

**RAPPORT DE LA MISSION SUR LA REFONTE  
DU SYSTEME FRANCAIS DE CONTRÔLE DE  
L'EFFICACITE ET DE LA SECURITE DES  
MEDICAMENTS**

**A**

**Monsieur le Président de la République  
et  
Monsieur le Ministre de la Santé**

**Pr Bernard Debré, Chef du Service d'Urologie de  
l'hôpital Cochin, Ancien Ministre, Député de Paris**

**et**

**Pr Philippe Even, Président de l'Institut Necker**

*"Une refondation en profondeur du système de contrôle du médicament doit être mise en œuvre au milieu de l'année, de façon à resserrer les mailles du filet de notre système de pharmacovigilance et de renforcer l'indépendance, la transparence et l'impartialité des décisions, comme aussi d'améliorer la formation continue des médecins, en sachant qu'il faudra pour cela des moyens supplémentaires".*

Nicolas Sarkozy,  
vœux aux personnels de Santé  
20 janvier 2011

## **PERSONNALITÉS AUDITIONNÉES**

**Pr B. Mesuré**, ancien Président du SNIP

**Mme M-N. Nayel**, visite médicale

**Pr D. Safran**, anesthésiologie, Univ. Paris 5

**Drs B. Toussaint et P. Chirac**, Revue Prescrire

**Mr N. Renaudin**, Directeur du CEPS

**Mr E. Abadie** (AFSSAPS), Président du CHMP de l'EMA

**Mr J-M. Alexandre**, ancien Président du CHMP de l'EMA et ancien Directeur de l'Evaluation de l'AFSSAPS

**Pr J-CI. Roujeau**, dermatologie, Univ. Paris 12

**Pr G. Bouvenot**, Président de la Commission de la Transparence, HAS

**Mr C. Lajoux**, Président du LEEM et de Sanofi-France

**Pr P.h. Lechat**, Directeur de la Direction de l'Evaluation de l'AFSSAPS, membre du CHMP de l'EMA

**Pr L. Benaïche**, Secrétaire Général du Service International de la prévention de la corruption

**Dr M. Chassang**, Président du SMF

**Prs Ph. Rouger et J-J. Lefrère**, INTS

**A. de Weck** (par courrier), Pr émérite, Université de Berne, expert des agences de contrôle du médicament en Suisse, Allemagne et aux Etats-Unis et auprès de l'OMS

## **PLAN**

### **INTRODUCTION**

### **BUTS DU RAPPORT**

### **AUDIT :**

- **Médicaments**
- **Industrie Pharmaceutique**
- **HAS et Commission de Transparence**
- **EMA de Londres**
- **FDA**
- **AFSSAPS**
- **CEPS**
- **Experts**
- **Formation et information thérapeutiques des médecins**

### **PROPOSITIONS SELON 8 PRINCIPES**

- **Ethique privilégiant les malades d'aujourd'hui et de demain**
- **Fonctionnalisme adaptant les structures aux missions et indépendance de l'évaluation et de la pharmacovigilance**
- **Médicalisation des Directions**
- **Compétence des experts (internes de haut niveau et détachés statutairement des Universités) et des prescripteurs mieux formés et informés**
- **Indépendance des experts et des agences**
- **Exigence à l'égard des Essais cliniques de l'industrie**
- **Responsabilisation des experts décideurs**
- **Réactivité de la pharmacovigilance**

### **CONCLUSIONS EN FORME D'AVERTISSEMENT**

**Note :** Le rapport pourra être consulté sur le site de l'Institut Necker dès le 17 mars, à partir de 16 h.

# **INTRODUCTION**

## INTRODUCTION

Le système de santé français est partout reconnu comme l'un des meilleurs du monde occidental, en termes de qualité et sécurité et surtout d'accès aux soins, et même en termes de coût réel par tête.

Son système de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments était aussi volontiers présenté, au moins par la HAS et l'AFSSAPS et par leurs membres, comme "le meilleur du monde" et "l'un des plus sûrs et des plus exigeants" et comme **"un modèle pour les autres pays"**. Il n'a pourtant pas été apprécié au même degré par la **Cour des Comptes**, qui parlait dès 2003 "de modalités d'AMM se déroulant selon des procédures très abouties, mais qui ne produisent pas les effets escomptés". On ne pouvait le dire avec plus d'élégance, en conclusion d'un rapport qui soulignait que sur 23 objectifs, 3 étaient réalisés, 2 l'étaient en partie, 2 en cours et 16 non réalisés. Même point de vue de **"l'Audition publique de l'Assemblée Nationale sur l'expertise scientifique"** (2005) et du **"Rapport d'information" du Sénat** (2006), qui soulignaient la multiplicité, l'absence de cohérence et le chevauchement des objectifs de nos agences et leurs rivalités, la multiplication à l'infini de leurs structures internes, leurs lenteurs, le cloisonnement entre elles et, en leur sein même, de leurs différentes commissions, ainsi que l'indécision et le poids souvent déterminant des conflits d'intérêts.

**Sans remettre en cause, bien au contraire, l'honnêteté, les efforts, le travail de leurs directions et de leurs personnels** à tous les niveaux, que nous tenons à saluer et qui sont les premières victimes des structures et des procédures qu'ils n'ont pas voulues eux-mêmes, de l'irréalisme des décideurs, du poids de principe de précaution mal compris et de l'influence de l'industrie du médicament, **nous reprendrons ces critiques et les élargirons**, en particulier pour l'AFSSAPS, en décrivant un monde clos, fermé sur lui-même, sans contact avec les instances professionnelles et universitaires médicales et pharmaceutiques et avec les praticiens, les pharmaciens d'officine et les patients, en insistant aussi sur la trop fréquente dépendance et sur le manque de qualification scientifique et clinique de beaucoup de ses trop nombreux (3.500, selon L. Banaïche) **"experts"** internes et externes, ainsi que sur leur mode de sélection, ce qui pose la question-clé de la définition de ce que doit ou devrait être un expert, avec l'idée **qu'il vaut mieux peu d'experts indépendants, compétents, décisionnels et responsables, qu'une armée des ombres d'experts qui n'en sont pas** et ne prennent de décisions que collectives, anonymes, peu motivées, mal diffusées et parfois sous influence. On n'est pas expert sous prétexte qu'on reçoit un dossier à expertiser, mais on reçoit un dossier parce qu'on est un expert reconnu, pharmacologue ou clinicien.

La mission d'évaluer et surveiller les médicaments pris par 65 millions de Français est d'une telle importance, qu'elle doit être reconnue au même titre que les soins, la recherche et l'enseignement, comme l'une des quatre missions essentielles des universitaires et qu'elle justifie dès lors un véritable statut et une

reconnaissance particulière des experts, qui seraient détachés à plein temps ou à mi-temps pour garder le contact avec les malades, pour des périodes de 3 ans renouvelables, avec garantie de retour et protection des carrières.

Il aura fallu le véritable **séisme de l'affaire du Mediator**, venant après ceux du Distilbène en 1977, du sang contaminé en 1985 (dont les procès au pénal ne sont pas terminés 25 ans après), de l'hormone de croissance d'extraction un peu plus tard, et en 2004, celui du Vioxx (véritablement étouffé par les pouvoirs publics derrière une pseudo enquête téléphonique sans valeur, alors que 20 à 40.000 morts ont été reconnus aux Etats-Unis et déjà indemnisés à hauteur de 4 milliards de dollars au pénal par le laboratoire Merck, mais à peu près rien en France), pour que soit enfin posé le problème de fond concernant le contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments. Si grave et si douloureuse qu'elle soit, avec très probablement des centaines de morts et des milliers de malades, l'affaire du Mediator est beaucoup plus qu'un accident isolé, ne concernant qu'un laboratoire sans éthique, qui n'est en rien le reflet de l'industrie pharmaceutique dans son ensemble.

Loin d'être une preuve d'efficacité, la diffusion récente, sans explication, sans avertissement préalable des médecins et des pharmaciens, **d'une liste de 77 médicaments "sous surveillance renforcée"** de la part de l'AFSSAPS, est un terrible aveu involontaire et pathétique d'incompétence, révélateur, plus encore que l'affaire du Mediator, de son inaptitude générale à gérer la sécurité sanitaire. Inquiétant tout le monde et ne rassurant personne, cette liste aberrante témoigne de **l'incapacité de l'agence à communiquer** avec les personnels de santé et les patients, **et surtout à hiérarchiser son travail et prioriser ses actions, en termes d'urgence et de gravité des risques**. Elle mêle en effet des molécules dangereuses, qui auraient du être depuis longtemps retirées du marché, d'autres majeures et sans danger démontré, ni même potentiel autre que le doute systématique sur tout médicament, en particulier sur les plus récents, d'autres encore parfaitement inutiles ou plus inutiles que dangereuses et qui n'auraient jamais du être autorisées, faute d'efficacité, tandis que d'autres encore, potentiellement ou réellement dangereuses, ne figurent pas sur la liste, qui apparaît comme un inventaire absurde, où ont été ajoutées au dernier moment toutes les molécules Servier, et qui a répandu une inquiétude injustifiée dans toute la population, qui s'interroge désormais avec quelque anxiété sur la sécurité de tous les médicaments et sur la capacité des "Agences" de l'Etat à assurer la sécurité sanitaire, ce qui a conduit beaucoup de patients, diabétiques et hypothyroïdiens par exemple, à prendre de vrais risques en interrompant leur traitement, comme beaucoup de généralistes et de pharmaciens l'ont constaté. L'interdiction qui a suivi du buflomedil était certes et enfin bienvenue (mais pourquoi pas les autres vasodilatateurs ?), mais celle du Di-antalvic, qui n'est dangereux qu'en cas de surdosage, relève du fantasme et laisse les malades qui souffrent sans autre recours que les associations du tramadol, qui n'est pas moins toxique que le propoxyphène et qui, en toute logique, devrait aussi être interdit. Cette liste aura été une photographie implacable, non pas seulement des incapacités, mais du **danger d'une agence sans pilotes expérimentés** encore aujourd'hui à cent lieues de mesurer son échec.

