou encore le Royaume-Uni. La FDA dispose d'un système centralisé mais les notifications proviennent essentiellement des laboratoires pharmaceutiques.
- [294] Au Royaume Uni, les 5 centres régionaux qui existent depuis plus de 30 ans recevaient initialement les notifications d'effets indésirables. Les centres régionaux se focalisent maintenant sur l'information et la sensibilisation à l'usage de la « *yellow card* ». Ils réalisent également des travaux spécifiques à la demande de la MHRA. Les personnes de ces centres sont des hospitaliers ou des universitaires. Chaque centre comporte 4 à 5 personnes, généralement 1 pharmacien, 1 spécialiste de l'information médicale, le chef de centre étant souvent clinicien, pharmacologue.
- [295] La mission s'est interrogée sur la pertinence d'une centralisation régionale des notifications, l'ARS constituant la porte d'entrée des vigilances. Dans le domaine du médicament, les signalements d'effets indésirables graves et leurs remontées constituent la clé de voûte du système de sécurité sanitaire en France. De même que la MHRA a souhaité maîtriser l'ensemble de ce dispositif, il apparaît souhaitable que l'AFSSAPS fasse de même. La minimisation des délais de notification dans la base de données, l'harmonisation des modalités de codage et le fait que l'exploitation des données de la base amène plutôt à des mesures au niveau national sont autant d'éléments qui expliquent cette préconisation.

- [296] L'analyse de l'activité des CRPV montre que la saisie des informations dans la base nationale ne représente qu'une fraction de leur activité. Les réponses aux demandes émanant des professionnels, les enquêtes de pharmacovigilance, la participation à l'amélioration des méthodes et des outils de pharmacovigilance constituent pourtant des axes prioritaires. Sans cette activité de notification dans la base particulièrement chronophage, les CRPV pourraient en outre développer davantage leurs autres missions.
- [297] La France comporte un réseau particulièrement étoffé avec 31 CRPV. La mission propose que chaque région soit dotée d'un seul CRPV et que ces structures soient constituées à la suite d'une évaluation qualitative réalisée par une institution externe à l'AFSSAPS sur l'activité des actuels CRPV.
- [298] Le positionnement au sein du CHU ne paraît pas adapté pour ces structures qui, pour la plupart, sont peu reconnus et connus par les prescripteurs. Ces structures devraient constituer le réseau régional de l'AFSSAPS. Toutefois, la mission n'a pas considéré souhaitable de laisser des structures intervenant dans le champ sanitaire régional hors de l'ARS. En outre, ce positionnement au sein de l'ARS devrait contribuer à améliorer la gestion des conflits d'intérêts. Enfin, il paraît opportun compte tenu de leurs missions essentiellement nationales mais pour partie régionales, de leur champ d'intervention au sein d'une région (globalement celui de l'ARS : patients et professionnels exerçant en ville, à l'hôpital et dans les établissements médico-sociaux). Une organisation de ce type existe du reste avec les cellules de l'InVS en région (CIRE), qui relaient son action et exercent une partie de ses missions au niveau régional. Elles sont placées sous la responsabilité scientifique de la directrice générale de l'InVS et sont localisées au sein des Agences régionales de santé (ARS), au plus près de l'autorité sanitaire.
- [299] Les CRPV pourraient être mobilisés par le directeur général de l'ARS sur les erreurs médicamenteuses ou sur tout autre sujet de la compétence des CRPV qui nécessite une intervention de terrain. Cette localisation au niveau de l'ARS serait cohérente avec et le rôle régional de veille et sécurité sanitaire des ARS. Cette mobilisation pourrait également intervenir de façon directe sur demande de l'AFSSAPS ou sur demande de la DGS, par l'intermédiaire des ARS. Les CRPV auraient obligation de tenir informés le directeur général de l'ARS de tous les événements pouvant déboucher sur une gestion de crise au niveau régional.
- [300] Les CRPV effectueraient des prestations pour l'AFSSAPS, de même qu'aujourd'hui elles réalisent des enquêtes de pharmacovigilance portant sur l'utilisation d'un médicament au niveau national.
- [301] La formation sera assurée par l'AFSSAPS dans les champs qui la concerne et par l'ARS sur le sujet plus général de la veille sanitaire
- [302] Les CRPV demeureront une structure bien identifiée, les personnels étant sous autorité hiérarchique de l'ARS et sous pilotage AFSSAPS pour les activités à vocations nationales, les travaux portant sur la gestion des erreurs médicamenteuses régionales étant pilotés par l'ARS.
- [303] Le financement par une mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC) n'est pas opportun dans ce cadre. La rémunération des personnels serait assurée par l'ARS et remboursée par l'AFSSAPS.
- [304] Les conditions d'intégration des personnels au sein de l'ARS, leurs modalités de gestion, les modalités de transmission à l'ARS et à l'AFSSAPS du rapport d'activité devront être précisées.

**Recommandation n°25 : La mission recommande un rattachement des CRPV aux ARS et leur réorganisation sur la base d'une évaluation externe à l'AFSSAPS et selon des critères qualitatifs, tenant compte de l'apport potentiel des CRPV ainsi renforcés pour mener à bien leurs missions redéfinies**

### 2.3.7. Un pilotage du réseau que l'AFSSAPS doit assurer efficacement

- [305] La mission a recommandé un développement de l'expertise interne à l'AFSSAPS. Les CRPV ne font pas partie du premier noyau d'expertise, mais constituent une source d'expertise notamment pour la réalisation d'enquêtes de pharmacovigilance. Jusque là les échanges entre l'AFSSAPS et les CRPV étaient principalement tournés vers les effets indésirables constatés avec certains médicaments. Ce type d'échanges peut persister lors de réunions thématiques entre le noyau d'expertise interne de l'AFSSAPS et certains CRPV en raison de leur compétence particulière dans ce domaine mais ne suffit pas.
- [306] L'AFSSAPS deviendrait légitime, compte tenu de sa capacité d'expertise interne fortement renforcée, à effectuer un véritable pilotage du réseau, les CRPV intervenant pour une large part de leur mission comme des prestataires pour l'AFSSAPS. Ce pilotage comprend l'orientation des travaux de recherche sur les évolutions de la pharmacovigilance, en tenant compte de ce qui est réalisé par les autres pays.
- [307] Les « ateliers » organisés par l'AFSSAPS et l'association des CRPV ont pu aborder des sujets de ce type. Or, l'absence de positionnement de l'AFSSAPS comme pilote du réseau aboutit à négocier les missions que l'AFSSAPS souhaite confier au CRPV comme le montre cet extrait de compte-rendu. « *Les CRPV acceptent le principe de participer à l'évaluation des renouvellements de l'AMM des produits enregistrés en procédure nationale, et de poursuivre celle des DMI. Mais ceci nécessite la mise en place de procédures d'échange entre le département de PV et les CRPV.* »
- [308] C'est à l'AFSSAPS qu'il revient, sous réserve du respect des textes en vigueur, de décider. La mention d'acceptation par les CRPV de leur participation à ces travaux résume bien toute l'ambiguïté des relations actuelles entre AFSSAPS et CRPV.
- [309] Par ailleurs, la question du maintien de centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) se pose également. La mission n'a pas approfondie cette question compte tenu des délais mais elle estime que ces 13 centres devraient être positionnés au sein de 13 CRPV et jouer un rôle interrégional pour les enquêtes de terrain et bénéficier d'un pilotage national pour leurs activités. Actuellement, c'est déjà l'AFSSAPS qui assure notamment le suivi administratif des centres (rapport d'activité, subvention, envoi de données aux CEIP).
- [310] La question des liens d'intérêt avec les laboratoires se posent pour les membres des CRPV dans les mêmes termes que pour les membres de l'AFSSAPS.
- [311] Un bilan à trois ans permettra d'évaluer l'efficacité du dispositif et de passer à l'étape suivante de renforcement de la cohérence régionale sur le sujet du médicament.

**Recommandation n°26 : La mission recommande un pilotage des CRPV par l'AFSSAPS pour les missions nationales et par les ARS pour les missions régionales**

**Recommandation n°27 : Un bilan à trois ans de ce nouveau dispositif doit être réalisé**

### 2.3.8. Un rapprochement avec les Observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (OMEDIT) à envisager pour renforcer la compétence régionale dans le domaine du médicament

- [312] A terme il ne paraît pas opportun que deux structures différentes interviennent sur le médicament au niveau régional.
- [313] Les OMEDIT ont été mis en place pour promouvoir le bon usage des produits de santé dans le contexte de mise en œuvre de la tarification à l'activité avec un financement en sus des groupes homogènes de séjours des médicaments et dispositifs médicaux.
- [314] Deux grandes fonctions leur ont été confiées :
- une fonction d'observation, de suivi et d'analyse des pratiques de prescription des médicaments et des dispositifs médicaux ;
  - une fonction d'expertise et d'appui des ARS.

[315] La fusion de ces 2 structures pourrait être envisagée à terme.

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

##### **2.4.1. Donner à l'AFSSAPS tous les outils nécessaires à l'accomplissement de ses missions**

[316] Nous avons souligné l'absence de culture d'évaluation du risque populationnelle à l'AFSSAPS. La ressource en épidémiologiste y est actuellement limitée, au contraire de la situation à l'INVS. Dans ce contexte, l'hypothèse d'un transfert des études de pharmaco-épidémiologie à l'INVS voire de toute la pharmacovigilance a été envisagée par certains.

[317] La ressource en épidémiologiste est actuellement limitée à l'AFSSAPS, au contraire de la situation à l'INVS dont le cœur de métier est la surveillance populationnelle. Dans cette logique, cette hypothèse pourrait être complétée par celle d'un transfert de toutes les vigilances à l'INVS, ce qui conduirait à la mise en place d'un guichet national unique des vigilances. Cette organisation faciliterait en outre la surveillance des interactions entre médicaments et dispositifs médicaux ou encore entre médicaments et radiations par exemple.

[318] Pour la mission, tout transfert de la pharmacovigilance hors de l'AFSSAPS créerait un espace dangereux entre une agence qui autorise et une agence qui se prononce uniquement sur le risque. Une organisation de ce type contribuerait à allonger les délais mais surtout ferait reposer l'évaluation des risques liés à l'utilisation du médicament sur une autre institution que celle en charge de la sécurité sanitaire liée au médicament.

[319] La mission a souligné les dangers de la subordination de la pharmacovigilance au système d'autorisation et proposé une organisation visant à éviter cette situation en les plaçant dans deux directions distinctes. Pour autant, Les travaux sur le MEDIATOR<sup>®</sup> ont montré l'importance de l'articulation entre CNPV et commission d'AMM. Il est fort probable que les liens entre les directions en charge de la pharmacovigilance et des autorisations ne se renforcent pas en les situant dans deux institutions différentes.

[320] Au-delà des interfaces entre pharmacovigilance et autorisations, il est apparu indispensable que l'agence de sécurité sanitaire dont le champ de compétence est notamment celui du risque lié à l'utilisation du médicament puisse disposer de l'ensemble des outils lui permettant de mener à bien sa mission, donc de ceux de pharmaco-épidémiologie.

[321] Il apparaît également pertinent de garder une seule institution compétente sur le médicament, dans tous les champs de l'agence européenne.

[322] La pharmacovigilance et le système d'autorisation de mise sur le marché des médicaments ne peuvent être situés dans deux institutions différentes

##### **2.4.2. Développer un département de pharmaco-épidémiologie à l'AFSSAPS**

[323] L'AFSSAPS ne dispose pas aujourd'hui des types de compétences permettant de faire à face à cette activité qu'il faut bien qualifier de nouvelle. Dans les autres pays, cette activité prend une place importante, ce qui est assez logique compte tenu des possibilités offertes par l'existence de bases de données.

[324] L'expérience de l'InVS permet d'aider au calibrage d'un département de pharmacovigilance. Compte tenu du type de données à manier, de leur volume, le département devrait comporter 30 personnes avec un budget de 10 millions d'euros, comportant les études proactives, la masse salariale pourrait être comparée à la masse salariale du département de maladies infectieuses de l'InVS.

- [325] Pour l'AFSSAPS, il s'agit d'une réforme forte qui doit aboutir à une surveillance populationnelle de l'impact du médicament à la hauteur de ce que d'autres pays ont déjà développé. Dans ce contexte, La mission recommande que le groupe PGR-PEPI ne soit pas maintenu et que la gestion des risques comme la pharmaco-épidémiologie relèvent de l'interne, l'AFSSAPS pouvant s'organiser comme le souhaite pour effectuer des consultations ponctuelles.
- [326] Le développement d'un véritable département de pharmaco-épidémiologie à l'AFSSAPS apparaît indispensable
- [327] C'est donc une réforme d'envergure de la pharmacovigilance en France qu'il convient de mettre en œuvre.

### 3. Doter la France d'une politique du médicament tournée vers la santé publique

- [328] Consacrée à la politique et à la « *gouvernance* » du médicament, cette troisième et dernière partie porte, à partir des constats dressés lors des deux temps de la mission, une appréciation globale et avance des propositions de réforme. Compte tenu du délai court de travail qui était le sien, la mission considère que, sur plusieurs points, des travaux d'analyse et d'enquête complémentaires seraient nécessaires pour compléter ses appréciations.
- [329] En introduction, la mission souhaite insister sur deux observations qui lui semblent primordiales.
- [330] 1. Une seule instance pourrait être chargée de l'autorisation d'un médicament, de son inscription au remboursement par l'assurance-maladie et, enfin, de la fixation de son prix. Une seule entité administrative serait ainsi responsable de l'ensemble des aspects –sanitaire, « *médico-économique* », financier- de l'évaluation des médicaments ; elle suivrait chaque médicament tout au long de l'intégralité de son « *cycle de vie* ».
- [331] Cette option n'est pas que théorique ; elle a existé dans la réalité administrative : jusqu'en 1993, avec la direction de la pharmacie et du médicament qui, créée en 1977, cumulait les prérogatives sanitaires et économiques (prix) ; avant cette date, c'est le service central de pharmacie et du médicament qui remplissait l'ensemble de ces missions.
- [332] La critique principale formulée à l'encontre de cette approche globale a été de dénoncer une « *contamination* » des décisions sanitaires par des préoccupations économiques et financières. Aussi, lorsque la France a connu le séisme sanitaire des « affaires » des années 1990, le choix s'est alors porté sur une séparation stricte des prérogatives : la santé publique -et précisément la sécurité sanitaire- à l'AFSSAPS, d'un côté ; l'économie -et plus précisément la fixation des prix- au comité économique du médicament, de l'autre. C'est entre 1996 et 2001 que ce comité économique, qui relevait de la seule pratique administrative, a reçu un fondement réglementaire jusque-là absent.
- [333] La Commission de la transparence, embryon d'appréciation médico-économique, fut dans un premier temps rattachée, pour des raisons de commodité et de pseudo-cohérence administratives (« *c'est du médicament* »), à l'Agence du médicament nouvellement créée.
- [334] Cette dichotomie a rapidement montré sa limite : comment évaluer le prix d'une substance sans prendre en compte sérieusement ses caractéristiques médicales et son apport éventuel à la santé publique ? La nécessité de jeter un pont entre ces deux dimensions et de promouvoir une première approche médico-économique a conduit en 1999 à définir les notions de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du SMR (ASMR). C'est cette approche qui a été consacrée par le décret du 27 octobre 1999, la Commission de la transparence étant rattachée en 2004 à la Haute Autorité de santé, lors de la création de cette dernière.
- [335] Ces évolutions, pourtant importantes, n'ont le plus souvent que peu été pensées ; elles ont parfois été le fruit des circonstances, politiques, administratives et humaines. Le paysage administratif actuel qui en est résulté est, de ce fait, incohérent et inabouti.

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

- L'AFSSAPS, chargée par la loi de l'évaluation et de la sécurité sanitaires, a progressivement relâché sa vigilance et dérivé, faisant la part trop belle à l'offre industrielle, devenant au fil du temps une « *agence enregistreuse* » sur le modèle de l'agence européenne (*European Medicines Agency, EMA*) ;
- La commission de la transparence, ne disposant pas des règles et des moyens de pratiquer une véritable évaluation médico-économique, s'est trop longtemps contentée de reprendre les données issues de la commission d'AMM pour accorder de façon trop indulgente les autorisations de remboursement ;
- Le comité économique du médicament, créé en 1993 et devenu comité économique des produits de santé (CEPS) en 1999, agit de façon isolée, sans contact réel et formalisé avec la commission de la transparence, et fixe les prix des médicaments de façon opaque et sur des fondements discutables.

[337] En ce sens, on peut affirmer qu'il n'y a pas de « *chaîne du médicament* », contrairement à ce que l'usage répandu de cette formule laisse accroire : une chaîne comporte certes des maillons distincts, mais unis entre eux.

[338] Ce premier constat se double d'un second tout aussi préoccupant : l'absence d'une véritable politique du médicament.

[339] 2. Une politique publique se définit par un contenu et des institutions, la prise en charge d'une question collective par un système politico-administratif, des objectifs à atteindre pour résoudre ou traiter un problème posé par la vie en collectivité, une évaluation des résultats atteints afin d'adapter les actions conduites.

[340] Une politique publique suppose l'existence :

- De principes débattus collectivement, compris et partagés ;
- D'un travail de prospective et de comparaison internationale ;
- D'une stratégie construite autour d'objectifs clairs, crédibles, tournées vers les citoyens ;
- De règles suffisantes et équilibrées entre les parties en présence ;
- D'institutions efficaces, cohérentes dans leurs attributions respectives et articulées entre elles dans leur fonctionnement ;
- Des ressources humaines, matérielles et financières ;
- D'un centre de décision, compétent, identifié, responsable.

[341] Apprécié à l'aune de ces critères, le constat porté par la mission est abrupt : notre pays ne dispose pas d'une politique du médicament. Ce même point de vue a été exprimé récemment par un ancien directeur général de la santé, le Pr. William DAB. Il s'impose à l'examen si l'on reprend les critères de définition posés. En effet :

- Aucun principe directeur, même simple, n'a été consigné jusqu'ici ni par le législateur ni par le pouvoir exécutif ;
- La faiblesse de l'analyse prospective est frappante ; de même la pauvreté des comparaisons internationales ou, à tout le moins, européennes ;
- Les objectifs ne sont recensés que dans les programmes de qualité et d'efficience annexés à la LFSS et sont principalement envisagés sous un angle financier : taux de croissance des dépenses de médicaments au cours des 5 dernières années, consommation de médicaments

(pénétration des génériques, nombre moyen de spécialités prescrites par ordonnance), nombre de doses définies journalières d'antibiotiques par an, suivi de la mise en œuvre des contrats de bon usage des médicaments et des produits et prestations. Quant au « *contrat de performance* » passé entre l'Etat et l'AFSSAPS pour la période 2007-2010, il ne contient que des objectifs de pure gestion, transversaux et « *managériaux* » ;

- Les règles actuellement en vigueur sont pléthoriques (600 pages dans le code de la santé publique) et asymétriques, cette asymétrie jouant en faveur des firmes et du médicament considéré comme une valeur « *en soi* » et non comme un instrument au service de la santé publique et des patients
- Les institutions nationales sont éclatées (9 administrations centrales et 9 type d'opérateurs, cf. annexe n°3-1), avec des compétences se chevauchant partiellement et sans véritable articulation entre elles ;
- Les ressources humaines –en particulier dans le cas de l'expertise- mériteraient d'être adaptées aux enjeux importants de la vie et de la gestion du médicament ; quant au financement, il ne doit plus prêter le flanc à la critique d'une emprise de l'industrie pharmaceutique sur le fonctionnement des institutions en cause ;
- Il n'existe pas de centre réel de décision ni politique, ni administratif, situation laissant le champ ouvert à toutes les influences. Créé en 2004, le comité stratégique des industries de santé (CSIS), placé auprès du Premier ministre, est centré sur les questions industrielles ; quant au comité stratégique du médicament (réunissant les administrations centrales du ministère de la santé et de la sécurité sociale), il n'a pas de fondement réglementaire et son statut ne lui permet pas de piloter le dispositif. Dans la réalité de notre système politico-administratif, c'est au conseiller chargé du médicament au sein du cabinet du ministre de la santé que peut, dans le « *meilleur des cas* », incomber la responsabilité de centraliser les informations relatives au secteur du médicament et d'effectuer une synthèse ; rien en tout cas qui s'apparente à un véritable centre de décision stratégique.

[342] 3. Ce constat regrettable résulte du désengagement progressif de l'Etat et la montée en puissance simultanée de l'Union européenne.

[343] L'Etat s'est désengagé en tant qu'acteur stratégique -c'est-à-dire concevant, dirigeant et adaptant le système- et, dans le même temps, a multiplié les agences ou les autorités sanitaires disposant d'une compétence dans le domaine du médicament.

[344] A la suite des « *affaires* » sanitaires de la fin des années 80, le choix a été fait et confirmé de doter la France d'un ensemble d'agences sanitaires dédiées chacune à un problème de santé publique particulier. Sont ainsi apparues dans le paysage administratif français, le plus souvent à la suite d'une crise de santé publique, les « *agences* », devenues depuis familières, au premier rang desquelles l'AFSSAPS.

[345] Leur vocation était de permettre un affichage politique, de dégager des moyens d'expertise, d'assurer une neutralité, de garantir un exercice moderne de la police sanitaire pour le compte et sous la responsabilité de l'Etat, d'établir enfin une correspondance avec les agences européennes et nationales étrangères.

[346] Après une première phase consensuelle, des critiques se sont élevées contre ce dispositif. Aux dénonciations classiques d'un « *démembrement* » ou d'une « *balkanisation* » de l'Etat, d'une très grande difficulté à piloter le dispositif pour les administrations centrales concernées, sont venues s'ajouter la crainte d'une démission du politique, corollaire de l'accaparement du pouvoir par les experts, et celle d'un accroissement de l'influence des groupes de pression.



- [347] Dans le cas particulier du médicament, le projet d'éloigner la décision relative au médicament vers une agence autonome, dotée de fortes compétences et que l'on concevait comme incorruptible, afin de créer un lieu de résistance aux firmes plus fort que l'administration classique, ce projet a échoué. La coupure entre le sanitaire et l'économique n'a pas diminué l'emprise des firmes. La « *dépolitisation* » voulue de la décision n'a pas donné entière satisfaction, loin s'en faut.
- [348] Le risque de « *capture* » du régulateur par les entreprises régulées s'est réalisé et, progressivement, une banalisation de l'AFSSAPS s'est produite, aboutissant à cette situation dangereuse : une agence de sécurité sanitaire n'inspirant plus la crainte et trop souvent entravée par la peur du recours juridique ; une agence dépendante de son « *modèle* », l'agence européenne.
- [349] Précisément, l'Union européenne a adopté, à compter de 1975, une législation unifiée du médicament (1975, 2001, 2004) et mis en place une agence européenne (EMA, 1995) qui a rapidement supplanté les agences nationales dans l'accès au marché grâce à la force d'attraction qu'a exercée et qu'exerce encore sur les firmes la procédure d'AMM dite « *centralisée* ».
- [350] Cette « *Europe du médicament* » a désormais, symboliquement et pratiquement, pris le dessus sur les Etats-nations et les agences nationales. Pour le meilleur, parfois : l'harmonisation des règles et des procédures, la libre circulation des médicaments. Pour le pire, trop souvent : le poids des firmes pharmaceutiques, l'opacité du fonctionnement de l'agence, le poids des conflits d'intérêts, l'hétérogénéité des Etats-membres et de leurs agences respectives, le vote à la majorité simple au *Committee for medicinal products for human use* (CHMP).
- [351] Certes, dans un premier temps, les firmes ont été réservées face à l'émergence d'une agence européenne<sup>6</sup>. Toutefois, rapidement, elles se sont saisies de ce nouvel instrument et ont su en tirer tout l'intérêt en termes de mise sur le marché. A titre d'exemple, un laboratoire pouvait, jusqu'à peu encore, choisir librement l'agence nationale qui rapporterait le dossier du médicament qu'il souhaitait commercialiser.
- [352] C'est le sens de la résolution adoptée le 10 mai 2011 (annexe n°3-2) par le Parlement européen, qui a refusé d'approuver le compte financier de l'EMA, au terme de considérants très sévères, critiquant vertement les conditions de passation des marchés publics et, surtout, dénonçant l'opacité de sa gestion des conflits d'intérêts, mais aussi les conditions choquantes dans lesquelles l'ancien directeur général de l'EMA –toujours pas remplacé- a quitté ses fonctions pour développer une activité de consultant pour l'industrie pharmaceutique.
- [353] La France ne peut plus désormais se satisfaire de cette situation de faiblesse politique, institutionnelle et sanitaire. L'Etat doit retrouver sa responsabilité tant dans le pilotage du secteur du médicament que dans la nécessaire redéfinition d'une politique du médicament européenne qui a gravement dérivé vers une forme d'opacité et d'absence de contrôle démocratique.
- [354] Il faut le rappeler avec force : la sécurité sanitaire est une prérogative régaliennne de l'Etat. Plus largement, la santé publique est bien ce « (...) *fondement du bonheur et de la puissance de l'Etat* » que mettait en avant Benjamin Disraëli en 1875, tout en proclamant : « *C'est pourquoi je considère que le souci de la santé publique est le premier devoir d'un homme d'Etat* ».
- [355] Il faut par conséquent repenser d'urgence l'articulation entre nation et Union européenne, dans le sens de la clarté, de l'efficacité et de la responsabilité. Il est temps de concevoir une forme moderne et respectueuse de la santé publique du principe de subsidiarité. Il est également temps de doter notre pays d'une politique du médicament tournée vers la santé publique.

---

<sup>6</sup> B. Hauray, L'Europe du médicament, 2006.

[356] C'est dans cet esprit de redressement que la mission avance des propositions qui peuvent être rassemblées selon les principes directeurs suivants :

- utilité collective ;
- évaluation rigoureuse ;
- récompense de la véritable innovation ;
- implication des citoyens ;
- esprit de responsabilité.

[357] Le respect de ces principes devrait permettre aux Français d'avoir à leur disposition :

- des médicaments présentant une valeur ajoutée thérapeutique ;
- des médicaments bien évalués et disposant d'un prix juste et fixé de façon transparente ;
- des médicaments en nombre nécessaire, bien prescrits et bien utilisés.

[358] Il s'agit là de trois objectifs simples et de bon sens, pourtant largement perdus de vue.

### **3.1. Des médicaments présentant une valeur ajoutée thérapeutique.**

#### **3.1.1. De l'encombrement thérapeutique en général et de l'AMM en particulier.**

[359] Selon un traité de référence paru en 2007<sup>7</sup>, « Environ 12000 spécialités pharmaceutiques bénéficient d'une AMM en France, dont environ 5000 sont actuellement exploitées et font l'objet d'une commercialisation ». La pharmacopée française est donc surabondante et il est significatif de cette dérive que ni l'EMA ni l'AFSSAPS ne soient en mesure de chiffrer précisément ce stock de médicaments autorisés.

[360] Ce volume a fortement crû, presque doublé selon certaines estimations, depuis 10 ans. Ainsi, selon une note de l'AFSSAPS du 22 décembre 2010, rédigée à la demande de la mission, le solde net entre octrois d'AMM, d'un côté, abrogations, suspensions et retraits, de l'autre, est de 4700 au cours de la décennie 2000, dont une large part de génériques.

[361] La raison fondamentale de cette pléthore est à trouver dans le fait que ni la commission d'AMM nationale, ni le CHMP européen, ne disposent ni ne souhaitent disposer d'une règle juridique leur permettant de réguler réellement le nombre de spécialités pharmaceutiques accédant au marché.

[362] En effet, ces deux instances n'évaluent pour un médicament candidat à la mise sur le marché ni l'éventuel progrès thérapeutique qu'il pourrait apporter, ni l'intérêt pour la santé publique qui pourrait être le sien, ni son inscription dans une stratégie thérapeutique.

[363] Elles se contentent d'apprécier, dans des conditions discutables et désormais discutées, le « rapport bénéfice/risque » du médicament considéré.

[364] Il s'agit là d'évaluer intellectuellement, de façon qualitative, en s'appuyant sur les données très principalement fournies par la firme, si le médicament en question présente plus d'avantages – le(s) bénéfice(s)- que d'inconvénients –le(s)- risque(s).

[365] Les risques d'un médicament ne s'appréhendent correctement que dans la durée. En effet, les essais cliniques préalables à sa commercialisation, réalisés par les laboratoires, ne le sont que sur des groupes de quelques centaines ou quelques milliers de personnes, et pendant quelques semaines. Dans ces conditions, seuls les risques les plus importants sur le plan de la fréquence sont détectables et détectés. Or, au stade de la prescription, ce sont des centaines de milliers ou des millions de patients qui sont traités et parfois sur une longue durée.

---

<sup>7</sup> Traité de santé publique, Flammarion-Médecine Sciences, 2<sup>ème</sup> édition, 2007.

- [366] Dès lors, des risques de faible fréquence, mais parfois très graves, peuvent apparaître une fois que le médicament a été autorisé et qu'il est commercialisé. Ce changement d'échelle agit donc comme un révélateur de la véritable dangerosité du médicament. Ce fut le cas notamment le cas, au cours de ces dernières années, pour des classes pharmacologiques telles que les statines, les coxibs et les glitazones. A noter que, dans un certain nombre de cas, les effets indésirables graves ayant conduit aux retraits des médicaments concernés étaient prévisibles au vu de leurs appartenances pharmacologiques et même parfois décrits dans les essais cliniques préalables à l'AMM.
- [367] Le bénéfice d'un médicament est apprécié, lui, de façon indulgente. En effet, il suffit à l'heure actuelle qu'un médicament « *fasse mieux* » qu'un placebo dans le traitement de l'affection considérée pour qu'il puisse être autorisé, c'est-à-dire pour qu'il soit effectivement autorisé. Et cela même s'il fait « *moins bien* » que les médicaments existant déjà dans cette même indication.
- [368] Loin de favoriser le progrès thérapeutique, cette façon de procéder autorise ainsi la stagnation et la régression thérapeutiques. Elle représente aussi un gaspillage financier.
- [369] On le comprend aisément : l'analyse du « *bénéfice/risque* » telle qu'elle est conduite aujourd'hui tourne structurellement à l'avantage du médicament et de la firme qui le produit et au désavantage de la santé publique et des patients.
- [370] Ceci est particulièrement vrai dans le cas de l'EMA, comme en témoigne de façon exemplaire le cas de l'AVANDIA®, médicament de la famille des glitazones déjà évoquée, qui a vu son rapport bénéfice/risque favorable confirmé par cette agence en 2007 malgré des alertes indiquant un risque cardio-vasculaire significativement élevé, avant que son AMM ne soit finalement retirée par cette même EMA à l'automne 2010.
- [371] Les conséquences de ce défaut dans l'évaluation sont particulièrement graves puisque plus de 90% des nouvelles AMM sont accordées par la « *procédure centralisée* » européenne gérée par cette agence.
- [372] Ainsi, l'AMM est à l'heure actuelle conçue comme la traduction réglementaire d'une liberté générale considérée comme essentielle : la liberté du commerce et de l'industrie. Elle est aussi l'expression du principe de la libre circulation des marchandises au sein du marché européen. Le médicament est d'abord envisagé comme un produit commercial pour lequel la firme qui souhaite le commercialiser disposerait d'une sorte de « *droit* » à le faire.
- [373] Certes, le fait qu'une autorisation administrative, accordée par la puissance publique – européenne, dans la plupart des cas, désormais ; nationale, de façon résiduelle- soit nécessaire à cette commercialisation pourrait être interprété comme la traduction de la singularité du médicament : un produit industriel, certes, mais un produit de santé.
- [374] Dans les faits, l'EMA au niveau européen et l'AFSSAPS en France privilégient la dimension industrielle du médicament. Cette attitude est conforme à la réalité de la législation de l'AMM, d'origine communautaire, actuellement en vigueur.
- [375] En effet, celle-ci introduit une asymétrie très significative : elle ne précise que les conditions d'un éventuel refus de l'AMM et non celles de son octroi.
- [376] Ainsi, l'article 26 (qui définit les critères permettant un refus d'AMM) de la directive 2001/83/CE, en vigueur, mentionne que :
- [377] « 1. L'autorisation de mise sur le marché est refusée lorsque, après vérification des renseignements et des documents énumérés à l'article 8 et aux articles 10, 10 bis, 10 ter et 10 quater, il apparaît que (...) ».
- [378] Il en va de même pour le règlement communautaire de 2004 (article 12) et pour l'article L.5121-9 du code de la santé publique qui dispose :
- [379] « L'autorisation(...) est refusée lorsqu'il apparaît que le médicament ou le produit est nocif dans les conditions normales d'emploi, ou qu'il n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, ou que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur. Elle est également refusée lorsque (...) ».

- [380] Ces formulations juridiques sont révélatrices d'une considération implicite dans les textes, mais bien présente dans les esprits : l'octroi d'une AMM est de droit à partir du moment où certaines conditions minimales sont remplies ; son refus ne peut être envisagée que par exception, exception qui doit être, par conséquent, sérieusement motivée.
- [381] Il s'agit de conditions d'autorisation que l'on peut et même que l'on doit considérer comme minimales.
- [382] En effet, dans l'état actuel du droit positif comme de la « *jurisprudence* » des agences (EMA et AFSSAPS), l'examen d'un médicament aux fins d'AMM s'est fondée principalement, jusqu'à une période récente, nous l'avons vu, sur la comparaison avec un placebo. Encore aujourd'hui, c'est cette méthode qui est appliquée dans environ 40% des cas, et bien davantage en réalité si l'on considère qu'un certain nombre de classes thérapeutiques utilisent assez systématiquement la comparaison avec les médicaments de référence (en particulier en cancérologie).
- [383] La comparaison du médicament candidat à l'AMM avec les médicaments de référence pour le traitement considéré est certes possible, mais n'est pas obligatoire.
- [384] Des essais versus placebo peuvent donc suffire pour l'octroi d'une AMM et l'absence d'essais versus comparateurs actifs n'est pas un motif de refus d'AMM.
- [385] Les lignes directrices internationales (« *guidelines* ») ICH (*International conference on harmonisation of technical requirement for registration of pharmaceuticals for human use*), actuellement retenues, n'exigent effectivement pas des essais cliniques versus comparateurs actifs. Ces lignes directrices n'ont de force juridique que si elles sont reprises dans la réglementation européenne ou française.
- [386] A cet égard, la notion d'étude comparative versus un médicament de valeur thérapeutique connue a certes été introduite dans la réglementation européenne relative au dossier de demande d'AMM d'un médicament, par la directive 75/318/CE du 20 mai 1975. Cette notion a été transposée en droit français par l'arrêté du 16 décembre 1975 (Protocole applicable à l'expertise clinique des médicaments) :
- [387] « (...) Ainsi, il peut parfois être plus intéressant de comparer l'effet thérapeutique d'une nouvelle spécialité à celui d'un médicament déjà appliqué dont la valeur thérapeutique est communément connue, plutôt qu'à l'effet d'un placebo(...)».
- [388] Toutefois, la formulation employée indiquait clairement qu'il ne s'agissait en aucun cas d'une obligation pour le demandeur de réaliser un essai clinique comparatif *versus* médicament de référence.
- [389] Cette notion a été quelque peu modifiée et précisée au cours des années suivantes pour aboutir à la réglementation actuellement en vigueur.
- [390] L'annexe I de la directive 2001/83/CE<sup>8</sup> modifiée mentionne ainsi :
- [391] " *D'une manière générale, les essais cliniques doivent être effectués sous forme d'essais contrôlés si possible, randomisés et le cas échéant par opposition à un placebo et par opposition à un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue; tout autre manière de procéder doit être justifiée. Le traitement attribué au groupe de contrôle peut varier selon les cas et dépend aussi de considérations éthiques et du domaine thérapeutique; ainsi, il peut, dans certains cas, être plus pertinent de comparer l'efficacité d'un nouveau médicament à celle d'un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue plutôt qu'à l'effet d'un placebo.*"
- [392] Ces dispositions ont été transposées en droit français en 2004<sup>9</sup>. Elles n'ont encore aujourd'hui qu'un caractère facultatif.