## **BUTS DE CE RAPPORT**

## BUTS DE CE RAPPORT

Le premier but de ce rapport sera de **dresser un état des lieux, un audit** analysant les causes des défaillances et dérives **de ses quatre principaux acteurs**, l'industrie pharmaceutique, les organismes publics de contrôle, HAS, AFSSAPS et CEPS, les médecins, qu'ils soient prescripteurs, experts ou leaders d'opinion, et enfin, le système de formation initiale et de formation et information continues des médecins et pharmaciens. Tous ont failli à leurs responsabilités et avec eux, les politiques, leurs conseillers et les grandes directions du ministère, et en particulier la DGS, responsables in fine de l'ensemble des carences et des dérives du système.

Le second objectif de ce rapport sera de **suggérer des mesures** permettant de corriger ces carences et ces dérives, en proposant des changements de structure, de fonctionnement et d'état d'esprit, fondés sur 8 principes, éthique, compétence, indépendance, médicalisation, exigence, réactivité, responsabilité et économie : **Ethique**, en privilégiant l'intérêt des malades plutôt que celui de l'industrie; **Fonctionnalisme**, en adaptant la structure des agences à leurs missions redéfinies; **Médicalisation**, donnant aux médecins et aux pharmaciens, plutôt qu'à la haute administration, le rôle principal et la responsabilité dans la direction et l'action des Agences du médicament, qui sont des agences de médecine et non de Santé Publique; **Compétence** scientifique et clinique des experts, qui doivent être choisis parmi les meilleurs, mais aussi compétence des prescripteurs, ce qui implique de revoir complètement la formation des médecins, de façon à privilégier une **médecine sobre**, juste, sûre, efficace, humaine et charitable, fondée sur la compétence, l'information actualisée, la logique du raisonnement, l'expérience clinique et les données démontrées et qui soit également accessible à tous ceux qui vivent sur le territoire, plutôt qu'une médecine à plusieurs vitesses, multipliant les dépenses et les investissements inutiles en termes d'hospitalisations, de technologies de traitement et de diagnostic, dites de pointe, employées à tort et à travers, dès lors qu'elles ne sont pas fondées sur les principes de spécificité, de sensibilité et surtout d'utilité et employant trop souvent les médicaments les plus récents plutôt que les meilleurs et les plus adaptés; **Indépendance** des agences d'évaluation et de contrôle, de leurs experts, des leaders d'opinion et des prescripteurs, ce qui pose le problème du règlement sans concession des conflits d'intérêts, à l'image du "Physician payment sunshine act" du sénateur républicain Charles "Chuck" Grassley, voté aux états-Unis en mars 2010 et qui doit s'appliquer sur tout le territoire fédéral à partir de 2013 et s'applique déjà dans plusieurs états et l'est aussi par plusieurs firmes, telle GSK; **Exigence** à l'égard des essais cliniques de l'industrie pharmaceutique, qui devra, chaque fois que possible, comparer ses molécules nouvelles aux traitements antérieurs et apporter le maximum de preuves de leur valeur ajoutée et de leur innocuité, trop souvent négligée; **Réactivité** de la pharmacovigilance; et enfin, **Responsabilité** individuelle et nominale des experts, dont les propositions de décisions transmises par les Agences au Ministre doivent être signées, motivées et diffusées, en mettant fin à l'irresponsabilité collective de commissions quasi-anonymes, dont les décisions actuelles, mal motivées et peu

accessibles, sont prises par un collège où votent à part égale ceux qui connaissent le dossier du médicament (les rapporteurs) et la maladie (les spécialistes de la discipline) et ceux, les plus nombreux, qui ne les connaissent pas. La vérité scientifique ne peut résulter d'un vote, nous le redirons souvent.

Mais ce rapport tente d'aller au-delà et souhaite proposer un état d'esprit nouveau et des règles nouvelles, visant à établir entre le système d'évaluation et de contrôle des médicaments, les médecins, les payeurs, l'industrie pharmaceutique et les patients qui doivent être au centre de toutes les attentions, des relations constructives, continues, équilibrées, confiantes et transparentes, plaçant certes **au premier plan l'intérêt des malades d'aujourd'hui**, mais sans oublier de promouvoir le progrès thérapeutique **au service des malades de demain**, ce qui ne pourra se faire que grâce à une franche et étroite coopération entre la recherche clinique et biologique universitaire publique et la recherche translationnelle de l'industrie, dans l'esprit du CSIS et des premiers accords entre l'INSERM et le LEEM, **un développement que peut seule assurer l'industrie du médicament**, comme elle le fait depuis toujours, ce qui lui a permis de mettre sur le marché les deux ou trois centaines de molécules qui ont changé la vie des hommes. En contrepartie, il faudra éliminer désormais les très nombreuses molécules inutiles et parfois dangereuses, commercialisées grâce à un marketing longtemps trompeur et excessif qui a terni l'image de l'industrie et celle du système qui était censé la contrôler.

Pour établir une telle coopération, un juste milieu devra être trouvé entre, d'une part, **le meilleur contrôle possible de dépenses** publiques de médicaments en perpétuel accroissement (même si le mouvement s'est ralenti depuis quelques années, passant de 8% par an à seulement 2%, mais qui a doublé de 1990 à 2005 et s'est encore accru de 10% depuis) et d'autre part, **la rentabilité des entreprises**, qui leur permet seule d'engager les investissements nécessaires à l'émergence de molécules réellement nouvelles et à leurs essais cliniques. C'est en somme de **privilégier la qualité** qu'il s'agit, en payant à leur prix les véritables progrès, mais en refusant en contrepartie le remboursement des molécules sans intérêt.

Enfin, parce que la santé est la première préoccupation des Français, parce que les dépenses de santé représentent à elles seules plus que le budget de l'Etat, parce qu'elles croissent plus vite que toutes les autres et que le PIB, générant une dette qui ne cesse de s'accumuler, une telle politique ne nous paraît pouvoir être menée dans l'avenir qu'au sein d'un grand ministère autonome et quasi régalien de la Santé, de la Vieillesse et de la Dépendance, exerçant clairement sa tutelle sur les Caisses d'Assurance Maladie et sans lien avec le Travail et l'Emploi, qui devraient se suffire à eux-mêmes.

**AUDIT**

## AUDIT

Nous verrons successivement :

- le panorama actuel des médicaments
- l'industrie pharmaceutique en général, et en France en particulier
- les systèmes d'évaluation et de contrôle du médicament en France, aux Etats-Unis, en Angleterre et au niveau européen, HAS, EMA, FDA, AFSSAPS et CEPS
- La formation et l'information thérapeutique des médecins

### LE PANORAMA DES MÉDICAMENTS

#### *UN NOMBRE DE MÉDICAMENTS TRÈS EXCESSIF*

Triste bilan que celui de notre système d'AMM, de contrôle des prix et de remboursement, qui a permis en 40 ans **l'accumulation de près de 2.000 molécules, sous 4.500 marques et présentations** galéniques différentes, souvent sans autre logique que celle du profit et sans compter les génériques.

Parmi elles, 1.120 molécules originales, contre 500 reconnues nécessaires par l'OMS (et 1.630 en comptant les différentes versions des mêmes molécules commercialisées par différentes firmes, soit en moyenne 1,5 version par molécule et de 1 à 10), à quoi s'ajoutent encore 170 associations de 2 à 3 molécules déjà commercialisées individuellement, soit un total de 1.800 molécules et, avec leurs différentes présentations (orale, injectable, cutanée, inhalée, etc.), 4.200 produits en officine, auxquels s'ajoutent 2.300 génériques de 400 molécules originales, soit 6 copies de marques différentes en moyenne, par molécule génériquée (de 2 à 50), vendues sous 7.000 présentations galéniques différentes, par 1 à 30 génériqueurs, dont une quinzaine des plus importants appartiennent désormais aux grandes firmes pharmaceutiques, qui les ont créés ou rachetés. S'y ajoutent encore 52 versions de 29 vaccins et 160 produits divers d'homéopathie, phytothérapie et oligothérapie, sans compter le sang et ses dérivés, soit au total, génériques inclus, 12.000 médicaments en officine, tous à contrôler.

#### *UNE MAJORITÉ DE MÉDICAMENTS INUTILES*

En termes d'efficacité et selon notre propre analyse des 4.500 médicaments sur le marché, hors génériques, et qui est voisine de celle de la Commission de transparence, et peut-être à tort, moins sévère que celle de la revue "Prescrire", il y a sur les 1.120 molécules originales (dites principes actifs), 100 (9%) molécules majeures (classe I de la Com. Transp.), 210 (19%) molécules importantes (classe II), 250 (22%) molécules d'effet généralement modeste (classe III), 170 (15%)

d'effet mineur (classe IV) et 390 (35%) d'effet nul (classe V), soit **560 molécules originales (50%) sans intérêt**, comme le sont la majeure partie des 170 associations et les 160 produits divers homéopathiques, oligothérapeutiques et phytothérapeutiques, dont beaucoup sont encore remboursés au minimum à 15 et 35%, voire 65%, la plupart anciens et d'un coût relativement faible (0,5€/j), mais représentant pour les organismes payeurs ou les citoyens au moins 1 milliard d'€ par an, soit, par exemple, deux fois le budget de l'INSERM, dépensé en pure perte.

Il est à remarquer que le nombre des molécules des différentes classes varie beaucoup d'une discipline à l'autre, pour les classes I et II de 0 à 100% et de même pour les classes IV et V. Le plus grand nombre de molécules actives se trouvent parmi les antimicrobiens, les anti-inflammatoires, les anticancéreux, les antihypertenseurs, les anticoagulants, les antidiabétiques et les molécules utilisées en anesthésie et réanimation, en psychiatrie et en rhumatologie, tandis que ORL, Pneumologie, Dermatologie, Nutrition et Angiologie sont noyées sous un flot de molécules inefficaces, antitussifs, mucolytiques, expectorants, veinotoniques, vasodilatateurs, etc.

Ces données peuvent être comparées aux évaluations de la Commission de Transparence de 1999-2004 et celle de la revue "Prescrire", qui, pour les classes I et II, III, IV et V, sont respectivement de : 25 et 3%, 16 et 12%, 12 et 27% et pour la classe V, 47 et 58%, curieusement à rapprocher de l'évaluation 2001 de la même Commission de Transparence, portant sur la totalité des 4.500 molécules sur le marché, qui aboutissait à retenir cette fois en classe I et II... 62% des molécules et non plus 25%... et seulement 19% en classe V, au lieu de 58% en 2004, ce qui laisse penser que les 500 molécules entrées sur le marché de 1999 à 2004 seraient très inférieures aux 4.000 qui y étaient entrées avant 1999, ou que les critères de la Commission se sont durcis drastiquement de 2001 à 2004, ou encore que son travail manque de cohérence (on verra plus loin la confusion permanente entretenue entre service médical rendu, SMR, qui détermine les remboursements, et amélioration du SMR, ASMR, qui détermine les prix).

Rapportée aux 1.630 versions commercialisées et non pas aux 1.120 molécules originales, on passe de 880 à **1.200 molécules commercialisées sans intérêt**, un chiffre très supérieur à celui de la fameuse liste à dérembourser de 835 médicaments, établie en 2001 par la Commission de Transparence, à la demande de M. Aubry et dont beaucoup sont encore remboursés, en dépit des efforts de J-F. Mattéi contrecarrés par les laboratoires Servier, qui obtinrent en 2003 du Conseil d'Etat le maintien au remboursement des vasodilatateurs artériels (qui le sont encore) et des veinotoniques (qui ne le sont plus).

#### ***DES MÉDICAMENTS INUTILES EN MAJORITÉ FRANÇAIS***

De cette analyse de l'efficacité et de la non efficacité des médicaments se dégage encore la conclusion déprimante que **95% des grandes molécules originales viennent des firmes étrangères** américaines, anglaises, suisses et, loin derrière, allemandes, de telle sorte que la France, le reste de l'Europe, le Japon, la Chine,

l'Amérique du Sud et tous les pays en développement sont en **situation de totale dépendance** à l'égard des trois pays qui ont voulu développer une industrie pharmaceutique, dont ils ont su percevoir l'importance économique et politique avec 30 ans d'avance, tandis que **les laboratoires français**, Sanofi-Aventis compris, **ne produisent pour l'essentiel, que des quasi-copies (les "me-too") et des molécules sans intérêt** notable pour la santé, de classe IV et V, très rarement III et à peu près jamais I et II.

Tout ceci suggère que tout doit être fait pour aider ceux de nos industriels qui voudraient vraiment innover et surtout notre seul laboratoire de taille et de structure internationales, 5<sup>ème</sup> ou 6<sup>ème</sup> mondial en termes de chiffre d'affaire et de bénéfice, mais aujourd'hui à court de nouvelle molécule relais, et à cet égard loin derrière ses concurrents, spécialement Pfizer, Novartis, Roche, GSK et Astra-Zeneca par exemple.

### **12% DE MOLÉCULES POTENTIELLEMENT DANGEREUSES**

En termes de toxicité démontrée ou potentielle et selon nos évaluations, 16% des molécules n'en ont à peu près aucune qui ait jamais été identifiée, 27% n'ont que des effets indésirables, jusqu'ici sans gravité, **mais 44% ont des effets gênants** et parfois inquiétants, justifiant de la part des médecins beaucoup d'attention et de prudence, spécialement chez les personnes âgées ou chez les malades de plus en plus nombreux recevant de multiples médicaments aux interactions mal connues, pour les diverses pathologies dont ils souffrent. Enfin, **12%, soit 140 molécules originales en 200 versions commercialisées, sont à manipuler avec plus d'attention encore**, à cause des accidents sérieux ou graves, et même parfois mortels, qui ont été rapportés. Toutes ces molécules dont beaucoup ne figurent pas sur la liste des 77 médicaments sous surveillance renforcée de l'AFSSAPS, devraient être soumises à un plan de gestion des risques beaucoup plus serré, en collaboration imposée comme une obligation à l'industrie.

Dans tous les cas, le rapport bénéfice/risque, à définir en fonction de la gravité des maladies à traiter, doit être soigneusement évalué, autant par le médecin que par le malade lui-même, après l'avoir complètement informé, et cela en sachant que, contrairement à une idée reçue, il n'y a pas de proportionnalité entre bénéfice et risque, et que des molécules très actives peuvent ne guère comporter de risques et qu'à l'inverse, des molécules peu ou non actives peuvent présenter des risques majeurs, comme cela a été le cas pour le Mediator.

Ces données peuvent être rapprochées des évaluations très parcellaires concernant les **accidents thérapeutiques**, qui seraient responsables de 130.000 admissions hospitalières (1% des admissions) et de 18.000 décès annuels (3% des décès), dont, disent les experts, la moitié aurait pu être évitée. Cependant, faute d'avoir imposé réellement et priorisé, centralisé et analysé suffisamment cette surveillance pharmacologique, au niveau des hôpitaux, des cliniques, des SAMU et des médecins ayant décidé de l'hospitalisation, ces études précisent encore mal le profil et même l'âge et l'état clinique des patients avant la prise du médicament, ainsi que les autres médicaments et facteurs de risque associés.

## L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

L'industrie pharmaceutique a traversé **trois périodes**, qu'il importe de distinguer et comprendre, pour établir aujourd'hui avec elle des relations franches et constructives, auxquelles elle aspire autant que l'Etat lui-même.

### **1945-1985 : LES 40 GLORIEUSES**

Ce fut d'abord, de **1945 à 1985, l'âge d'or** des 40 glorieuses, où elle a découvert seule 80% des grandes familles de médicaments qui ont révolutionné la médecine et la santé, et donné aux médecins une efficacité qu'ils étaient très loin d'avoir auparavant. La médecine est née dans ces années-là, où elle est passée de l'âge de la description à l'âge de l'action.

Ces découvertes ont été parfois **rationnelles**, telle l'extraction des hormones des tissus animaux (20.000 bœufs pour la cortisone, 3 millions pour les hormones de l'hypophyse), mais le plus souvent, il s'est agi de pur **hasard** observationnel (anticoagulants, sulfamides, hypoglycémifiants, ciclosporine, lithium) et d'autres fois, du **screening** systématique à grande échelle des végétaux, des champignons ou des animaux bizarres et exotiques, parfois suggéré par les médecines traditionnelles chinoise ou mexicaine, et dont les antibiotiques sont le meilleur exemple. C'était alors l'époque reine des méthodes chimiques d'extraction, purification et synthèse en phase liquide ou sèche, suivies d'expérimentations sur organes isolés ou sur animaux, relevant de la **physiologie** et de la pharmacologie et peu encore de la biologie cellulaire et moléculaire.

Toutes ces découvertes ont été des aventures émaillées de surprises. Tout paraissait possible à une époque où l'on découvrait, puis traitait en ne comprenant souvent que longtemps après comment cela marchait, et même pas toujours (70 ans se sont écoulés avant que J. Vane explique le mécanisme d'action de l'aspirine et reçoive le Nobel pour cela). C'était l'époque de "**traiter, puis comprendre**". La médecine moderne est née dans ces années-là. Beaucoup de médecins universitaires semblent l'avoir oublié, qui montrent si peu d'intérêt pour connaître eux-mêmes et utiliser au service du progrès, les démarches de découverte des médicaments et si peu aussi à enseigner la pharmacologie et la thérapeutique aux futurs médecins.

Dans cette période, l'industrie pharmaceutique a permis, beaucoup plus que la recherche publique et parallèlement à l'élévation du niveau de vie, d'améliorer la qualité de la vie et de l'allonger en moyenne de 20 ans, en réduisant à presque rien la mortalité des enfants et des jeunes adultes, sans cependant parvenir à modifier significativement la durée de vie maximum.