<sup>8</sup>NORMES ET PROTOCOLES ANALYTIQUES, TOXICO-PHARMACOLOGIQUES ET CLINIQUES EN MATIÈRE D'ESSAIS DE MÉDICAMENTS. Partie I : Exigences du dossier standardisé de demande d'autorisation de mise sur le marché 5.2.5.1. Rapports d'études cliniques contrôlées relatives à l'indication invoquée.

- [393] Cette attitude excessivement conciliante serait justifiée, pour certains, par le fait que l'accès au marché de tout nouveau médicament représenterait, en soi, un progrès, en ce qu'il apporterait aux patients une chance supplémentaire de traitement, même lorsque le médicament en question s'est révélé inférieur à ceux déjà autorisés (mais supérieur à un placebo...). Elle renvoie aussi, chez certains, à une surévaluation de l'innovation, celle-ci étant alors considérée, là encore, comme un bien en soi alors que ce qui compte est le surcroît d'efficacité.
- [394] Cette forme de laxisme repose sur une vision qui privilégie le médicament « *en soi* » ; elle n'est imposée par aucun texte réglementaire, ni français ni communautaire ; elle ne traduit que le poids de la routine, l'emprise d'une culture et la force d'un préjugé favorables par principe au médicament et, par conséquent, à l'industrie pharmaceutique.
- [395] La vision de la mission est tout autre. Elle considère au contraire que la situation actuelle doit être comprise comme un encombrement thérapeutique, encombrement préjudiciable à la santé publique :
- Cet encombrement complique la tâche des professionnels de santé qui doivent maîtriser le maniement de médicaments trop nombreux ;
  - Il les place sous une forme de dépendance des visiteurs médicaux ;
  - Il n'apporte qu'un gain marginal d'un point de vue thérapeutique puisque beaucoup de ces médicaments sont des copies de médicaments déjà présents (« *Me too* ») ;
  - Il rend complexe et difficile pour les professionnels de santé la surveillance de leurs patients ;
  - Il complique grandement le travail de la pharmacovigilance ;
  - Il alourdit le travail administratif de l'AFSSAPS, rendant difficile le départ entre l'essentiel et l'accessoire ;
  - Il conduit enfin à des prescriptions et des dépenses inutiles.
- [396] Pour le dire simplement, cet encombrement est de peu d'intérêt du point de la médecine et de la santé publique –en particulier au regard du bon usage des médicaments- et dangereux du point de vue de la sécurité sanitaire. C'est déjà à un constat comparable qu'était parvenue en mai 2008, dans son rapport présenté par Mme Catherine Lemorton, députée, la mission parlementaire d'évaluation et de contrôle des LFSS « *Médicaments : prescrire moins, consommer mieux* ».
- [397] Une approche fondée sur la santé publique privilégie, elle, la mise à disposition des professionnels de santé d'une gamme suffisante de médicaments à l'efficacité démontrée, à la sécurité établie et présentant une valeur ajoutée thérapeutique.

### 3.1.2. La nécessaire introduction d'un critère de valeur ajoutée thérapeutique.

- [398] Atteindre un tel objectif nécessite, comme préalable, une réforme profonde de l'actuelle autorisation de mise sur le marché (AMM).
- [399] Premier temps de cette indispensable refonte : le changement de nom de la décision. Démarche symbolique, tout d'abord ; mais aussi nécessaire à une prise de conscience collective et concrétisant la remise à plat de la procédure.
- [400] L'expression « *autorisation de mise sur le marché* » est en effet spacieuse, inadéquate et inopportune.
- [401] « *Mise sur le marché* » traduit l'emprise des considérations industrielles et commerciales dans le processus de décision, une emprise dont il convient désormais de se défaire.

---

<sup>9</sup> Arrêté du 23 avril 2004 fixant « *les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique* ».

[402] Quant au terme « *autorisation* », il a une acception positive qui ne correspond pas au contenu de ce type de décision qui est, en réalité, une forme de *nihil obstat*.

[403] Aussi faut-il faire disparaître cette formulation et lui en substituer une qui traduise le changement de paradigme que l'on souhaite introduire. « *Evaluation thérapeutique* », « *Appréciation de la valeur thérapeutique du médicament* », par exemple, pourraient convenir.

**Recommandation n°28 : Substituer à la notion d'autorisation de mise sur le marché la notion d'évaluation de la valeur thérapeutique du médicament**

[404] Deuxième temps : rendre publiques toutes les études cliniques préalables, achevées ou non, quels que soient leurs résultats, positifs ou négatifs, pour tout médicament candidat à cette évaluation. Cette précaution permettra de pratiquer cette évaluation de façon complète et sereine, tout en dissipant toutes les formes de soupçons que l'actuelle opacité laisse prospérer.

**Recommandation n°29 : Rendre publics les résultats des études cliniques préalables le plus largement possible.**

[405] Troisième et dernier temps : il paraît indispensable d'en finir avec la seule comparaison d'un médicament candidat avec un placebo.

[406] Instruit de la crise sanitaire grave ouverte par l'affaire du MEDIATOR® et conscient des profondes anomalies qu'elle a révélées, le gouvernement français doit donc, comme il l'a déjà fait en février dernier, proposer une refonte substantielle des conditions d'évaluation initiale et, par conséquent, d'admission des médicaments au niveau de l'EMA. Dans le même temps, et même si cette réforme ne concerne plus qu'un part réduite du flux de nouveaux médicaments, l'AFSSAPS doit appliquer cette nouvelle approche.

[407] La règle devrait devenir celle de l'étude clinique comparative avec un médicament de référence établie dans la pathologie considérée. Seules les nouvelles molécules au moins égales à cette référence seraient alors admises dans la panoplie thérapeutique. Bien entendu, la comparaison avec cette référence devra être faite en prenant en compte toutes les dimensions éventuelles constitutives d'un progrès : mécanisme d'action différent, diminution des résistances (antibiotiques), absence de réaction d'intolérance à l'un des composants, traitement de certaines maladies rares...

[408] Par exception, lorsqu'un tel traitement de référence n'existe pas, l'évaluation préalable à l'autorisation continuerait à être réalisée contre placebo.

[409] Dans tous les cas, suivant ainsi le modèle en gestation au Canada, une évaluation de confirmation serait organisée au bout de 5 ans, une fois la classe thérapeutique en question étoffée ou élargie. Elle permettrait de radier les médicaments les moins utiles au sein d'une même classe thérapeutique.

[410] Obtenir une telle transformation des règles actuellement en vigueur au niveau de l'EMA représentera une œuvre politique ardue et, vraisemblablement, de longue haleine.

[411] A la suite de l'affaire du MEDIATOR®, la France (par la voix de l'AFSSAPS) a exprimé au niveau de l'EMA le souhait, dans le cadre de la récente consultation publique portant sur le besoin de comparateur actif dans les essais (*Public consultation on the reflection paper on the need for active control in therapeutic areas where use of placebo is deemed ethical and one or more established medicines are available – March 2011*), qu'un médicament, pour être autorisé, doive à la fois :

- être supérieur au placebo ;
- et démontrer que son rapport bénéfice/risque n'était pas sensiblement inférieur à celui de médicaments comparables de manière à s'assurer, autant que possible, que le médicament autorisé ne viendra pas altérer la prise en charge des patients.

- [412] Dans le cadre de la révision de la directive « *Essais cliniques* » en cours de discussion, une des propositions émises par la France vise à renforcer l'exigence d'essais cliniques contrôlés versus comparateur actif pour l'octroi d'AMM en ajoutant le paragraphe ci-dessous :
- [413] « *Lorsque des essais cliniques contrôlés sont réalisés avec un nouveau médicament en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, le traitement du groupe contrôle doit inclure un médicament approprié dont la valeur thérapeutique est reconnue, afin d'apporter les éléments suffisants pour démontrer que le rapport bénéfice/risque du nouveau médicament n'est pas défavorable par rapport à celui des médicaments autorisés* ».
- [414] La mission propose que ces deux rédactions soient revues dans un sens beaucoup plus strict et qu'une position volontariste soit adoptée sur ce point et défendue auprès de la Commission européenne et de nos partenaires.
- [415] La Commission européenne, précisément, avait engagé une réflexion sur la notion de « *valeur ajoutée thérapeutique* » (VAT) dans le cadre du Forum pharmaceutique tenu au milieu des années 2000, au sein d'un groupe de travail « *Efficacité relative* ». Cette réflexion avait abouti à une proposition du Parlement européen en 2003. Or, lors de la discussion des textes communautaires en 2004, la France s'est opposée à l'exigence d'un progrès thérapeutique pour l'AMM qui aurait, selon elle, limité l'accessibilité aux médicaments pour certains patients atteints de maladies rares<sup>10</sup>.
- [416] On retrouve là l'un des arguments classiquement avancés contre la VAT par les firmes.
- [417] Selon elles, si le principe de la VAT était adopté, plus aucune entreprise n'engagerait le moindre investissement à 10 ans, car devenu trop risqué. De même, de nombreux médecins estiment nécessaires d'avoir plusieurs solutions thérapeutiques pour des patients distincts. De façon plus globale, l'industrie pharmaceutique considère que c'est la multiplicité des médicaments, y compris les « *me too* », qui conduit à des progrès thérapeutiques, et non ce qu'elle présente comme une forme de malthusianisme.
- [418] Elle suspecte par ailleurs que cette mesure nouvelle ne conduise à ce que les décisions futures soient influencées par des préoccupations financières. De son point de vue, la solution ne serait pas de durcir les exigences de l'AMM, mais d'élargir le cadre temporel du contrôle (études post-AMM, renouvellement sérieux au bout de 5 ans) et de renforcer l'intervention des autorités publiques dans la communication vers les professionnels de santé.
- [419] Au regard de ces critiques, largement dictées par les intérêts et les circonstances, les avantages attendus de l'introduction d'un critère de VAT dans l'évaluation des médicaments sont substantiels.
- [420] En premier lieu, la lutte contre la pseudo-innovation industrielle qui prévaut trop souvent : des médicaments mis sur le marché au terme d'une démarche « *marketing* » et non d'un véritable investissement scientifique, l'envahissement par des « *me too* », substances développées pour pénétrer un créneau commercial déjà occupé par une spécialité voisine, sans apporter un bénéfice nouveau.
- [421] Puis, cette VAT permettrait d'éviter un trop grand nombre de ces nouveaux médicaments aux vertus gonflées et aux effets secondaires minimisés, résultat rendu possible par des essais cliniques insuffisants et conçus pour donner des résultats favorables par le choix des populations, des doses et la comparaison versus placebo.
- [422] On pourrait donc en attendre une réduction de l'encombrement thérapeutique qui découle de tous ces éléments, encombrement préjudiciable, on l'a vu, à la sécurité sanitaire et à la santé publique, un moindre mésusage, une meilleure prescription, une diminution des effets indésirables.
- [423] Enfin, l'introduction de la VAT permettrait à moyen terme de réorienter la recherche de l'industrie pharmaceutique vers les secteurs où les besoins sanitaires sont réels, voire prioritaires.

<sup>10</sup> Source : DGS, audition du 25/10/2005 par la mission d'information sénatoriale sur les « *Conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments* », rapport du 08/06/2006 présenté par Mmes Hermange et Payet.

### **Recommandation n°30 : Subordonner l'admission d'un nouveau médicament à la preuve de sa valeur ajoutée thérapeutique**

#### **3.1.3. Une agence véritablement indépendante, c'est-à-dire dotée d'une force d'expertise interne.**

[424] La mission estime nécessaire un changement profond dans l'organisation de l'expertise au sein de l'AFSSAPS.

[425] Celle-ci est aujourd'hui fondée sur le modèle de l'expertise externe, avec une commission d'AMM composée de 38 personnalités extérieures à l'agence et concourant de manière bénévole à ses travaux.

[426] Certes, les travaux de cette commission sont préparés et suivis par 38 évaluateurs internes à l'agence. Néanmoins, c'est bien la commission d'AMM qui, se réunissant tous les mois, rend ses avis au directeur général ; celui-ci les suivant jusqu'ici de façon systématique.

[427] Ce modèle d'expertise externe présente de très sérieux défauts, comme l'a montré le rapport sur le MEDIATOR® :

- la porosité existant entre experts externes et firmes pose une question de principe majeur : celle de l'indépendance de ces experts. Compte tenu de l'incapacité de l'AFSSAPS, jusqu'à présent, à faire appliquer correctement les règles prévenant les conflits d'intérêt, la question est devenue un problème des plus préoccupants. Ceci est à rapprocher du fait que le LEEM est très favorable à ce système, l'un de ses présidents ayant même déclaré que « *l'indépendance totale d'un expert est le gage de son incompétence* ». Dans le même esprit, un responsable d'une grande firme internationale a estimé publiquement « *qu'il est impossible de demeurer un expert de haut niveau sans collaborer avec l'industrie pharmaceutique* »<sup>11</sup> ;
- la faiblesse du pilotage du système d'experts externes est avérée, s'agissant de 2000 experts regroupés en 59 groupes de travail, comités et commissions (rapport d'activité 2009 de l'AFSSAPS) ;
- la faible valorisation des experts externes au sein de leurs institutions d'appartenance, voire la pénalisation de leur carrière ;
- la permanence des liens « *maitre-élève* », « *leader d'opinion/juniors* » altérant la confrontation d'expertise, favorisant la subjectivité ;
- le déplacement, au sein de ce secrétariat scientifique et réglementaire qu'est devenue l'AFSSAPS, du centre de gravité vers le réglementaire ;
- la lenteur du processus d'expertise et de décision en général, la lourdeur du travail des commissions au particulier : fixation de l'ordre du jour, établissement des rapports, compte rendu, gestion des conflits d'intérêt ;
- la dérive de l'expertise, de l'évaluation au recueil des données, de l'évaluation des vrais problèmes à des sujets sans intérêt, du scientifique aux tâches administratives non réglées par l'AFSSAPS ;
- la faiblesse finale de l'apport de l'expertise à l'issue d'un processus extrêmement lourd : ainsi, 20 membres impliqués et travaillant 3 jours par mois représentent 3 « *équivalents temps plein* » ;
- L'irresponsabilité du système : nul ne sait qui formule l'avis à soumettre au directeur général de l'AFSSAPS, recherche constante de la preuve absolue et du consensus scientifique, d'où le renvoi régulier à de nouvelles études et le temps perdu qui en résulte.

<sup>11</sup> Déclarations faites lors des auditions préparatoires au rapport de la Commission des affaires sociales du Sénat « *Conditions de mise sur le marché et suivi des médicaments* ».



- [428] C'est pourquoi la mission propose que notre pays suive l'exemple de la plupart des pays développés –Etats-Unis, Allemagne, Royaume-Uni, Suède- en adoptant le régime de l'expertise interne. Ce mode d'organisation de l'expertise présente deux avantages majeurs : le haut niveau de cette expertise et son indépendance. L'adoption d'un tel régime de l'expertise n'exclut évidemment pas le recours ponctuel, circonscrit et justifié à des expertises externes lorsque celles-ci se révèlent indispensables.
- [429] Aux Etats-Unis, les experts internes de la FDA suspendent toute fonction dans la recherche publique ou dans les firmes pendant leur mandat.

### L'exemple de la Suède

La Suède s'est dotée d'une force d'évaluation particulièrement exigeante et transparente. L'agence suédoise des produits de santé comporte ainsi 20 évaluateurs (efficacité et sécurité, le département de pharmacovigilance est réduit à la détection du signal, cette tâche incluant le contrôle de la notification des firmes), dirigés par des experts seniors, encadrés par un superviseur expérimenté dans chacune des 4 aires thérapeutiques retenues et, de façon horizontale, par 7 directeurs scientifiques (ex : toxicologie, pharmacothérapie) assurant la qualité scientifique et réglementaire des évaluations, mais aussi responsables des compétences (formation, recrutement).

Pour chaque demande d'AMM, une équipe « projet » est désignée, pouvant appartenir à chacune des 4 unités. Un rapport préliminaire est établi après discussion ouverte avec les autres évaluateurs, les experts seniors, le directeur scientifique. Réunion d'unité chaque semaine à laquelle est présenté le projet de rapport. Puis passage en « *Q(quality)-group* », conseil consultatif du DG regroupant les directeurs scientifiques, les représentants au CHMP et des spécialistes en bio-statistique, méthodologie clinique et information médicale.

Le « *Q-Group* » se réunit chaque semaine (« *Q-meeting* ») et propose une décision au directeur général de l'agence. Il peut être fait appel, à ce niveau de l'évaluation, à une expertise externe si elle est jugée nécessaire, ce qui est rarement le cas. Les minutes du « *Q-meeting* » sont archivées et toute divergence y est documentée. L'évaluation de routine, les petites modifications de RCP sont revues par un expert senior et ne passent ni par la réunion d'unité, ni par la réunion Q. Le directeur général dispose enfin à ses côtés d'un comité pour les médicaments à usage humain qui se réunit 3 fois par an pour les questions les plus importantes, avec 20 personnalités affichant leurs liens d'intérêt (mais ce comité se prononce sur des sujets généraux, non des médicaments).

- [430] L'Allemagne a elle aussi adopté l'expertise interne. Citons à ce sujet un responsable allemand : « *Comment garantir l'indépendance des experts ? C'est simple : nous les embauchons.* »<sup>12</sup>
- [431] L'organisation de l'expertise en France sur le régime externe est devenue une exception, les 3 autres grandes agences nationales de l'Europe du médicament (Royaume-Uni, Allemagne, Pays-Bas) étant elles aussi dotées d'une expertise interne forte.
- [432] C'est pourquoi, et compte tenu de ces nouveaux principes directeurs, la mission propose que l'actuelle commission d'AMM soit remplacée par un groupement de l'évaluation thérapeutique des médicaments (GETM).
- [433] Dans une telle configuration, l'AFSSAPS serait dotée d'une force de frappe scientifique et médicale d'une vingtaine d'experts de haut niveau, choisis sur leurs compétences par un collègue *ad hoc*, composé d'une dizaine de personnalités, parmi lesquelles, par exemple, le DG de l'agence, le directeur général de la santé, le président de la HAS, le médecin conseil national de la CNAMTS. Ces experts seraient nommés par le ministre de la santé publique.

<sup>12</sup> Cité par B. Hauray, op.cit.

- [434] La composition de ce GETM devrait être pluridisciplinaire, avec un nombre limité de personnalités n'appartenant pas aux professions de santé ; il devrait également comporter deux ou trois représentants des associations de patients qui assisteraient, avec voix délibérative et droit de vote, à la réunion plénière de ce groupe.
- [435] Ces experts seraient engagés pour un mandat de 5 ans renouvelable une fois, avec une rémunération attractive et une poursuite de carrière organisée, en particulier pour les PH ou PU-PH détachés.
- [436] Ce groupement d'évaluation des médicaments (GETM) se concentrerait sur les seules décisions concernant des admissions de molécules nouvelles et sur les changements substantiels affectant les autorisations existantes, à l'exclusion des modifications mineures qui encombrant trop souvent les travaux de l'actuelle commission d'AMM.
- [437] Suivant le modèle suédois, les experts de ce GETM travailleraient par groupes de 5 ou 6 personnes sur l'évaluation d'un médicament donné, en formation « *projet* » et présenteraient leur rapport d'évaluation devant le GETM réuni en session plénière une fois par mois.
- [438] Ils seraient soumis aux règles de probité et d'impartialité qui s'imposent aux agents publics dans l'exercice de leurs fonctions.
- [439] La mission suggère un profond renouvellement du vivier actuel de ces experts, à la fois en raison de leur longévité dans leurs fonctions souvent trop grande et, parfois, en raison de leur trop grande proximité avec l'industrie pharmaceutique.

**Recommandation n°31 : Constituer une expertise d'évaluation du médicament interne à l'Afssaps.**

**3.2. *Des médicaments bien évalués sur le plan médico-économique et disposant d'un prix juste et fixe de façon transparente.***

- [440] Une fois autorisés selon la valeur thérapeutique ajoutée qu'ils ont démontrée, les médicaments doivent être admis à une prise en charge par la collectivité nationale et à un niveau donné. Cette admission renvoie à deux questions :
- le médicament entre-t-il dans une stratégie de santé, soit individuelle (stratégie thérapeutique), soit collective (stratégie de santé publique) ?
  - son efficacité comparée à son coût est-elle suffisante ? C'est ici le domaine de l'évaluation médico-économique.
- [441] Le médicament entre-t-il dans une stratégie de santé ?
- [442] Une stratégie de santé se définit par les éléments suivants :
- Elle commence par décrire le problème de santé d'une population ; c'est bien d'elle que l'on doit partir et non d'une offre de produit de santé, par exemple ;
  - Elle décrit les objectifs de résultats recherchés pour ces populations, soit l'amélioration de leur état de santé, mesuré par trois données principales : la morbidité, la qualité de vie, la mortalité. A titre d'exemple, la question que doit se poser la collectivité n'est pas de savoir si tel nouveau médicament diminue le taux de cholestérol, mais s'il améliore la qualité et l'espérance de vie des patients en cause. La question que doit se poser la collectivité est de savoir si tel médicament ne serait pas sujet à un risque de mésusage important, donc d'augmentation de la morbidité auquel cas, elle est légitime à ne pas le prendre en charge ;

- Elle décrit les divers moyens thérapeutiques possibles en fonction des acquis de la médecine fondée sur les preuves (*evidence-based medicine*) : médicaments, mais aussi actes chirurgicaux, psychothérapiques, nutrition, comportement. La reconnaissance et la prise en compte de la notion d'alternatives thérapeutiques permet ainsi à la collectivité de décider que telle pathologie ne nécessite pas un traitement médicamenteux (cf. la notion d'ordonnance verte en Nouvelle Zélande de prise en charge d'un abonnement à un club de sport) ;
- Elle suppose des moyens humains et organisationnels : inutile de préconiser une stratégie si l'on ne dispose pas des moyens nécessaires ;
- Elle suppose des moyens financiers qui sont nécessairement limités, en tout état de cause priorisés : un médicament dont le coût ne peut être justifié, notamment au regard des priorités des systèmes de santé, peut ne pas être pris en charge collectivement ;
- Enfin, une stratégie de santé prend place dans le cadre de principes déterminés : rembourse-t-on les traitements destinés à traiter une maladie résultant du choix de vie d'une personne (ex : sevrage tabagique) ? Rembourse-t-on les traitements et médicaments destinés à la prise en charge de l'amélioration du bien-être ou des performances ? Comment assure-t-on l'équité ou l'égalité des soins ?

[443] La détermination des stratégies de santé est la responsabilité active de la collectivité nationale ; elle ne saurait être, pour l'heure, celle d'une collectivité supranationale, et encore moins la réaction aux propositions d'une firme industrielle, notamment dans la détermination du problème de santé à résoudre (« disease mongering », chaque être humain est un malade chronique en puissance). Ces stratégies doivent être ensuite formalisées dans des recommandations, enseignées, communiquées, respectées, comme nous le verrons plus loin.

[444] Le médicament entre-t-il dans une stratégie de santé efficiente ?

[445] Deux caractéristiques d'un médicament sont ici considérées :

- Son prix (et donc les moyens financiers qu'il mobilise) ;
- Sa capacité à améliorer la santé des personnes, mesurées par les trois données rappelées précédemment.

[446] Ces deux caractéristiques sont examinées en lien l'une avec l'autre et appréciées par comparaison. Il s'agit de savoir si le couple coût-efficacité du nouveau médicament est supérieur – ou à tout le moins égal- au couple coût-efficacité, soit des médicaments d'ores et déjà pris en charge, soit d'une alternative thérapeutique.

[447] C'est cette comparaison qui est appelée évaluation médico-économique.

[448] Celle-ci intervient :

- A l'origine, lors de l'admission à la prise en charge du médicament par les régimes d'assurance maladie et lors de la fixation du prix du médicament ;
- Puis tout au long de la vie du médicament.

[449] Au regard de cette description d'une procédure cohérente et performante, le constat que dresse la mission est double :

- Les textes organisant l'évaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR), au premier rang desquels le décret du 27 octobre 1999, ont constitué une première étape utile ; cette étape doit être comprise comme l'introduction d'un mode de référencement thérapeutique des médicaments ;
- Onze ans plus tard, aucune étape nouvelle n'ayant été franchie, il n'existe toujours pas d'évaluation médico-économique du médicament en France et la confusion règne entre les deux autorités chargées de l'avis préalable sur le couple remboursement/prix du médicament.

[450] Aussi la mission propose-t-elle d'introduire cette évaluation et de réformer en conséquence ces deux institutions, soit la Haute autorité de santé (HAS) et le Comité économique des produits de santé (CEPS).

**3.2.1. Il n'existe ni en droit, ni en fait d'évaluation médico-économique du médicament en France. Celle-ci doit émerger au plus vite.**

3.2.1.1. Lors de l'admission à la prise en charge par les régimes d'assurance maladie.

[451] Le décret du 27 octobre 1999 (actuel article R 163-3 du code de la sécurité sociale) dispose que les médicaments sont inscrits sur la liste des médicaments remboursables au vu de l'appréciation du service médical rendu (SMR) qu'ils apportent indication par indication. Cette appréciation prend en compte :

- l'efficacité et les effets indésirables du médicament ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;
- la gravité de l'affection à laquelle il est destiné ;
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux ;
- son intérêt pour la santé publique.

[452] Le SMR est classé en 4 niveaux ; les médicaments dont le SMR est classé en niveau 4, soit un service médical rendu insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles ne sont pas inscrits sur la liste des médicaments remboursables. Les 3 autres niveaux autorisent cette inscription et permettent ensuite aux régimes d'assurance maladie de classer les médicaments en 3 taux de remboursement.

[453] L'avis sur le service médical rendu est prononcé par la Commission de la transparence (CT), adossée depuis 2004 à la HAS.

[454] A l'heure actuelle, cet avis ne saurait être considéré comme possédant une véritable dimension médico-économique :

- Il existe certes une référence aux stratégies de santé : mais celles-ci ne sont en aucun cas généralisées, ni dans leur champ, ni dans leur description ;
- Il existe certes un principe de comparaison aux autres médicaments et autres thérapies possibles : mais il n'est indiqué aucun indicateur de comparaison ;
- Il existe certes une référence à l'intérêt de santé publique qui renvoie aux trois grands objectifs de résultats précédemment cités et relatifs à la morbidité, la qualité de vie et la mortalité. Mais là encore aucun indicateur n'est cité et l'intérêt de santé public peut être défini de façon plus large.

[455] L'avis porté par la Commission de la transparence sur le SMR renvoie en réalité fondamentalement à l'évaluation du rapport « *bénéfice-risque* » du médicament, prudemment comparé à celui d'autres médicaments.

[456] Ainsi, pour le MEDIATOR®, le SMR insuffisant attribué en 1999 reposait sur le fait que la spécialité était un médicament d'appoint dans ses deux indications et qu'il existait des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.

[457] Cette évaluation effectuée par la CT possède néanmoins une véritable utilité dès lors que l'AFSSAPS n'utilise pas le critère de valeur ajoutée thérapeutique et dès lors qu'il en est de même pour l'Agence européenne du médicament (la Commission de la transparence se prononce aussi sur les médicaments autorisés par celle-ci).

- [458] S'est progressivement installée, depuis deux ans environ, l'idée que, face à cette indulgence de l'EMA et de l'AFSSAPS dans l'octroi de l'AMM, cette évaluation conduite par la CT pourrait être envisagée comme une sorte de deuxième regard, voire comme une sorte de « *seconde AMM* ».
- [459] De fait, la doctrine de la CT a connu une évolution récente, depuis trois ans selon son président, qui l'a conduit à « *durcir* » ses critères d'évaluation et, au final, à faire preuve d'une plus grande sélectivité dans ses avis.
- [460] Ce changement de pied a suscité de vives tensions entre l'industrie pharmaceutique et la CT, comme en témoignent, par exemple, les courriers adressés par trois hauts responsables de cette industrie au président de la HAS (annexes n°3-3).
- [461] Cette façon nouvelle d'envisager le rôle de la CT comme une instance de recours souffre néanmoins de vraies limites :
- Elle vise à pallier une défaillance de l'actuelle autorisation de mise sur le marché, sans toutefois en corriger totalement les effets pervers ;
  - Elle conduit à une forme de confusion des deux institutions ;
  - Il s'agit d'un changement de doctrine récent : depuis 1999, il existe une équivalence à 95% entre autorisation de mise sur le marché et reconnaissance du service médical rendu. Aucun « *me too* », ni aucun médicament mineur n'a été recalé par l'analyse du SMR ;
  - Un éventuel écart représente une incohérence logique et est difficilement compréhensible par les prescripteurs et les patients (comment un médicament autorisé peut-il ne pas avoir de service médical rendu ?) ;
  - Cette éventuelle discordance ouvre la porte au recours juridique par les firmes pharmaceutiques, sur le fondement d'un défaut de critères précis et prédictibles de comparaison entre les médicaments.

### 3.2.1.2. Lors de la fixation du prix du médicament

- [462] L'article L 162-16-4 du code de la sécurité sociale dispose que la fixation du prix d'un médicament tient compte principalement de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) apportée par le médicament, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles ou réelle d'utilisation du médicament.
- [463] L'article R 163-18 du code de la sécurité sociale prévoit en ce sens, établie de nouveau par la Commission de la transparence, une comparaison du médicament en termes de service médical rendu avec ceux de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, dont celui dont le coût de traitement est le moins élevé et le dernier médicament inscrit sur la liste. Le règlement interne de la Commission de la transparence prévoit le classement de l'amélioration du service médical rendu en 5 niveaux, de 1 -niveau le plus élevé- à 5 -constatant l'absence d'ASMR ; un médicament avec ASMR de niveau 5 peut toutefois être autorisé s'il procure une économie dans le coût du traitement médicamenteux.
- [464] Il n'y a pas de correspondance entre les 4 niveaux de SMR et les 5 niveaux d'ASMR.
- [465] De nouveau, comme précédemment pour le SMR, l'appréciation de l'ASMR n'est pas assise sur une évaluation médico-économique, compte tenu des règles qui l'organise et du fait que la Commission de la transparence est tenue dans l'ignorance de la prétention de prix de la firme. On est là dans l'univers du seul référencement thérapeutique.

[466] Le prix du médicament est ensuite négocié entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et la firme pharmaceutique. Dans les faits, cette discussion est « ouverte » pour reprendre les termes du rapport d'activité de CEPS puisque :

- L'ASMR n'est pas objectivée par une étude médico-économique ;
- Il n'y a pas d'échelle des écarts de prix associée à l'échelle des ASMR et, de toute façon, le CEPS estime qu'il n'y a pas de modélisation possible des surcoûts acceptables ;
- L'ASMR n'est pas le seul critère de fixation des prix prévu par la loi ; le CEPS utilise aussi : la référence aux prix fixés à l'étranger (l'accord cadre du 25 septembre 2008 entre le CEPS et les entreprises du médicament, valable jusqu'au 31 décembre 2011, garanti pour les ASMR de niveau 1 à 3 un niveau de prix non inférieur aux prix pratiqués sur les quatre principaux marchés européens comparables) ; les accords prix-volume ; la perspective de contrat de partage de risques ; l'existence d'accord au niveau des firmes et non plus pour un médicament. Il y a enfin des mesures générales de régulation des prix intervenant dans le cadre de la gestion active de l'Ondam.

[467] Il existe par ailleurs des règles spécifiques relatives à diverses catégories de médicaments : « me too », génériques, médicaments innovants, orphelins, pédiatriques, bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation etc.

[468] L'attractivité du territoire français pour la localisation d'activités industrielles ou de recherche n'est pas un élément de fixation du prix ; cet objectif est pris en compte dans l'octroi de crédits de remise en fonction des investissements une fois par an (« crédits CSIS »).

[469] En bref, dans le cadre de dispositions législatives et réglementaires très lâches et de quelques orientations ministérielles trop rares (les dernières datent de 2006), le CEPS :

- Ne se considère pas lié par le classement en ASMR fait par la commission de la transparence : à titre de premier exemple, le CEPS a accordé au coxib ARCOXIA® un prix nettement plus élevé (de plus de 75%, exprimé en coût journalier de traitement, pour le dosage faible) que celui attribué à l'un de ses prédécesseurs de la même famille pharmacologique, le CELEBREX® ; ce prix correspond à 3 fois celui d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) classique (diclofenac). Or la Commission de la transparence ne lui avait, dans son avis d'avril 2009, reconnu aucune amélioration du SMR en le classant ASMR V. La glitazone AVANDIA®, quant à elle, alors que la CT lui avait donné un ASMR V (et cela, de surcroît, en raison de l'absence d'études cliniques réalisées contre médicament de référence), a néanmoins reçu du CEPS un prix 4,5 fois plus élevé que l'antidiabétique oral de référence (la metformine) ;
- Négocie dans un cadre très large avec les firmes, les arguments médico-économiques existant selon le CEPS mais mêlés à de multiples autres. Dans les faits, comme les classes 1 à 3 sont calées sur les prix européens, la négociation de prix se concentre sur les médicaments avec ASMR 4 et ASMR 5 (pour ceux-ci la négociation est celle d'une baisse de prix par rapport aux médicaments de référence).

[470] Les choix revendiqués jusqu'à peu par le CEPS -il n'y a pas de modélisation médico-économique possible, il faut tenir compte de multiples autres données- présente pour la mission les graves inconvénients suivants :

- Mener tout un effort de mesure de l'ASMR, même s'il ne s'agit, encore une fois, que d'une mesure de référencement et non d'évaluation médico-économique, pour que l'acteur suivant de la « chaîne » n'en tienne pas compte est de très mauvaise administration ;

- La liberté de négociation des prix entre CEPS et firmes peut aboutir à des résultats très contestables : pour reprendre des exemples tirés du rapport de MM. Debré et Even, le PLAVIX® dispose d'un prix 30 fois supérieur à celui de l'aspirine ; les sartans, de prix 2 à 3 fois supérieurs au prix des autres hypotenseurs ; les coxibs, de prix 5 fois supérieurs en moyenne aux autres AINS. Cet état de fait conduit l'assurance maladie à revendiquer pour sa part le rétablissement d'un droit de veto des membres du CEPS lorsqu'ils estiment un prix trop élevé, veto que pourrait lever le ministre de la santé, comme l'a déclaré à la mission le directeur général de la CNAMTS ;
- La liberté accordée pour l'heure par les autorités publiques au CEPS, et qui peut être interprétée comme une sorte de contrepartie du travail d'économies qu'il réalise pour leur compte, conduit à ce qu'une instance de type administratif, sans compétences médico-économiques étant donné sa composition, puisse s'affranchir des avis de la CT, pourtant conçue et organisée aux fins d'une évaluation de ce type. Et il paraît fort regrettable que le Conseil d'Etat ait, dans un arrêt d'octobre 2002, confirmé cette latitude que le CEPS s'était attribué *proprio motu*. Une clarification supposant une modification des articles correspondants du code de la sécurité sociale s'avère nécessaire ;
- Le choix de la régulation par les prix et non par le nombre de médicaments –ce que permettrait à l'inverse une véritable approche médico-économique- participe d'un encombrement thérapeutique préjudiciable à la santé publique et aux patients ;
- Même si la mission connaît la difficulté de toute mesure médico-économique, de nombreux pays de l'OCDE utilisent cette évaluation, comme le Royaume-Uni, l'Allemagne, la Suède, la Belgique, le Canada, l'Australie, la Nouvelle Zélande.

[471] C'est pourquoi la mission préconise qu'une évaluation soit faite par l'IGAS du fonctionnement et des résultats obtenus par le CEPS depuis le décret du 27 octobre 1999.

[472] D'une manière plus globale, le nouveau président du CEPS a souligné devant la mission l'extrême complexité des critères de fixation des prix des médicaments (une large part du rapport d'activité de cet organisme est significativement consacrée à la tentative d'analyse de la doctrine de l'institution en la matière), l'impossibilité actuelle à dégager un objectif de santé publique, pourtant prioritaire, l'opacité du fonctionnement de ce comité.

[473] A titre d'améliorations de ce dispositif, il a suggéré le renforcement de la CT, qui devrait selon lui mieux constituer et motiver ses avis d'ASMR ; le CEPS devant, pour sa part, être tenu, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui, de motiver ses décisions de fixation de prix lorsqu'elles ne suivent pas les avis émis par la CT.

[474] Pour remédier à l'absence de pilotage actuel de l'institution, il a exprimé le souhait de disposer d'orientations ministérielles claires, qui lui permettraient de dégager une priorité de santé publique. Il a indiqué que de telles orientations devraient également être adressées à la CT.

### 3.2.1.3. La révision tout au long de la vie.

[475] Le code de la sécurité sociale prévoit que tant l'admission au remboursement que les prix font l'objet de révision compte tenu de l'usage réel du médicament, l'apparition de nouveaux médicaments, de nouvelles alternatives, de nouvelles stratégies. Aucune de ces clauses de révision n'intègre d'évaluation médico-économique, ce qui est logique, cette évaluation ne fondant pas la décision initiale.

### 3.2.1.4. Les recommandations

[476] La mission propose, en complément de la prise en compte de la valeur ajoutée thérapeutique par l'Agence chargée du médicament européenne ou française, l'institutionnalisation d'une véritable évaluation médico-économique.

### **Recommandation n°32 : Institutionnaliser une évaluation médico-économique du médicament**

[477] Cette évaluation reposerait sur :

- des stratégies de santé validées (une centaine environ pour prendre en compte l'essentiel des pathologies générales) ;
- une évaluation médico-économique unique évaluant et motivant le coût et l'efficacité d'un nouveau médicament (et non plus une appréciation du SMR et de l'ASMR, sans connaissance du prix proposé) ;
- une admission au remboursement d'un médicament subordonnée à son inscription dans une stratégie de santé et à une évaluation médico-économique positive. Les pouvoirs publics pouvant ne pas suivre cette évaluation en motivant et en explicitant publiquement leurs décisions ;
- une proposition de prix déterminée par l'évaluation médico-économique, proposition pouvant être ajustée dans une négociation finale avec la firme et pour des raisons objectives, dès lors qu'elle ne déséquilibre pas de façon importante le rapport coût-efficacité qui a fondé l'avis.

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

#### **3.2.2. Les institutions.**

##### 3.2.2.1. La HAS et ses commissions

[479] Dans le cadre des principes et des orientations stratégiques que lui fixerait l'Etat, il reviendrait à la HAS :

- De déterminer les stratégies de santé ;
- De procéder à l'évaluation médico-économique de tout médicament.

[480] Cette proposition suppose de profondes transformations de la HAS et de ses commissions. Il convient de rappeler à cet égard que la HAS s'est montrée très réticente en 2008 à l'adjonction par le législateur d'une mission d'avis médico-économique, même subordonnée à la demande des pouvoirs publics et donc non proactive.

[481] 1/ Transformation de sa nature : dans le cas précis du médicament, sans préjuger de ses autres missions, le rôle d'autorité publique à caractère scientifique (selon les termes de l'article L 161-37 du code de la sécurité sociale) de la HAS, largement centré sur la qualité des pratiques professionnelles, doit être élargi. La HAS deviendrait ainsi une autorité scientifico-économique, un « NICE » (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) à la française.

[482] 2/ Transformation de l'organisation des travaux de la HAS pour sa partie d'évaluation médico-économique du médicament. La mission, comme elle l'a longuement argumenté précédemment pour l'AFSSAPS, pense nécessaire que la HAS constitue, de la même façon, une expertise interne de haut niveau dans le domaine du médicament, consultant ponctuellement et sur des sujets donnés des experts externes.

[483] Si le mode d'organisation actuel, en commissions, de la HAS devait perdurer, alors la commission de la transparence :

- Devrait prendre le titre qui exprime sa finalité : commission de l'évaluation médico-économique du médicament (avec intégration en son sein des compétences de la commission évaluation économique et santé publique récemment créée pour mettre en œuvre la LFSS pour 2008) ;
- Devrait être profondément modifiée dans sa composition afin de devenir une instance non plus scientifique mais médico-économique ;



- Devrait être limitée en nombre à une quinzaine de personnes ;
- Ne devrait pas comprendre de représentants de l'Etat, ni des régimes d'assurance maladie qui interviennent à l'étape suivante. ;
- Devrait fonctionner en toute transparence en matière de consultation des parties prenantes (affichage des conflits d'intérêt), puis de décision (motivation publique de celles-ci).

Actuellement écartelée entre un rôle de second avis sur l'AMM et un rôle de préparation non suivie d'effet de la détermination du prix, cette commission retrouverait en tout état de cause une logique claire.

**Recommandation n°33 : Transformer, pour ce qui concerne le médicament, la Haute Autorité de santé en autorité médico-économique.**

3.2.2.2. Le CEPS

- [484] Dans le schéma proposé, le CEPS devrait logiquement disparaître en tant que tel pour être intégré au « NICE » à la française préconisé ici par la transformation de la HAS.
- [485] S'inspirant là encore du modèle britannique, la mission propose que la fixation officielle et définitive du taux de remboursement et du prix d'un médicament reste de la responsabilité du ministre de la santé.
- [486] A minima, il paraît indispensable que la CT et le CEPS travaillent de façon plus coordonnée, que la CT dispose de la prétention de prix de la firme pour évaluer le médicament et que le CEPS ne puisse plus s'affranchir sans motivation des avis médico-économiques émis.

**Recommandation n°34 : Intégrer les fonctions du Ceps dans les fonctions médico-économiques de la HAS ; a minima, coordonner les deux institutions**

**3.3. Des médicaments en nombre suffisant, bien connus, bien prescrits et bien utilisés.**

**3.3.1. Des médicaments en nombre suffisant.**

- [487] Au cours des développements précédents, la mission a mis en lumière l'actuel encombrement thérapeutique et souligné ses effets préjudiciables pour la santé publique et la sécurité sanitaire, sans oublier ses conséquences financières.
- [488] En proposant, à l'avenir, de subordonner le flux de médicament à la preuve de sa valeur ajoutée thérapeutique, à son insertion dans une stratégie de santé, à la vérification de son bénéfice économique, la mission a apporté de premières réponses à cette problématique. Elle souhaite dans les paragraphes qui vont suivre à présent préciser la logique sanitaire « *d'un nombre suffisant* » de médicaments et traiter du sujet du stock de médicaments.

3.3.1.1. La logique d'un nombre suffisant de médicaments

- [489] La logique d'un nombre suffisant de médicament repose sur une sélection fondée sur des critères à définir, dont, par exemple : les besoins et l'intérêt de santé publique ; les meilleures pratiques thérapeutiques prouvées ; les meilleurs médicaments disponibles ; les médicaments les plus intéressants financièrement.
- [490] Cette logique s'oppose à l'idée d'une infinité de choix possibles en matière de protection sociale, financièrement impossible, paradoxalement inefficace et inéquitable et potentiellement dangereuse. C'est au contraire le choix d'un nombre raisonnable et raisonné de médicaments efficaces, sûrs et efficaces par classe thérapeutique qui permettrait au plus grand nombre d'accéder au meilleur choix.

- [491] Elle ne saurait être imposée « *d'en haut* » et de façon administrative, ce qui serait le meilleur moyen de ne pas refléter les besoins de la population et de ne pas tenir compte des pratiques des professionnels de santé. Elle doit être mise en œuvre par un processus consultatif et transparent conduit avec l'ensemble des parties prenantes (financeurs, prescripteurs, patients, firmes, experts), avec des critères de sélection explicites, une référence aux bases factuelles scientifiques, différenciées par niveau de soins et établies en faisant appel à des experts et des cliniciens exerçant en ville comme à l'hôpital. .
- [492] Cette logique de sélection suppose de largement diffuser ses résultats, de les intégrer dans la formation et la supervision des professionnels de santé.
- [493] Elle suppose un suivi de son impact en matière de prescription et de résultats et une actualisation régulière des médicaments pris en charge de façon à ce qu'elle reflète les problèmes de santé publique (ex : apparition de résistances aux médicaments), les progrès thérapeutiques, les changements intervenus au niveau du coût.
- [494] Elle permettrait de déterminer les lacunes dans les connaissances et de faire des recommandations sur les travaux de recherche pouvant être nécessaires à l'avenir de telle sorte de combler le fossé pharmaceutique (« *pharmaceutical gap* »).
- [495] Elle pourrait fonder des politiques d'achat par les régimes d'assurance maladie où ceux-ci feraient une offre publique à toutes les firmes qui proposeraient des médicaments équivalents et rembourseraient le produit de celle qui aurait fait la meilleure offre (cf. Colombie britannique, certains Etats américains, Nouvelle Zélande).
- [496] Cette logique de sélection est à l'origine de la notion de liste de médicaments essentiels de l'OMS mise en œuvre depuis 1977. Dans sa 16<sup>ème</sup> version révisée en 2010, cette liste comprend 350 principes actifs.
- [497] Cette approche est mise en œuvre par de nombreux pays développés, non sous la forme d'une liste fermée, mais à travers le filtre d'une prise en charge maîtrisée des médicaments par la collectivité : en Suède (avec la « *Wise List* » qui devrait permettre à ce pays de revenir peu ou prou aux 3000 médicaments dont il disposait avant son entrée en 1995 dans l'Union européenne), la Norvège, l'Australie (avec 650 principes actifs entrant dans la composition d'environ 1600 médicaments), la Nouvelle Zélande (2600 médicaments pris en charge), divers Etats du Canada.
- [498] C'est cette logique dans laquelle s'inscrivent tous les pays qui subordonnent la prise en charge collective du médicament à son inscription dans une stratégie thérapeutique et à son évaluation médico-économique, comme le Royaume-Uni ou l'Allemagne.
- [499] C'est dans cette logique profonde que la mission propose que notre pays s'engage ; il s'agit là d'un véritable choix de philosophie sociale tout entier tournée vers la santé publique.
- [500] Rappelons que cette logique vaut déjà pour les médicaments dispensés à l'hôpital, limités en nombre et acquis après appel d'offre.
- [501] De façon cohérente, la mission propose que le responsable de cette politique du nombre de médicaments suffisant soit la HAS.

### 3.3.1.2. La révision du stock de médicaments

- [502] A titre exceptionnel.
- [503] La mission propose que l'ensemble de la pharmacopée française soit réévaluée avec l'objectif de retirer du marché et de la prise en charge collective, de façon coordonnée, les médicaments dont on estime qu'ils n'apportent plus de bénéfice thérapeutique ou dont le coût est jugé excessif par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes.

- [504] Cette réévaluation serait menée dans le délai d'un à deux ans à partir de critères simples permettant de faire un premier crible rapide : les médicaments au SMR faible ou modéré, les médicaments à l'ASMR mineure ou nulle qui représentent 50% des décisions de la Commission de la transparence, les médicaments à la balance bénéfice-risque très proche de l'équilibre, les médicaments uniquement autorisés en France, les médicaments autorisés depuis plus de 20 ans, ceux donnant lieu à des prescriptions hors AMM, ou à diffusion très faible.
- [505] Cette tâche serait assurée par une Commission spéciale de 20 membres désignés par le ministre de la santé publique et représentant l'ensemble des parties prenantes à la politique du médicament.
- [506] La mission note que le nouveau DG de l'AFSSAPS a décidé d'engager une telle procédure de révision du stock actuel de médicaments au terme d'un raisonnement identique à celui conduit par elle.

**Recommandation n°35 : Procéder à une réévaluation de la pharmacopée française**

- [507] En rythme de croisière.
- [508] La mission propose, suivant en cela le modèle en gestation au Canada, une évaluation de la valeur thérapeutique ajoutée au bout de 5 ans, une fois la classe thérapeutique en question étoffée ou élargie. Ce rendez-vous quinquennal, actuellement plutôt traité comme une opération administrative par l'AFSSAPS, doit reprendre toute son importance avec le critère de VAT recommandé par la mission.

**Recommandation n°36 : Faire du renouvellement de l'AMM au bout de 5 ans un véritable rendez vous de réévaluation de la valeur ajoutée thérapeutique**

**3.3.2. Des médicaments bien connus**

- [509] La mission n'a pas évalué la politique de formation et d'information des professionnels de santé en matière de médicament. La méthode, classique, qui a été la sienne -retour d'expérience complet sur un cas extrême, celui du Médiateur, nombreuses auditions, documentation générale sur la politique du médicament, comparaisons internationales- et le sens de ses propositions précédentes l'amènent à développer les considérations suivantes.

3.3.2.1. La formation initiale

- [510] Comme l'essentiel des observateurs de notre système de santé, la mission constate une faible formation initiale des futurs médecins (nombre d'heures, place dans le cursus) :
- En matière de pharmacologie théorique (80 heures, durée la plus courte en Europe) ;
  - En matière de thérapeutique ;
  - En matière de vigilance et de sécurité sanitaire ;
  - En matière de lecture critique des publications scientifiques.
- [511] Elle considère donc important que ces enseignements soient réhabilités. Elle rappelle le substrat à la formation initiale que doivent constituer les diverses stratégies de santé, médicamenteuses et non médicamenteuses et l'esprit d'une médecine sobre.

**Recommandation n°37 : Réhabiliter le médicament, son usage et son économie dans la formation initiale des professionnels de santé**

### 3.3.2.2. Le développement professionnel continu et l'information des professionnels.

- [512] Le constat sur ce sujet a été fait maintes fois, fondé sur le contraste entre la faiblesse des autorités publiques et l'influence des firmes pharmaceutiques.
- [513] Le développement professionnel continu issu de 15 ans de débats interrompus est non encore véritablement mis en œuvre.
- [514] La faiblesse des autorités publiques s'exprime :
- par leur incapacité à produire une base de médicaments unifiée et ce malgré les injonctions des pouvoirs publics (LFSS pour 2001, décret du 25 mars 2007) : faiblesse des mises en ligne des RCP par l'AFSSAPS, absence de celle-ci du projet Thériaque/Thésorimed piloté par l'assurance maladie ;
  - par les difficultés de la HAS à produire des recommandations simples et pratiques pour les professionnels de santé, le cas échéant généralisés dans des guides de prescription, publications pourtant largement adoptées chez nos voisins européens : *British National Formulary* au Royaume-Uni et ses équivalents en Allemagne, Belgique, Pays-Bas, et substrats des logiciels d'aide à la prescription (prévus par la LFSS pour 2011) ;
  - par leur difficulté à produire et coordonner des informations simples et pratiques vers les professionnels de santé entre AFSSAPS, HAS, Assurance maladie, INPES, toutes institutions qui ont au moins une dizaine de produits d'information vers les professionnels. A noter que ces institutions ne disposent toujours pas d'un système d'information électronique leur permettant de toucher directement et de façon ordonnée les professionnels et doivent payer, chacune de son côté, les services de prestataires ;
  - par le passage par les firmes que pose la réglementation elle-même dans certains cas ; les modifications restrictives d'AMM passent ainsi par des messages des firmes aux professionnels de santé, validés néanmoins a priori par l'AFSSAPS.
- [515] En sens inverse, l'influence des firmes se mesure à :
- leur financement des principaux vecteurs de formation professionnelle (les sociétés savantes, les congrès, les conférences d'internat...) ;
  - une stratégie globale d'influence (*lobbying* auprès des leaders d'opinion, financement de la presse et des revues médicales ; le groupe Servier finance, par exemple, la lettre de l'Académie nationale de médecine) ;
  - la visite médicale auprès des médecins de ville et des médecins hospitaliers.
- [516] Cette influence s'appuie sur des moyens financiers :
- Considérables : 1,3 milliard d'euros de dépenses de promotion, dont 1,1 milliard de dépenses de personnel (en 2009), concernant 18295 visiteurs médicaux (fin 2010) ;
  - Le plus souvent masqués.
- [517] Les pouvoirs publics semblent se satisfaire de cette situation, voire l'estiment inéluctable, se contentant :
- De taxer les comportements plutôt que de tenter de les changer (ex : taxe sur les dépenses de promotion) ;

- De mettre en œuvre une régulation (ex : de la publicité des firmes) souvent a minima (ex : charte CEPS-LEEM sur la visite médicale du 22 décembre 2004 avec pour objectif de « *ne pas occasionner de dépenses inutiles* » mais sans engagement sur la fréquence de la visite, sans disposition crédible sur la visite médicale à l'hôpital ou sur les autres produits de santé ; certification de la visite médicale par la HAS ; charte Etat-LEEM où celui-ci s'engage à garantir aux organismes de formation continue qu'il finance une indépendance scientifique et pédagogique). Toutes ces dispositions sont globalement formelles, sans contrôle et sans sanction, et deviennent ainsi un alibi pour que les choses ne changent pas.

[518] L'IGAS avait proposé, en septembre 2007, (rapport sur l'information des médecins généralistes sur le médicament présenté par MM. Bras et Ricordeau et Mmes Roussille et Saintoyant) de modifier profondément cet état de fait autour de deux grands types de réformes :

- Une politique de promotion du bon usage du médicament et de bonne information sur le médicament piloté par la HAS en coordination avec la démarche de l'assurance maladie ;
- Une politique de « *désarmement promotionnel* » de la part des firmes pharmaceutiques, qui auraient limité à 4% du total de leurs dépenses celles liées à la visite médicale, comme c'est le cas au Royaume-Uni.

[519] La liste des propositions précises du rapport est annexé au présent rapport (annexe n°3-4)..

[520] Ces mesures n'ont pas été mises en œuvre, ni du côté de la HAS, ni du côté des firmes.

[521] La mission estime que le délai accordé aux acteurs pour un changement graduel a été largement dépassé (6 ans), il est temps désormais de mettre en œuvre des réformes profondes. Celles-ci doivent mettre un terme à une tolérance nationale incompréhensible au regard de nos voisins européens.

[522] Les 3 axes de mesure proposés sont à cet égard totalement liés.

### **Recommandation n°38 : Constituer un organisme public d'information sur le médicament.**

[523] La mission a précédemment proposé le renforcement de la HAS autour de la généralisation de sa part de stratégies de santé, des recommandations de bonnes pratiques professionnelles dont celles d'usage du médicament qui en découlent, d'analyse médico-économique du médicament.

[524] La mission propose par ailleurs que la HAS, l'AFSSAPS, l'Assurance maladie et l'INPES (pour sa communication vers les professionnels de santé) constituent une filiale commune dédiée à l'information sur le médicament et plus largement à l'information médicale (un « *Institut français pour l'information médicale* » en très forte interface avec les réseaux professionnels). Cet organisme aurait trois objectifs :

- Professionnaliser cette fonction ;
- Coordonner cette fonction, aucun message vers les professionnels de santé ne pouvant émaner d'autre que de cette fondation ;
- Objectiver cette fonction par une communication globale sur la valeur thérapeutique et la valeur médico-économique du médicament et son insertion dans une stratégie de santé.

[525] Cette organisation existe dans de nombreux pays :

- Canada : Service canadien de prescription et d'utilisation optimale des médicaments. (avec un système d'information national sur l'utilisation des médicaments prescrits) ;
- Allemagne : Institut allemand pour la documentation médicale et l'information (DIMDI) ;
- Belgique : Centre belge d'information pharmaco-thérapeutique ;
- Pays-Bas : *Dutch Institute for the Proper Use of Medicines* ;
- Nouvelle Zélande : *Pharmaceutical Management Agency*.

[526] La mission pense par ailleurs important de ménager une information pluraliste au-delà de la parole des autorités publiques et d'ouvrir un minimum de possibilités de financement à des revues médicales indépendantes. C'est ici tout simplement reprendre dans le nouveau cadre proposé l'une des missions du Fopim (fonds de promotion de l'information médicale et médico-économique) qui a échoué dans les années 2000.

**Recommandation n°39 : Interdire la visite médicale.**

[527] La situation actuelle est caractérisée par la préférence accordée au financement de la recherche médicale, de la formation et de l'information des professionnels de santé par les firmes pharmaceutiques, par le biais des prix des médicaments, plutôt que par un financement direct et indépendant des autorités publiques.

[528] Dans cette dérive de l'action publique, la visite médicale (1,1 milliard d'euros de dépenses) joue un rôle pervers, à la fois inflationniste et contraire à la santé publique. Il n'y a là aucune considération négative sur la compétence des personnes concernées ni sur l'utilité ponctuelle de leur métier.

[529] La mission estime qu'il n'y a plus d'alternative à la suppression de la visite médicale comme l'échec des tentatives de régulation menées depuis quelques années l'atteste. C'est la conclusion à laquelle est arrivée la Suède qui a supprimé cette technique.

[530] En cohérence avec cette suppression, la mission propose :

- La baisse à due concurrence des prix des médicaments ;
- Le recyclage de cette économie pour financer le développement professionnel continu par les universités et par des réseaux professionnels désormais indépendants des firmes ;
- Le recyclage de cette économie pour financer la politique d'information publique coordonnée et pratique vers les professionnels de santé décrite précédemment ;
- Le recyclage de cette économie dans la recherche publique et privée en faveur du médicament. Il est encore une fois incompréhensible, au moment où les ressources publiques sont rares, que les cotisations d'assurance maladie soient consacrées à des combats commerciaux et non à la recherche prioritaire. C'est pourtant ce qu'attendraient nos concitoyens.

**Recommandation n°40 : Assurer la transparence de l'action promotionnelle subsidiaire des firmes sur le modèle du *Sunshine Act* américain.**

[531] La mission propose l'affichage de toutes les contributions des firmes pharmaceutiques à toutes les parties prenantes des politiques de santé, sur le modèle du *Sunshine Act* américain.

[532] Ses préconisations précédentes relatives à la constitution d'une expertise interne à l'AFSSAPS et au financement public des formations initiale et continue des professionnels de santé réduisent par ailleurs drastiquement le champ des conflits d'intérêts entre firmes pharmaceutiques et experts sollicités par les pouvoirs publics.

### 3.3.2.3. L'information du public

[533] Elle se caractérise ici par une moindre asymétrie que dans le cas précédent.

[534] Du côté des pouvoirs publics, il y a la même difficulté à promouvoir une information simple, pratique, coordonnée, contrôlée que vers les professionnels. Il est regrettable en ce sens que la France se soit opposée avec d'autres Etats, lors de la discussion de la récente directive sur la pharmacovigilance à l'idée de « *résumé de résumé des caractéristiques des produits* » issu des recherches sur les « *drug fact box* » accessibles aux patients. Il n'existe a fortiori pas de guide usuel des médicaments comme dans d'autres pays. Il n'y a pas de communication générale sur le médicament, son bénéfice et son risque, pourtant essentielle pour progresser dans le bon usage du médicament qu'il soit prescrit ou auto-prescrit.

[535] Du côté des firmes, leur action est fondamentalement bridée par l'interdiction de toute promotion du médicament vers le public. Cette forte limitation essaie d'être tournée par les campagnes sur les maladies et non les médicaments, par le subventionnement des associations de malades, par la volonté d'entrer dans le marché de l'éducation thérapeutique ou de l'observance thérapeutique -les PGR constituant la porte d'entrée à cette prétention- par leur influence au niveau de la Commission européenne dont une première version de directive sur l'information des patients contenait des ouvertures sur la promotion des médicaments vers eux.

[536] La mission recommande :

- D'appliquer au public les recommandations précédentes relatives à la coordination des autorités publiques en matière de communication vers les professionnels ; la fondation proposée serait aussi chargée de la communication vers le public et les patients et les consulterait à cet égard largement ;
- D'interdire les campagnes d'information sur les pathologies sponsorisées par les firmes pharmaceutiques ; encore une fois, c'est la collectivité nationale, dans un débat public transparent, qui doit déterminer les problèmes de santé à résoudre ;
- De considérer comme un *casus belli* toute éventuelle réforme des règles actuelles de non promotion vers le public qui émanerait de la Commission européenne.

### 3.3.3. Des médicaments bien prescrits et bien utilisés

[537] Le « *modèle français de prescription* » associe un niveau élevé de prescription, le recours privilégié aux molécules récentes, la faiblesse d'emploi des génériques, de trop nombreuses prescriptions hors AMM. La mission tient néanmoins à souligner la performance de la France en matière d'accessibilité aux médicaments innovants (en cancérologie, notamment). Ce modèle pose des problèmes de santé publique (ex : iatrogénie médicamenteuse, résistances collectives) et de coût.

[538] A ce stade, la mission rappelle que de nombreuses propositions de son rapport concourront à faciliter la prescription du médicament par les professionnels de santé :

- Une réduction du nombre de médicaments, en stock et en flux ;
- Le remplacement de la notion de SMR par celle d'inscription dans une stratégie de santé, par ailleurs efficiente ;
- La meilleure qualification du médicament en comparaison aux autres médicaments connus ;
- La refonte de la politique de communication et la suppression de la visite médicale dont un objectif essentiel est d'obtenir une extension de prescription.

[539] Concernant le sujet de la prescription hors AMM, la mission souhaite mettre l'accent sur le point fondamental suivant : contrairement à la situation du MEDIATOR qui a duré 35 ans, il ne saurait y avoir de prescription hors AMM durable, c'est-à-dire au-delà de 3 à 5 ans. Au-delà,

- Soit la prescription hors AMM est justifiée ; dans ce cas, l'AMM doit être modifiée avec possibilité de substitution de l'Agence à la firme si celle-ci ne dépose pas de dossier ;
- Soit la prescription hors AMM n'est pas justifiée, le cas échéant l'AMM doit aussi être modifiée avec même pouvoir de substitution ; de plus les professionnels de santé doivent rendre compte de cette persistance ; enfin, le chiffre d'affaires généré pour la firme doit être taxé à 100%.

[540] Il n'est plus possible que les firmes obtiennent une AMM sur des indications limitées ; qu'elles incitent par leur marketing les médecins à aller au-delà, de façon durable, sans demander d'extension d'AMM.

**Recommandation n°41 : Mettre fin à toute prescription hors AMM durable par modification, le cas échéant obligatoire de ladite AMM par l'AFSSAPS.**

## **CONCLUSION**

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

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

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

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

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

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



- [547] De ce point de vue, précisément, la mission propose une refonte d'ampleur de l'actuelle procédure d'AMM, dont le nom même doit être changé. Il s'agit d'évaluer désormais les médicaments candidats à la commercialisation de façon plus stricte en introduisant le critère de la valeur ajoutée thérapeutique.
- [548] Une réforme d'ampleur est également proposée pour doter notre pays d'une véritable évaluation médico-économique des médicaments. L'enjeu est de disposer d'une structure permettant d'apprécier de façon objective, sur des fondements scientifiques, l'inscription d'un médicament dans une stratégie thérapeutique, de mesurer son apport en termes de santé publique et de proposer son éventuelle inscription au remboursement ainsi que son prix, dans des conditions de transparence satisfaisantes.
- [549] La mission propose enfin de s'atteler à la question de l'encombrement thérapeutique.
- [550] Pour conduire à bien l'ensemble de ces réformes d'envergure, la mission estime nécessaire qu'un pilotage fort du système du médicament soit assuré, tant sur le plan scientifique que politique. C'est pourquoi il est recommandé de mettre en place un comité de pilotage du médicament, déjà évoqué, et placé sous l'autorité directe du ministre de la santé publique.

Dr Anne-Carole BENSADON

Etienne MARIE

Dr Aquilino MORELLE



## Listes des recommandations de la mission

N°	Recommandation
1	Simplifier le contenu du formulaire de notification et les modalités de déclaration des cas.
2	Sensibiliser l'ensemble des professionnels de santé et les patients à l'intérêt de santé publique de la notification des cas
3	Assurer un retour d'information rapide aux notificateurs avec, pour les professionnels de santé, un contenu qui présente une utilité dans l'amélioration des pratiques
4	Rassurer les notificateurs sur le fait qu'ils ne seront pas mis en cause suite à la notification d'effets indésirables
5	Rendre effectif le système du triangle noir et faire figurer le logo sur la boîte de médicament
6	Sensibiliser les notificateurs à l'importance d'une déclaration des événements indésirables pour ces médicaments
7	Mobiliser des réseaux de professionnels et des réseaux de patients pour compléter les notifications classiques dans le cas de problèmes spécifiques à traiter.
8	La logique d'évaluation des cas doit être modifiée pour que le doute profite au malade et non au médicament. Cela signifie notamment que dans les enquêtes de pharmacovigilance, le calcul du risque soit réalisé en effectuant tous les redressements utiles et que, dans ce calcul, la méthode d'imputabilité clinique ne soit pas utilisée afin de n'éliminer aucun cas.
9	La mission recommande que l'AFSSAPS s'organise pour être en mesure d'effectuer des méta-analyses et des analyses pharmacologiques notamment
10	La consolidation de la base nationale de données de pharmacovigilance apparaît hautement prioritaire, ce qui suppose d'y affecter rapidement des moyens complémentaires
11	La mission recommande que l'exploitation de la base nationale de données de pharmacovigilance soit complétée par la mise en œuvre effective de méthodes automatisées de détection de signaux
12	La mission recommande l'ouverture du SNIIRAM aux agences sanitaires et à la Haute autorité de santé (HAS) afin que ces institutions puissent réaliser en interne leurs propres études. Il est probable que, compte tenu de la complexité du SNIIRAM, elles ne soient pas à même, dans un premier temps, de réaliser ces études sans un appui de la CNAMTS.
13	La mission recommande que les études sur le SNIIRAM soient strictement encadrées, dans le cadre d'appel comportant une partie libre, ouverte exclusivement au public et une partie ciblée, ouverte aux acteurs du secteur public et privé, y compris à l'industrie pharmaceutique.
14	Pour juger les réponses aux appels à projet dans le domaine du médicament, la mission recommande la mise en place d'un comité scientifique de 15 membres comportant des scientifiques dont 6 désignés respectivement par l'Institut des données de santé, le Comité consultatif national d'éthique, l'AFSSAPS, la HAS, la CNAMTS, l'ATIH.
15	La mission recommande une évaluation à 3 ans de ce dispositif.
16	La mission recommande les laboratoires pharmaceutiques fournissent les données complètes des essais cliniques
17	La mission préconise que le mode de présentation des PSURs, soit standardisé et qu'il soit par exemple interdit de fractionner un PSURs sur 6 mois en présentant deux PSURs sur mois pour la même période

18	La mission recommande que des délais de réponse aux questions posées par l'AFSSAPS puissent être imposés
19	La mission souligne la nécessité de ne pas retarder les décisions dans l'attente d'hypothétiques études complémentaires
20	La mission recommande d'annuler des décisions favorables au laboratoire en cas de conflit d'intérêt
21	La mission préconise des sanctions proportionnées aux enjeux en cas non-respect des engagements par les laboratoires pharmaceutiques.
22	La mission recommande la mise en place d'un noyau d'expertise de haut niveau en pharmacovigilance interne à l'AFSSAPS.
23	La mission propose la suppression du CTPV et de la CNPV et la mise en place d'une commission consultative externe de pharmacovigilance
24	La mission recommande la mise en place d'une cellule d'alerte et d'analyse critique auprès du directeur général de l'AFSSAPS
25	La mission recommande un rattachement des CRPV aux ARS et leur réorganisation sur la base d'une évaluation externe à l'AFSSAPS et selon des critères qualitatifs, tenant compte de l'apport potentiel des CRPV ainsi renforcés pour mener à bien leurs missions redéfinies
26	La mission recommande un pilotage des CRPV par l'AFSSAPS pour les missions nationales et par les ARS pour les missions régionales
27	Un bilan à trois ans de ce nouveau dispositif doit être réalisé
28	Substituer à la notion d'autorisation de mise sur le marché la notion d'évaluation de la valeur thérapeutique du médicament
29	Rendre publics les résultats des études cliniques préalables le plus largement possible.
30	Subordonner l'admission d'un nouveau médicament à la preuve de sa valeur ajoutée thérapeutique
31	Constituer une expertise d'évaluation du médicament interne à l'Afssaps.
32	Institutionnaliser une évaluation médico-économique du médicament
33	Transformer, pour ce qui concerne le médicament, la Haute Autorité de santé en autorité médico-économique.
34	Intégrer les fonctions du Ceps dans les fonctions médico-économiques de la HAS ; a minima, coordonner les deux institutions
35	Procéder à une réévaluation de la pharmacopée française
36	Faire du renouvellement de l'AMM au bout de 5 ans un véritable rendez vous de réévaluation de la valeur ajoutée thérapeutique
37	Réhabiliter le médicament, son usage et son économie dans la formation initiale des professionnels de santé
38	Constituer un organisme public d'information sur le médicament.
39	Interdire la visite médicale.
40	Assurer la transparence de l'action promotionnelle subsidiaire des firmes sur le modèle du Sunshine Act américain.
41	Mettre fin à toute prescription hors AMM durable par modification, le cas échéant obligatoire de ladite AMM par l'AFSSAPS.

## Liste des personnes rencontrées

### Organisation mondiale de la santé (UPPSALA Monitoring Center)

Mme Lindquist, directrice et ses collaborateurs directs : MM. Olsson, Dodoo.

### Agence européenne du médicament

M. Pott, directeur exécutif par intérim et ses collaborateurs directs : MM Wathion (responsable de la pharmacovigilance), Le Courtois, Arlett, Fitt, Harvey.

### Royaume-Uni

#### Ministère de la Santé

M. K. Ridge, Chief Pharmaceutical Officer et ses collaboratrices directes, Mmes Grieve et Bowden.

#### Agence britannique du médicament et des produits de santé

M. Foy, chef de l'unité de pharmacovigilance, Mme Williams, chef de groupe de management du bénéfice/risque.

M. Parkinson, responsable de la base de données Gprd.

#### National Institute for Health and Clinical Excellence

M. Ruiz, Senior Adviser.

#### Suède. Agence suédoise des produits de santé

MM. Persson et Ljungberg, directeurs scientifiques, Mme Jansson, directrice du département de pharmacovigilance.