C'est alors que sont nés la **douzaine de grandes familles de médicaments, qui constituent encore aujourd'hui l'essentiel de l'arsenal thérapeutique**, tant les années ultérieures ont été moins productives : antibiotiques, anti-inflammatoires (cortisone et AINS anti-prostaglandines), anticoagulants, antidiabétiques oraux, antihypertenseurs, antiarythmiques cardiaques, anesthésiques modernes,

hormones de synthèse (thyroïdienne, surrénale, hypophysaires et sexuelles, ouvrant la voie à la contraception), traitements de l'asthme, L-Dopa dans le Parkinson, immunosuppresseurs ouvrant la voie aux transplantations, chimiothérapies cytotoxiques générales, qui restent la base du traitement des cancers, dont un tiers guérissent aujourd'hui grâce à elles, sans oublier les vaccins, qui, suspectés aujourd'hui au-delà du raisonnable, ont permis d'éradiquer, entre autres, la poliomyélite, la variole, la rage, le tétanos, la rougeole, la rubéole, la coqueluche, la diphtérie, la typhoïde, la fièvre jaune et l'hépatite B (celui-ci, grâce à un Français, B. Maupas).

### **1985-2005 : LES ANNÉES GRISSES**

De 1985 à 2005, c'est la 2<sup>ème</sup> période, celle des **années grises**. L'industrie a mangé son pain blanc. L'essentiel de ce qui pouvait être découvert par le hasard, la physiologie et le screening est arrivé à son terme. Le filon est épuisé. Alors sont venues **les années de demi-succès et d'échecs thérapeutiques, contrastant paradoxalement avec d'immenses succès financiers**, fondés largement sur le lobbying politique, très évident à Washington, sur le marketing et parfois sinon le mensonge, du moins l'exagération, souvent de bonne foi (les firmes sont elles-mêmes très cloisonnées, avec des départements qui ne parlent pas la même langue, scientifique ici, commerciale là, financière ailleurs. Dès lors, chaque département, pour se faire apprécier, tend à maximiser ses résultats, à écarter ce qui devrait conduire à la prudence, trompent ainsi les autres, des chercheurs aux développeurs précliniques, des développeurs précliniques aux responsables d'essai, etc., de sorte que peu à peu la molécule devient l'enfant chéri de tous les départements, y compris des cliniciens évaluateurs des essais, eux aussi désireux de succès qui affermissent leur carrière, poussant parfois véritablement au crime les décideurs finaux par des informations embellies à toutes les étapes de ces processus étendus sur 10-15 ans et où il est de plus en plus difficile et coûteux de faire marche arrière), et cela en jouant de la demande infinie des populations pour de nouvelles thérapeutiques, qu'elles croyaient toujours possibles puisqu'elles avaient existé jusque là.

C'est pourtant alors, que l'industrie pharmaceutique, qui ne découvrait plus guère, devint un géant du capitalisme, avec ses milliers de milliards de chiffres d'affaires et ses 100 milliards de bénéfices annuels.

L'échec venait surtout de ce que la recherche avait changé d'échelle. On ne parlait désormais plus de physiologie et de pharmacologie, mais de **biologie cellulaire et moléculaire et depuis 2004 de génomique**, et cette recherche naissait dans les laboratoires publics académiques qui l'inventaient. Prise de court, l'industrie ne pouvait suivre, renonçait progressivement à des recherches aussi nouvelles, lentes, complexes, chères et incertaines et se concentrait désormais de plus en plus sur le seul développement préclinique et clinique. Partout, dans les années 90, ses recherches internes commençaient à s'alléger. Conséquence logique de ce retrait dès les années 90, **le nombre de découvertes vraiment nouvelles s'écroulait** chaque année un peu plus, de 80 molécules par an à 50, 30, 20, 10 et 2 ou 3 en 2010. Il est rare de trouver sans chercher.

Parallèlement, dans ce contexte de recherche aléatoires et longues, **les essais cliniques imposés par les agences d'évaluation devenaient de plus en plus coûteux**, parce qu'ils portaient sur des molécules qui n'étaient souvent guère, ou pas, supérieures aux molécules déjà connues (par exemple, pour l'hypertension), et même souvent très inférieures, quoique nouvelles (par exemple dans le diabète et l'asthme), de sorte qu'il fallait des **essais géants et ruineux**, portant sur des milliers de malades, pour parvenir à démontrer statistiquement ces faibles et incertaines supériorités, si faibles qu'on en est venu récemment à autoriser des molécules dont on avait seulement cherché à démontrer la "**non-infériorité**" par rapport aux traitements préexistants, sans évidemment avoir informé les patients qui avaient accepté de participer à ces essais qu'il ne s'agissait pas de découvrir une meilleure solution à leur problème, mais seulement de déterminer si la molécule à laquelle ils allaient être exposés, n'était pas inférieure au traitement standard ! (il avait fallu, rappelons-le, 6 heures pour démontrer l'efficacité des diurétiques, une semaine pour démontrer celle de la pénicilline sur quelques policemen d'Oxford, un mois et 50 malades, celle de la streptomycine dans la tuberculose ou celle des anticoagulants, et 14 malades et 8 jours, celle de la cortisone dans la polyarthrite rhumatoïdale... suivie du Nobel 6 mois plus tard !). Il fallait maintenant des montagnes pour accoucher de souris.

**Cela a alors été l'âge des essais géants souvent fiables, mais souvent biaisés** à un niveau ou un autre, organisation et dessin de l'essai, déclarations postérieures au début de l'essai, critères d'inclusion discutables ou non respectés, critères d'efficacité eux aussi contestables ou non respectés, recrutement des malades et collecte des résultats confiés à des organismes privés (CRO), plutôt qu'aux hôpitaux universitaires trop exigeants, sélection des résultats favorables, tandis que restaient parfois dissimulés ceux qui ne l'étaient pas, traitements statistiques "adaptés", non publication des échecs, multipublications des succès, toxicités masquées (rappelons parmi d'autres les rhabdomyolyses de la cerivastatine, les suicides ou meurtres des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, les hépatites fulminantes de certains AINS ou récemment, du Thelin et du Multaq, etc.) , etc., au point que les grandes firmes ont été condamnées de nombreuses fois par la justice américaine à des amendes se chiffrant en milliards de dollars et au point aussi que beaucoup d'universitaires américains ou français de haut rang écrivent aujourd'hui, parfois avec quelque excès, n'avoir a priori plus aucune confiance dans les études sponsorisées par l'industrie, même publiées dans les plus grands journaux, dont la collusion avec l'industrie pharmaceutique a été de multiples fois démontrée, hier pour le "*N.Engl.J.Med*", aujourd'hui encore pour le "*Lancet*" et le "*British Medical Journal*", pourtant les trois plus grands journaux de médecine du monde.

Mais ce n'était pas tout. Il fallait maintenant 10 à 15 ans pour sortir un nouveau médicament, tandis que **la protection apportée par les brevets bloquée à 20 ans**, ne laissait que peu d'années à l'industrie pour rentabiliser ses efforts, avant que les **généricateurs** ne s'emparent de ses molécules "princeps", qu'ils n'avaient plus qu'à fabriquer ou acheter au même fournisseur qui les fabriquait déjà pour l'industrie, ou encore, se muer de simple fabricant de princeps en génériqueur, pour les vendre 20 à 50% moins cher que les princeps, mais avec pourtant 2 fois

plus de bénéfiques que les grandes firmes, qui avaient du financer la découverte, le développement, les essais cliniques à 200 ou 500 millions et le marketing, pour faire connaître leur molécule, dépensant ainsi, affirment-t-elles, 800 à 1.600 millions par molécule en moyenne (une évaluation ramenée par les services fédéraux américains et divers analystes indépendants à 200 millions). Ainsi, les génériqueurs ont-ils réalisé des fortunes en peu d'années (en Israël, Teva est passé de rien, à 14 milliards de CA en 15 ans !).

C'est alors que, simultanément, et comble de malchance, **le capitalisme mondialisé devenait de plus en plus financier et de moins en moins industriel**, imposant aux entreprises à haut risque, comme l'était par nature l'industrie pharmaceutique, des retours sur investissement de 15 à 25% par an pour leur garder leur confiance. Propriété de ses actionnaires et des grands fonds d'investissement, cette industrie ne pouvait dès lors maintenir sa valorisation boursière qu'en exigeant de ses managers des **bénéfices maximaux et à court terme, une politique totalement antinomique de la découverte de nouveaux médicaments originaux**, devenue au contraire une aventure de long terme et toujours risquée.