#### Secrétariat général des ministères sociaux

M. Basset. Mme Thomas

#### Direction générale de la Santé

MM. Houssin et Grall, directeurs généraux.

Mme C. Choma, sous-directrice des produits et pratiques et ses collaboratrices : Mmes Golinelli, David, Périllat, Deloffre, Cherrad.

#### Direction de la Sécurité sociale

M. Libault, directeur et ses collaborateurs directs : M. Godineau, Mme Julienne, Mme Henrion.

#### Direction générale de l'offre de soins

Mmes Desailly-Chanson, Salomon, Azard, Beddou et M. Prattmarty

#### AFSSAPS

M. Cholley, président du conseil d'administration.

M. Maraninchi, directeur général.

M. Hébert et Mme Gueneau-Castilla, directeurs généraux adjoints.

M. Lechat, directeur de l'évaluation du médicament et des produits biologiques.

Mmes Deleau, Ouaret, Boulos, Saussier, Page, Porokhov, Miranda, Raguideau, Cardona, Bidault, Tricotel, Poinard, membres du département de pharmacovigilance.

M. Auriche et Mme Pizzoglio, responsable de la base nationale de pharmacovigilance.

Mmes Héral chef du service des affaires juridiques et européennes et la collaboration directe de Mme Le Saulnier.

Mme Cotte, directrice de la communication et sa collaboratrice directe Mme Chabriant.

### **CRPV**

Mme Lillo-Le Louët, directrice du Crpv, hôpital européen Georges Pompidou.

### **Association des Crpv**

Mme Péraud-Pochat, présidente.

### **Haute Autorité de santé**

M. Harousseau, président du collège.

M. Bouvenot, président de la Commission de la transparence.

### **Comité économique des produits de santé**

M. Johanet, président du comité.

### **Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés**

M. Van Roekeghem, directeur général et ses collaboratrices directes, Mmes Lignot-Leloup, Polton, Denechère.

### **Institut de veille sanitaire**

Mme Weber, directrice générale et sa collaboratrice Mme Martinon.

### **Institut des données de santé**

M. Babusiaux, président et M Decottignies, directeur.

### **Agence technique de l'information sur l'hospitalisation**

M. Holla, directeur et M. Bensadon, directeur adjoint.

### **Mutualité**

M. Caniard, président, M. Cohen-Solal, directeur général, Mme Lechertier directrice du département politique du médicament.

### **Conseil national de l'ordre des médecins**

M. Romestaing.

### **Conseil national de l'ordre des pharmaciens**

Mme Adenot, présidente et Mme Pothier.

### **Société française de médecine générale**

Mme Arnould, présidente et M. Raineri.

### **Collectif interassociatif sur la santé**

M Saout, président.

### **Les entreprises du médicament**

M. Lajoux, président.

### **Personnalités qualifiées**

Pr. Giroud, Académie de médecine.

M. Dab, Conservatoire national des arts et métiers.

Pr. Bégau, Université de Bordeaux 2 et Inserm.

M. Tabuteau, conseiller d'Etat.

**Revue Prescrire**

M. Toussaint, directeur de la rédaction.

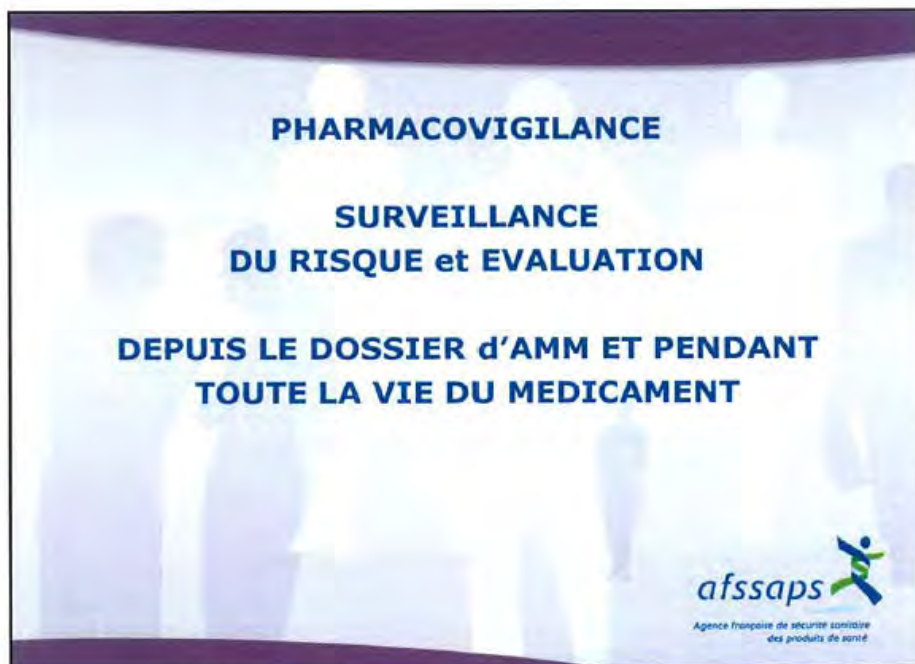
**Mme I. Frachon, praticien hospitalier.**





## **Annexe 1.1 : Surveillance du risque et évaluation depuis le dossier d'AMM et pendant toute la vie du médicament**





**Dossier d'AMM : Evaluation des données cliniques de sécurité du dossier d'AMM**

---

- **Évaluation du système de pharmacovigilance du demandeur d'AMM**
- **Évaluation de toutes les données de sécurité disponibles: essais cliniques, post-marketing**
- Interactions quotidiennes : Veille TOX, DETH, **PGR**, STUP, inspection, chefs de projet, EMA, états membres (rap/co-rap)
- En fonction de la procédure d'enregistrement :
  - ⇒ un rapport d'évaluation, RCP, PGR, évaluation de données complémentaires (rapports supplémentaires) pour rendre un avis avec DETH sur le rapport bénéfices/risques
  - ⇒ des commentaires sur les rapports d'évaluation

*afssaps*

### Evaluation des données de sécurité Post AMM (1)

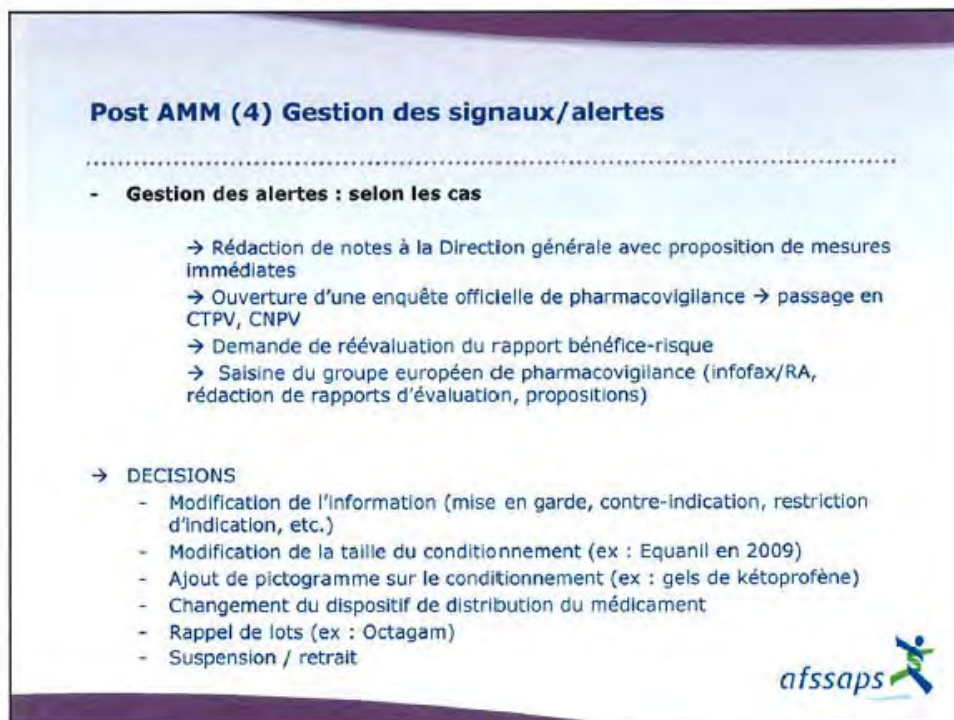
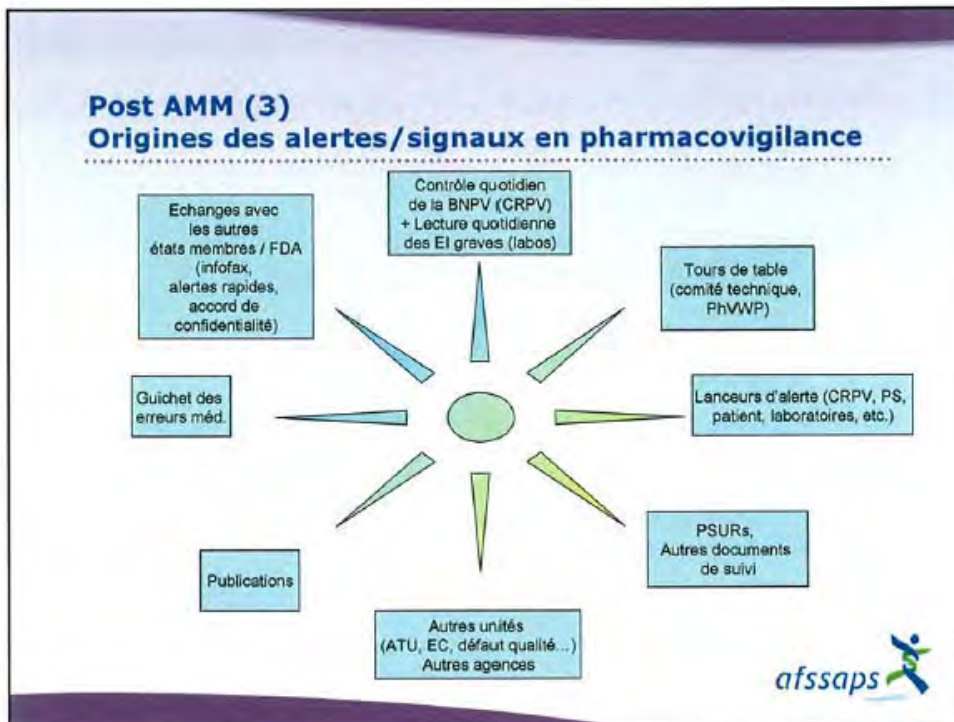
- Evaluation des données transmises ou recueillies systématiquement en post AMM
- Identification des alertes/signaux : Notification spontanée mais :
  - Limites : sous-notification, quantification du risque impossible, absence de données comparatives
  - Nécessité de confirmation par des études pharmaco-épidémiologiques: cellule PGR, groupe PGR-Pépi
- Décisions (de la modification de l'AMM au retrait d'AMM)



### Post AMM(2)

- **Évaluation scientifique européenne et nationale (unités PV1, PV2, PV3) en interaction avec PGR/EM/DETH**
  - Rapports périodiques de pharmacovigilance (=PSURs : 4046 reçus en 2010), renouvellements, variations/DMI, arbitrages, mesures de suivi, réévaluations du rapport bénéfice-risque, etc.  
(→ rédaction de rapports)
  - Participation aux groupes de travail, comités techniques, commissions, groupes européens de PV, etc.
  - Lecture des effets FR (en 2010 : 26000 cas CRPV + 20000 cas graves issus des laboratoires), suivi des ATU
  - Veille de la littérature
- **Évaluation réglementaire (unité PV3) en interaction avec l'Inspection, Affaires juridiques, affaires réglementaires, DGS**
  - Rédaction de textes réglementaires (directives, décrets, etc.) et expertise réglementaire
  - Gestion de la base nationale de PV
  - Coordination réseau des CRPV, organisation CTPV/CNPV, gestion des conflits d'intérêt
  - Participation aux inspections de PV, SMQ





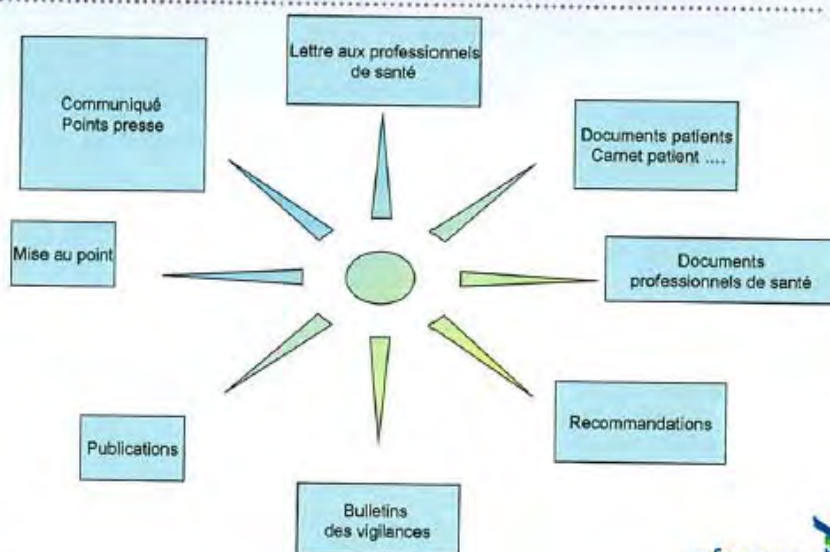
## Mesures accompagnant la décision : Communication / information

→ Rédaction :

- de lettres d'information (51 en 2010),
- communiqués (23 en 2010) et Q/R,
- mises au point (ex : suivi cardiométabolique des patients traités par antipsychotiques)
- Outils de minimisation : carnets patients, cartes patients, feuillets distribués par le pharmacien, posters à destination des professionnels de santé (paracétamol IV, lamotrigine, isotrétinoïne, alendronate, gels de kétoprofène etc.)



## Communication



## Post AMM

---

### Autres activités :

- Réponses aux saisines (DGS, HAS, DGOS, etc.)
- Interventions en interne ou à l'extérieur de l'agence (EMA, OMS, cours, etc.)
- réponses aux courriers du citoyen / PS / députés / avocats / sollicitations des médias, etc..





**Annexe 1.2 : Déclaration d'effet indésirable  
susceptible d'être dû à un médicament ou produit  
(Cerfa n°10011\*02)**





RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



## DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150

Art. L 5121-20 et R 5121-150 à R 5121-196 du Code de la Santé publique

*Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (afssaps). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV et l'afssaps veilleront à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.*

DÉCLARATION À ADRESSER AU  
CRPV

<b>Patient traité</b>  Nom (3 premières lettres) <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> Prénom (première lettre) <input style="width: 20px;" type="text"/> Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Département de résidence <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>  Antécédents / Facteurs favorisants :	Date de naissance <input style="width: 40px;" type="text"/> ou Age <input style="width: 40px;" type="text"/> Poids <input style="width: 40px;" type="text"/> Taille <input style="width: 40px;" type="text"/>	S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> lors de l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse. <input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3	Cachet du Praticien déclarant   ou   du Médecin désigné par le patient
--	---	--	--

Produits	Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°
Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°

En cas d'administration de : <b>médicament dérivé du sang</b> <span style="float: right;">▶ indiquer son N°</span>	
Nom du prescripteur Service hospitalier dans lequel le produit a été administré	Numéro de lot du produit Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration de : **produits sanguins labiles** ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot

<b>Effet</b>  Département de survenue <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> Date de survenue <input style="width: 40px;" type="text"/> Durée de l'effet <input style="width: 40px;" type="text"/>  Nature et description de l'effet : utiliser le cadre CI-APRES	<b>Gravité</b>  <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès	<b>Evolution</b>  <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli  <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles <input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> Inconnue
---	---	---

Effacer tout
Imprimer

**Description de l'effet indésirable :****Les obligations de signalement.**

Article R.5121-170  
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

**Les médicaments dérivés du sang.**

Article R.5121-196  
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5121-170 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

**Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance**

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

---

## **Annexe 1.3 : Fiche de poste interne en pharmacie**




**FICHE DE POSTE INTERNE EN PHARMACIE**
**AFSSAPS**  
**POSTE : PHARMACOVIGILANCE**


<b>AFSSAPS</b>	- <b>Type</b> : <i>Etablissement public de santé</i>	- Adresse : 143- 147 bd Anatole France – 93285 SAINT DENIS cedex
	- <b>Effectifs</b> : plus de 1000 agents	- Moyen d'accès / transport : Métro ligne 13, bus, RER B, RER D
	- <b>Principales spécialités</b> : Evaluation / Réglementation	

<b>Service</b>	<b><u>EQUIPE</u></b>
	- Chef du département: Dr Carmen Kreft-Jais - Effectifs du département : 25
	<b><u>STAFFS/Commissions</u></b>
	- Nature et fréquence : staff : 1/semaine, Comité technique de PV : 1/mois, Commission nationale de PV : 1 tous les 2 mois

**POSTE DE L'INTERNE**
**INTITULE** : INTERNE EN PHARMACOVIGILANCE

**AGREMENT(S)** : Ancien régime : **PHC et/ou PIBM,**  
 Nouveau régime : **NA**
**RESPONSABLE PHARMACEUTIQUE DIRECT** : Carmen KREFT-JAIS Chef de département  
 Coordonnées : 01.55.87.35.60

**ENCADREMENT / EQUIPE** : Pascal AURICHE / Nathalie DELEAU / Schéhérazade OUARET / Annabelle PAGE

Rédaction le :

Mise à jour le : 01/09/2010

Par : CKJ

**MISSION / ACTIVITES PRINCIPALES :****1/ Evaluation et suivi de dossiers de pharmacovigilance en collaboration avec les évaluateurs scientifiques**

- Synthèse de cas de pharmacovigilance,
- Rédaction de rapports d'évaluation concernant les données de sécurité de médicaments enregistrés selon une procédure nationale ou européenne,
- Participation au comité technique et à la Commission nationale de pharmacovigilance et rédaction des comptes-rendus de dossiers présentés, ainsi qu'à d'autres groupes de travail / Commissions (AMM, erreurs médicamenteuses ...).

**2/ Implication dans la veille réglementaire relative aux obligations en matière de pharmacovigilance prévues par la législation nationale et communautaire****3/ Implication dans les alertes de pharmacovigilance****4/ Contrôle aléatoire de la base nationale de pharmacovigilance** (1h/jour, sous la responsabilité d'un senior)

- Contrôle qualité d'observations saisies par les Centres régionaux de pharmacovigilance dans la base nationale
- Contrôle de l'envoi des observations concernant les effets indésirables graves aux industriels
- Gestion du Thésaurus « médicaments » de la base nationale de pharmacovigilance.

**ACTIVITES PONCTUELLES / SPECIFIQUES / TRAVAUX DE RECHERCHE / THESE :**

- Rédaction de réponse aux informations non urgentes ou aux alertes rapides provenant d'autres Etats membres de l'UE
- Possibilité de participation au groupe européen de pharmacovigilance de l'EMA
- Possibilité de trouver un sujet de thèse

**COMPETENCES REQUISES :**

Capacités de synthèse et rédactionnelle  
Esprit critique  
Esprit d'équipe, sens de la communication et de l'organisation  
Connaissance de l'anglais médical



## **Annexe 1.4 : Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance**



Le 19 juin 2011

JORF n°121 du 26 mai 2005

Texte n°14

ARRETE

**Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance**

NOR: SANP0521624A

Le ministre des solidarités de la santé et de la famille,

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 5121-20 (13°) et R. 5121-150 à R. 5121-180 ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,

Arrête :

**Article 1**

Les bonnes pratiques de pharmacovigilance prévues à l'article R. 5121-179 du code de la santé publique, auxquelles sont soumis les intervenants du système national de pharmacovigilance mentionnés à l'article R. 5121-154, sont décrites en annexe au présent arrêté.

**Article 2**

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, le directeur général de la santé et le directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

**Article Annexe**

- Modifié par Arrêté du 10 juin 2011 - art.
- Modifié par Arrêté du 10 juin 2011 - art. 1

## A N N E X E

**INTRODUCTION**

La présente annexe est rédigée en application des articles R. 5121-150 à R. 5121-180 du code de la santé publique, tels qu'issus en dernier lieu du décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance (JO du 31 janvier 2004) et du décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code (JO du 8 août 2004). La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable, laquelle comporte en particulier l'identification, l'évaluation et la prévention du risque résultant de l'utilisation des produits à finalité sanitaire à usage humain (voir ci-après le champ d'application de la pharmacovigilance).

Cette activité de veille sanitaire s'exerce notamment sur tous les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

(AFSSAPS) ou d'une autorisation de mise sur le marché communautaire délivrée par la Commission européenne ainsi que sur les médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Le système national de pharmacovigilance repose sur :

- un réseau de trente et un centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) répartis sur l'ensemble du territoire afin de favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé ;
- en cas d'enquête, l'analyse conjointe des données recueillies par le réseau des CRPV et les établissements pharmaceutiques concernés ;
- l'emploi d'une méthode d'imputabilité commune imposant de facto un contrôle de qualité des informations recueillies ;
- la centralisation et l'évaluation de l'ensemble des informations sur le risque médicamenteux par le comité technique et la Commission nationale de pharmacovigilance, afin de donner un avis au directeur général de l'AFSSAPS sur les mesures à prendre, pour informer sur le risque de survenue d'effets indésirables liés au(x) médicament(s), pour prévenir ce risque ou pour en diminuer la gravité.

La pharmacovigilance s'implique fortement dans la gestion de la iatrogénie médicamenteuse, en prenant en compte l'ensemble des risques médicamenteux tant dans le cadre de l'utilisation normale du médicament que dans celui du mésusage ou de l'abus de médicament. Elle contribue au bon usage du médicament.

La pharmacovigilance a désormais une dimension européenne. Le système européen de pharmacovigilance a évolué vers un système permettant l'évaluation et la gestion d'un problème de pharmacovigilance survenant sur le territoire communautaire. Une collaboration internationale est par ailleurs établie avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et d'autres autorités de santé (Etats-Unis, Japon,...).

La présente annexe résulte d'une collaboration entre l'AFSSAPS, les CRPV, les représentants de l'industrie pharmaceutique et les professionnels de santé.

Les bonnes pratiques de pharmacovigilance définissent la manière dont les professionnels de santé, les autorités sanitaires et le responsable de la mise sur le marché d'un médicament doivent remplir leurs obligations. Elles doivent être prises en compte dans le cas de la mise en place d'un système d'assurance de qualité, le cas échéant en liaison avec les dispositions pertinentes des lignes directrices publiées par la Commission des Communautés européennes dans le volume 9 Pharmacovigilance des médicaments à usage humain et vétérinaire de la réglementation des médicaments dans la Communauté européenne.

#### Champ d'application de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance s'exerce sur les médicaments et produits à finalité sanitaire à usage humain suivants :

- spécialité pharmaceutique : tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ;
- préparation magistrale : tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé ;
- préparation hospitalière : tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou dans l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9 ;
- préparation officinale : tout médicament préparé en pharmacie selon les indications de la pharmacopée et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ;
- produit officinal divisé : toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par

la pharmacopée, préparé à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisé soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente, soit par une pharmacie à usage intérieur ;

- médicament immunologique : médicament consistant en un allergène (tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant) ou un vaccin, toxine ou sérum (tout agent utilisé en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité) ;
- produit de thérapie cellulaire lorsqu'il est soumis à autorisation de mise sur le marché : produit biologique à effet thérapeutique issu de préparations de cellules vivantes humaines et animales visé à l'article L. 1261-2, alinéa 2, du code de la santé publique ;
- médicament radiopharmaceutique : tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales ;
- générateur : tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique ;
- trousse : toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final ;
- précurseur : tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration ;
- médicament homéopathique : tout médicament obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelés souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de la Communauté européenne. Un médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes ;
- préparation de thérapie génique : tout médicament autre que les spécialités pharmaceutiques et les médicaments fabriqués industriellement mentionnés à l'article L. 5121-8, servant à transférer du matériel génétique et ne consistant pas en des cellules d'origine humaine ou animale ;
- préparation de thérapie cellulaire xénogénique : tout médicament autre que les spécialités pharmaceutiques et les médicaments fabriqués industriellement mentionnés à l'article L. 5121-8, consistant en des cellules d'origine animale et leurs dérivés utilisés à des fins thérapeutiques, y compris les cellules servant à transférer du matériel génétique, quel que soit leur niveau de transformation ;
- produit diététique qui renferme dans sa composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapie diététique, soit des propriétés de repas d'épreuves ;
- produit présenté comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac ;
- produit stable préparé à partir du sang et de ses composants, qui constitue un médicament dérivé du sang ;
- insecticide et acaricide destiné à être appliqué sur l'homme ;
- produits contraceptifs.

(Art. L. 1211-1, L. 1261-2, L. 5111-1, alinéa 2, L. 5111-2, L. 5121-1 à L. 5121-3 et L. 5136-1 du code de la santé publique.)

L'ensemble de ces produits est ci-après désigné par médicament ou médicament ou produit .

## Chapitre 1er

### Glossaire

Les définitions ci-après s'appliquent aux termes tels qu'utilisés dans la section 13 du chapitre 1er du titre II du livre 1er de la partie V du code de la santé publique et dans la présente annexe. Ces termes peuvent avoir d'autres significations dans d'autres contextes.

#### Abus

Usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

L'abus de médicament est une donnée dont le système de pharmacovigilance doit tenir compte dans la mesure où il a une incidence sur l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament.

L'abus de médicaments ne contenant pas de substances psychoactives doit faire l'objet d'une déclaration au système de pharmacovigilance.

Historiquement, l'abus de substances psychoactives a été défini spécifiquement (art. R. 5132-97) et fait l'objet d'une déclaration au système d'évaluation de la pharmacodépendance, également géré à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) (R. 5132-99 et R. 5132-100). Aussi pour les médicaments psychoactifs, la déclaration au système d'évaluation de la pharmacodépendance de l'agence alimentera le système de pharmacovigilance de l'agence, grâce aux procédures d'échanges existant entre eux, permettant de s'assurer que les informations communiquées spécifiquement dans l'un seront portées à la connaissance de l'autre.

#### Agence européenne des médicaments

(European Medicines Agency)

Cette agence, dont le siège est situé à Londres et qui fonctionne depuis le 1er janvier 1995, est chargée de coordonner les ressources scientifiques mises à disposition par les autorités compétentes des Etats membres (dispositif d'évaluation externe), en vue de fournir à ces derniers, ainsi qu'à la Commission européenne, les meilleurs avis scientifiques possibles sur toute question d'autorisation (qualité, efficacité et sécurité) et de surveillance des médicaments de la Communauté européenne, qui lui est soumise conformément aux dispositions de la réglementation communautaire.

Ses avis portant sur l'évaluation des médicaments à usage humain sont préparés par le comité des médicaments à usage humain et sont, le cas échéant, transmis à la Commission européenne afin qu'elle adopte une décision contraignante pour les Etats membres.

#### Agence française de sécurité sanitaire

des produits de santé (AFSSAPS)

Etablissement public de l'Etat à caractère administratif, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé, qui s'est substitué à l'Agence du médicament en 1999. Son champ de compétence est cependant plus large que celui de l'ancienne Agence du médicament puisqu'il s'étend à l'ensemble des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme, y compris les produits à finalité cosmétique.

Pour ces produits, l'AFSSAPS assure quatre missions principales :

- l'évaluation scientifique ;
- le contrôle (y compris en matière de publicité) ;
- l'inspection ;
- l'information des professionnels de santé et du public.

Elle dispose également d'un pouvoir de police sanitaire (ensemble des moyens juridiques et matériels ayant pour but d'assurer la sécurité sanitaire).

L'agence organise et coordonne la mise en oeuvre des systèmes de vigilance relatifs aux produits de santé, en particulier par le recueil et l'évaluation des informations concernant les effets indésirables ou inattendus liés à l'utilisation de ces produits et assure la fonction d'alerte sanitaire en cas de risque pour la santé publique.

(Art. L. 5311-1 et suivants et R. 5121-1 et suivants du code de la santé publique.)

#### Alerte

Caractère inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif, des observations d'effets indésirables notifiés à une structure de pharmacovigilance, ou publiés, informant d'un danger possible lié à l'utilisation d'un médicament ou d'une classe médicamenteuse.

Dans les établissements de santé, ce terme est également utilisé pour identifier les informations, recommandations ou messages en provenance des autorités sanitaires.

Autorisation de mise sur le marché délivrée selon une procédure européenne (procédure centralisée et procédure de reconnaissance mutuelle)

Il existe deux types de procédures européennes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) : la procédure centralisée et la procédure de reconnaissance mutuelle.

#### Procédure centralisée

La demande d'AMM est adressée à l'Agence européenne des médicaments par une personne établie dans la Communauté européenne. Après évaluation effectuée par le comité des médicaments à usage humain, la Commission européenne octroie au demandeur une AMM unique (même résumé des caractéristiques du produit, notice, étiquetage), valable dans tous les Etats membres de la Communauté européenne où le produit peut dès lors être commercialisé.

L'AMM ainsi délivrée est contraignante dans tous les Etats membres et confère les mêmes droits et obligations que les AMM délivrées par les autorités sanitaires nationales de ceux-ci. Cette procédure est obligatoire pour les médicaments de haute technologie, issus de trois procédés biotechnologiques (cités dans la partie A de l'annexe du règlement [CEE] n° 2309/93 du 22 juillet 1993) et facultative pour les médicaments qualifiés d'innovants (cités à la partie B).

#### Procédure de reconnaissance mutuelle

Il s'agit d'une procédure basée sur la reconnaissance, par les autorités nationales des Etats membres de la Communauté européenne désignés par le demandeur, d'une première AMM délivrée par un Etat membre dit Etat de référence .

Le recours à cette procédure est obligatoire dès lors que la commercialisation d'une spécialité est envisagée dans au moins deux Etats membres de la Communauté européenne, à l'exception :

- des spécialités devant obligatoirement faire l'objet d'une procédure centralisée ;
- des spécialités pour lesquelles le demandeur a déjà eu recours à titre optionnel à la procédure centralisée ;
- des médicaments homéopathiques.

Dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle, les AMM sont délivrées par les autorités nationales compétentes (en France, par l'AFSSAPS) et seuls les résumés des caractéristiques du produit sont harmonisés.

#### Autorisation temporaire d'utilisation

Le régime national de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) permet, à titre exceptionnel et dans un souci de santé publique, aux patients d'accéder à de nouveaux traitements avant leur mise sur le marché pour traiter des maladies graves ou rares lorsque :

- l'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées ;

- il n'existe pas d'alternative thérapeutique ;
- l'inclusion dans les essais cliniques n'est pas possible.

On distingue l'ATU dite de cohorte et l'ATU nominative, toutes deux délivrées par le directeur général de l'AFSSAPS.

#### ATU de cohorte

L'ATU de cohorte concerne des médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées, au vu d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché et pour lesquels la demande d'autorisation de mise sur le marché a été ou va être déposée. Elle est octroyée au titulaire des droits d'exploitation pour une durée d'un an, après avis de la Commission d'autorisation de mise sur le marché. Les médicaments faisant l'objet d'une telle autorisation sont soumis à une ou plusieurs des catégories de prescription restreinte.

(Art. L. 5121-12 [a] du code de la santé publique.)

#### ATU nominative

L'ATU nominative concerne des médicaments prescrits à des malades nommément désignés, sous la responsabilité d'un médecin hospitalier, dès lors que leur efficacité et leur sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et qu'ils sont susceptibles de présenter un réel bénéfice pour la santé des patients.

(Art. L. 5121-12 [b] du code de la santé publique.)

#### Base européenne de pharmacovigilance

Base de données, située à l'Agence européenne des médicaments, qui regroupe les observations d'effets indésirables concernant les médicaments autorisés au sein de la Communauté européenne transmises de manière électronique par les Etats membres et les établissements pharmaceutiques.

Toutes les observations d'effets indésirables graves de médicaments enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance seront à terme intégrées dans la base européenne de pharmacovigilance.

#### Base nationale de pharmacovigilance

Base de données située à l'AFSSAPS qui regroupe les observations d'effets indésirables notifiés par les professionnels de santé saisies par les CRPV après évaluation, validation et imputation.

#### Centre régional de pharmacovigilance (CRPV)

Structure de pharmacovigilance placée au sein d'un service ou d'un département de pharmacologie, de pharmacologie clinique ou de toxicologie clinique d'un centre hospitalier universitaire. Les CRPV participent à l'organisation officielle et décentralisée de la pharmacovigilance. Ils sont agréés par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Cet arrêté détermine le territoire d'intervention du CRPV. Il existe à ce jour 31 CRPV répartis sur l'ensemble du territoire français. Par ailleurs, une convention conclue entre le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et les établissements de santé où sont agréés les CRPV fixe leurs modalités de fonctionnement.

La liste des CRPV (coordonnées et territoire géographique d'intervention) est disponible sur le site internet de l'agence ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)) et au chapitre 9 de la présente annexe.

(Art. R. 5121-167 à R. 5121-169 du code de la santé publique.)

#### Comité des médicaments à usage humain

(Committee for Medicinal Products for Human Use)

Instance scientifique, constituée de membres nommés par chaque Etat membre de la Communauté européenne, qui relève de l'agence européenne des médicaments. Ce comité est notamment chargé de préparer l'avis scientifique sur les dossiers soumis à l'agence et de faciliter l'adoption par les Etats membres de recommandations communes concernant l'autorisation de mise sur le marché et l'évaluation du risque des médicaments à usage humain.

#### Comité technique de pharmacovigilance

Constitué des membres de droit de la Commission nationale de pharmacovigilance et d'un représentant de chacun des CRPV et présidé par le président (ou, en son absence, par le vice-président) de la Commission



nationale de pharmacovigilance, il est chargé notamment de :

- préparer les travaux de la Commission nationale de pharmacovigilance ;
- coordonner le recueil des données sur les effets indésirables des médicaments ou produits et de les évaluer ;
- proposer, coordonner, recenser et évaluer les enquêtes et travaux.

(Art. R. 5121-164 du code de la santé publique.)

#### Commission nationale de pharmacovigilance

Instance consultative siégeant auprès de l'AFSSAPS, chargée d'évaluer les informations sur les effets indésirables des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5121-150 et de donner un avis au directeur général de l'AFSSAPS sur les mesures à prendre pour faire cesser, prévenir ou réduire les risques liés à l'utilisation d'un médicament ou produit. Elle est composée de six membres de droit et de trente-trois membres nommés par le ministre chargé de la santé pour une durée de trois ans. Le rôle de la commission est détaillée au chapitre 4 de la présente annexe.

(Art. R. 5121-159 et suivants du code de la santé publique.)

#### Confidentialité

Toute donnée à caractère personnel (identité, élément de la vie privée, etc.) ou médical permettant d'identifier la personne pour laquelle un effet indésirable a été notifié à une structure de pharmacovigilance doit être traitée de façon à rester secrète.

Toute personne travaillant dans une structure de pharmacovigilance est tenue au respect du secret médical (identité des personnes, données médicales, etc.), ainsi qu'au respect du secret professionnel pour toute information qu'elle peut être amenée à apprendre dans le cadre de son travail (rapport d'expertise, secret industriel, etc.).

La transmission éventuelle de cas de pharmacovigilance en dehors de la structure ayant reçu la notification originale (autorités de santé, etc.) doit respecter le secret médical (y compris l'identité du notificateur) par tout moyen approprié.

#### Demande de renseignement

Question posée à une structure de pharmacovigilance par toute personne intéressée, le plus souvent un professionnel de santé.

La question portant sur un médicament ou produit peut être d'ordre général, mais également concerner une aide à la prescription, un conseil thérapeutique (y compris au cours de la grossesse, de l'allaitement ou pour des interactions médicamenteuses) ou la survenue d'un possible effet indésirable chez une personne. Dans ce dernier cas, s'il y a lieu, un suivi de la demande de renseignement est fait afin de constituer un dossier de pharmacovigilance qui, une fois complété, deviendra une notification.

#### Document source

Tout document original en rapport avec un dossier de pharmacovigilance, notamment :

- rapport de conversation téléphonique, courrier initial du notificateur, note interne en provenance du visiteur médical ;
- fiche de pharmacovigilance (remplie par le notificateur ou une personne chargée de la pharmacovigilance), copies d'examens complémentaires ou de comptes rendus d'hospitalisation ;
- courriers (initial, relance[s], conclusion) ;
- fiche de transmission, traductions de la fiche ;
- impressions des saisies informatiques (notices, résumés, tableaux) concernant le dossier.

#### Effet indésirable

Réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez

l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

(Art. R. 5121-153 du code de la santé publique.)

#### Effet indésirable grave

Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

(Art. R. 5121-153 du code de la santé publique.)

Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par le professionnel de santé mais ne rentrant pas dans le cadre de cette définition réglementaire.

Toute manifestation clinique grave résultant d'un surdosage accidentel ou volontaire doit faire l'objet d'une déclaration au titre des effets indésirables graves.

#### Effet indésirable inattendu

Effet indésirable dont la nature, la sévérité/intensité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21.

En pratique, le terme d'effet nouveau est parfois utilisé comme synonyme d'effet indésirable inattendu.

#### Enquête de pharmacovigilance

Travail d'évaluation, réalisé à la demande des autorités compétentes par un CRPV, en collaboration avec la personne responsable de la pharmacovigilance de l'entreprise ou organisme exploitant le médicament ou produit concerné, chaque fois qu'il existe des raisons de penser qu'un risque médicamenteux doit être évalué ou réévalué. Il existe deux types d'enquêtes :

- le suivi de pharmacovigilance, réalisé dans le but d'effectuer une surveillance particulière du profil de tolérance du médicament ou produit dès sa mise sur le marché, pendant les premières années, voire pendant toute la durée de sa commercialisation ;

- l'enquête de pharmacovigilance, réalisée dans le but de réévaluer le risque d'un médicament ou produit à la suite d'une alerte.

#### Etude de sécurité après autorisation de mise sur le marché

Etude pharmaco-épidémiologique ou essai clinique effectués conformément aux dispositions de l'autorisation de mise sur le marché, dans le but d'identifier ou de quantifier un risque relatif à la sécurité d'emploi d'un médicament autorisé.

#### Événement indésirable

Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non comme liée à un ou des médicament(s).

Fiche de pharmacovigilance (formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit)

Fiche destinée aux professionnels de santé permettant de recueillir les données nécessaires à la constitution d'un dossier de pharmacovigilance. Les informations recueillies concernent le patient (sexe, âge, date de naissance, poids, taille, département de résidence, antécédents, etc.), les médicaments pris (dénomination, posologie, voies d'administration, date de début et de fin de traitement, indication etc.), l'effet indésirable (description, date d'apparition, évolution, etc.) et le notificateur (nom, adresse, profession, etc.). Ce formulaire doit, le cas échéant, être accompagné de copies de comptes rendus d'hospitalisation, de courriers médicaux et d'examen complémentaires.

Le modèle de formulaire homologué sous le numéro CERFA 10011\*01 est disponible sur le site internet :

[www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) ou auprès des centres régionaux de pharmacovigilance.

### Imputabilité

Analyse au cas par cas du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Il s'agit d'une analyse individuelle pour une notification donnée, qui ne peut prétendre estimer le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par ce médicament dans une population.

Les méthodes d'imputabilité servent à harmoniser et standardiser la démarche d'imputation, à la rendre reproductible d'un évaluateur à l'autre. Elles servent également à améliorer la qualité des données, un cas ne pouvant être imputé que si l'on dispose de suffisamment d'informations.

La méthode officielle française est d'utilisation obligatoire en France (Bulletin officiel du ministère chargé de la santé n° 84/50, 24 janvier 1985). Elle combine trois critères chronologiques et trois critères sémiologiques et est accompagnée d'un score bibliographique.

### Information de pharmacovigilance

aux professionnels de santé

Information portant sur la sécurité d'emploi d'un ou de plusieurs médicaments (voire d'une classe thérapeutique) qui nécessite d'être communiquée rapidement et directement aux professionnels de santé. Elle peut être mise en oeuvre sur l'initiative de l'entreprise qui exploite le médicament ou produit ou à celle de l'AFSSAPS.

Le contenu et le plan de communication de cette information sont rédigés en concertation entre l'AFSSAPS et l'entreprise ou organisme exploitant le médicament ou produit et sont toujours validés préalablement par le directeur général de l'AFSSAPS, notamment quand il est nécessaire de :

- mettre en place des actions de police administrative ;
- proposer des recommandations thérapeutiques pour le traitement des effets indésirables ;
- modifier l'utilisation du médicament ou produit et les pratiques médicales ;
- informer sur une augmentation subite du nombre des effets indésirables alors que les données sont encore insuffisantes à ce stade pour mettre en oeuvre une action ou informer sur une suspicion de risque évalué ;
- communiquer à la suite de la diffusion d'informations par les médias.

Cette information ne doit contenir aucune mention ayant un caractère publicitaire ou commercial.

En pratique, elle peut être adressée aux professionnels de santé sous forme de courrier par l'AFSSAPS ou par l'entreprise ou l'organisme exploitant le médicament ou produit, à condition de faire apparaître qu'elle a été validée par l'AFSSAPS. Elle est consultable sur le site de l'AFSSAPS ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)) et, le cas échéant, assortie d'un communiqué de presse.

### Intensité de l'effet indésirable

Importance et retentissement d'un effet indésirable sur la vie quotidienne d'un patient. L'intensité d'un effet peut s'apprécier selon trois degrés :

- faible : n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient ;
- moyen : perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient ;
- fort : empêche l'activité quotidienne habituelle du patient.

### Mésusage

Utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21.

Dans le cadre des bonnes pratiques de pharmacovigilance, le mésusage s'entend plus largement comme :

- l'usage inapproprié par rapport aux données de référence, survenant au cours de la chaîne de soins et exposant un patient donné à un risque avéré ou potentiel, sans bénéfice corrélatif ;
- l'usage dans des conditions normales d'utilisation en dehors des indications autorisées.

Sont notamment considérées comme des données de référence le résumé des caractéristiques du produit (RCP), les recommandations de bonnes pratiques de l'AFSSAPS et de la Haute Autorité de santé, les conférences de consensus, les fiches de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR), les fiches de transparence, les recommandations médicales opposables (RMO) et la littérature.

On entend par la chaîne de soins l'ensemble du circuit du médicament, prescription, préparation, dispensation, administration, surveillance, concernant tous les acteurs de santé, le patient et leur environnement.

#### Notice

Document d'information accompagnant le médicament et destiné à l'utilisateur. La notice est établie en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit et comporte les indications mentionnées à l'article R. 5121-149 du code de la santé publique.

#### Notification/déclaration

Transmission de l'effet indésirable présumé d'un médicament ou produit à une structure de pharmacovigilance ou à l'AFSSAPS.

Elle doit comporter au minimum quatre éléments : un notificateur ou déclarant identifiable, un patient identifiable, la dénomination du (des) médicament(s) ou produit(s) suspect(s) et la mention d'un ou des effets suspects. Ces quatre éléments sont complétés par toute donnée utile et pertinente (voir fiche de pharmacovigilance).

Lorsque la notification émane d'un professionnel de santé non prescripteur, des informations complémentaires peuvent être recherchées auprès du prescripteur ou du médecin traitant.

Il est recommandé que la notification soit confirmée par écrit par le notificateur ou établie à partir des éléments originaux du dossier clinique.

Dans le cas particulier où le signalement émane d'un patient, la structure de pharmacovigilance doit inciter le patient à se retourner vers un professionnel de santé, de préférence celui qui l'a pris en charge.

#### Pharmacien responsable

Personne qui organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques, dont la pharmacovigilance, le suivi et le retrait des lots.

(Art. R. 5124-36 du code de la santé publique.)

#### Pharmacovigilance

Ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments ou produits mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit, que ce risque soit potentiel ou avéré.

La pharmacovigilance englobe la prévention, l'identification, l'évaluation et la correction du risque médicamenteux potentiel ou avéré (iatrogénie médicamenteuse). Elle s'attache notamment à évaluer les facteurs évitables du risque médicamenteux.

#### Professionnel de santé

Sont concernés par l'obligation de notification des effets indésirables graves ou inattendus les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens. Mais tout autre professionnel de santé (infirmier[ère], kinésithérapeute, etc.) souhaitant participer au système de pharmacovigilance peut également le notifier au centre régional de pharmacovigilance.

#### Rapport périodique actualisé de pharmacovigilance

(Periodic Safety Update Report ou PSUR)

Rapport rédigé et transmis par l'entreprise ou l'organisme exploitant le médicament ou produit à l'AFSSAPS, ayant pour objectif :

1. D'évaluer le suivi du profil de sécurité d'emploi d'un médicament ou produit, au regard des connaissances acquises et de l'information disponible ;
2. D'envisager, si nécessaire, une modification de l'information sur le médicament ou produit, voire une réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Ce document contient une mise à jour des données de pharmacovigilance recueillies dans le monde pendant la période considérée. Il est transmis immédiatement sur demande de l'AFSSAPS et/ou selon une périodicité définie après l'enregistrement du médicament ou produit (voir art. R. 5121-173 et R. 5121-176 du code de la santé publique).

En pratique, il comporte une synthèse de l'ensemble des données de pharmacovigilance dont l'entreprise ou l'organisme exploitant le médicament ou produit a eu connaissance ainsi que toute information utile à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi de ce médicament ou produit. Cette synthèse est accompagnée d'une évaluation scientifique de ces risques et bénéfices.

#### Responsable de la mise sur le marché/exploitant

Personne physique ou morale responsable de la mise à disposition, à titre onéreux ou à titre gratuit, d'un médicament ou d'un produit. En pratique, il peut s'agir soit du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit d'un exploitant distinct du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas, aux termes de l'article R. 5124-2, une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit.

#### Responsable de pharmacovigilance

Responsable d'un CRPV ou personne, nommément désignée par l'entreprise ou l'organisme exploitant un médicament ou produit, pour prendre en charge et coordonner les activités de pharmacovigilance.

(Art. R. 5121-169 et R. 5121-178 du code de la santé publique.)

#### Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Résumé standard pour tout produit ayant une autorisation de mise sur le marché. Il correspond à l'information destinée aux professionnels de santé.

(Art. R. 5121-23 et R. 5121-24 du code de la santé publique.)

#### Sévérité

(Voir Intensité.)

#### Structure de pharmacovigilance

Terme désignant soit un CRPV, soit le service géré par la personne responsable de la pharmacovigilance d'une entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit.

#### Suivi de grossesse

Recueil des éléments évolutifs concernant le déroulement de la grossesse et son issue, suite à une demande de renseignement sur l'éventuel risque (préconceptionnel, embryonnaire, foetal, néonatal ou à plus long terme pour l'enfant) lié à une exposition à un médicament pris avant ou pendant la grossesse.

#### Suivi de pharmacovigilance

(Voir Enquête de pharmacovigilance.)

## Chapitre 2

### Rôle des professionnels de santé

1. Déclarer le plus rapidement possible au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) tout effet indésirable grave ou tout effet indésirable inattendu susceptible d'être dû à un ou plusieurs médicaments ou produits, y compris lorsqu'il est la conséquence d'un abus ou d'un mésusage. Lorsque le médicament contient des substances psychoactives, la déclaration doit être effectuée auprès du système national de pharmacodépendance (voir supra dans Glossaire, à l'entrée Abus).

La déclaration est obligatoire, quel que soit leur mode d'exercice, pour les médecins, chirurgiens-dentistes et sages-femmes, ainsi que pour les pharmaciens pour les médicaments ou produits qu'ils ont délivrés. Tout

autre professionnel de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le CRPV.

En outre, il est vivement recommandé de déclarer :

- tout cas de surdosage ;
- toute exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement ;
- tout autre effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé ;
- toute observation de perte d'efficacité (notamment avec les vaccins, les contraceptifs ou les médicaments destinés au traitement de maladies mettant en jeu le pronostic vital...) ;
- tout effet qu'ils jugent pertinent de déclarer.

Ces déclarations doivent être systématiquement adressées au CRPV, de préférence à celui dont le professionnel de santé dépend géographiquement.

Le professionnel de santé peut également informer la personne chargée de la pharmacovigilance du responsable de la mise sur le marché.

Une déclaration doit comporter au minimum :

- un notificateur et un patient identifiables ;
- la dénomination du ou des médicaments ou produits suspectés ;
- la nature du ou des effets suspectés.

2. Mettre à disposition du CRPV toutes informations utiles à l'évaluation de l'effet indésirable suspecté ou au suivi des grossesses exposées. Il est recommandé de transmettre ces informations par écrit ou au moyen de la fiche de pharmacovigilance.

3. Conserver tous les documents sources relatifs à la notification et informer les patients, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée, des déclarations les concernant et de leur droit d'accès.

4. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes ou d'études particulières (notamment de pharmacovigilance, sur la sécurité après autorisation de mise sur le marché, de pharmaco-épidémiologie ou d'iatrogénie).

5. Se tenir informés et tenir compte dans la pratique professionnelle des données de sécurité des médicaments qu'ils prescrivent, dispensent ou administrent.

6. Respecter les bonnes pratiques de publication (voir chapitre 8).

7. Tout établissement de santé, notamment les structures de gestion de risques et/ou de coordination des vigilances, doit s'assurer que les effets indésirables graves ou les effets indésirables inattendus dont il a connaissance ont fait l'objet d'une déclaration au CRPV.

### Chapitre 3

Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire

des produits de santé

Préambule

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) en vertu des missions qui lui sont

dévolues, veille à la sécurité d'emploi des médicaments ou produits et contribue à leur bon usage, dans le cadre de la protection de la santé publique et de l'information des professionnels de la santé.

Elle assure la mise en oeuvre du système national de pharmacovigilance, définit les orientations de la pharmacovigilance, anime et coordonne les actions des intervenants et veille au respect des procédures de surveillance des médicaments et produits entrant dans le champ de la pharmacovigilance (voir Champ d'application de la pharmacovigilance).

Elle participe aux décisions et à l'élaboration des textes réglementaires nationaux, communautaires et internationaux concernant la pharmacovigilance.

Ces missions sont assurées, conformément aux réglementations nationales et communautaires en vigueur, par l'AFSSAPS, notamment par l'unité de pharmacovigilance. Cette unité est chargée de coordonner l'activité des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et d'assurer le secrétariat du comité technique et de la Commission nationale de pharmacovigilance. Elle est destinataire des déclarations et des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance transmis par les responsables de la mise sur le marché des médicaments ou produits ainsi que de toutes informations sur le risque médicamenteux émanant des autres Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'Accord sur l'Espace économique européen, de l'Agence européenne des médicaments ou d'un pays tiers.

#### Organisation

Il incombe à l'AFSSAPS :

1. De se doter de moyens adaptés pour surveiller la sécurité d'emploi des médicaments en particulier lorsqu'ils sont nouveaux, en mettant en place un suivi avec l'ensemble des partenaires et en informant régulièrement et utilement les professionnels de santé ;
2. D'assurer les moyens nécessaires aux CRPV pour qu'ils puissent remplir l'ensemble de leurs missions ;
3. D'établir des liens avec les autres vigilances et leurs réseaux, en particulier avec les systèmes nationaux de pharmacovigilance vétérinaire, de toxicovigilance et d'évaluation de la pharmacodépendance.

#### Mission de veille sanitaire et d'alerte

Il incombe à l'AFSSAPS :

4. a) De centraliser toute information sur les effets indésirables présumés des médicaments ou produits, quelle qu'en soit la source, émanant notamment :

- des CRPV ;
- des responsables de la mise sur le marché des médicaments ou produits ;
- de l'Agence européenne des médicaments, des autres Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'Accord sur l'Espace économique européen (1) ;
- de l'Organisation mondiale de la santé (OMS),

et de s'assurer que toute information sur les effets indésirables présumés des médicaments qui lui est transmise est prise en compte par le système national de pharmacovigilance ;

b) D'évaluer ces informations, en ayant recours notamment à toutes les compétences nécessaires, et promouvoir toute évaluation permettant de progresser dans la connaissance des effets indésirables.

c) D'analyser les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance pour vérifier la cohérence de leurs conclusions ;

5. De veiller à ce que toute présomption d'effet indésirable grave survenue sur le territoire français soit communiquée à l'Agence européenne des médicaments au moyen de la base de données européenne de

pharmacovigilance. L'AFSSAPS informe également les responsables de la mise sur le marché concernés des effets indésirables graves susceptibles d'être dus à leurs médicaments, conformément aux dispositions de l'article R. 5121-157 du code de la santé publique ;

6. De promouvoir les études sur la sécurité après autorisation de mise sur le marché ainsi que toute autre étude permettant d'améliorer la connaissance et de prévenir la survenue des effets indésirables. Disposer des résultats d'études de pharmacovigilance réalisées par le responsable de la mise sur le marché ;

7. D'apprécier l'opportunité de toute demande d'ouverture d'enquête émanant du comité technique ou de la Commission nationale de pharmacovigilance, du comité des médicaments à usage humain ou de toute autre autorité compétente, et de prendre toute mesure nécessaire pour la réalisation de cette enquête ; de communiquer, dans les plus brefs délais, toute information utile au CRPV chargé de l'enquête et qu'elle a désigné ;

8. De prendre les mesures qui s'imposent en matière de santé publique au vu des avis émis par les commissions consultatives compétentes, en informer le ministre chargé de la santé et s'assurer de leur application ;

9. De transmettre dans les meilleurs délais toute mesure envisagée en matière de pharmacovigilance :

- aux autres commissions consultatives concernées par le médicament ou produit à usage humain ;
- aux responsables de la mise sur le marché des médicaments ou produits ;
- aux CRPV ;
- aux professionnels de santé, si nécessaire en concertation avec le responsable de la mise sur le marché des médicaments ou produits ;
- aux instances communautaires et internationales ;
- aux patients et/ou associations de patients si nécessaire.

(1) L'Espace économique européen comprend les Etats membres de la Communauté européenne ainsi que l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège.

Respect des obligations en matière de pharmacovigilance

Il incombe à l'AFSSAPS :

10. De veiller au respect de la mise en conformité avec la réglementation en vigueur des procédures de fonctionnement relative à la pharmacovigilance au sein des CRPV et des responsables de la mise sur le marché et de prendre les mesures qui s'imposent en cas de non-respect ;

De garantir la qualité du système de pharmacovigilance par le respect de procédures opératoires au niveau de chaque acteur concerné ;

11. De vérifier la conformité des actions menées en matière de pharmacovigilance par les entreprises ou organismes exploitant les médicaments ou produits, notamment en ce qui concerne les déclarations, au regard de la réglementation en vigueur, et, le cas échéant, en tenant compte des lignes directrices publiées dans le volume 9 de la réglementation des médicaments dans la Communauté européenne ;

12. De veiller à ce que le recueil des données soit conforme aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.

Pharmacovigilance européenne

Il revient à l'AFSSAPS :

13. De participer aux groupes de travail européen compétents en matière de pharmacovigilance, notamment au groupe de travail de pharmacovigilance du comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments et d'assurer les liens entre les acteurs de la pharmacovigilance au niveau



national et la Communauté européenne ;

14. De participer en tant que rapporteur/corapporteur ou destinataire au sein du comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments à l'évaluation de la sécurité l'emploi des médicaments ou produits faisant l'objet d'une saisine communautaire ou d'une demande d'AMM via une procédure européenne, à la mise en place de programmes de gestion de risques pour identifier et prévenir le risque d'effet indésirable lors de la mise sur le marché ;

15. De transmettre en cas de nécessité toute information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques d'un médicament ou produit à l'Agence européenne des médicaments et aux autres Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen.

Formation, information et communication

Il appartient à l'AFSSAPS :

16. De rappeler aux professionnels de santé leur rôle en tant qu'acteurs de santé ;

17. De promouvoir l'information, la formation (universitaire, formation médicale continue) la prévention en pharmacovigilance et de promouvoir la pharmacovigilance auprès des institutions (santé, éducation nationale...);

18. De participer à la communication en matière de pharmacovigilance en liaison avec les professionnels de santé, les autres institutions, la presse professionnelle ou grand public ainsi qu'avec des associations agréées de personnes malades et d'usagers du système de santé.

#### Chapitre 4

##### Rôle de la Commission nationale de pharmacovigilance

La Commission nationale de pharmacovigilance est une instance consultative siégeant tous les deux mois à l'AFSSAPS. Cependant, en cas de nécessité, elle peut se réunir en session extraordinaire. Son secrétariat est en pratique assuré par l'unité de pharmacovigilance de l'AFSSAPS.

##### Missions

La commission est chargée d'évaluer les informations relatives aux effets indésirables des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5121-150 du code de la santé publique et de donner un avis au directeur général de l'AFSSAPS sur les mesures à prendre pour prévenir, réduire ou faire cesser les risques liés à l'utilisation d'un médicament ou produit, ainsi que de lui proposer les enquêtes et travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la pharmacovigilance.

Le ministre chargé de la santé peut saisir la Commission nationale de pharmacovigilance pour recueillir son avis sur toute question ayant trait à son domaine de compétence.

##### Composition

La composition de la commission a été arrêtée de façon que soient représentées l'ensemble des disciplines susceptibles d'être concernées par la pharmacovigilance.

Elle comprend :

- six membres de droit : les directeurs généraux de la santé, de l'AFSSAPS, de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, le directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, le président de la Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire et le président de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, ou leurs représentants ;

- trente-trois membres nommés par le ministre chargé de la santé pour une durée de trois ans. Il s'agit de cliniciens, de toxicologues, de pharmacologues, de pharmaciens, de personnalités compétentes en pharmacologie, ainsi que de représentants des associations de personnes malades et d'usagers du système de santé, des associations de consommateurs, de l'industrie pharmaceutique et du comité technique de toxicovigilance.

Trente-trois suppléants sont désignés dans les mêmes conditions que les membres titulaires. Ils remplacent

ces derniers en cas d'empêchement et leur succèdent s'il se produit une vacance en cours de mandat, pour la durée du mandat restant à courir.

Le président et le vice-président sont désignés par le ministre chargé de la santé parmi les membres de la commission. Le vice-président supplée le président en cas d'empêchement.

#### Fonctionnement

Sauf cas d'urgence, la commission se prononce sur les conclusions des dossiers préparés par le comité technique, notamment les enquêtes de pharmacovigilance. Elle a la faculté d'entendre toute personne qualifiée afin de bénéficier d'une expérience et d'une compétence utiles à l'instruction des dossiers qui lui sont soumis pour avis. En pratique, après avoir entendu le rapporteur du dossier et les représentants des entreprises ou organismes concernés, la commission délibère et rend un avis sur les mesures à prendre pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments ou produits (voir chapitre 7 : Procédure d'enquête et de suivi de pharmacovigilance).

#### Règles déontologiques

Les délibérations de la Commission nationale de pharmacovigilance sont confidentielles. Les membres de la commission ainsi que toute personne appelée à assister aux séances sont tenus au secret des délibérations et de tout fait ou document dont ils ont connaissance en cette qualité. De plus, les membres de la commission doivent déclarer au directeur général de l'AFSSAPS leurs liens directs ou indirects avec les entreprises ou organismes dont les produits peuvent être concernés par les travaux de la commission et ne peuvent prendre part ni aux délibérations ni aux votes s'ils ont un intérêt direct ou indirect à l'affaire examinée.

#### Chapitre 5

#### Rôle des centres régionaux de pharmacovigilance

Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ont pour mission de surveiller, d'évaluer, de prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés et de promouvoir le bon usage du médicament. Les CRPV recueillent les informations et les transmettent à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), informent et forment les professionnels de santé, et assurent une mission d'expertise.

Ces missions s'effectuent à l'échelon national avec AFSSAPS, à l'échelon régional au niveau du territoire d'intervention et au niveau local au sein de l'établissement de santé dans lequel le CRPV est implanté.

Pour assurer ces missions, le responsable du CRPV ou son suppléant doivent coordonner et contrôler l'ensemble des activités de pharmacovigilance.

Le CRPV assure sur son territoire d'intervention et dans son établissement de santé les missions suivantes :

#### 1. Recueil et évaluation des informations

##### 1.1. Recueillir et enregistrer les informations relatives :

- aux effets indésirables survenant dans les conditions normales d'utilisation, notamment les effets indésirables graves ou inattendus et à tout autre effet ayant des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées ;
- à l'abus de médicaments ;
- au mésusage ;
- à la grossesse et l'allaitement.

Ces informations sont communiquées au CRPV par :

- les professionnels de santé ;
- les établissements de santé et en particulier les correspondants locaux des autres vigilances ;
- les centres antipoison ;

- les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance ;
- les centres de pharmacovigilance vétérinaire.

1.2. Organiser et stimuler la notification des effets indésirables ainsi que de toute information sur les médicaments ou produits pouvant entraîner un risque potentiel ou avéré chez le patient.

Une vigilance particulière sera exercée pour les effets graves et/ou inattendus, notamment concernant les produits récemment commercialisés et faisant l'objet d'un suivi spécifique (enquête de pharmacovigilance et suivi national de pharmacovigilance, voir chapitre 7).

La circulation de ces informations devra respecter la confidentialité de l'identité du patient concerné ainsi que celle du notificateur.

Mettre en oeuvre tous les moyens pour que les notifications soient documentées et valider les données par rapport aux documents originaux accessibles.

1.3. Evaluer les notifications notamment en matière de gravité, de nouveauté, de fréquence et vérifier que ces nouvelles informations ne modifient pas le rapport bénéfice/risque du médicament.

1.4. Evaluer le lien de causalité entre le médicament ou produit et la survenue des effets indésirables présumés, selon la méthode d'imputabilité officielle.

1.5. Informer le notificateur des suites données à sa déclaration d'effet indésirable.

1.6. Effectuer la saisie informatique des notifications, accompagnées d'un résumé de synthèse dans la base nationale de données de pharmacovigilance :

- immédiatement en cas de problème de santé publique ;

- et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de la notification orale ou écrite pour les effets graves (date à laquelle sont réceptionnés les quatre éléments indispensables : un notificateur identifiable, un patient identifiable, un ou des médicaments ou produits suspects, un ou des effets suspects, permettant de constituer une notification).

1.7. Documenter l'évolution de l'effet indésirable, et plus particulièrement celle concernant les effets graves ou inattendus, notamment lorsque le patient n'est pas rétabli au moment de la déclaration, et actualiser les données informatiques.

1.8. Assurer un suivi de tout signalement d'une prise de médicament ou produit, lors de l'allaitement ou de la grossesse, afin d'en connaître l'issue. Si nécessaire, effectuer un suivi à distance des enfants exposés in utero.

Conserver tout élément relatif au recueil et à la documentation du cas signalé ; toute information, y compris celle transmise par voie orale, doit être consignée par écrit, datée et paraphée.

1.9. Archiver dans un endroit sécurisé toutes les demandes d'information ou les notifications recueillies sous forme de dossiers informatifs incluant les réponses et en assurer une traçabilité.

1.10. Coopérer avec le responsable de pharmacovigilance de l'entreprise ou organisme exploitant des médicaments ou produits en particulier en cas d'effets indésirables présumés graves et inattendus et dans les cas où tous deux ont reçu la même notification.

Assurer le secret professionnel (voir dans le glossaire : confidentialité) et traiter avec la réserve nécessaire toute information non encore validée. Chaque centre ne peut disposer librement que de ses propres données.

Dans le cas particulier des informations transmises directement par un patient, inciter le patient à consulter le professionnel de santé, de préférence celui qui a pris en charge le patient, et, le cas échéant, documenter auprès du professionnel de santé, avec l'accord du patient, les effets déclarés par ce dernier.

## 2. Information et formation des professionnels de santé

2.1. Assurer auprès des professionnels de santé une mission d'information sur les effets indésirables (y compris en cas de mésusage et d'abus), les risques lors de la grossesse et l'allaitement, ainsi que sur toute autre donnée sur le médicament ou le produit.

2.2. Transmettre les informations les concernant aux autres structures de vigilance conformément aux dispositions du code de la santé publique.

2.3. Tenir un registre des demandes de renseignements.

2.4. Informer le notificateur des suites données à sa déclaration d'effet indésirable. Adresser, si nécessaire, une réponse écrite au professionnel de santé.

2.5. Former les professionnels de santé en participant à la formation initiale, spécialisée et continue, en matière de pharmacovigilance et de prévention du risque médicamenteux. Impliquer les médecins et les pharmaciens du CRPV dans cette activité de formation, en particulier auprès du personnel de l'établissement de santé dans lequel le centre est implanté.

## 3. Expertise, conseil et enquête

Remplir une mission d'expertise et de conseil en termes de pharmacovigilance et de prévention du risque médicamenteux.

3.1. Au niveau de l'établissement public de santé :

- participer à la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles ;
- remplir une mission d'expertise et de conseil auprès des instances consultatives de l'établissement ayant en charge la gestion des risques et/ou la coordination des vigilances (comité de gestion des risques, comité de coordination des vigilances...) ;
- collaborer efficacement avec les autres vigilances sanitaires et d'autres instances telles que le comité de lutte contre les infections nosocomiales, le comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance, le centre d'information et de soins de l'immunodéficience humaine...

3.2. Au niveau du territoire d'intervention :

- coopérer et éventuellement participer, si possible, à la demande des établissements publics et privés de santé et des instances sanitaires locales, régionales (direction départementale des affaires sanitaires et sociales, direction régionale des affaires sanitaires et sociales, agence régionale de l'hospitalisation, union régionale des caisses d'assurance maladies...), aux structures de gestion des risques (comité de gestion des risques iatrogènes, comité de coordination régionale des vigilances...) ;
- promouvoir les activités de pharmacologie clinique et de pharmaco-épidémiologie au niveau local et régional ainsi que toute autre étude permettant d'améliorer la connaissance, de comprendre et de prévenir les effets indésirables ;
- participer à la mise en place d'un réseau de référents locaux de pharmacovigilance dans les établissements de santé.

3.3. Au niveau national :

- conduire, en tant que rapporteur désigné par l'AFSSAPS, des enquêtes et des travaux en matière de pharmacovigilance ou concernant la pharmacovigilance d'un médicament ou produit ;

- collaborer à des études de pharmaco-épidémiologie.

#### 4. Contribution au progrès scientifique

Contribuer au progrès scientifique en améliorant les méthodes de pharmacovigilance ainsi que la connaissance et la compréhension de la nature et des mécanismes des effets indésirables des médicaments et produits ; valoriser cette contribution le cas échéant par la publication d'articles originaux ou didactiques en pharmacovigilance ; exercer une veille de la littérature scientifique.

Pour assurer l'ensemble de ces missions, le CRPV doit disposer de procédures opératoires standardisées relatives à la pharmacovigilance constituant les référentiels d'audits réguliers.

### Chapitre 6

#### Rôle du responsable

de la mise sur le marché d'un médicament

Afin d'assumer ses obligations et ses responsabilités en matière de pharmacovigilance, le responsable de la mise sur le marché du médicament ou du produit doit avoir à sa disposition au sein de l'entreprise sur le territoire national de façon permanente et continue une personne responsable de la pharmacovigilance (ci-après dénommée responsable de pharmacovigilance). Celle-ci est le correspondant et l'interlocuteur privilégié de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) pour tout problème lié à la sécurité d'emploi des médicaments ou produits (voir Champ d'application de la pharmacovigilance).

Le responsable de la mise sur le marché d'un médicament ou produit doit se conformer aux dispositions décrites dans les différentes rubriques du présent chapitre.

##### 1. Organisation et personnel du responsable

de la mise sur le marché

Le responsable de la mise sur le marché doit :

- désigner une personne responsable de la pharmacovigilance, médecin ou pharmacien, possédant les compétences requises et une expérience pratique confirmée en pharmacovigilance lui permettant de remplir les missions qui lui seront confiées ;
- mettre à disposition du responsable de pharmacovigilance un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent et s'assurer de la mise en oeuvre des moyens matériels nécessaires au bon fonctionnement du service ;
- disposer d'un organigramme actualisé de l'entreprise indiquant les relations hiérarchiques du responsable de pharmacovigilance avec le pharmacien responsable et les autres services.

L'identité et la qualité de la personne responsable de la pharmacovigilance sont communiquées dès sa nomination à l'AFSSAPS.

##### 2. Formation incombant au responsable

de la mise sur le marché

2.1. Assurer une formation continue appropriée du personnel du service de pharmacovigilance en ce qui concerne les dispositions réglementaires, l'organisation et le fonctionnement de la pharmacovigilance et plus particulièrement sur son rôle dans le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et la déclaration des effets indésirables.

2.2. Former régulièrement les personnes mentionnées à l'article L. 5122-11 du code de la santé publique qui font de l'information par démarchage ou de la prospection pour des médicaments (visiteurs médicaux), y compris les réseaux prestataires ainsi que toute autre personne de l'entreprise ou de l'organisme dont les activités pourraient concerner la pharmacovigilance sur les dispositions réglementaires, les méthodes et les objectifs de la pharmacovigilance ainsi que sur leur rôle dans la transmission des informations.

##### 3. Missions principales du responsable de pharmacovigilance

3.1. Mettre en place et gérer un service de pharmacovigilance chargé d'enregistrer, centraliser et évaluer les

informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament ou produit y compris lors d'un mésusage, d'un surdosage ou d'un abus de médicaments.

3.2. Veiller au respect des obligations réglementaires en matière de pharmacovigilance.

3.3. Garantir que toute demande en provenance de l'AFSSAPS visant à obtenir des informations complémentaires nécessaires à l'exercice de la pharmacovigilance soit suivie d'une réponse aussi complète que possible dans les délais impartis par l'AFSSAPS.

3.4. Disposer de toute autre information utile à l'exercice de la pharmacovigilance, notamment concernant la vente, la délivrance et les pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients du médicament ou produit.

3.5. Assurer une évaluation continue des risques et des bénéfices de ses médicaments ou produits ; communiquer à l'AFSSAPS toute nouvelle information qui pourrait influencer l'évaluation des risques et des bénéfices de ses médicaments ou produits et proposer des mesures destinées à en améliorer la sécurité d'emploi.