Dès lors coincée entre le triple obstacle d'une recherche de molécules originales, de plus en plus lente et incertaine, de brevets trop courts et du besoin de bénéfiques immédiats et attractifs, l'industrie pharmaceutique était contrainte, pour survivre, de consacrer toutes ses forces à maximiser ses bénéfiques, d'abord en ne s'intéressant avec réalisme, mais sans beaucoup d'éthique, qu'aux seuls **grands marchés qui rapportent, ceux des maladies fréquentes et chroniques des pays riches**, au détriment des pays pauvres et des traitements des maladies brèves, en particulier infectieuses (et c'est pourquoi il n'y a à peu près plus un antibiotique nouveau depuis 20 ans), ensuite en **élargissant le périmètre des grandes pathologies**, avec le concours regrettable de certains médecins leaders d'opinion, de façon à faire peur aux bien-portants, en exaltant le principe de précaution et développant les concepts de pré-HTA, de pré-diabète, de pré-hypercholestérolémie, etc., qui permettent de doubler ou tripler les populations à traiter, et donc les marchés, et vont même jusqu'à déclarer malade toute la population des plus de 50 ans en **inventant de nouvelles pathologies inexistantes**, fatigue chronique, fibromyalgies, jambes lourdes ou sans repos, troubles musculo-squelettiques, syndrome dysphorique menstruel, agoraphobie sociale, TOC de l'enfant, syndrome métabolique, etc., et en se lançant prioritairement, non dans les traitements curatifs de quelques jours ou semaines, qui ne rapportent guère, mais dans des traitements préventifs, à suivre 10, 20 ou 30 ans, pour des pathologies que 95% des patients n'auront pas.

Enfin, l'industrie pharmaceutique consacrait, au détriment de la recherche, **plus de 40% de son chiffre d'affaire au marketing** dans la presse, les medias, la télévision, le web-internet, les journaux professionnels, les charters de congrès au soleil, la formation continue, pour laquelle elle affirme avoir "vocation" et qu'elle finance entièrement, dans le cadre de ce nouveau "buzz-marketing" et "mixed-marketing", comme elle appelle elle-même les activités envahissantes de ses "forces de ventes", tandis qu'elle dépense encore 10 à 15% de son CA pour des **services juridiques pléthoriques**, engagés dans une suite sans fin de procès et

de contentieux avec les agences de contrôle, les patients, les actions de groupe, les génériqueurs et entre les firmes elles-mêmes, qui se copient les unes les autres.

**Le bilan scientifique de toute cette période a dès lors été plutôt gris** et l'image de l'industrie n'a cessé de se dégrader, malgré encore quelques grandes percées, 5 familles d'anti-HIV, des anti-ulcéreux remarquables, des anti-ostéoporose moins spectaculaires, des anti-polyarthritiques efficaces, mais à risques, l'artémisine, le vaccin anti-méningococcique, quelques trop rares anticancéreux importants et très spécifiques (Glivec, Herceptine, Iressa) ou cytotoxiques (Taxanes, antitélomérases), des hormones hypophysaires (rélines) et des antimigraineux (le bilan positif et négatif des statines reste à établir) et encore une dizaine de molécules d'intérêt majeur, mais très ponctuel, et surtout des cascades de quasi-copies ("me-too").

L'envahissement de la pharmacopée par ces molécules fac-simile est la marque de ces années grises : 19 bêta-bloquants, 13 inhibiteurs calciques, 16 IEC, 11 sartans, 10 diurétiques, 45 associations de ces molécules, soit 110 copies de 5 molécules princeps pour traiter l'HTA, sans compter une centaine de génériques et on pourrait multiplier les exemples, tels certains groupes d'antibiotiques, céphalosporines et macrolides, tels les adrénérgiques et les corticoïdes dans l'asthme, les biphosphorates, etc., une liste sans fin, telle que plus une maladie, et donc un marché, sont importants, plus les grands laboratoires veulent s'y implanter, plus se multiplient les quasi-copies, une politique purement commerciale, qui trouve cependant des défenseurs parmi les membres de notre commission d'AMM ("Limiter l'arsenal thérapeutique à un seul médicament par maladie aurait des conséquences négatives. Limiter les AMM aux seuls médicaments supérieurs aux traitements antérieurs serait l'arrêt de mort de l'industrie pharmaceutique et de la recherche", J-F. Bergmann, 2005). Nous pensons au contraire que l'argent et le temps passé par l'industrie pour commercialiser ses "mee-too" est justement ce qui l'empêche d'investir en recherche, et si trois médicaments équivalents valent, peut-être, parfois, mieux qu'un, en faut-il vraiment 5, 10 ou 20 ?

Situation de pléthore d'autant plus regrettable que le CEPS, soumis à des impératifs économiques de protection des activités industrielles, autant que de nature scientifique, ne réduit guère les prix des quasi-copies, de telle sorte que l'industrie pharmaceutique est le seul secteur des activités humaines où **le prix des copies soit presque égal à celui des originaux, quand il n'est pas supérieur** (par exemple pour le laboratoire Servier, qui obtint pour le perindopril, copie de 1988 d'une molécule de Bristol-Myers de 1981, un prix 33% plus élevé que l'original, 2,2 fois plus que d'autres copies, soit 100 M€ de gain à la fin de l'année) !

En partie à cause de cette stagnation, **de grandes pathologies sont restées sans traitement satisfaisant**, infections à germes résistants, maladies virales (HIV exclu), cancers, où la plupart des molécules nouvelles, moins toxiques et mieux ciblées, restent cependant inférieures (l'Avastin par exemple) aux molécules antérieures, maladies immunologiques (sclérose en plaques, diabète I,

Psoriasis, Crohn), maladies génétiques rares, stérilité, hépatites B et C chroniques, épilepsie, Parkinson, neurodégénérescences, Alzheimer, obésité, dépendances, maladies psychiatriques lourdes, autisme, etc., tandis que beaucoup de vaccins restent d'efficacité encore insuffisante, grippe et pneumocoque, ou incertaines faute de recul pour en juger (papilloma virus) ou en échec (Hépatite C, HIV).

### **2005-2010 : LE DÉBUT D'UNE POSSIBLE RENAISSANCE**

Depuis 2 ou 3 ans, l'avenir pourrait s'éclairer. Cette période noire, où l'industrie pharmaceutique a paru parfois oublier sa mission de santé au service des malades, serait aujourd'hui révolue, du moins aux dires de l'industrie elle-même et on ne demande qu'à la croire, parce qu'on l'espère et que son discours, présenté par C. Lajoux, est clairement sincère, lucide et convainquant. De nouveaux horizons pourraient s'ouvrir. L'industrie aurait pris conscience de l'excès, de l'inanité et du danger pour sa réputation de certaines de ses dérives. Elle souhaiterait **rétablir son image** qu'elle sait dégradée par ses excès. Elle dit vouloir réintroduire l'éthique dans son credo et elle est **prête à reconnaître tous ses conflits d'intérêts**, du moins avec les médecins, et même le souhaite (mais elle ne dit pas vouloir renoncer pour autant au lobbying politique massif auquel elle se livre partout, et spécialement aux Etats-Unis, qui sont le cœur de son action, pas plus qu'au noyautage de la FDA). Elle ne se contenterait plus de simples progrès de présentation, qu'elle appelle "incrémentiels" et **elle renoncerait même aux "mee-too"**, peut-être parce qu'ils reviennent trop cher et qu'il lui paraît plus simple de devenir elle-même génériqueur.

Elle se lancerait de nouveau, dit-elle en France, dans de véritables recherches, non pas directement elle-même -, mais par les **collaborations qu'elle souhaite développer avec les centres de recherche académiques**, directement, ou indirectement à travers les sociétés de biotechnologie créées par les chercheurs universitaires les plus intéressés par les applications innovantes. Mais parallèlement, elle ferme ses propres centres de recherche en Italie, en Espagne, en France, en Allemagne et même récemment en Angleterre, à la fureur du gouvernement qui avait lourdement financé son implantation, et cela pour les concentrer dans, ou autour, des universités d'Harvard – toutes les grandes firmes y sont implantées – San Francisco et New York, là où se trouvent les centres de recherche publique les plus performants. Et ce n'est pas par hasard. Il faut bien comprendre qu'historiquement, **les grandes firmes se sont développées là où les politiques l'ont voulu, les soutenant** à coup d'exemptions fiscales et surtout en finançant massivement les laboratoires publics prêts à collaborer à la découverte de molécules nouvelles, dans le droit-fil d'une recherche, qui, ne s'appelait pas encore "translationnelle", mais qui n'en existait pas moins (le mot, comme d'habitude, est venu après ce qu'il désigne). Ainsi, **la plus grande partie du budget des NIH américains**, aujourd'hui de 40 milliards (80 fois l'INSERM), qui a triplé depuis 1990 et même doublé en 5 ans, de 1997 à 2002, et bondi de 10 milliards pour 2010 et 2011, va à des recherches à visée thérapeutique, désormais institutionnalisées dans un nouvel institut ad hoc, et l'Angleterre à son échelle fait la même chose et la Suisse le fait depuis toujours. Il ne suffira pas en

France d'en appliquer le principe. **Il n'y a eu de grande industrie que là où l'Etat l'a voulu.** Il s'agira de le faire ici, d'autant plus énergiquement que nous avons près de 20 ans de retard, faute de quoi l'échec est assuré, car si le CSIS, les pôles de compétitivité, les PRES, vont dans la bonne direction, ils ne sont pas à l'échelle des enjeux. Voulons-nous ou non une grande industrie du médicament, alors que nous l'avons presque perdue ? Voulons-nous tenter ce pari difficile de recréer une industrie qui réponde à une demande croissante des peuples et à qui s'ouvre dans tous les pays des marchés énormes, puisqu'ils sont prêts, s'ils le peuvent, à consacrer 1 à 2% de leur PIB au médicament, comme nous le faisons nous-mêmes ?

Reste que derrière le nouveau discours très ouvert de l'industrie française pointent deux sujets d'inquiétude.

Le premier concerne, au niveau mondial, **le désengagement de l'industrie pharmaceutique de la recherche** qui s'accélère (hier Pfizer, n°1 mondial a réduit de 7 à 5 milliards ses investissements), pour se borner à infiltrer et surveiller de près les laboratoires publics, savoir tout ce qui s'y passe, sélectionner les molécules qui pourraient y naître, faire leur marché et choisir alors de coopérer avec eux, dès lors que l'impact potentiel leur paraît intéressant, tendant ainsi de plus en plus à externaliser la recherche, ce qu'elle appelle le "outsourcing", une attitude que les compagnies commencent à étendre aux essais cliniques et à la fabrication, au point qu'elles tendent de plus en plus à devenir de **purs managers, ne faisant plus rien elles-mêmes**, que choisir les molécules à développer, en fonction de leur chance d'aboutir et de la taille des marchés qu'elles ouvrent et sous-traiter le reste.

Second sujet d'inquiétude, la politique de coopération entre la recherche publique française et l'industrie est souvent encore rejetée par beaucoup de chercheurs français, qui ne considèrent comme étant véritablement de la recherche que la **recherche fondamentale** cognitive et non la recherche appliquée, mais en oubliant peut-être que les deux démarches peuvent être complémentaires et que, bien utilisée, la recherche translationnelle du laboratoire au lit du malade peut être aussi un échange bidirectionnel et que les médicaments en développement sont aussi des "sondes" biologiques et leurs succès comme leurs échecs, posent toujours des questions nouvelles aux chercheurs fondamentalistes, et qu'ils sont en ce sens l'une des voies du progrès scientifique, comme l'ont montré plusieurs exemples (voir l'histoire de l'Iressa). La recherche avance par ce **mouvement bidirectionnel circulaire ou en spirale, du fondamental à l'appliqué et vice-versa**, et c'est ce que vient de soutenir l'une des plus grandes icônes vivantes de la recherche fondamentale, le Nobel S. Brenner.

Quoi qu'il en soit, la nouvelle recherche de médicaments est désormais devenue **cellulaire, moléculaire, génomique et même post-génomique** (épigénétique). Elle vise à comprendre d'abord le fonctionnement des cellules normales et le dysfonctionnement des cellules pathologiques, pour identifier les molécules, les gènes et leurs facteurs de régulation, responsables de telle maladie rare, de tel cancer, de telle neurodégénérescence, de telle sensibilité aux infections, de tel facteur de vieillissement, etc., permettant de développer des **médicaments spécifiques**, comme on envoie des flèches dans des cibles moléculaires bien

choisies, s'y adaptant comme des clés dans une serrure. Tels sont les nouveaux anticorps monoclonaux ou les petites molécules hautement spécifiques de synthèse chimique ou biologique, génétiquement modifiées ou non, dont quelques-uns, il est vrai encore peu nombreux, ont permis de remarquables résultats dans les maladies immunes, polyarthrite surtout, et dans quelques variétés de cancer, même s'ils n'ont encore apporté le plus souvent que des bénéfices limités et non sans risque. Là est clairement l'avenir, le seul avenir possible du progrès. Notre pays doit y trouver sa place.

C'est donc le début d'une nouvelle histoire, celle où la démarche de découverte n'est plus de "traiter, puis comprendre", comme de 1950 à 1990, mais exactement inverse, "**de comprendre, puis traiter**".

Malheureusement, cette nouvelle démarche n'ouvre encore que des marchés très spécifiques, donc étroits, obligeant l'industrie à demander pour ces molécules des prix exorbitants, non à cause de leur coût réel, mais pour maintenir ses bénéfices à 2 chiffres avec ces petits "marchés". Cette situation est aujourd'hui au cœur des politiques de santé de tous les états, où, prix du progrès, les médicaments nouveaux à 10.000 ou 100.000 €, tirent les dépenses et plombent les hôpitaux et les finances publiques. Telle est "la question à 400 milliards de dollars", comme on le dit aux Etats-Unis, et la réponse c'est le refus du NICE anglais (National Institute of Clinical Excellence) de prendre en charge ces nouvelles molécules sans une très sévère sélection, c'est l'obligation en France de contrôler et limiter l'autonomie des prescripteurs, en particulier en cancérologie et à l'hôpital, dont les dépenses de médicaments avaient cru de 2002 à 2007 à une vitesse vertigineuse. Dans ce contexte, il sera de plus en plus nécessaire d'établir un dialogue constructif et confiant entre l'Etat et l'industrie pharmaceutique. Le temps ne doit plus être celui d'une guerre larvée, mais d'une coopération intelligente.

Peut-être est-ce aussi le temps, **en contrepartie, de supprimer le remboursement de 1.000 ou 2.000 molécules sans utilité, soit 1 à 2 milliards**, et de payer et rembourser les nouveaux médicaments en fonction de ce qu'ils apportent vraiment, et les meilleurs plus que les autres et les copies et les molécules inférieures pas du tout. Si on le lui explique, la population comprendra. **Le moment de la vérité est venu, celui d'une évaluation rigoureuse, indépendante et compétente**, ce qu'elle n'est pas aujourd'hui, tant sont de niveau insuffisant beaucoup de nos "experts" internes de nos Agences et d'experts de nos Commissions AMM ou de Transparence, dont on se demande qui les a choisis, comment ils sont arrivés là, et à qui on a abandonné les yeux fermés le choix des médicaments de toute la nation, quand rien, scientifiquement parlant, ne justifiait le choix de beaucoup d'entre eux.

La tâche est donc immense. Si beaucoup de maladies sont vaincues ou sous contrôle, il reste encore la majorité des cancers à guérir – 1 Français sur 3 en meurt – et non pas seulement à prolonger, parfois de quelques semaines seulement, et aussi la plupart des maladies virales, le paludisme, qui échappe régulièrement aux molécules qui avaient paru pouvoir l'éradiquer, les neurodégénérescences et l'Alzheimer, source de 90% des dépendances, les maladies auto-immunes, SEP en tête, les infections à germes résistants, les maladies rares, etc.

## **L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE EN FRANCE**

On ne peut terminer ce panorama sans évoquer la place de l'industrie pharmaceutique en France, où il est nécessaire de séparer les firmes françaises (40% du marché français, dont les 2/3 pour Sanofi et 1/3 pour Servier, Fabre, Ipsen, etc., dans l'ordre) et les firmes étrangères installées en France pour y fabriquer et de moins en moins pour y chercher (60% du marché français; 22% aux firmes américaines, 18% anglaises, 13% suisses, 7% allemandes). Globalement, 52 milliards de chiffre d'affaire (8% du chiffre global mondial de l'industrie pharmaceutique), 24 milliards d'exportations (les 2/3 en Europe, 15% en Amérique, 8% en Afrique et 6% en Asie) et 29 milliards de ventes en France, 8 milliards à l'hôpital (1/3 aux anticancéreux – à 90% étrangers – 15% aux anti-infectieux, 15% au sang, 10% en neurologie et 10% aux solutés), 21 milliards en ville (dont 2 non remboursables), mais coûtant 28 milliards avec les 29% de ristourne aux pharmaciens et aux grossistes répartiteurs, données à comparer avec des marchés intérieurs de 35 milliards en Allemagne, 70 au Japon, 20 en Angleterre, 19 en Espagne et Italie, 260 aux Etats-Unis.

Une grande part des dépenses de médicaments va à des médicaments, soit très **surprescrits**, plusieurs fois au-delà des indications autorisées (statines, prazos, antidépresseurs), soit à des **prix extraordinairement surestimés** (Plavix 30 fois supérieur à l'aspirine sans lui être supérieur, sartans, 2 à 3 fois supérieurs à celui des autres hypotenseurs, coxibs 5 fois supérieurs aux autres AINS, dronedarone 9 fois supérieure à l'amiodarone, etc.), soit à des anticancéreux récents, tels l'Avastin, qui ne prolongent en général la vie qu'avec une médiane de 2 à 6 semaines, soit enfin à **ces centaines de molécules sans utilité**, dont on a parlé plus haut.

Chacun de ces médicaments, ou groupes de médicaments, représente à lui seul des centaines de M€ et leur surutilisation, ou surcotation de prix, frôle ou dépasse au total les **10 milliards d'€** par an, soit l'équivalent du déficit total des CNAM. Ces sommes seraient mieux utilisées si elles l'étaient pour payer à leur prix les véritables grandes percées de l'industrie et la coopération effective des recherches publique et privée.

L'une des raisons de ces dérives est le niveau de consommation de médicaments des Français, stimulés par la publicité indirecte des firmes et par la forte tendance des médecins à la surprescription, avec en moyenne 7 médicaments par ordonnance et jusqu'à 35. **Les dépenses de médicaments** par habitant varient ainsi de 1,1 à 1,4 fois celles de l'Angleterre selon les médicaments, mais de 2,5 fois pour les antibiotiques, 4 fois pour les antidépresseurs, 19 fois pour les vasodilatateurs et les veinotoniques, l'Allemagne se plaçant à mi-chemin de l'Angleterre et de la France. Ces dépenses relèvent surtout de l'hyperconsommation en volume, puisque **les prix théoriquement "administrés" sont plus faibles qu'ailleurs**, quoique de plus en plus européens et convergents avec ceux des autres nations (au moins pour les médicaments des classes I à III, qui tendent à s'harmoniser dans tous les pays). Cependant, des différences persistent, avec des prix moyens inférieurs à ceux des autres pays occidentaux

(pour un indice 100 en France, la moyenne géométrique des prix était en 2009, en terme de pourcents des PIB, selon l'OCDE, de 105 en Angleterre, 115 en Belgique, 120 aux Pays-Bas, 130 en Italie et au Japon, 140 en Allemagne, 150 aux Etats-Unis et 180 en Suisse).