3.6. Assurer la mise à jour régulière de l'information sur les médicaments ou produits au regard des données de pharmacovigilance recueillies et évaluées.

#### 4. Gestion des données de pharmacovigilance

par le responsable de pharmacovigilance

4.1. Enregistrer tout signalement d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit y compris en cas de mésusage, de surdosage ou d'abus de médicaments signalé directement à l'exploitant ou par l'intermédiaire de ses visiteurs médicaux ou d'un prestataire de service. Le traitement informatique des données sur les effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament ou produit est vivement recommandé de manière à constituer et maintenir une base de données.

4.2. Enregistrer toute information relative à une utilisation de médicament ou produit lors de l'allaitement ou de la grossesse et assurer un suivi afin de connaître l'issue de toute grossesse.

4.3. Valider les données par rapport aux documents originaux accessibles et chercher à obtenir des informations complémentaires utiles à l'évaluation.

4.4. Documenter tous les cas, particulièrement les cas graves ou inattendus ; recontacter si besoin le notificateur de façon à recueillir ou compléter une observation.

4.5. Réaliser une surveillance de la littérature scientifique et des bases de données accessibles au moins une fois par semaine dans le but d'identifier et enregistrer les observations relatives aux effets indésirables associés à l'utilisation du ou des principe(s) actif(s) de ces médicaments ou produits et déclarer ces observations conformément aux dispositions prévues à l'article R. 5121-171 à R. 5121-173 du code de la santé publique et au paragraphe 5 ci-après.

4.6. Evaluer le lien de causalité entre le médicament ou produit et la survenue en France des effets indésirables, issus de la notification spontanée, susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit, obligatoirement selon la méthode d'imputabilité officielle.

4.7. Informer le notificateur des suites données à sa déclaration d'effet indésirable.

4.8. Conserver tout élément relatif au recueil et à la documentation du cas signalé. Toute information, y compris celle transmise par voie orale, doit être consignée par écrit, datée, paraphée et archivée dans un endroit sécurisé.

4.9. Estimer l'incidence des effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament ou produit (ou à défaut le taux de notification) et rechercher des facteurs de risque ainsi que des mécanismes

physiopathologiques.

4.10. Garantir le respect de la confidentialité de l'identité des patients et des notificateurs ; vérifier que la sécurité des moyens de stockage et de transmission des données, en particulier informatiques, est assurée.

4.11. Assurer la traçabilité de la déclaration des effets indésirables et de la transmission des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance aux autorités de santé.

#### 5. Obligations de déclaration à l'AFSSAPS

par le responsable de pharmacovigilance

Pour le cas particulier des allergènes préparés spécialement pour un seul individu, il convient de se référer aux dispositions de l'article R. 5121-176 du code de la santé publique.

5.1. Effets indésirables survenus dans les conditions normales d'emploi ou lors d'un mésusage.

Déclarer conformément aux dispositions de la présente annexe (voir chapitre 1er, notification/déclaration), au plus tard dans les 15 jours suivant la réception de l'information :

- les effets indésirables graves survenus en France et susceptibles d'être dus à un médicament ou produit rapportés directement à l'exploitant par un professionnel de santé.
- les autres effets indésirables graves survenus en France et susceptibles d'être dus à un médicament ou produit dont l'exploitant peut prendre connaissance, en particulier ceux rapportés dans des publications ou enregistrés dans des bases de données accessibles ;
- les effets indésirables graves et inattendus survenus en dehors de la Communauté européenne et de l'Espace économique européen et susceptibles d'être dus à un médicament ou produit et dont l'exploitant a connaissance ;
- les effets indésirables graves survenus dans les autres Etats membres susceptibles d'être dus à un médicament ou produit dont l'AMM initialement obtenue en France a fait l'objet d'une procédure de reconnaissance mutuelle dans ces autres Etats membres.

5.2. Effets indésirables résultant d'un surdosage ou d'un abus :

La déclaration des effets indésirables résultant d'un surdosage ou d'un abus est soumise aux mêmes obligations et modalités que celle concernant les effets indésirables survenus dans les conditions normales d'emploi ou lors d'un mésusage, telles qu'énoncées ci-dessus. Toutefois, lorsque le médicament contient des substances psychoactives, la déclaration doit être effectuée auprès du système national de pharmacodépendance (voir supra dans Glossaire à l'entrée Abus).

5.3. Rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) :

Transmettre les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance immédiatement sur demande et dans les délais prévus par la réglementation en vigueur.

5.4. Etude sur la sécurité après autorisation de mise sur le marché :

Transmettre toute information relative à la mise en place d'une étude ayant pour objectif la sécurité d'emploi menée conformément aux dispositions de l'autorisation de mise sur le marché. Le protocole de l'étude doit notamment être transmis au moins un mois avant le début programmé de celle-ci.

Assurer une surveillance régulière des informations de pharmacovigilance pendant toute la durée de l'étude et garantir la qualité des informations obtenues. Les données recueillies dans le cadre de cette étude devront faire l'objet d'une déclaration conformément à la réglementation en vigueur.

Transmettre le(s) rapport(s) d'étude(s) intermédiaire(s) éventuel(s) ainsi que le rapport final dans les meilleurs délais et au plus tard dans les six mois après la fin de l'étude.

Toute étude sur la sécurité d'emploi, menée après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché et répondant à la définition de la recherche biomédicale, doit être réalisée conformément à la réglementation sur les essais cliniques et aux bonnes pratiques cliniques.

#### 5.5. Autre information :

Transmettre toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices du médicament ou produit.

Transmettre un échéancier de soumission des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance en vue d'obtenir à titre dérogatoire une modification de la périodicité telle que prévue par la réglementation en vigueur.

#### 6. Autres obligations du responsable de la mise sur le marché

Communiquer immédiatement à l'AFSSAPS toute interdiction ou restriction d'utilisation du médicament imposée par les autorités compétentes d'un autre pays, ainsi que toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament ou produit concerné.

Informier immédiatement l'AFSSAPS de toute action engagée pour des raisons de pharmacovigilance pour suspendre la commercialisation ou retirer du marché un médicament ou produit ou pour en retirer un lot déterminé, ainsi que des détails (teneur du message, modalités de diffusion) de toute mesure de communication liée à cette action.

#### 7. Coopération avec l'AFSSAPS et les centres régionaux

de pharmacovigilance

Coopérer avec l'AFSSAPS et le CRPV désigné comme rapporteur dans le cadre d'une enquête de pharmacovigilance, en mettant en commun les données utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices du médicament ou produit et tout particulièrement les données sur les effets indésirables, les ventes et l'utilisation du médicament ou produit (voir chapitre 7).

Coopérer avec les CRPV, et en particulier répondre à toute demande d'information en rapport avec l'utilisation du médicament ou produit.

#### 8. Information et communication par le responsable

de la mise sur le marché

Renseigner les professionnels de santé et le public sur l'utilisation et la sécurité d'emploi des médicaments ou produits exploités.

Promouvoir l'information sur la sécurité d'emploi des médicaments ou produits exploités par une communication auprès des professionnels de santé et du public.

Transmettre à l'AFSSAPS, pour validation avant sa diffusion, tout projet de communication relatif à la pharmacovigilance destiné aux professionnels de santé, pris sur l'initiative de l'entreprise ou imposé par les autorités compétentes (lorsque la communication répond aux critères définis dans le glossaire au terme information de pharmacovigilance).

#### 9. Activités concédées en sous-traitance par le responsable

de la mise sur le marché

Toute activité de pharmacovigilance réalisée en sous-traitance doit faire l'objet d'un contrat écrit faisant expressément référence aux articles R. 5121-150 à R. 5121-180 du code de la santé publique, conclu entre le responsable de la mise sur le marché d'un médicament ou produit et le sous-traitant en vue de définir clairement les obligations de chaque partie.

Ce contrat ne saurait avoir pour effet ou pour objet d'exonérer le responsable de la mise sur le marché du



médicament ou produit concerné de la responsabilité finale de l'exécution des obligations de pharmacovigilance.

## 10. Procédures mises en place par le responsable

de la mise sur le marché

Disposer de procédures et de techniques de contrôle de qualité, ainsi que de procédures opératoires standardisées relatives à la pharmacovigilance constituant les référentiels d'audits réguliers. Ces procédures doivent décrire de manière précise la structure et l'organisation du service de pharmacovigilance mis en place au sein de l'entreprise, la gestion des informations de pharmacovigilance ainsi que les fonctions et responsabilités de toute personne concernée par les opérations de pharmacovigilance.

### Chapitre 7

Procédure d'enquête et de suivi de pharmacovigilance

#### 1. Enquête de pharmacovigilance

Définition : l'enquête de pharmacovigilance est réalisée dans le but d'évaluer ou de réévaluer le risque d'un médicament ou produit à la suite d'une alerte (voir chapitre 1er).

Champ d'application : la procédure d'enquête de pharmacovigilance peut concerner tout médicament ou produit à finalité sanitaire entrant dans le champ d'exercice de la pharmacovigilance, ce qui inclut notamment les spécialités pharmaceutiques enregistrées selon une procédure nationale ou selon une procédure européenne de reconnaissance mutuelle ou centralisée (voir Champ d'application de la pharmacovigilance).

Objectif : réalisée dans la perspective de la mise en oeuvre d'éventuelles mesures techniques et de police administrative destinées à prévenir, réduire ou supprimer un risque lié à un médicament ou produit, l'enquête de pharmacovigilance a pour but l'évaluation de ce risque.

##### 1.1. Circonstances d'ouverture d'une enquête officielle :

L'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance peut être décidée par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Elle peut également être menée dans le cadre plus large d'une enquête européenne.

Le directeur général de l'AFSSAPS désigne, le plus souvent sur proposition du président de la Commission nationale de pharmacovigilance, un rapporteur responsable de la conduite de l'enquête parmi les responsables des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), éventuellement un ou des rapporteurs associés parmi les responsables des CRPV. Il notifie, par courrier, cette décision au(x) responsable(s) de l'enquête et au(x) responsable(s) de la mise sur le marché du ou des médicaments ou produits concernés.

Les objectifs de l'enquête de pharmacovigilance sont définis dans le courrier de l'AFSSAPS qui précise :

- les motifs de l'enquête ;
- les effets indésirables concernés ;
- les spécialités ou la classe (pharmacologique, thérapeutique...) concernées ;
- les formes pharmaceutiques concernées si nécessaire ;
- le nom du ou des responsables de l'enquête. Dans le cas où plusieurs rapporteurs associés ont été désignés, les attributions de chacun doivent être précisées.

##### 1.2. Missions du rapporteur, du comité technique et de la Commission nationale de pharmacovigilance :

Le rapporteur rassemble, valide et analyse les données, dans le but d'évaluer le risque lié à l'utilisation du ou

des médicaments ou produits concernés. Il recherche et identifie les facteurs de risque et justifie, devant le comité technique, les propositions visant à diminuer ou à supprimer le risque. Il coordonne, le cas échéant, le travail des centres de pharmacovigilance associés.

Le comité technique de pharmacovigilance s'assure de la bonne conduite de l'enquête et en valide les conclusions et propositions avant son examen par la Commission nationale de pharmacovigilance. Il peut également proposer d'éventuels compléments d'enquête.

La Commission nationale de pharmacovigilance prend connaissance des données et des conclusions de l'enquête présentées par le rapporteur et propose si nécessaire au directeur général de l'AFSSAPS des mesures de nature à diminuer ou supprimer le risque du ou des médicaments ou produits, avec saisie éventuelle de la Commission d'autorisation de mise sur le marché en vue de réévaluer le rapport bénéfice/risque de ces médicaments ou produits.

### 1.3. Déroulement de l'enquête de pharmacovigilance :

#### 1. Ouverture de l'enquête

La date d'ouverture de l'enquête de pharmacovigilance est celle du courrier adressé par le directeur général de l'AFSSAPS au(x) responsable(s) de la mise sur le marché du médicament ou produit et au rapporteur désigné pour effectuer l'enquête.

Si le médicament ou produit faisant l'objet de l'enquête est autorisé mais non commercialisé, le responsable de la mise sur le marché le signale par courrier au(x) rapporteur(s) et à l'AFSSAPS dans les meilleurs délais.

Après réception du courrier du directeur général de l'AFSSAPS, le(s) CRPV désigné(s) comme rapporteur(s) envoie(nt) dans les 15 jours un courrier accompagné du formulaire de demande d'informations dûment complété (voir formulaire ci-après) au responsable de la mise sur le marché concerné. Ce dernier doit fournir au(x) rapporteur(s) l'ensemble des données demandées dans un délai de 45 jours à compter de la date de réception du courrier du ou des rapporteurs.

Un calendrier est établi en accord entre le(s) rapporteur(s) et le responsable de la mise sur le marché afin que l'enquête soit présentée au comité technique au plus tard 6 mois après la réception des documents par le(s) rapporteur(s). Ce délai peut être prorogé de 6 mois par l'AFSSAPS. En cas d'urgence, l'AFSSAPS peut imposer un délai plus court.

Le rapporteur de l'enquête fixe avec le responsable de la mise sur le marché, le calendrier et la date des réunions, au cours desquelles est analysé l'ensemble des données disponibles en rapport avec l'enquête. Ce travail de collaboration se déroule en principe dans les locaux du responsable de l'enquête ou à l'AFSSAPS. Un travail commun avec plusieurs responsables de la mise sur le marché du ou des médicaments, le cas échéant, est possible s'ils en donnent leur accord écrit. Un compte rendu des réunions est rédigé et validé par les parties concernées.

Lors de la première réunion, sont définis le champ de l'enquête, la période couverte et le domaine géographique de la collecte des notifications.

Dans un premier temps, la méthodologie à utiliser, en particulier en matière d'analyse est définie de façon à être adaptée au sujet de l'enquête.

En concertation avec le responsable de la mise sur le marché, le responsable de l'enquête peut :

- être amené à définir les observations à retenir ;
- prévoir la façon dont les effets et tout particulièrement ceux qui sont par nature irréversibles seront triés et imputés ;
- décider si nécessaire de la forme d'un document qui permette la saisie informatique d'une observation comportant les données de chronologie et tous les examens nécessaires au diagnostic différentiel permettant

d'établir l'imputabilité ;

- préciser au(x) responsable(s) de la mise sur le marché du(des) médicament(s) les données (en dehors des observations de pharmacovigilance) nécessaires à l'enquête.

#### 2. Collecte des données

Le(s) rapporteur(s) et le(s) responsable(s) de la mise sur le marché du ou des médicaments ou produits rassemblent toutes les données disponibles en rapport avec l'objectif de l'enquête, incluant notamment les notifications collectées (avec le maximum d'information possible) mais également toute information pouvant contribuer à l'évaluation (études pharmaco-épidémiologiques, études animales, données pertinentes des essais cliniques, ...). Ces données sont mises en commun sous la responsabilité du rapporteur. Tout échange d'observations respecte l'anonymat de la personne concernée par les effets et du notificateur.

#### 3. Evaluation et imputation des observations recueillies

D'emblée, doit être recherchée l'existence de doublons : observations recueillies par un ou plusieurs centres et aussi par un ou plusieurs responsables de la mise sur le marché d'un médicament ou produit.

Pour le travail d'imputabilité, ou plus généralement d'évaluation des données, le rapporteur et le responsable de la mise sur le marché peuvent chacun s'adjoindre le concours d'un ou de plusieurs experts, spécialistes du ou des domaines concernés dont ils indiquent les coordonnées à l'AFSSAPS ainsi qu'au(x) rapporteur(s) ou au(x) responsable(s) de la mise sur le marché dans les plus brefs délais. Les observations sont imputées en commun et, dans la mesure du possible, un consensus est recherché sur l'imputabilité de chaque observation, en prenant pour base la méthode française d'imputabilité et les avis des experts choisis.

La synthèse de ce travail figure dans le rapport final du rapporteur.

#### 4. Recherche d'éléments complémentaires

Le responsable de l'enquête peut demander au responsable de la mise sur le marché les éléments complémentaires et pertinents suivants :

- les données précliniques (toxicologie animale, données de cinétique, de pharmacodynamie, données analytiques) ;
- les résultats des essais cliniques pré-AMM ;
- les résultats des essais post-AMM ;
- les notifications venant d'autres pays ;
- les publications utiles à l'enquête ;
- les chiffres de vente annuels, mensuels, par région ou par pays ;
- les données sur l'utilisation, dont le mésusage, du médicament ou produits ou toute autre donnée pouvant aider à apprécier l'importance du risque ;
- les résultats de toute étude pharmaco-épidémiologique dont il aurait connaissance ;
- une revue des cas avec analyse d'expert portant sur les effets concernés par l'enquête.

D'autres éléments peuvent être demandés sur justification écrite du responsable de l'enquête.

#### 5. Définition du profil particulier de l'effet indésirable

et recherche de facteurs favorisants

Un profil de l'effet/des effets est dressé, d'une part, à partir des notifications dont l'imputabilité est la plus élevée (vraisemblable et plausible) et, d'autre part, à partir de l'ensemble des notifications.

Sont notamment étudiés :

- les caractéristiques cliniques et biologiques de l'effet indésirable ;
- la posologie ;
- le délai d'apparition ;
- l'évolution ;
- les données sur l'évolution à l'arrêt du médicament ou produit et lors d'une éventuelle réadministration ;
- le délai de régression à l'arrêt ;
- l'intensité des effets ;
- la gravité ;
- les caractéristiques particulières des personnes concernées (sexe, âge, antécédents, terrain génétique, pathologie traitée, etc.), dans la mesure du possible, par rapport à celles de l'ensemble des personnes traitées ;
- les mécanismes possibles ;
- les facteurs favorisants possibles de la survenue de l'effet indésirable.

A l'issue de ce travail, sont dégagés les arguments qui plaident en faveur ou non du rôle causal du médicament.

#### 6. Tentative d'estimation d'une incidence des cas notifiés

A moins de disposer de données épidémiologiques plus précises, le taux de notification est calculé. Il doit être estimé, de préférence, par rapport au nombre de traitements vendus exprimés en jours de traitement ou dans une autre unité adaptée. Si nécessaire, cette estimation est complétée en fonction des différents degrés d'imputabilité et de gravité.

Chaque fois que cela est possible, sont évalués le nombre de personnes traitées et les caractéristiques de l'utilisation des médicaments ou produits (durée de prescription, indication, posologie).

#### 1.4. Recherche de points de comparaison :

Avec l'aide du ou des responsables de la mise sur le marché, le responsable de l'enquête recherche les données permettant de situer le risque observé ou estimé par rapport à d'autres risques de médicaments de la même classe thérapeutique ou pharmacologique, par rapport à d'autres thérapeutiques et à l'absence de thérapeutique.

#### 1.5. Rapport d'enquête :

Un rapport est rédigé par le responsable de l'enquête reprenant les constatations et les réflexions menées sur les différents points précités. Il doit contenir une synthèse résumant les données présentées dans les différentes rubriques du rapport.

Le rapport d'enquête doit être transmis au(x) responsable(s) de la mise sur le marché et à l'AFSSAPS une semaine avant la réunion du comité technique puis avant celle de la Commission nationale de pharmacovigilance. Lorsque plusieurs responsables de la mise sur le marché sont concernés par l'enquête, le rapporteur doit veiller à occulter les données relevant du secret industriel et commercial des spécialités exploitées par le(s) concurrent(s) (notamment le nombre d'unités vendues ou les données permettant d'estimer ces chiffres) lors de la transmission de son rapport aux responsables de la mise sur le marché des différents médicaments ou produits concernés par l'enquête.

Après examen du dossier, le comité technique le transmet, si nécessaire, à la Commission nationale de pharmacovigilance pour avis.

A l'issue de l'enquête et préalablement au passage en Commission nationale de pharmacovigilance, une réunion de concertation avec le ou les responsables de la mise sur le marché peut être organisée à l'AFSSAPS. Elle a pour but de prendre connaissance des propositions communes du rapporteur et du responsable de la mise sur le marché ainsi que de discuter des éventuelles propositions divergentes.

Le rapporteur présente le rapport d'enquête à la Commission nationale de pharmacovigilance en présence des représentants du (des) responsable(s) de la mise sur le marché, notamment de la personne responsable de la pharmacovigilance. A cette occasion, le responsable de la mise sur le marché peut présenter ses arguments s'il persiste un désaccord.

#### 1.6. Propositions/avis :

Le rapporteur expose ses conclusions et propositions d'action visant à diminuer ou à supprimer le risque. La Commission nationale de pharmacovigilance rend ensuite un avis au directeur général de l'AFSSAPS.

Le(s) responsable(s) de la mise sur le marché et le(s) rapporteur(s) sont informés par l'AFSSAPS des propositions faites par la Commission nationale de pharmacovigilance par envoi d'un extrait du procès-verbal adopté par la Commission nationale de pharmacovigilance.

Pour les médicaments enregistrés selon une procédure européenne, les conclusions de l'enquête de pharmacovigilance peuvent être transmises, si nécessaire, à l'Agence européenne des médicaments, au rapporteur ou à l'Etat membre de référence.

La décision de clôturer l'enquête est notifiée au(x) rapporteur(s) et au(x) responsable(s) de la mise sur le marché par un courrier du directeur général de l'AFSSAPS.

Lorsqu'une publication des données de l'enquête est envisagée, le document est adressé pour information avant sa parution ou sa présentation aux responsables de la mise sur le marché concernés et à l'AFSSAPS.

### 2. Suivi de pharmacovigilance

Définition : le suivi de pharmacovigilance est réalisé dans le but d'effectuer une surveillance particulière du profil de tolérance du médicament ou produit dès sa mise sur le marché, pendant les premières années voire pendant toute la durée de sa commercialisation.

Champ d'application : le suivi de pharmacovigilance peut concerner tout médicament ou produit à finalité sanitaire entrant dans le champ d'exercice de la pharmacovigilance, ce qui inclut notamment les spécialités pharmaceutiques enregistrées selon une procédure nationale ou selon une procédure européenne de reconnaissance mutuelle ou centralisée (voir Champ d'application de la pharmacovigilance).

Objectif : réalisée dans la perspective de la mise en oeuvre d'éventuelles mesures techniques et de police administrative destinées à prévenir, réduire ou supprimer un risque lié à un médicament ou produit, le suivi de pharmacovigilance a pour but l'évaluation de ce risque.

#### 2.1. Circonstances d'ouverture d'un suivi de pharmacovigilance :

L'ouverture d'un suivi de pharmacovigilance peut être décidée par le directeur général de l'AFSSAPS, principalement pour les nouveaux médicaments mis sur le marché, lorsqu'il est jugé nécessaire de renforcer la surveillance de leur profil de tolérance. Le suivi de pharmacovigilance peut également être effectué dans le cadre plus large d'une enquête européenne.

Le directeur général de l'AFSSAPS désigne un rapporteur responsable de la conduite du suivi parmi les responsables des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), éventuellement un ou des rapporteurs associés parmi les responsables des CRPV. Il notifie, par courrier, cette décision au(x) responsable(s) du suivi et au(x) responsable(s) de la mise sur le marché du ou des médicaments concernés.

## 2.2. Déroulement du suivi de pharmacovigilance :

La date d'ouverture du suivi de pharmacovigilance est celle du courrier adressé par le directeur général de l'AFSSAPS au(x) responsable(s) de la mise sur le marché du médicament et au rapporteur désigné pour effectuer le suivi.

Une première réunion est organisée, en général à l'AFSSAPS, avec le(s) responsable(s) de la mise sur le marché, le rapporteur et les représentants de l'AFSSAPS. Le but de cette réunion est de déterminer les informations et documents à échanger entre les différents intervenants et de fixer le calendrier des réunions ultérieures. Un compte rendu de cette réunion est rédigé et validé par les parties concernées.

Lors de chaque réunion, le rapporteur présente, sous la forme d'un rapport, un bilan actualisé des données. Si nécessaire, ce rapport peut être présenté en comité technique et, le cas échéant, en Commission nationale de pharmacovigilance.

Il conviendra de se référer à la procédure d'enquête de pharmacovigilance décrite ci-dessus pour les points suivants :

- collecte des données ;
- évaluation et imputation des observations recueillies ;
- recherche d'éléments complémentaires ;
- définition du profil particulier de l'effet indésirable et recherche de facteurs favorisants ;
- tentative d'estimation d'une incidence.

## 2.3. Recherche de points de comparaison :

Avec l'aide du (des) responsable(s) de la mise sur le marché, le responsable du suivi recherche les données permettant de situer le risque observé ou estimé, d'une part, par rapport à d'autres risques liés à un ou plusieurs médicaments de la même classe thérapeutique ou pharmacologique, d'autre part, par rapport à d'autres thérapeutiques et à l'absence de thérapeutique.

## 2.4. Propositions/avis :

En cas de problème émergent, le suivi peut faire l'objet d'une présentation en comité technique et en Commission nationale de pharmacovigilance selon les modalités prévues pour l'enquête de pharmacovigilance décrites ci-dessus.

Pour les médicaments enregistrés selon une procédure européenne, les conclusions du suivi peuvent être transmises, si nécessaire, à l'Agence européenne des médicaments, au rapporteur ou à l'Etat membre de référence.

Lorsqu'une publication des données du suivi est envisagée, le document est adressé pour information avant sa parution ou sa présentation aux responsables de la mise sur le marché concernés et à l'AFSSAPS.

Vous pouvez consulter le tableau dans le JO

n° 121 du 26/05/2005 texte numéro 14

## Chapitre 8

### Bonnes pratiques de publication

Principes généraux : les bonnes pratiques de publication sont destinées aux auteurs des publications d'effets indésirables associés à l'usage, au mésusage ou à l'abus d'un ou plusieurs médicaments ou produits, y

compris lors de l'exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement, ainsi qu'aux responsables éditoriaux (rédacteurs, comités de lecture) des revues destinées aux professionnels de santé et aux comités scientifiques des congrès, afin d'assurer, dans un but de santé publique, une qualité optimale de ces publications. Elles s'appliquent aux articles ainsi qu'aux communications orales ou par affiches.

#### 1. Rôle des auteurs de publication

En raison d'une possible utilisation des informations publiées, les auteurs de toute publication doivent prendre en compte la portée médiatique des formulations qu'ils utilisent.

1. S'astreindre à diffuser rapidement les informations pertinentes dont ils disposent sous forme de publications de bonne qualité, qu'ils soient professionnels de santé, responsable de la mise sur le marché ou autorité compétente.

2. Déclarer préalablement aux autorités compétentes ou aux centres régionaux de pharmacovigilance les effets graves ou inattendus et, de façon plus générale, signaler avant parution les publications à leur attention, ainsi qu'à celle du responsable de la mise sur le marché du ou des médicament(s) concerné(s).

3. Mettre sur demande à la disposition des responsables éditoriaux tous les éléments permettant d'assurer l'authenticité des données.

4. Indiquer, dans le titre de la publication, l'effet indésirable et le ou les médicament(s) ou produit(s) suspect(s).

5. Inclure dans la publication les éléments permettant d'évaluer l'observation de façon optimale :

- la description des caractéristiques du sujet concerné : âge, sexe, antécédents et maladies en cours ;
- la description de l'effet indésirable présumé : date de survenue, éléments cliniques et biologiques du diagnostic positif, évolution en précisant la durée du suivi et la gravité appréciée selon les critères internationaux ;
- la description des médicaments suspectés et associés : dénomination commune internationale, dénomination de spécialité, forme pharmaceutique, indication(s), posologie(s), dates de prise et d'arrêt éventuels ;
- les données permettant d'évaluer le lien de causalité : délais, effet de l'arrêt et de la réadministration éventuelle du ou des médicament(s) suspecté(s), éléments cliniques ou biologiques évocateurs du rôle possible du ou des médicament(s) impliqué(s) ;
- les diagnostics non médicamenteux envisagés et les éléments permettant de les éliminer ;
- les éléments bibliographiques permettant l'évaluation de l'originalité de l'observation.

6. La publication de séries de cas doit permettre la même analyse que les cas individuels. Si leur nombre interdit la publication détaillée de chaque observation, un tableau en présente les données les plus importantes (âge, sexe, délai d'apparition et nature de l'effet indésirable, évolution à l'arrêt), en sachant que l'ensemble des éléments ci-dessus doivent être disponibles sur demande des responsables éditoriaux.

Souligner, en cas de publication de séries de cas, les divers arguments communs aux différentes observations, en faveur d'une relation causale et de l'identification de facteurs de risques ; rapporter, dans la mesure du possible, le nombre de cas à la consommation du médicament suspecté dans la population concernée, en indiquant l'origine de l'information.

7. Justifier le libellé précis du titre - en particulier l'éventuelle relation de causalité - et les conclusions par les faits rapportés et par une discussion rigoureuse. Les termes utilisés dans le titre de la publication pour décrire la relation causale doivent être mesurés.

8. La discussion du ou des cas rapportés doit être pondérée par la notion de bénéfice-risque du médicament concerné en utilisant les données disponibles.

9. La publication du ou des effet(s) indésirable(s) décrit(s) doit être mise en perspective avec l'ensemble des effets indésirables publiés, notamment en ce qui concerne les effets de même nature (caractère de nouveauté).

10. Eviter de conclure par des recommandations générales de santé publique à partir de la description d'un cas isolé.

## 2. Rôle des responsables éditoriaux

1. Favoriser la publication rapide des effets indésirables graves et a fortiori inattendus.

2. Rappeler aux auteurs leur obligation de notifier les effets graves ou inattendus aux centres régionaux de pharmacovigilance. La date de notification figure sur la publication, au même titre que la date de réception du manuscrit.

3. Soumettre les publications à un comité de lecture disposant d'une personne qualifiée en pharmacovigilance.

4. Rappeler aux auteurs, et s'en assurer, que le projet de publication doit être communiqué au(x) responsable(s) de la mise sur le marché du(des) médicament(s) concerné(s) et offrir la possibilité de publier les réponses éventuelles à la suite de l'article, à condition que les arguments présentés soient également justifiés de façon rigoureuse.

5. Encourager le comité de lecture à pratiquer les vérifications nécessaires, au titre de l'assurance qualité.

## Chapitre 9

Coordonnées des centres régionaux de pharmacovigilance

Vous pouvez consulter le tableau dans le JO

n° 121 du 26/05/2005 texte numéro 14

## Chapitre 10

Modalités de signalement d'effets indésirables

par les patients et les associations agréées de patients

Les signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, qui peuvent être adressés par les patients ou par les associations agréées de patients aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), sont effectués au moyen du formulaire ci-après.

A des fins d'aide au remplissage du formulaire, les informations suivantes peuvent être apportées :

### 1. Généralités

Lorsqu'un patient a pris un ou plusieurs médicaments et qu'il pense que l'un d'entre eux peut être à l'origine d'une réaction non voulue (effet indésirable), pendant ou après le traitement, il a la possibilité d'effectuer un signalement auprès du CRPV dont il dépend géographiquement et dont les coordonnées sont indiquées sur le formulaire.

Dans ce cadre, il est indispensable que l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales concernant le patient pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable constaté. Aussi, le patient doit joindre au formulaire tous documents permettant de compléter le signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.

Il est toutefois possible que ce que le patient pense être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de sa maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de la prise en charge. Dans tous les cas, le patient est donc encouragé à se rapprocher de son médecin pour qu'il l'examine et, le



cas échéant, qu'il effectue lui-même la déclaration de l'effet indésirable.

Le patient peut également s'adresser à son pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il l'aide à remplir le formulaire. De même, s'il le souhaite, il peut s'adresser à une association agréée de patients.

## 2. Informations relatives au (x) médicament (s) suspecté (s)

Les informations données doivent être aussi précises et complètes que possible.

### Nom du médicament suspecté

Préciser le nom exact et complet du médicament pris, tel qu'indiqué sur le conditionnement extérieur (emballage), ainsi que son dosage et la forme sous laquelle il se présente (comprimé, sirop, suppositoire, poudre pour solution buvable...). Si le nom est incomplet, faux, illisible ou inconnu, il sera impossible d'évaluer le lien entre l'effet indésirable et le médicament et le signalement ne sera pas pris en compte. (Par exemple : Médic 500 mg, comprimés.)

### Numéro de lot de fabrication

Il s'agit du numéro figurant sur l'emballage du médicament, généralement à côté de la date de péremption ; il permet de suivre le produit de sa fabrication jusqu'à son utilisation.

### Mode d'utilisation et dose utilisée

Il est nécessaire d'indiquer la façon dont le médicament a été utilisé par le patient (médicament avalé, injecté, appliqué sur la peau, instillé dans l'œil...) ainsi que la posologie (par exemple, dose utilisée et nombre de prises par jour) et ce, alors même qu'il ne s'agirait pas des conditions habituelles d'utilisation du médicament indiquées dans la notice ou prescrites par le médecin.

### Dates de traitement (début et fin d'utilisation)

Ces dates permettent d'estimer la durée d'utilisation du médicament, sachant que certains effets indésirables ne se manifestent parfois qu'après une certaine durée de traitement. Si le patient ne se souvient plus des dates exactes, mention à minima de la durée d'utilisation.

### Motif de l'utilisation

Indication de la raison (nature de la maladie, simple symptôme ou mesure de prévention) pour laquelle le patient a pris le médicament.

Autres médicaments/ produits (compléments alimentaires, phytothérapie...) utilisés pendant la période précédant la survenue de l'effet indésirable

Il peut s'agir de médicaments pris ponctuellement ou tous les jours, de médicaments prescrits par un médecin, de médicaments/ produits achetés par le patient de sa propre initiative ou qu'il avait déjà dans son armoire à pharmacie.

Cette information est importante dans la mesure où :

- l'interaction entre deux médicaments ou un médicament et un complément alimentaire est parfois à l'origine d'un effet indésirable ;
- le médicament suspecté n'est pas forcément le produit réellement responsable, même si celui-ci a déjà été incriminé pour les mêmes effets indésirables ;
- la connaissance des traitements suivis permet de mieux connaître l'état de santé général du patient, ce qui est un paramètre important pour comprendre un effet indésirable.

## 3. Description de l'effet indésirable

Utilisation de l'encadré pour décrire les manifestations ressenties (exemple : des taches rouges sur la peau, des démangeaisons, des fourmillements, des picotements...) et leur évolution (par exemple : diminution, aggravation, disparition ou persistance). Il est recommandé au patient de ne pas désigner les manifestations par des termes médicaux ou sous la forme d'un diagnostic médical, sauf si le diagnostic a été clairement posé par un médecin (par exemple, le patient ne doit pas dire qu'il a eu un eczéma si le médecin n'a pas donné ce diagnostic et même si le patient estime qu'il s'agit bien de cela).

Outre l'effet indésirable, le patient doit décrire ses conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), les soins effectués pour le soulager ou encore l'évolution, en étant si possible précis sur le déroulement des effets dans le temps.

Il est recommandé, dans la mesure du possible, de joindre au formulaire de signalement tout élément supplémentaire permettant de compléter ledit signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...).

Il est important d'apprécier le délai entre l'administration du médicament et l'apparition des premières manifestations de l'effet indésirable. C'est pourquoi doit être indiqué le délai entre la première utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable, ou bien, si le patient avait déjà arrêté le traitement lorsque l'effet indésirable est apparu, le délai entre la dernière utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable.