En terme de chiffre d'affaire mondial, **Sanofi-Aventis**, l'un des dix plus grands mondiaux, ceux dont les CA vont de 30 à 60 milliards de dollars, avec des bénéfices de 10 à 20% selon les années, soit pour Sanofi 3 ou 4 fois les financements de toute la recherche publique biologique et médicale (CNRS, INSERM, Pasteur, etc.) représente 30 milliards à lui-seul, 7 fois plus que les 3 suivants réunis, **Servier** (3,5), **P. Fabre** (2,5), **Ipsen** (1). Mais il faut aussi comparer aux autres secteurs : Servier, c'est les 2/3 d'Areva et le même nombre d'emplois et Sanofi, c'est un bénéfice net de 5 à 6 milliards, soit un pourcentage de 18% du CA en 2010, qui le place N°1 du CAC 40, devant les banques, les assurances et le pétrole, exactement comme l'ensemble de l'industrie pharmaceutique se classe à Wall Street, devant tous les autres secteurs d'activité, à égalité avec les banques, les assurances et la grande distribution, mais devant électronique, informatique, pétrole, automobile et mécanique.

En terme de qualité, la recherche thérapeutique française a eu à son actif **quelques rares percées**, souvent développées par d'autres, telles les sulfamides hypoglycémisants, les premiers antihistaminiques et neuroleptiques, un grand antiarythmique mal exploité et dont la bonne utilisation est venue des Etats-Unis (amiodarone), le vaccin contre l'hépatite B, deux anticancéreux majeurs (mais l'un, simple quasi-copie, l'autre simple procédé de synthèse d'une molécule proche d'une autre déjà connue), un antiagrégant (mais pas supérieur à l'aspirine) et une héparine de bas poids moléculaire, similaire à beaucoup d'autres (mais plus chère !), et c'est à peu près tout. Le reste n'est **guère que quasi-copie** des grandes molécules étrangères, sorties en France avec 3 à 10 ans de retard, et comme on l'a vu, **beaucoup de produits sans la moindre efficacité**.

Reste que les firmes françaises et surtout les firmes étrangères venues s'installer et fabriquer en France, sont techniquement les unes et les autres **d'excellentes fabricantes et les premières exportatrices d'Europe** (23% des exportations européennes, mais peu à peu rattrapées par l'Allemagne), avec, pour les petits laboratoires français, une large part de molécules peu efficaces exportées vers les pays en voie de développement (15% des exportations), qui n'ont ni industrie pharmaceutique propre, ni système de contrôle (ce qui a permis à Servier d'être un grand exportateur, réalisant 85% de son CA à l'étranger, malheureusement avec des molécules copiées ou de 3<sup>ème</sup> rang).

Au total, une situation d'autant plus inquiétante que notre seul grand laboratoire, **Sanofi-Aventis**, héritier de Roussel, Hoechst, Rhone-Poulenc, longtemps endormi scientifiquement, mais non commercialement et largement financé par 50 ans de prédominance sur le marché français, voit aujourd'hui ses molécules phares génériquées (Plavix) ou dépassées (Lovenox) et se trouve après l'échec de l'Acomplia et le demi-échec du Multaq (390 effets indésirables graves rapportés aux Etats-Unis à la FDA avec 24 décès et des cas d'hépatite sérieuse avec 2 greffes du foie en France, ce qui n'a pas empêché notre CEPS de lui accorder un prix 9 fois supérieur à la Cordarone, qu'il prétend remplacer sans lui

être supérieur, avec un remboursement de 65%, alors que la Commission de Transparence l'avait initialement classé en catégorie V à ne pas rembourser, avant d'être obligé de revoir sa copie). Aujourd'hui, Sanofi **n'a pas un seul grand produit à venir en portefeuille** et doit compter, pour se redresser sur le développement, avec 10 ans de retard des biomédicaments (molécules fabriquées dans de vastes bio-incubateurs, par des cellules en culture, bactéries, levures, algues, cellules végétales ou animales génétiquement modifiées ou non et source d'anticorps monoclonaux et de molécules de synthèse biologique), ce qu'il avait négligé jusque là, obsessionnellement centré sur l'Acomplia, un modificateur central de l'appétit, qui n'avait pourtant aucune chance réelle d'être accepté aux Etats-Unis après les années 2005, à cause des multiples accidents de tous les médicaments visant à modifier le comportement au niveau de tous les types de récepteurs du cerveau, quels qu'ils soient). Peut-être pourra-t-il rebondir grâce au récent achat de Genzyme (pour 18 et peut-être 24 milliards de dollars), lui-même en difficulté de production, pour conquérir des parts des nouveaux marchés et s'ouvrir enfin à la recherche moderne. Cela ne se fera pas sans une aide puissante de l'Etat, comparable à celle que les Etats-Unis ont consenti à leurs entreprises depuis 30 ans, parce qu'ils voulaient une industrie pharmaceutique puissante, une aide qu'il ne faudra pas marchandiser, pour ramener la France dans le peloton des pays "pharmaceutiquement" indépendants et capables d'exporter des molécules et pas seulement de les fabriquer.

## **LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ**

La Haute Autorité de Santé (HAS) a été créée en 2005 pour reprendre les missions assumées par l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et Evaluation en Santé). Elle s'est adjointe la Commission de Transparence (CT), venue du Ministère de la Santé et le FOPIM (Fonds pour la Promotion de l'Information médico-économique), enterré en 2003 faute de budget et sous la pression de l'industrie pharmaceutique, deux ans après sa création.

L'HAS est une "Autorité publique indépendante, à caractère scientifique, dotée de la personnalité morale, de l'autonomie financière", et donc non soumise à la tutelle ministérielle. Comme toutes nos autorités, Hautes ou pas, elle ne peut donner que des avis au Ministre, mais sans pouvoir exercer d'autorité décisionnelle directe. Avec un budget de 80 M€, elle emploie 350 personnes et a recours à 1.700 experts extérieurs. Elle est dirigée par un Collège de 8 membres, nommés pour 6 ans par les Présidents de la République, de l'Assemblée, du Sénat et du CESE, son Président étant nommé par le Président de la République.

### ***LES SEPT COMMISSIONS ET DOUZE MISSIONS DE L'HAS***

Elle s'est structurée **en 7 commissions, dont les missions sont de nature profondément différentes, source de cloisonnements et parfois de rivalités.**

Deux sont des commissions d'évaluation scientifique, la Commission de la Transparence (CT), pour la comparaison des médicaments avec les traitements

antérieurs, et la Commission symétrique et d'importance croissante des dispositifs médicaux incorporés et des technologies de santé, l'une et l'autre faisant double-emploi avec la Direction de l'Évaluation des Médicaments (DEM) et les Commissions de Pharmaco-Hémo et Matéριο-vigilance de l'AFSSAPS. Nous reviendrons plus tard sur la CT, dont l'importance justifie un paragraphe spécifique.

Deux autres commissions sont des **missions d'analyse de terrain** concernant les parcours de soins et les affections de longue durée pour l'une et la certification des établissements de Santé publics et privés et des réseaux de soins, en termes d'efficacité, de sécurité et maintenant de coût, pour l'autre.

Une cinquième commission est de nature beaucoup plus ambitieuse et véritablement **stratégique**, visant à évaluer de façon **intégrée** et **globale** les actes professionnels et les pratiques médicales, incluant l'usage des médicaments anciens et nouveaux et leur impact sur la morbidité et la mortalité, de façon à définir les actes remboursables et à valider les bonnes pratiques de l'exercice médical et le bon usage des médicaments et des soins pour en déduire des **recommandations**, équivalentes aux guidelines de la FDA américaine.

Leur diffusion et plus généralement, **l'information médicale**, relèvent d'une sixième commission visant à transmettre ces recommandations par tous les médias, papier, télévisés et web, aux professionnels de santé et aux Caisses d'assurance-maladie, en reprenant les objectifs du défunt FOPIM. Mais les guidelines de l'HAS sont rares, non argumentées et contestées; ainsi lit-on dans "Prescrire" à propos du "Guide de pratique clinique", *"les soignants non spécialisés n'ont pas intérêt à lire ce guide trop approximatif"*.

Dans le cadre de cette mission, s'inscrit aussi le **contrôle de la publicité pharmaceutique** (exercé aussi par l'AFSSAPS), celui de la supervision des Conférences de Consensus, celui de l'application de la charte de la visite médicale et celui des logiciels d'aide à la prescription et les sites Internet d'information en santé.