L'évolution de l'effet indésirable est aussi un critère permettant de juger la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable. Il est donc utile de mentionner la durée des manifestations et leur évolution. Il est également important de signaler si le patient a arrêté de prendre le médicament ou non, ainsi que l'évolution constatée après l'éventuel arrêt (s'il s'agit d'un médicament qui doit être pris tous les jours, attention à ne pas arrêter le traitement sans consultation médicale).

Il est également utile que soit précisé si l'effet indésirable a eu des conséquences sur la capacité du patient à gérer ses tâches quotidiennes, à travailler, à sortir de chez lui, ou encore à mener une vie sociale normale.

Si la personne présentant l'effet indésirable est un nouveau-né : l'effet indésirable peut être lié à un médicament administré au nouveau-né lui-même ou utilisé par sa mère pendant la grossesse, ou encore lors de l'allaitement. Il est alors nécessaire de préciser dans quel cas de figure l'enfant a été exposé afin de réaliser une analyse adéquate.

4. Coordonnées de la personne ayant présenté l'effet indésirable et, le cas échéant, de la personne signalant l'effet indésirable (si le patient ne le signale pas lui-même)

Afin de recueillir les informations complémentaires nécessaires à la validation du signalement, le patient doit indiquer ses nom et prénom, lesquels seront traités dans le respect de la confidentialité. Seuls les initiales, l'âge et le sexe seront enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance. Ces informations serviront uniquement à contacter le patient si besoin (par exemple, si des informations sont manquantes) ou à l'identifier auprès du professionnel de santé dont il aura indiqué les coordonnées. Dans cette perspective, la date de naissance ou l'âge, le sexe, ainsi que le code postal, sont des informations indispensables.

5. Coordonnées du médecin ayant constaté l'effet indésirable, du médecin traitant de la personne ayant présenté l'effet indésirable ou encore de tout autre professionnel de santé pouvant confirmer la survenue de l'effet indésirable

Si le médecin qui a prescrit le médicament suspecté n'est pas le même que celui qui a pris en charge l'effet indésirable, ce sont les coordonnées de ce dernier qu'il faut donner en priorité. Les coordonnées du professionnel de santé sont également considérées comme confidentielles et ne sont donc pas enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance.

Vous pouvez consulter le cliché dans le  
JO n° 136 du 12/06/2011 texte numéro 19

Fait à Paris, le 28 avril 2005.

Philippe Douste-Blazy

## **Annexe 1.5 : Note du Professeur Bernard BEGAUD du 15 mai 2011**

### **UTILISATION DE L'IMPUTABILITE EN PHARMACOVIGILANCE DE ROUTINE**

L'imputabilité se définit comme l'évaluation de la plausibilité de responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un événement indésirable chez un patient donné. Il s'agit donc d'une problématique strictement individuelle. Elle prétend en fait répondre à deux objectifs distincts, aux exigences souvent contradictoires :

- déterminer le plus précisément possible la probabilité de responsabilité du médicament dans une optique de gestion thérapeutique ou de responsabilité juridique,

- trier une série de cas (par exemple, des notifications spontanées) en fonction de la quantité, la crédibilité et du caractère convaincant des informations recueillies.

Le premier objectif est généralement mieux rempli par les méthodes probabilistes (fondées sur le théorème de Bayes ou le modèle logistique) ; les secondes font le plus souvent appel à des algorithmes, forcément sommaires pour rester utilisables en routine (tous types de médicaments et tous types d'effets), qui ne peuvent donner, au mieux, qu'une estimation grossière de la probabilité de responsabilité d'un médicament dans la survenue de l'événement indésirable.

La justification originelle des méthodes d'imputabilité a reposé sur la constatation de la grande variabilité de jugement qui pouvait exister entre des experts évaluant la probabilité de responsabilité d'un médicament dans une série de cas d'effets indésirables. Les prémices sont attribués à Nelson IREY (1973), la première méthode formalisée étant celle de Karch et Lasagna (1976).

Dès cette date, un groupe de travail de l'Association Française des Centre Régionaux de Pharmacovigilance nouvellement créée, a formalisé une méthode algorithmique un peu plus élaborée et surtout mieux adaptée aux problématiques de l'époque de la pharmacovigilance française. Elle reprenait les critères de logique formelle de Karch et Lasagna, en ajoutait d'autres mais surtout séparait l'imputabilité « intrinsèque » (déterminée sur les seules informations du cas considéré) de l'imputabilité « extrinsèque » qui faisait référence à la notoriété de l'effet indésirable étudié. Ceci pour éviter de sous-coter l'imputabilité au prétexte que l'association médicament/effet indésirable n'avait pas été précédemment rapportée ou publiée.

Cette méthode publiée dans le journal français *Thérapie* en 1978 par Dangoumau, Evreux et Jouglard, a été adoptée par l'ensemble du système français de pharmacovigilance et son emploi a été rendu systématique par l'usage et plusieurs textes (BO n°84/50, *Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance, etc.*). Ainsi, toute notification spontanée enregistrée sur la base informatique de la pharmacovigilance française devait voir figurer, pour chacun des médicaments suspects, le score d'imputabilité « intrinsèque » à cinq degrés (0 à 4) et le score d'imputabilité « extrinsèque » à quatre degrés (0 à 3). A l'époque, cet usage systématique présentait, pour une pharmacovigilance qui s'organisait en réseau national, plusieurs avantages incontestables:

- il obligeait les médecins des centres régionaux à évaluer systématiquement les différents critères de la méthode et donc à identifier et compléter les informations manquantes lors du premier recueil. Il est indéniable que ceci a eu des retombées positives sur la l'informativité des cas recueillis par la pharmacovigilance française, en moyenne beaucoup mieux documentés que ceux, par exemple, du système américain,

- il tendait à réduire le risque de « faux positifs » et de « faux négatifs » : l'imputabilité devant être établie pour chacun des médicaments pris par le malade, il s'avérait parfois que le médicament au score d'imputabilité le plus élevé n'était pas celui suspecté au départ,

- il se révélait également utile dans la fonction (trop oubliée) de renseignement que remplissent les centres de pharmacovigilance en conseillant, sur des bases objectives, le praticien sur la marche à suivre et en particulier sur le médicament qu'il conviendrait d'interrompre,

- enfin, avant la publication et la généralisation des systèmes d'alerte automatisés (qui par différents processus statistiques et informatiques fouillent systématiquement l'ensemble d'une base de cas pour isoler des signaux éventuellement passés inaperçus), le double score d'imputabilité de la méthode française se révélait particulièrement intéressant : il eut été possible, par une requête informatique assez simple à mettre en place, d'isoler les notifications paraissant robustes sur le plan « intrinsèque » (avec un score élevé :  $I_2$ ,  $I_3$  ou  $I_4$ ) et étant jusque là non connues ou en tout cas non décrites dans la littérature (score bibliographique égal à  $B_0$  ou  $B_1$ ).

Cet avantage simple à valoriser comme avance de la pharmacovigilance française sur ses homologues n'a malheureusement jamais été mis en pratique en routine.

#### *FAUT-IL MAINTENIR L'USAGE SYSTEMATIQUE DE L'IMPUTABILITE EN PHARMACOVIGILANCE ?*

Bien qu'une bonne partie de ma recherche des années 1980-1990 ait été consacrée à l'imputabilité et que notre Unité INSERM travaille aujourd'hui à la validation d'une méthode fondée sur le modèle logistique, je crains que la réponse soit **NON**.

Tout d'abord, je pense que le caractère pédagogique de l'usage systématique de la méthode est moins prioritaire aujourd'hui : la longue pratique depuis les années 80 a fait que ces critères sont plus ou moins implicitement admis ; le guide que constitue l'algorithme est, de ce point de vue, moins indispensable qu'il ne fut.

Se pose ensuite le problème de fond de la génération des signaux et des alertes. Dans cette perspective, prioritaire en pharmacovigilance (c'est même sa fonction première), il est *a priori* contre nature de retirer, voire même de considérer au second plan, des observations paraissant douteuses, par exemple du fait d'une relation chronologique sortant de l'attendu, quand la fonction première de l'alerte est de rester ouverte à toute possibilité, y compris surprenante en première analyse. Le fondement même de la génération de signaux demande que toutes les observations soient considérées au départ sur le même plan, seul un traitement statistique permettant de savoir si une association est sur-représentée par rapport à ce que le seul hasard permettrait d'apprendre. C'est l'option qui a été privilégiée par la plupart des grands systèmes nationaux de pharmacovigilance (en particulier, états-unien et anglais), bien peu de pays maintenant l'usage systématique d'une méthode d'imputabilité.

Enfin et surtout, au fil du temps, la notion même et les concepts d'imputabilité, ont quelque peu été dévoyés, aboutissant parfois à des situations aberrantes telles que l'on a pu en rencontrer dans l'affaire du MEDIATOR<sup>o</sup>. En effet, comme cela a été rappelé plus haut, les algorithmes d'imputabilité ne peuvent prétendre, pour des raisons évidentes, déterminer avec précision la **probabilité** de responsabilité du médicament dans la survenue de l'effet indésirable. Seules, des méthodes probabilistes, beaucoup plus sophistiquées, comme les approches fondées sur le théorème de Bayes ou le modèle logistique peuvent y parvenir et encore pas toujours. En ce sens, et ceci a été malheureusement oublié, les degrés d'imputabilité de la méthode française renseignent davantage sur la « démonstrativité » du cas ou sur son informativité que

sur la responsabilité du médicament au sens causal. Ceci est particulièrement vrai pour la cotation *douteuse* qui peut, certes, correspondre à une relation causale très peu vraisemblable mais aussi, et beaucoup plus fréquemment, à un manque d'information interdisant la cotation de certains critères comme l'évolution à long terme de l'événement indésirable. Ainsi, pour un décès ou une lésion irréversible (ne pouvant pas par essence régresser) l'imputabilité sera le plus souvent cotée *douteuse* car l'on ne dispose pas, par définition, de l'argument fort que constitue l'évolution de la lésion après l'arrêt du médicament. Ceci n'est pas une critique de la logique de la méthode mais de son usage dévoyé. En effet, au fil du temps, par méconnaissance des règles de base des probabilités et, sans doute, sous pression de la pharmacovigilance industrielle, les observations douteuses ont été peu à peu considérées comme des cas peu démonstratifs, voire dans lesquels la responsabilité du médicament ne pouvait pas décemment être retenue. Ceci a pu justifier de les retirer des séries d'observations présentées au Comité Technique ou à la Commission Nationale de Pharmacovigilance ou, en tout cas, des calculs de « risque », amputant ainsi le numérateur observé d'une bonne part de son effectif (rappelons que la cotation *douteuse* est de loin la plus fréquemment observée en routine avec la méthode française). Cette pratique est doublement critiquable : tout d'abord, elle est contraire au principe de la génération de signaux rappelé plus haut ; ensuite, cette amputation du numérateur n'est pratiquement jamais compensée par la prise en compte (par diverses hypothèses dans une analyse de sensibilité) de la sous-déclaration des cas qui est pourtant majeure dans tout système de surveillance passive. Les deux erreurs allant dans le même sens, les « taux d'incidence » ainsi calculés peuvent aboutir à des sous-estimations considérables de la réalité du risque

Il est donc naturel de recommander que l'usage systématique de l'imputabilité ne soit pas maintenu, du moins dans le cadre des enquêtes officielles pour éviter de « museler » leur fonction d'alerte et de rendre les estimations de risque faussement rassurantes.

Il est, en revanche, tout à fait loisible de conserver la cotation d'imputabilité dans la base à des fins de tri ou de génération automatisée de signaux ; cependant, pour cette dernière fonction des systèmes plus sophistiqués et fiables existent et devraient, à mon avis, être appliqués à la base de la pharmacovigilance française qui a sur ce plan un retard certain.

Fait à Bordeaux, le 15 mai 2011

Professeur Bernard BEGAUD



---

## **Annexe 1.6 : Liste rédigée en 1998 par le département de pharmacovigilance**





Liste redigée en 1998 et approuvée par M. Bouchère.

## LISTE DES TACHES DE L'UNITE DE PHARMACOVIGILANCE PAR ORDRE DE PRIORITE DECREISSANTE à partir du 15 décembre 1998

*En attendant le recrutement effectif de 7 évaluateurs, il est très vraisemblable que les tâches de plus basse priorité ne seront plus remplies.  
Il est décidé que certaines tâches ne seront plus prises en charge : demandes de modification de l'information médicale, demande d'exonération, dossiers de demande d'AMM, harmonisation des RCP, réévaluation du rapport bénéfice/risque, rédaction des PUT des ATU*

GROUPE 1 : très urgent	GROUPE 2 : urgent	GROUPE 3 : non urgent
<p>1) gestion des alertes : notes et demandes émanant du Cabinet du Ministre chargé de la santé, du Directeur général ou du Directeur de l'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- réponse à la presse</li> <li>- information du corps médical et des patients</li> <li>- point presse</li> <li>- communiqué de presse,</li> <li>- lettre et avis aux prescripteurs</li> <li>- message 3617 AGMED</li> </ul> <p>2) suivi des dossiers sensibles : vaccins contre l'hépatite B, VIAGRA®, psychotropes, antirétroviraux</p> <p>3) envoi d'infobox et d'alertes rapides aux autres Etats membres et à l'OMS, en cas d'alerte sur le territoire français</p> <p>4) réponse aux infobox et alertes rapides, en cas d'alerte émanant d'un autre Etat membre ou d'un Etat hors UE</p> <p>5) alerte émanant du système national de pharmacovigilance</p>	<p>6) lecture des dépêches de l'Agence de presse médicale</p> <p>7) lecture des effets indésirables graves transmis par les industriels survenus sur le territoire français</p> <p>8) lecture des effets indésirables graves transmis par les industriels survenus hors Union Européenne</p> <p>9) lecture des PSUR des produits enregistrés en procédure nationale</p> <p>10) lecture des PSUR et la rédaction des rapports d'évaluation des produits enregistrés selon une procédure européenne pour lesquelles la France est rapporteur ou Etat membre de référence</p> <p>11) transmission des effets indésirables survenus en France à l'EMEA ainsi qu'à l'OMS</p> <p>12) envoi des effets graves des CRPV aux industriels après contrôle</p> <p>13) évaluation des variations de type II et autres "obligations spécifiques" des produits pour lesquels la France est rapporteur ou Etat membre de référence</p> <p>14) lecture des PSUR et la rédaction des rapports d'évaluation des produits enregistrés selon une procédure européenne pour lesquels la France est destinataire</p> <p>15) évaluation des variations de type II et autres "obligations spécifiques" pour les produits en procédure européenne pour lesquels la France est destinataire</p> <p>16) assistance informatique aux CRPV</p>	<p>17) secrétariat des Comités techniques et Commissions nationales de pharmacovigilance : il est décidé de simplifier la rédaction des procès verbaux des Comités techniques : un relevé des conclusions comprenant les mesures à mettre en oeuvre, les données scientifiques étant exposées dans les rapports rédigés par les CRPV et les tableaux récapitulatifs des cas marquants en annexe</p> <p>18) groupes de travail : psychoactifs et usage criminel, antirétroviraux (grossesse, lipodystrophie)</p> <p>19) coordination administrative des CRPV (bilan d'activités, grille d'évaluation, accréditation, convention-type)</p> <p>20) travail concernant la réglementation européenne (recommandations) et la mise en application en France</p> <p>21) assistance et contacts avec les industriels</p> <p>22) courriers/appels téléphoniques du citoyen</p> <p>23) interventions/représentations à l'extérieur de l'Agence du médicament</p>



---

## **Annexe 1.7 : Calendrier pour les procédures centralisées, les procédures de reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées**



## Procédure de reconnaissance mutuelle

### Calendrier

---

Dépôt du dossier + rapport d'évaluation du RMS

- lancement du calendrier : J0
- J50 : 1er avis des CMSs
- J60 : Réponse du laboratoire
- J75 et J85 : commentaires des CMSs
- J90 : clôture de la procédure ou arbitrage si désaccord

90j

non

STOP

afssaps



## Procédure Centralisée

### Calendrier

---

- **J0** : Démarrage du calendrier
- **J80** : Rapport d'évaluation (Rpt/CoRpt)
- **J100** : Commentaires
- **J120** : Liste de questions consolidée  
**STOP MAXIMUM 6 MOIS**
- **J121**: Dépôt des réponses
- **J150** : Rapport d'évaluation des réponses (Rpt/CoRpt)
- **J170** : Commentaires
- **J180** : Audition de la firme si besoin (Stop 1 mois maximum)
- **J210** : Opinion finale du CHMP

## Procédure décentralisée

### Calendrier

En 2 phases:

Phase 1	120 jours
• J0	Démarrage du calendrier
• J70	Rapport d'évaluation (RMS)
• J100	Commentaires
• J105	arrêt d'horloge
	<b>STOP MAXIMUM 6 MOIS</b>

Phase 2	90 jours
• J106	Dépôt des réponses
• J120	Rapport d'évaluation des réponses (RMS)
• J145	Commentaires
• J160	Réponses
• J180	Rapport d'évaluation des réponses (RMS)
• J195/205	Commentaires
• J210	Fin si consensus

Total : 210 jours excepté les arrêts de calendrier (clock-stop)

Accord : Phase nationale 30 jours pour délivrer l'AMM  
 Désaccord : Arbitrage





# Annexe 1.8 : YellowCard report

Confidential

## YellowCard® report

Use blue or black ink. Complete all the lines marked with \* and give as much other information as you can

---

**1 About the suspected side effect**

\* **What were the symptoms of the suspected side effect, and how did it happen?** If there isn't enough space here, attach an extra sheet of paper.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\* **How bad was the suspected side effect?** Tick the box that best describes how bad the symptoms were.

Mild     Unpleasant, but did not affect everyday activities     Bad enough to affect everyday activities     Bad enough to see doctor

Bad enough to be admitted to hospital     Caused very serious illness     Caused death     Other \_\_\_\_\_

**When did the side effect start?**

\_\_\_\_\_

\* **How is the person feeling now?** Tick the box that best describes whether the person still has symptoms of the suspected side effect.

Better (no more symptoms)     Getting better     Still has symptoms     More seriously ill     Died     Other

**Can you give any more details?** For example, did the person take or receive any other treatment for the symptoms? Did they stop taking the medicine as a result of the side effect?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

---

**2 About the person who had the suspected side effect**

\* **Who had the suspected side effect?**

You     Your child     Someone else

**Information about the person** Supply as much information as you can, even if you prefer not to give a name.

First name or initials \_\_\_\_\_ Family name \_\_\_\_\_  Male  Female

\* Age \_\_\_\_\_ Weight \_\_\_\_\_  kg  stones/pounds    Height \_\_\_\_\_  metres  feet/inches

**Any other relevant information?** For example, does the person have any medical conditions or allergies?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Make sure you have completed all the lines marked \*

Please turn over →

**3 About the medicine(s) which might have caused the side effect**

Give details of the medicine you suspect of causing the side effect.

\* **Name of the medicine** \_\_\_\_\_  prescription  bought in pharmacy  bought elsewhere

Dosage (for example, one 250 mg tablet, twice a day) \_\_\_\_\_

What was it taken for? \_\_\_\_\_

Start date: \_\_\_\_\_ End date: \_\_\_\_\_ Did you stop because of side effects?  Yes  No

If you (or the person you're reporting for) were taking any other medicine at the same time (which might have caused an interaction), give details of it. If you need to give details of more than one other medicine, attach an extra sheet of paper.

**Name of other medicine** \_\_\_\_\_  prescription  bought in pharmacy  bought elsewhere

Dosage (for example, one 250 mg tablet, twice a day) \_\_\_\_\_

What was it taken for? \_\_\_\_\_

Do you think this medicine might also have caused the side effect?  Yes  No  Possibly

Start date: \_\_\_\_\_ End date: \_\_\_\_\_ Did you stop because of side effects?  Yes  No

**Have you taken any other medicines or herbal remedies (as well as the above) within the last 3 months?**  Yes  No

**4 About your doctor (optional)**

**Would you like a copy of this report to be sent to your doctor?**

Yes  No If Yes, give the doctor's name and address.

Doctor's name \_\_\_\_\_

If you want us to send a copy of this report to any other healthcare professional, attach a separate sheet with their contact details.

Address \_\_\_\_\_

**If we need more medical information** (such as test results), do we have your permission to contact your doctor directly for it?

Yes  No

Postcode \_\_\_\_\_

**5 About you – the person making the report**

**We need contact details** – please supply a full postal address, even if you prefer not to give a phone number or email address.

\* Title \_\_\_\_\_ First name or initials \_\_\_\_\_ Family name \_\_\_\_\_

\* Address \_\_\_\_\_

\* \_\_\_\_\_ Postcode \_\_\_\_\_

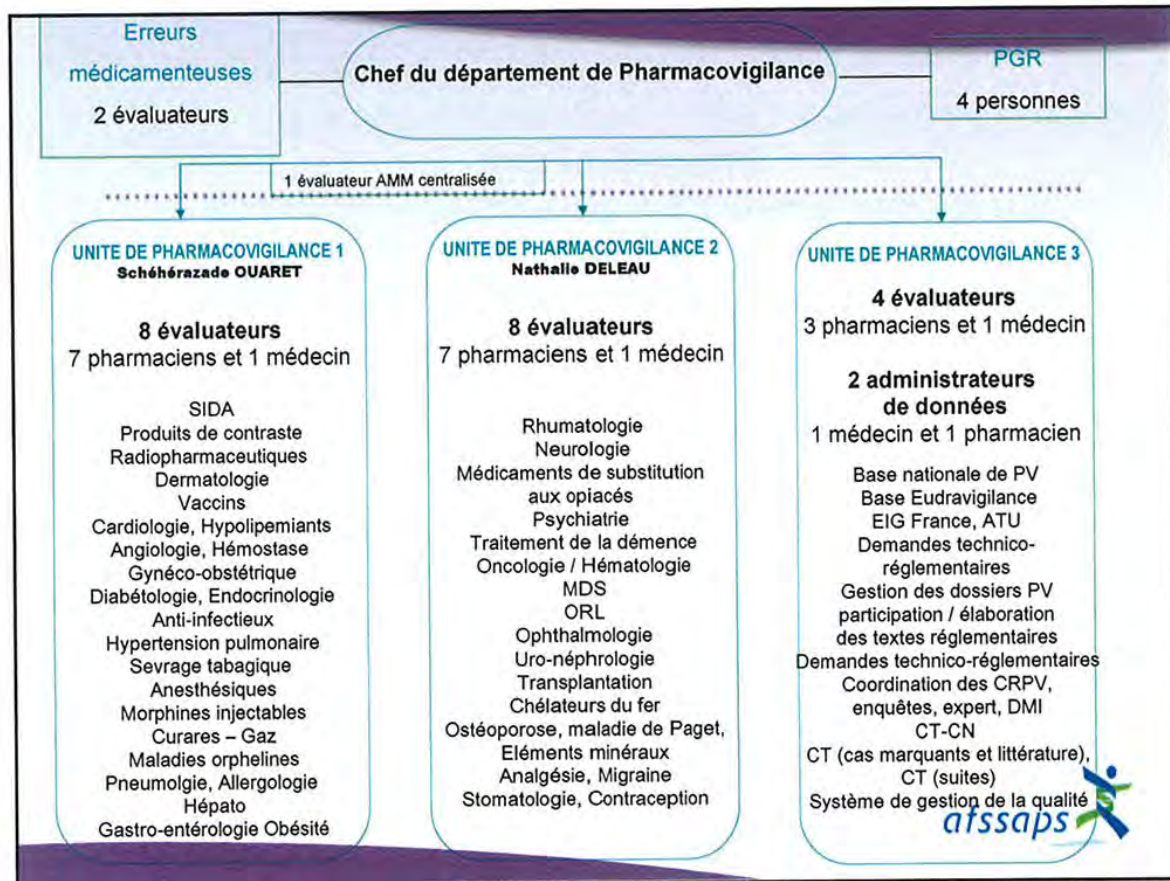
Telephone number \_\_\_\_\_ Email address \_\_\_\_\_

**Please sign and date this form**

I agree that the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) can contact me to discuss the suspected side effect, and to ask for more information that might help understanding of the case.

\* Signed \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

## Annexe 2 : Présentation du département de pharmacovigilance





## **Annexe 3.1 : Un recensement des acteurs publics de la politique de médicament**



## Un recensement des acteurs publics de la politique du médicament.

- [1] Les acteurs publics de la politique du médicament (à usage humain) sont classés en fonction des 3 grands objectifs de résultats de cette politique, de telle sorte qu'elle contribue à l'amélioration de la santé des personnes et des populations.
- 1/ Des médicaments efficaces, sûrs et de qualité
  - 2/ Des médicaments accessibles financièrement
  - 3/ Des médicaments portés à connaissance, prescrits, dispensés et utilisés de façon adéquate.
- [2] L'objectif 3 est très lié à l'objectif 2 ; les médicaments seront d'autant plus accessibles qu'ils seront bien dépensés. On voit de la sorte apparaître les 2 grands ordres d'autorités sous-jacentes : celles dédiées au médicament « en soi » (mais l'efficacité doit être référée à d'autres médicaments) et à la police sanitaire (objectif 1), celles dédiées au médicament pris dans le cadre d'une stratégie thérapeutique et financière et à une évaluation plus médicale et économique (objectifs 2 et 3).
- [3] Pour être exhaustif, l'on rappelle enfin un 4<sup>ème</sup> objectif qui est l'accessibilité aux médicaments des pays en voie de développement, qui fait plus partie d'une politique de coopération internationale que d'une politique de santé publique française (sauf de façon très indirecte).
- [4] Les acteurs publics français de la politique du médicament sont classés en fonction de ces 4 objectifs.
- [5] Ils sont complétés par l'énumération des acteurs internationaux et européens.
- [6] L'on recense de la sorte 9 administrations centrales, 9 opérateurs ou types d'opérateurs, 5 organisations internationales ou européennes, soit 23 acteurs au total.

### 1. DISPOSER DE MEDICAMENTS EFFICACES, SURS ET DE QUALITE.

#### *1.1. Recherche et développement*

- [7] Ministère chargé de la recherche
- [8] Ministère de la santé (Dgs, Dgos)
- [9] Ministère de l'industrie (droit de propriété intellectuelle)
- [10] Afssaps (autorisation des essais)
- [11] Organismes de recherche universitaire ou non

#### *1.2. Evaluation tout au long de la vie du bénéfice-risque du médicament*

- [12] Afssaps

#### *1.3. Fabrication, importation, exportation, exploitation, distribution*

- [13] Ministère de la santé (Dgs)
- [14] Ministère chargé des douanes

- [15] Ministère chargé de l'industrie
- [16] Ministère chargé de la concurrence, Autorité chargée de la concurrence
- [17] Ministère chargé des consommateurs, de la lutte contre la fraude et la contrefaçon
- [18] Ars (contrôle de la distribution en gros des médicaments et de leur vente au détail)
- [19] Afssaps

## 2. **DISPOSER DE MEDICAMENTS ACCESSIBLES FINANCIEREMENT**

### 2.1. *Fixation du prix et des conditions de remboursement*

- [20] Ministère de la santé (Dgs)
- [21] Ministère de la sécurité sociale (Dss)
- [22] Ministère chargé de l'industrie
- [23] Assurance maladie
- [24] Les 4 acteurs précédents sont regroupés dans le Ceps
- [25] Has, Commission de la transparence

### 2.2. *Achat*

- [26] Ministère de la santé (Dgos)
- [27] Etablissements de santé

## 3. **DISPOSER DE MEDICAMENTS PORTES A CONNAISSANCE, PRESCRITS, DISPENSES ET UTILISES DE FAÇON ADEQUATE.**

- [28] Ministère chargé de l'enseignement supérieur
- [29] Ministère de la santé (Dgs)
- [30] Ministère de la sécurité sociale (Dss)
- [31] Afssaps
- [32] Has
- [33] Assurance maladie
- [34] Inpes.

## 4. **CONTRIBUER A L'ACCES AU MEDICAMENT DES PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT**

- [35] Ministère des affaires étrangères
- [36] Agence française de développement

## 5. **LES ACTEURS INTERNATIONAUX ET EUROPEENS**

- [37] Oms



- 
- [38] Conseil de l'Europe
- [39] Commission européenne : DG Santé et protection des consommateurs ; DG Entreprises et industrie
- [40] Agence européenne du médicament



## **Annexe 3.2 : Résolution du Parlement européen du 10 mai 2011**



**3. Résolution du Parlement européen du 10 mai 2011 contenant les observations qui font partie intégrante de la décision concernant la décharge sur l'exécution du budget de l'Agence européenne des médicaments pour l'exercice 2009 (C7-0233/2010 – 2010/2173(DEC))**

*Le Parlement européen,*

- vu les comptes annuels définitifs de l'Agence européenne des médicaments relatifs à l'exercice 2009,
  - vu le rapport de la Cour des comptes sur les comptes annuels de l'Agence européenne des médicaments relatifs à l'exercice 2009, accompagné des réponses de l'Agence<sup>1</sup>,
  - vu la recommandation du Conseil du 15 février 2011 (05892/2011 – C7-0052/2011),
  - vu l'article 276 du traité instituant la Communauté européenne et l'article 319 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,
  - vu le règlement (CE, Euratom) n° 1605/2002 du Conseil du 25 juin 2002 portant règlement financier applicable au budget général des Communautés européennes<sup>2</sup>, et notamment son article 185,
  - vu le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004<sup>3</sup> instituant une Agence européenne des médicaments, et notamment son article 68,
  - vu le règlement (CE, Euratom) n° 2343/2002<sup>4</sup> de la Commission du 19 novembre 2002 portant règlement financier-cadre des organismes visés à l'article 185 du règlement (CE, Euratom) n° 1605/2002, et notamment son article 94,
  - vu le rapport annuel d'audit interne du service d'audit interne sur l'Agence européenne des médicaments pour l'exercice 2009;
  - vu l'article 77 et l'annexe VI de son règlement,
  - vu le rapport de la commission du contrôle budgétaire et l'avis de la commission de l'environnement, de la santé publique et de la sécurité alimentaire (A7-0153/2011),
- A. considérant que la Cour des comptes, dans son rapport sur les comptes annuels de l'Agence européenne des médicaments pour l'exercice 2009, a réservé son avis sur la légalité et la régularité des opérations sous-jacentes,
- B. considérant que, le 5 mai 2010, le Parlement a donné décharge au directeur exécutif de l'Agence sur l'exécution du budget de l'Agence pour l'exercice 2008<sup>5</sup> et que, dans sa résolution accompagnant la décision de décharge, le Parlement, notamment:

<sup>1</sup> JO C 338 du 14.12.2010, p. 28.

<sup>2</sup> JO L 248 du 16.9.2002, p. 1.

<sup>3</sup> JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

<sup>4</sup> JO L 357 du 31.12.2002, p. 72.

<sup>5</sup> JO L 252 du 25.9.2010, p. 164.

- était préoccupé par les constatations de la Cour des comptes qui établissaient que les montants des crédits budgétaires reportés et annulés avaient respectivement atteint 36 000 000 EUR (19,7 % du budget) et 9 700 000 EUR (5,3 % du budget),
  - demandait à l'Agence d'améliorer la qualité de ses procédures de passation de marchés afin de mettre un terme aux insuffisances identifiées par la Cour des comptes (s'agissant, par exemple, de l'application de méthodes d'évaluation en ce qui concerne les critères de prix et de la nécessité de justifications pour le choix des procédures),
- C. considérant que le budget de l'Agence pour 2009 était de 194 000 000 EUR, soit en augmentation de 6,28 % par rapport à l'exercice 2008,
- D. considérant que le budget de l'Agence est financé à la fois par le budget de l'Union, qui représente 18,52 % des recettes totales de 2009, et, pour l'essentiel, par des redevances versées par les entreprises pharmaceutiques et que, par conséquent, la contribution générale de l'Union a diminué de 9,2 % entre 2008 et 2009,

### *Considérations générales*

1. se déclare vivement préoccupé par les réponses de l'Agence à des questions d'importance, soulevées par la Cour des comptes et le service d'audit interne (IAS), telles que:
  - i) la gestion des procédures de passation de marchés;
  - ii) le manque de respect des modalités d'exécution relatives à l'identification et à la gestion des conflits d'intérêts auxquels sont exposés son personnel et ses experts;
  - iii) les critères utilisés pour le recrutement du personnel;
2. estime notamment que les aspects mentionnés ci-dessus pourraient donner lieu à:
  - i) des erreurs persistantes dans la gestion des procédures de passation de marchés, telles que celles constatées en 2009 et qui correspondaient à une part substantielle du budget total de l'Agence, qui pourraient compromettre la légalité et la régularité des opérations sous-jacentes aux comptes de l'Agence;
  - ii) des risques potentiels en ce qui concerne l'indépendance des experts ou du personnel associés à l'évaluation des médicaments;
  - iii) d'éventuelles insuffisances dans le recrutement du personnel ou des experts qui, non seulement, entraîneraient la disqualification de candidats compétents et/ou le recrutement de candidats moins qualifiés et, en outre, pourraient avoir des effets négatifs sur la qualité du travail d'évaluation scientifique de l'Agence;

### *Gestion budgétaire et financière*

#### *Procédures de passation des marchés*

3. est préoccupé par le fait que la Cour des comptes a constaté des erreurs dans les procédures de passation de marchés correspondant à une part substantielle du budget total de l'Agence pour l'exercice 2009; souligne que, en 2008, la Cour de comptes avait déjà identifié des

insuffisances dans ce domaine et, notamment, dans l'application des méthodes d'évaluation des critères de prix et dans la justification du choix des procédures;

4. reconnaît notamment que, dans un certain nombre de procédures d'adjudication de contrats-cadres importants dans le domaine des technologies de l'information d'une valeur estimée à 30 000 000 EUR, l'Agence a commis plusieurs erreurs en 2009 au moment de l'ouverture de la procédure, comme:
  - i) des erreurs arithmétiques dans l'évaluation des critères d'attribution;
  - ii) une mauvaise documentation de l'évaluation d'un membre du comité d'évaluation;
  - iii) un manque d'éléments probants établissant que la méthode d'évaluation des critères de sélection a été appliquée avec cohérence, cette méthode étant dès lors sujette à interprétation;
  - iv) un manque de contrôles permettant de limiter les risques d'erreur à l'ouverture d'une procédure négociée, ce qui ne garantissait pas que l'offre la plus avantageuse économiquement avait été choisie du fait des erreurs dans la mise en œuvre des critères d'attribution;
5. reconnaît également que, pour deux autres procédures négociées de passation de marché avec un seul fournisseur d'une valeur de 5 300 000 EUR et de 4 000 000 EUR, plusieurs erreurs ont été commises au moment de l'ouverture de la procédure, telles que:
  - i) l'absence de lancement officiel d'un appel d'offres;
  - ii) l'absence d'élaboration à l'avance de spécifications techniques détaillées;
  - iii) l'absence de spécifications techniques définissant clairement l'ensemble des produits à acheter avant le début des négociations;
  - iv) l'absence de nomination d'un comité d'évaluation;
  - v) l'absence d'élaboration d'un rapport d'évaluation;
6. constate par conséquent que l'Agence n'a pas respecté différentes exigences de la réglementation pertinente en matière de marchés publics;
7. n'est pas enclin à accepter que l'Agence n'était pas capable de mettre en place un système de contrôle de manière à prévenir ou à détecter en temps voulu les erreurs persistantes susmentionnées qui compromettent la légalité et la régularité des opérations sous-jacentes aux comptes de l'Agence; presse dès lors l'Agence d'améliorer la qualité de ses procédures de passation de marchés afin de mettre un terme aux insuffisances identifiées par la Cour des comptes;
8. demande à l'Agence d'élaborer un plan pluriannuel de marchés assurant des contrôles techniques et procéduraux plus rigoureux et de faire rapport à l'autorité de décharge sur cette question avant le 30 juin 2011;

9. invite l'Agence à faire en sorte que les résultats des procédures de marché soient vérifiés avant que les marchés soient passés; escompte que des spécifications techniques détaillées seront dans tous les cas élaborées, eu égard aux constatations de la Cour des comptes;

#### *Report de crédits*

10. est préoccupé par le fait que la Cour des comptes a identifié un report de 19 500 000 EUR (38 % des engagements de l'Agence) et qu'environ 14 800 000 EUR de ces crédits reportés correspondaient à des activités qui n'avaient pas encore été mises en œuvre (ou, dans certains cas, à des marchandises qui n'avaient pas été reçues) au terme de l'exercice; souligne que cette situation indique des retards dans la mise en œuvre des activités financées à la charge du titre II (Immeubles, matériel et dépenses diverses de fonctionnement) du budget de l'Agence et que cette dernière ne se conforme pas au principe budgétaire d'annualité; a examiné la réponse de l'Agence à ces observations et salue l'action entreprise pour réduire ses reports de crédits; encourage l'Agence à poursuivre dans cette voie afin d'appliquer pleinement le principe d'annualité;
11. relève que la Cour des comptes avait déjà attiré l'attention, pour les exercices précédents, sur des niveaux élevés de reports, et s'inquiète du fait que cette situation est contraire au principe d'annualité; relève notamment que les montants des crédits budgétaires reportés et annulés en 2008 avaient respectivement atteint 36 000 000 EUR (19,7 % du budget 2008) et 9 700 000 EUR (5,3 % du budget 2008);

#### *Recettes provenant de redevances*

12. invite l'Agence à mieux coordonner ses services financiers et scientifiques afin de remédier aux retards importants, inacceptables, avec lesquels sont émis les ordres de recouvrement; prend acte que, dans les faits, la Cour des comptes a relevé que deux des dix ordres de recouvrement vérifiés (portant sur 226 200 EUR et sur 110 200 EUR) ont été émis très tardivement (dans un délai de 21 et 5 mois, respectivement), ce qui est contraire aux règles internes de l'Agence;
13. souligne que le budget de l'Agence est financé par le budget de l'Union ainsi que par des redevances versées par l'industrie pharmaceutique pour l'obtention ou le maintien d'une autorisation de mise sur le marché de l'Union; fait toutefois observer que la contribution du budget de l'Union ne représente que 18,7 % du budget global et qu'elle a diminué au fil des ans (elle était par exemple de 22,7 % en 2005); souligne que le budget global disponible pour l'Agence était de 194 389 000 EUR;

#### *Contrats de change*

14. attend de l'Agence qu'elle gère prudemment sa politique pratiquée de longue date consistant à conclure des contrats de change à terme de manière à protéger une partie de son budget de fonctionnement contre les fluctuations défavorables du taux de change de la livre sterling; attend de l'Agence qu'elle gère prudemment ces transactions de manière à éviter les pertes de change, comme celles de 900 000 EUR en 2009; fait observer qu'il s'agit là d'une observation récurrente formulée par la Cour des comptes; demande à l'Agence de communiquer sans retard à la commission compétente du Parlement sa politique de gestion de la trésorerie révisée; entend contrôler sa nouvelle politique de gestion de la trésorerie;



15. prend acte de l'information donnée par l'Agence selon laquelle la politique de gestion de la trésorerie a été révisée et formellement approuvée par le comité consultatif d'audit de l'Agence; demande à l'Agence de fournir au Parlement un aperçu de la mise en œuvre de la politique de gestion de la trésorerie révisée avant le 30 juin 2011;

### *Performance*

16. estime que l'évaluation de l'adéquation et de l'efficacité des systèmes mis en place afin de soutenir la fourniture, au sein de l'Agence, de conseils scientifiques quant aux médicaments à usage humain est un outil important de mesure des résultats obtenus par l'Agence; reconnaît que l'IAS a effectué des audits et qu'il a constaté des insuffisances critiques à cet égard;

### *Gestion des conflits d'intérêts*

17. juge inacceptable que l'Agence n'applique pas les règles pertinentes de manière effective, ce qui fait qu'il n'y a aucune garantie que l'évaluation de médicaments à usage humain est réalisée par des experts indépendants; relève que douze recommandations "très importantes" et une recommandation "critique" des différents rapports d'audit antérieurs de l'IAS, la plupart concernant l'indépendance des experts, n'ont toujours pas eu de suite en 2009, alors que la plus ancienne remonte à 2005;
18. constate le recrutement de l'ancien directeur exécutif de l'Agence par un organisme de conseil qui fournit ses services, notamment, à des entreprises pharmaceutiques dans le contexte du développement de nouveaux médicaments et de la réduction du délai de mise sur le marché; souligne que ce départ jette un doute sur l'indépendance réelle de l'Agence; observe que l'article 16 du statut des fonctionnaires de l'Union européenne<sup>1</sup> octroie un large pouvoir discrétionnaire au conseil d'administration pour autoriser ou interdire ce type de recrutement; relève qu'après avoir autorisé le futur recrutement de l'ancien directeur exécutif de l'Agence, le conseil d'administration a finalement décidé de définir des restrictions en ce qui concerne ses activités professionnelles nouvelles et futures; demande néanmoins que l'Agence fournisse à l'autorité de décharge, avant le 30 juin 2011, un rapport énumérant tous les cas comparables qui se sont produits depuis la création de l'Agence, en précisant dans le détail la décision du conseil d'administration dans chaque cas;
19. n'est pas disposé à accepter que l'Agence ne respecte pas rigoureusement le code de conduite en fixant des principes et des orientations sur l'indépendance et la confidentialité, applicables au conseil d'administration et aux membres des comités ainsi qu'aux experts et au personnel de l'Agence; attend de l'Agence qu'elle évalue de manière approfondie, avant d'affecter des chefs de projets à des produits, si les intérêts déclarés par les membres du personnel sont susceptibles d'influer sur leur impartialité et leur indépendance; presse, en outre, l'Agence de documenter et d'évaluer ses contrôles et d'archiver les décisions d'affectation en question, lesquelles doivent être rendues publiques sur son site internet;
20. souligne que la réputation de l'Agence pourrait pâtir de voir ses évaluations remises en cause du fait d'éventuels conflits d'intérêts;
21. demande instamment à l'Agence de fournir à l'autorité de décharge les éléments qu'elle a mis en place depuis sa création pour garantir l'indépendance des experts;

---

<sup>1</sup> JO L 56 du 4.3.1968, p. 1.

22. s'interroge sur le fait que les insuffisances à l'égard de l'évaluation de l'indépendance des experts n'apparaissent pas dans les rapports de la Cour des comptes sur les comptes annuels de l'Agence depuis 2006;
23. demande à savoir si et comment les experts et le personnel s'occupant des médicaments du groupe du benfluorex ont fait l'objet d'un contrôle d'indépendance et comment les intérêts déclarés par ces personnes ont été vérifiés;

*Procédures sous-jacentes à la fourniture d'évaluations scientifiques de médicaments à usage humain*

24. n'est pas disposé à accepter de l'Agence que les informations fournies dans les dossiers des médicaments à usage humain soient incomplètes; presse l'Agence, à cet égard, de garantir que les informations-clés puissent être facilement retrouvées et que toutes les orientations pertinentes régissant le système de classement soient mises en place;
25. demande en outre à l'Agence d'alimenter la base de données recensant les experts européens et de la mettre à jour régulièrement, comme l'exige le règlement (CE) n° 726/2004, et d'en informer l'autorité de décharge; presse en outre l'Agence de faire en sorte que les bases de données SIAMED et Product Overview permettent d'extraire efficacement les informations;

*Rôle de l'Agence et des autorités nationales compétentes*

26. invite instamment l'Agence à informer l'autorité de décharge des termes de son accord avec les États membres sur les rôles des autorités nationales compétentes et le transfert de missions au profit de ces dernières lorsque l'Agence est confrontée à des sujets tels que l'indépendance des comités, les experts et la procédure d'évaluation, depuis que cet accord est entré en vigueur, et du degré de sa mise en œuvre, y compris un rapport détaillé sur son évolution au cours du temps; estime que l'Agence est responsable de l'application des procédures préexistantes sur l'identification et la gestion des conflits d'intérêts mettant en cause des experts jusqu'à ce que cet accord avec les États membres soit pleinement mis en œuvre;

*Conseils scientifiques*

27. salue les efforts réalisés par l'Agence pour apporter plus de conseils scientifiques aux premiers stades du développement de nouveaux médicaments et l'adoption de mesures visant à accélérer l'évaluation des médicaments essentiels à la santé de la population ainsi que le développement et la mise en œuvre de programmes télématiques;

*Gestion des ressources humaines*

28. invite l'Agence à garantir que des tâches sensibles ne sont pas confiées au personnel intérimaire; observe, en fait, que, dans certains cas, l'Agence fait appel à du personnel intérimaire (trente-deux en 2009), à condition que les candidats aient réussi les tests de sélection des agents contractuels, et que certains membres de ce personnel intérimaire exécutent des tâches sensibles ou ont accès à des informations sensibles; souligne les risques d'infractions aux règles de sécurité que comportent l'accès du personnel intérimaire à des informations sensibles et sa méconnaissance des procédures à suivre;

29. invite l'Agence à améliorer sa procédure de recrutement et à garantir que sa documentation est bien gérée; reconnaît, en fait, que l'IAS a constaté des lacunes à cet égard; souligne également qu'une documentation insuffisante des procédures de recrutement limite la capacité de l'Agence de répondre à d'éventuelles allégations de non-respect de l'égalité de traitement des candidats ou/et de décisions arbitraires en matière de recrutement; estime en outre que, dans la mesure où la concurrence est limitée, la procédure de recrutement peut ne pas aboutir au choix idéal et que les ressources humaines et financières risquent d'être utilisées d'une manière inefficace;

#### *Audit interne*

30. n'est pas disposé à accepter que la déclaration d'assurance du directeur exécutif, en date du 13 mai 2010, ne contienne aucune réserve et, par conséquent, ne respecte pas l'engagement pris dans le code de conduite adopté par l'Agence, au vu des déclarations d'assurance de l'IAS et de la Cour des comptes;

31. rappelle que le directeur exécutif a l'obligation d'inclure dans son rapport un résumé du contenu des rapports de l'IAS à l'autorité de décharge et, notamment:

- i) le nombre et le type d'audits internes de l'IAS,
- ii) toutes les recommandations faites (y compris celles qui pourraient éventuellement être rejetées par l'agence), et
- iii) toutes les mesures prises sur la base de ces recommandations;

se demande si ces obligations ont été remplies lors des exercices précédents et demande à l'Agence de transmettre à l'autorité de décharge, d'ici le 30 juin 2011, les rapports de l'IAS depuis 2007;

32. prend acte de l'initiative prise par l'Agence de communiquer à l'autorité de décharge le rapport d'audit interne annuel élaboré par l'IAS concernant l'Agence; considère que cela devrait constituer la pratique normale en matière de transparence et attend que l'ensemble des autres agences suivent cette pratique;

33. reconnaît que, sur les trente-deux recommandations formulées par l'IAS, une, relative aux procédures d'exécution concernant les experts, est "critique" et que douze, principalement relatives à la gestion des ressources humaines, à la gestion des conflits d'intérêts mettant en cause le personnel et à d'autres procédures sous-jacentes à la fourniture d'évaluations scientifiques de médicaments à usage humain au sein de l'Agence, sont "très importantes"; invite dès lors l'Agence à informer sans délai l'autorité de décharge sur le contenu précis de ces recommandations; demande instamment à l'Agence de mettre en œuvre rapidement les recommandations formulées par l'IAS et de fournir à l'autorité de décharge un aperçu complet des mesures prises et mises en œuvre pour suivre convenablement ces recommandations, et ce avant le 30 juin 2011; demande en outre à la Cour des comptes de contrôler l'efficacité de ces mesures et d'en informer l'autorité de décharge;

#### *Mesures à prendre par l'Agence pour le 30 juin 2011*

34. demande instamment au directeur exécutif de l'Agence, en coopération avec l'IAS, d'entreprendre une vérification approfondie de l'efficacité de l'utilisation des procédures

existantes concernant l'identification et la gestion des conflits d'intérêts mettant en cause son personnel et ses experts et d'en communiquer les résultats à l'autorité de décharge d'ici le 30 juin 2011;

35. attend du conseil d'administration qu'il adopte rapidement un plan d'action pour combler les lacunes des procédures de marché; demande en particulier au directeur exécutif de l'Agence d'élaborer ce plan d'action en coopération avec l'IAS et la direction générale de tutelle, plan qui prévoit des mesures et un calendrier de mise en œuvre précis; attend de l'Agence qu'elle communique ces mesures spécifiques à l'autorité de décharge avant le 30 juin 2011;
36. invite dès lors l'Agence à informer l'autorité de décharge des mesures prises et des améliorations obtenues eu égard à tous ces sujets de préoccupation d'ici le 30 juin 2011;

o

o o

37. renvoie, pour d'autres observations de nature horizontale accompagnant la décision de décharge, à sa résolution du 10 mai 2011<sup>1</sup> sur la performance, la gestion financière et le contrôle des agences.

---

<sup>1</sup> Textes adoptés de cette date, P7\_TA-PROV(2011)0163.

### **Annexe 3.3 :**

- Exemples de courriers adressés par des responsables de l'industrie au sujet de la commission de transparence**
- Dépêche APM de mai 2011 sur la Commission de transparence**





Monsieur Gérard Bapt  
Député de Haute-Garonne  
Assemblée nationale  
126 rue de l'Université  
75355 Paris 07 SP

Marly-le-Roi, le 25 mai 2011

Objet : Evaluation du médicament

Monsieur le Député,

Plusieurs de nos produits ont récemment fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence de la HAS. Ses conclusions - service médical rendu (SMR) modéré ou insuffisant - l'ont conduit à ne pas en recommander l'admission au remboursement, ou à rendre très complexes les discussions d'aval avec les instances placées sous l'autorité du ministre de la Santé.

Sans revenir sur les cas particuliers de chacun de ces produits, les récents avis de la Commission, qui au demeurant ne concernent pas exclusivement les produits du laboratoire GSK, me conduisent à attirer votre attention sur une évolution dans la pratique récente de l'évaluation du médicament par cette instance.

Sans préjuger des données cliniques relatives à chaque médicament évalué par la Commission de la Transparence, une analyse strictement quantitative fait ressortir une quinzaine de SMR insuffisants depuis le début de l'année 2011, alors qu'une douzaine de dossiers avaient fait l'objet d'une telle évaluation en 2009 et en 2010.

Cette évolution nous semble potentiellement s'éloigner des textes de référence en vigueur ; ainsi, l'article R.163-3 du Code de la sécurité sociale précise les critères conduisant à l'appréciation du SMR : efficacité et effets indésirables, place dans la stratégie thérapeutique, gravité de l'affection, caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et intérêt pour la santé publique. Ces critères ne prévoient pas de comparaison avec les produits déjà disponibles, et mentionnent que seule la place dans la stratégie thérapeutique peut être observée « au regard » des alternatives disponibles.

La Commission de la Transparence a cependant récemment conclu à des SMR insuffisants parce que les données cliniques disponibles pour évaluer l'efficacité et les effets indésirables reposaient sur une étude pivot *versus* placebo, et non sur une étude de comparaison directe vis-à-vis des médicaments déjà disponibles.

Elle a également considéré, à l'appui de son évaluation de SMR insuffisants, qu'une perte de chance pour les patients vis-à-vis des traitements existants ne saurait être écartée en l'absence de données comparatives.

Sans remettre en cause, en aucune façon, l'indépendance de la Haute Autorité de Santé, justement voulue par le législateur dès sa création, nous pensons néanmoins qu'un respect strict des textes est nécessaire, afin d'éviter tout glissement des critères de l'appréciation de l'Amélioration du SMR, explicitement comparatifs aux termes de l'article R.163-18 du Code de la sécurité sociale, vers ceux du Service Médical Rendu, qui ne sont pas fondés sur une telle comparaison.

Si cette pratique récente de l'évaluation des nouveaux médicaments par la Commission de la Transparence se confirmait, elle reviendrait à établir de nouvelles conditions d'admission des médicaments au remboursement, fondées sur la fourniture d'études comparatives avec les différentes thérapies disponibles. Or, conformément aux articles R.163-5 et R.163-18 du Code de la sécurité sociale, ces études comparatives n'ont pour fonction, dans le cadre de l'admission au remboursement, que de permettre d'en préciser les conditions économiques, l'absence d'amélioration comparative devant réglementairement se traduire par une économie dans le coût du traitement. En revanche, aucun texte ne prévoit que cette absence d'amélioration puisse se traduire par un refus d'inscription sur les listes de médicaments remboursables.

Trois raisons nous semblent justifier que ce glissement soit évité :

- Il pourrait potentiellement limiter les alternatives thérapeutiques disponibles pour les patients.
- Dès lors que la comparaison entre alternatives thérapeutiques est effectuée pour évaluer le SMR, l'évaluation de l'Amélioration du SMR devient sans objet. Par conséquent, l'assurance maladie se verrait privée des économies qui résulteraient réglementairement d'une absence d'amélioration du SMR.
- Il restreindrait également considérablement la visibilité des procédures en vigueur dans notre pays, très justement reconnue par les plus grands acteurs internationaux de la R&D. Il pourrait en conséquence limiter l'attractivité de la France pour les industries de santé, alors que des initiatives fortes ont été prises pour la dynamiser par les plus hautes autorités nationales.

Ce constat nous conduit à considérer que le contexte actuel et l'évolution des pratiques appellent une nécessaire précision des critères d'évaluation, alors que le *statu quo ante* ne semble pas pertinent. Il est aujourd'hui souhaitable de définir des critères d'évaluation du médicament précis et de les intégrer dans un processus réglementaire d'ensemble plus prévisible, transparent et si possible, consensuel.

Si les autorités considéraient ainsi que des études comparatives vis-à-vis des thérapies disponibles étaient nécessaires pour admettre un nouveau médicament au remboursement, il conviendrait d'en préciser les modalités de mise en œuvre et d'apprécier l'impact potentiel d'une telle évolution sur l'accès des patients aux nouveaux traitements. Afin de prendre en compte ce risque potentiel, et compte tenu notamment de la durée des travaux cliniques correspondants (3 à 5 ans), une conditionnalisation de cet accès à la mise en place et la fourniture de travaux cliniques complémentaires, en pratique courante, selon des méthodes robustes et validées par les autorités, pourrait ainsi faire l'objet de discussions constructives entre les parties prenantes concernées.





Pour sa part, GSK a toujours montré son ouverture et souhaite contribuer aux réflexions relatives à une telle évolution. De nouveaux mécanismes, comme l'accès au remboursement conditionnel lié à des engagements de travaux cliniques complémentaires, notamment en pratique courante, semblent pouvoir être explorés. De tels travaux, potentiellement très coûteux surtout s'ils devaient être répétés dans plusieurs pays, ne sauraient cependant exonérer les producteurs de médicaments d'une prise en charge économique du coût des nouveaux traitements, si ces données post-remboursement ne confirmaient pas les résultats expérimentaux préalables à l'autorisation de mise sur le marché.

Nous espérons que ces propos, explicités durant notre entretien de ce jour, auront retenu votre attention ; nous nous tenons à votre disposition pour tout complément d'information

Nous vous prions de bien vouloir agréer, Monsieur le Député, l'expression de notre très haute considération.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'H. Gisserot', is written over a horizontal line.

Hervé Gisserot  
Président  
GSK France





Le Président

PRESIDENCE  
 Courrier reçu le,  
 21 FEV. 2011

REÇU LE  
 21 FEV. 2011  
 DIRECTION

Enrgt n° M108

→ FR  
 OK: avec  
 un  
 + ?

Paris, le 18 février 2011

Monsieur Jean-Luc HAROUSSEAU  
 Président du Collège de la Haute Autorité de  
 Santé  
 2 avenue du Stade de France  
 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX


Monsieur le Président,

Comme nous en sommes convenus lors de notre court échange aux Assises du Médicament, je sollicite un entretien avec vous concernant différents sujets en cours : évaluation médico-économique, référentiels de bonnes pratiques, visite médicale, etc...

J'évoquerai évidemment deux sujets concernant l'évaluation post-AMM : les avis de ces dernières semaines entre le départ du Président DEGOS et votre arrivée effective et les récentes déclarations du Président BOUVENOT à la presse concernant son appréciation sur différents produits.

Ces prises de position ont suscité une importante émotion en France et à l'étranger.

Je me réjouis de vous rencontrer dans les prochains jours et vous prie d'agréer, Monsieur le Président, à l'assurance de mes sentiments les meilleurs.



Christian LAJOUX

Copies : Prof. Gilles Bouvenot – François Romaneix

La recherche avance, la vie progresse



0157633862

FR  
 voir le  
 parten

**sanofi aventis**

L'essentiel c'est la santé.

**Sanofi-aventis France**

HAUTE AUTORITE DE SANTE  
 Monsieur le Professeur J-L Harrousseau  
 Président du Collège de la Haute Autorité de Santé  
 2, avenue du Stade France

93528 SAINT-DENIS LA PLAINE Cedex

Paris, le 14 février 2011

PRESIDENCE  
 Courrier reçu le,

REÇU LE

15 FEV. 2011

29 FEV. 2011

Enrgt n° M/095

DIRECTION

**Objet : Réévaluation de notre spécialité Multaq**

Monsieur le président,

Nous souhaitons vous faire part de nos plus vives préoccupations relatives aux déclarations récentes à la presse faites par le Président de la Commission de la Transparence, relatives au rôle de la Commission de la Transparence et plus particulièrement à la réévaluation du service médical rendu de notre spécialité Multaq, citée parmi d'autres spécialités.

Notre démarche se veut totalement respectueuse des missions de la Commission de la Transparence, et n'entend pas s'immiscer dans son processus d'évaluation, mais nous sommes attentifs au respect des procédures, et à la confidentialité des informations qui nous semblent avoir été bafouée.

Le Pr Gilles Bouvenot a annoncé la réévaluation de Multaq par la Commission de la Transparence lors d'une interview accordée au quotidien *Libération* publiée le 24 Janvier 2011, alors que nous n'avons reçu le courrier de l'HAS que le 26 Janvier. Pour mémoire, lors de l'évaluation initiale de Multaq en Mars 2010, les éléments confidentiels du projet d'avis avaient fait l'objet d'un article dans le journal *La Tribune* créant un climat de suspicion pendant la période contradictoire.


Le 11 Février dernier, dans une dépêche de l'APM intitulée « La Commission de Transparence va être plus réactive aux alertes de pharmacovigilance » ayant trait au « contexte de l'affaire Médiateur », le Pr Gilles Bouvenot annonce « un avis pour Multaq avant l'été » et déclare « Nous avons accordé une note d'ASMR de niveau V [pas d'amélioration, ndr], ce qui signifie que cela pouvait constituer une alternative. La question que nous allons nous poser maintenant est de savoir si nous devons le garder au remboursement dès lors qu'il présente un risque d'atteinte hépatique grave voire plus grave que ses comparateurs. Si le besoin thérapeutique est couvert et si le nouveau médicament est moins bien toléré, pourquoi devrions-nous le garder au remboursement alors que nous avons la cordarone ? ». Si nous partageons le souci d'une plus grande réactivité dans l'objectif de renforcer la sécurité des patients, ces déclarations constituent un manquement grave de la part du Pr Gilles Bouvenot à son devoir de réserve, tel que posé à l'article 3.1 du Règlement Intérieur de la Commission qu'il préside. Elles sont d'autant plus préjudiciables à notre société qu'elles semblent préjuger du résultat (déremboursement de Multaq qui a obtenu en Juin 2010 un SMR important) avant même que nous ayons déposé le dossier de réévaluation demandé auprès des services de l'HAS.

Ces déclarations, dans le contexte médiatique autour de « l'affaire Médiateur » sont de nature à troubler la sérénité dans laquelle la Commission de la Transparence doit pouvoir évaluer ou réévaluer le service médical rendu des médicaments.

Si nous ne mettons pas en doute la légitimité de la décision de réévaluation au vu des modifications récentes du RCP de Multaq, nous souhaitons que celle-ci puisse s'appuyer sur les données du processus initié par le CHMP, comme rappelé dans notre courrier adressé au Pr Gilles Bouvenot le 1<sup>er</sup> Février 2011.

Nous souhaitons pouvoir vous entretenir de ces dysfonctionnements afin que nous puissions avoir toutes les assurances de votre part d'une réévaluation qui puisse se dérouler dans des conditions objectives, ce qui n'est en rien garanti, au vu des propos rapportés par la presse.

En vous remerciant de l'attention que vous porterez à ce courrier, nous vous prions de croire, Monsieur le président, en nos salutations distinguées.



**Dr Philippe Tcheng**  
Vice-président Affaires Publiques et Gouvernementales France  
Sanofi-aventis

Copie : *Monsieur François Romaneix*  
*Pr Gilles Bouvenot*

Dépêche

Page 1 sur 3



Aide ?

Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille

Retour à la liste

APM - Agence de Presse Médicale



Recherches

Sommaire

Version imprimable

**SUJET :** COMMISSION DE LA TRANSPARENCE PHARMACOVIGILANCE BOUVENOT  
AFSSAPS

**TITRE :** La Commission de la transparence va être plus réactive aux alertes de pharmacovigilance

(Par Edouard HUBERT)

PARIS, 11 février 2011 (APM) - La Commission de la transparence (CT) sera plus réactive aux alertes de pharmacovigilance pour décider de réévaluer certains médicaments, a indiqué vendredi à l'APM son président, le Pr Gilles Bouvenot.

Jusqu'à présent, la CT prenait éventuellement la décision d'engager la réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) d'un médicament après que l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) avait notifié la modification de son résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Désormais, la CT a l'intention de conduire une telle réévaluation sans attendre une éventuelle notification.

"Nous souhaitons être davantage proactifs dans les réévaluations dès lors qu'il y aura un signalement de pharmacovigilance. Nous avons une obligation de réévaluations quinquennales. Parfois, cela tombe à pic. Mais nous avons aussi la possibilité de nous auto-saisir et c'est ce que nous allons faire", explique Gilles Bouvenot, sans cacher que cette décision est en lien avec les manquements ou longueurs mis en lumière par l'affaire Mediator\* (benfluorex, Servier).

"Nous allons nous pencher sur la littérature internationale avec beaucoup de réactivité", prévient le Pr Bouvenot qui assure que la CT "ne proposera pas des remboursements sur la base de cas peu nombreux ou mal documentés".

Gilles Bouvenot rappelle que, contrairement à l'Agence européenne du médicament (EMA) et à l'Afssaps, la CT n'a pas à se prononcer sur le rapport bénéfices/risques d'un médicament mais à donner un avis relatif à son remboursement et à sa situation par rapport à ses concurrents.

"Il est possible que nous nous prononcions négativement sur des médicaments dont le rapport bénéfices/risques est favorable mais dont nous pensons, en raison de leurs effets secondaires, qu'ils sont moins bons que leurs comparateurs", a-t-il commenté.

Gilles Bouvenot assure qu'"il ne s'agit pas d'un geste de défiance" à l'égard de l'Afssaps et promet que des mesures seront prochainement annoncées pour mieux formaliser les relations avec l'agence et les caisses d'assurance maladie afin de disposer "d'un circuit d'informations performant et rapide".

UN AVIS SUR MULTAQ\* AVANT L'ETE

Le cas de l'anti-arythmique Multaq\* (dronédarone, Sanofi-Aventis) illustre cette nouvelle politique de la CT "encouragée par le nouveau collègue" de la Haute autorité de santé (HAS), précise Gilles Bouvenot.

A la suite du signalement en janvier de deux cas d'insuffisance hépatique grave aux Etats-Unis (cf dépêche APM EHOAE004), la commission a décidé de réévaluer le médicament sur lequel elle avait rendu un premier avis en juin 2010 (cf dépêche APM CMNFF004).

"Nous avons accordé une note d'ASMR de niveau V [pas d'amélioration, ndlr], ce qui signifie que cela pouvait constituer une alternative. La question que nous allons nous poser maintenant est de savoir si nous devons le garder au remboursement dès lors qu'il présente un risque d'atteinte hépatique grave voire plus grave que ses comparateurs. Si le besoin thérapeutique est couvert et si le nouveau médicament est moins bien toléré, pourquoi devrions-nous le garder au remboursement alors que nous avons la cordarone?", s'interroge le président de la CT.

L'avis devrait être rendu avant l'été.

Une fois averti de la volonté de la CT de réévaluer un de ses médicaments, le laboratoire concerné dispose de trois mois pour constituer un dossier, rappelle-t-on. Il a la possibilité de faire appel de l'avis rendu.

Gilles Bouvenot signale également que la CT a achevé la réévaluation de l'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) Nexen\* (nimésulide, Therabel Lucien Pharma), mis en cause en raison d'effets secondaires hépatiques graves. Elle a estimé, dans un avis rendu le 5 janvier, que son SMR était insuffisant pour justifier son maintien au remboursement.

La CT a décidé de réévaluer un autre AINS après avoir été alertée sur des problèmes de pharmacovigilance, Arcoxia\* (étoricoxib, MSD-Chibret). Elle avait estimé en avril 2009 que les dosages à 30 et 60 mg présentaient un SMR modéré dans l'arthrose mais que celui du 120 mg était insuffisant dans la goutte.

"Nous rappelons Arcoxia\* car nous avons l'impression que des prescriptions à des doses plus fortes ont été réalisées", commente Gilles Bouvenot.

L'autre médicament de la sous-classe des coxibs, Celebrex\* (célécoxib, Pfizer), sera aussi réévalué à cette occasion. Les avis sur ces deux médicaments devraient également être connus avant l'été.

Par ailleurs, la CT va réévaluer les quatre médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer, Aricept\* (donépézil, Eisai/Pfizer), Exelon\* (rivastigmine, Novartis), Reminyl\* (galantamine, Janssen-Cilag, groupe Johnson & Johnson) et Ebixa\* (mémantine, Lundbeck).

"Nous allons les réexaminer au regard de leur effet thérapeutique limité et du fait de leur rôle moins important qu'il y a cinq ans, avant la mise en place du Plan Alzheimer. Ces médicaments ne jouent plus aujourd'hui un rôle structurant", commente Gilles Bouvenot.

Les vaccins anti-HPV (papillomavirus humain) Gardasil\* (Sanofi Pasteur-MSD) et Cervarix\* (GlaxoSmithKline) vont être réévalués pour tenir compte du nouvel avis du Haut conseil de la santé publique (HCSP) qui abandonne la recommandation en faveur du premier (cf dépêche APM VBOAQ001).

Enfin, la CT est en cours de réévaluation des anti-ostéoporotiques. Les bisphosphonates



Dépêche

Page 3 sur 3

ont déjà été revus, ce qui a conduit à attribuer un SMR insuffisant à Didronel\* (étidronate, Warner Chilcott), le plus ancien médicament de la classe, et à Bonviva\* (ibandronate, Roche) en raison d'une efficacité moindre que ses concurrents sur la prévention du risque de fracture du fémur, ce qui constitue une perte de chance pour les patients.

eh/ab/APM polsan  
redaction@apmnews.com

EHOBB002 11/02/2011 17:20 VIP ACTU

[Retour à la liste](#)[Haut de page](#)[Recherches](#)[Sommaire](#)[Aide apHm](#) ; [Intranet](#) ; [Informations légales](#)**REUTERS**



---

**Annexe 3.4 : Récapitulation des préconisations du rapport IGAS de septembre 2007 relatif à l'information des médecins généralistes sur le médicament**



## Récapitulation des préconisations

N°	Intitulé de la recommandation	Autorité responsable
1	<i>Aller au bout de la logique de la loi de 2004 et faire de la HAS l'émetteur unique d'information sur le bon usage du médicament</i>	DSS et DGS
2	<i>Confier à la HAS la définition et la mise en oeuvre d'une stratégie de promotion publique des bonnes pratiques de prescription.</i>	
3	<i>Centraliser la production de recommandations de bonne pratique à la HAS.</i>	DSS DGS HAS
4	<i>Mettre en place à l'HAS un observatoire de la prescription et des'outils pour repérer les problèmes rencontrés par les médecins.</i>	HAS
5	<i>Permettre à la HAS, pour des campagnes d'information ponctuelles, de diffuser l'information en face à face</i>	HAS
6	<i>Garantir l'existence d'information adaptée sur l'ensemble de la pharmacopée.</i>	HAS
7	<i>Confier à la HAS la responsabilité de « veiller à la qualité de l'information diffusée en matière de soins et notamment de médicaments »</i>	DSS DGS HAS
8	<i>Constituer une équipe au sein de la HAS chargée de la veille sur les stratégies d'information/influence dans le domaine du médicament</i>	HAS
9	<i>Constituer un réseau de médecins sentinelles chargés de l'observation de la visite médicale</i>	HAS
10	<i>Transférer la commission de contrôle de la publicité de l'AFSSAPS à la HAS</i>	DGS AFSSAPS HAS
11	<i>Créer une fonction de veille sur la qualité des informations diffusées dans la presse</i>	HAS
12	<i>Élaborer une recommandation sur le bon usage de la visite médicale, destinée aux médecins</i>	HAS
13	<i>Inscrire explicitement l'information sur le médicament dans les missions de la CNAMTS</i>	DSS
14	<i>Poursuivre dans la voie engagée en 2007 d'un réseau médicalisé de DAM et, après avoir conforté les garanties de qualité (avec la HAS), développer des spécialisations au sein du réseau, structurer une organisation régionale, accentuer l'utilisation des techniques dont l'efficacité est démontrée (ciblage, intensité de la visite, adaptation du message...).</i>	CNAMTS
15	<i>Accroître la productivité du réseau des DAM et développer les analyses d'impact et d'efficacité pour son pilotage</i>	CNAMTS



16	<i>Organiser le désarmement en matière d'actions promotionnelles en combinant l'action par la taxe sur la promotion et par les objectifs quantitatifs</i>	Minefi DSS CEPS	
17	<i>Créer une obligation de déclaration d'intérêt pour tout médecin ayant des liens financiers avec l'industrie pharmaceutique. Constituer une base de données sur ces mentions d'intérêt</i>	DGS Ordre des médecins	
18	<i>Rendre la certification des LAP obligatoire</i>	DSS HAS	
19	<i>Etudier la possibilité de faire intégrer aux LAP certifiés une fonctionnalité de type PRODIGY d'aide à la stratégie thérapeutique</i>	HAS	