Il est de la plus grande importance de revenir sur le FOPIM (Fonds de promotion de l'information médicale et médico-économique), installé en 2002 pour **"fournir aux professionnels de santé une information publique, concise, validée, sur le bon usage des médicaments"**. **Exactement ce qui manque encore aujourd'hui et qui aurait évité le Mediator**. Trois ans après, le FOPIM est supprimé sans avoir pu mener aucun de ses projets, en particulier une base de données sur les médicaments en DCI (Dénomination Commune Internationale) et non pas en noms de marque, avec évaluation de leur efficacité et leurs risques, plus objective que les bases commerciales que sont le "Vidal" (Medimedia) ou la base Claude Bernard (Cegedim), émanant toutes deux de l'industrie pharmaceutique et très mal contrôlées par l'HAS ou l'AFSSAPS, pourtant toutes deux en charge de le faire (il y aurait un livre à écrire sur les erreurs, les mensonges, les dissimulations du Vidal, noyés dans des détails sans intérêt, et dont la fiche du Mediator est un exemple éclatant).

Malgré un "Comité FOPIM" associant la DGS et les Caisses, le projet a été entravé par le cabinet du Ministre, au prétexte *"qu'on touchait à une question*

*stratégique pour le laboratoire*", que le projet était "*pharaonique*" et qu'il touchait aux intérêts vitaux d'Aventis (à propos du Ketek). "*Il manquait une vraie volonté politique d'informer objectivement les médecins*" (R. Bouton, ancien président du syndicat MG-France). Depuis 2009, l'HAS en charge des missions du FOPIIM n'a pas avancé d'un pas. **Echec gravissime**, compromettant gravement la qualification des médecins et la sécurité des patients, car le FOPIIM était peut-être sa principale mission.

La confusion des genres s'est accrue avec la création en 2008 d'une septième commission, suggérée par la Cour des Comptes et incluse dans la loi LFSP, la "**Commission d'évaluation économique et de Santé Publique**" (CEESP), contre l'avis des membres d l'HAS, et visant à en faire un organisme un peu à l'image du NICE anglais (Nat. Inst. Clinical Excellence), élaborant ses avis sur des bases à la fois scientifiques et économiques. L'idée était pourtant dans l'air au niveau européen, qui paraît vouloir s'orienter vers un "Health Technology Assessment" (HTA), ou Evaluation Technologique de Santé (ETS), prenant en compte les données économiques et distinguant bien à l'anglaise efficacité et efficience, c'est-à-dire rapport qualité/prix.

Pour assurer cette mission, le CEESP a du faire appel à des experts économistes, sociologues, éthiciens et même philosophes (?).

Dans un contexte d'hostilité interne, cette commission plaquée à côté des autres, sans lien avec elles qui ne la souhaitaient pas, était condamnée à **un échec que démontre son total silence**. Il faudra bien pourtant le plus vite possible parvenir à intégrer cette dimension économique aux questions de santé, autrement qu'avec des mots, car l'UNCAM, le Ministère et le CEPS attendent.

### **L'ÉCHEC DE L'HAS ET SES CAUSES**

Avant d'aborder la Commission de Transparence, disons qu'on retrouve au sein de l'HAS, le même défaut général, caractéristique de l'ensemble du système d'évaluation et de contrôle de la Santé, avec tous les défauts des grandes administrations, aggravés par la difficulté des contacts et les rivalités internes entre des professionnels de culture très différente, médecins cliniciens, professionnels de Santé Publique, loin des réalités de la médecine de soins, et haute administration, inclinée par formation à croire qu'elle peut juger toutes les questions, fussent-elles, comme ici, les plus techniques, ce qui ne contribue pas à cimenter, coordonner et rendre efficace l'action des uns et des autres.

Multiplicité et cloisonnement des commissions, diversité des objectifs, tantôt contradictoires, tantôt similaires et alors plus souvent source de rivalités que de communauté d'action, n'avaient guère de chance de répondre aux espoirs, aux attentes et aux enjeux d'une gestion plus sûre, plus efficace, plus économe du système de santé et c'est bien ce qui s'est passé. On comprend dès lors que les silences et l'inaction relative de l'HAS, soumise par ailleurs à de multiples pressions politiques, sociales, administratives, économiques, industrielles et venant des organismes payeurs, et obligée depuis 2008 de prendre en compte la dimension économique de la santé, ce qu'elle n'était pas préparée à faire et qu'elle ne souhaitait pas faire, aient déçu tout le monde, ce qui a souvent conduit

à taxer l'HAS de **frilosité, d'une lenteur confinant à l'immobilisme** (Ministre du Budget, 2010), **d'une grande incapacité à définir des choix lisibles et à "prioriser" ses actions**, et génératrice de "décisions opaques et mal expliquées, avec beaucoup de mal à se démarquer de l'AFSSAPS" (pré-rapport de la Cour des Comptes, octobre 2010).

Au total, peu de décisions, encore moins de décisions qui ne soient pas contestables et parfois déjà des erreurs avérées, après 6 ans d'(in)existence, on ne peut que constater **l'échec de l'HAS dans à peu près toutes ses missions et on peut se demander même à quoi elle a pu servir** et en quoi elle a pu améliorer si peu que ce soit le système de santé. Que s'est-il passé de nouveau, meilleur ou seulement différent, avec l'HAS, depuis 2005 ? Rien. Le seul succès est qu'elle ait été, et reste, dirigée par un médecin de haut niveau. Sans quoi, le pire serait assurément arrivé.

Pourtant, le principe d'un tel organisme ne se discute pas, mais l'HAS ne pourra trouver un second souffle qu'en limitant et **redéfinissant clairement ses missions, en laissant à, l'AFSSAPS ce qui relève de l'AFSSAPS, le médicament**, les dispositifs médicaux et la vigilance, et en prenant de la hauteur pour se concentrer, non sur la certification des hôpitaux, tâche à décentraliser et à laisser aux ARS, qui sont là pour cela, mais sur la **diffusion large et active de recommandations de pratique clinique et de parcours de soins**, prenant évidemment en compte, d'abord les concepts scientifiques (assessment), mais nécessairement aussi les **dimensions économiques** (appraisal), pour **"rationaliser et non rationner les soins de santé"** (L. Degos, ancien Président de l'HAS) en refusant aussi d'être un équivalent du NICE anglais, pur, dur, contesté, irréaliste, appuyé sur des indices QALY de "final outcome" épidémiologiques de papier, qui sont pure illusion de Santé Publique.

## **LA COMMISSION DE TRANSPARENCE**

La Commission de Transparence est la plus active et celle qui a de **loin le mieux rempli au moins une part de ses missions**, de tout le système d'évaluation et de contrôle du médicament en général, et de l'HAS en particulier, ce qui ne l'a pas sauvée des critiques répétées de la Cour des Comptes depuis 2001.

Elle comprend 20 membres nommés pour 3 ans sur proposition des Sociétés Savantes, qui ne sont pas sans liens étroits de dépendance financière avec l'industrie du médicament, Académie de Médecine incluse (plus 6 suppléants et 8 membres es-qualité, qui y siègent avec voie consultative).

Parmi eux, 11 médecins universitaires (PUPH), 2 pharmaciens, dont un professeur, 3 praticiens hospitaliers et 3 médecins généralistes, et au total 6 parisiens sur 20. Parmi les 11 PUPH, la plupart sont sans conflit d'intérêts notable avec l'industrie et d'après l'évaluation de leurs publications de 1990 à 2010, 3 sont de bons scientifiques, avec 100 à 200 citations par an, qui les classent entre la 300<sup>ème</sup> et la 500<sup>ème</sup> place des 2.500 PUPH de médecine clinique français (dont les 250 premiers recueillent en moyenne 250 citations/an et jusqu'à 1.000). Par

ailleurs, 2 recueillent tout juste 50 citations par an, et 5 de 7 à 20 seulement...et sont donc sans la moindre activité, ni compétence scientifique. **Une majorité des experts scientifiques n'a donc pas les qualifications nécessaires pour expertiser** les dossiers présentés par l'industrie. La CT fait par ailleurs occasionnellement appel à une liste de 550 experts nommés par l'HAS, dont 30% de médecins universitaires et la plupart sans activité scientifique, mais un bon nombre avec des conflits d'intérêts.

La CT se réunit 2 fois par mois et traite un nombre croissant de dossiers, actuellement 1.000 demandes d'inscriptions au remboursement, avec 500 demandes de réinscriptions quinquennales simples et 500 d'inscriptions de nouveaux médicaments, de nouvelles indications ou de nouvelles présentations des médicaments antérieurs, dont 150 au total sont acceptées, dont seulement 80 à 100 nouvelles molécules.

La CT a pour mission de classer les médicaments dans le but de conseiller le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) sur des **taux remboursement et les prix** à accorder aux médicaments après qu'ils aient reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des Commissions d'AMM européenne ou française, qui évaluent les dossiers présentés par les firmes pharmaceutiques, sur la base du seul rapport bénéfice/risques propre des molécules sur le double plan pharmacologique et clinique.

La CT a aussi la mission de les évaluer, toujours en termes de bénéfice/risques, mais par comparaison avec les médicaments antérieurs déjà disponibles. Son **évaluation est donc scientifique, clinique et comparative** et se fonde sur les dossiers des firmes, les avis de la CAMM ou du CHMP, l'expérience thérapeutique de ses membres, et pour les réévaluations, sur les données de pharmacovigilance communiquées par l'AFSSAPS.

**La CT travaille donc entre la CAMM française et la Commission de Pharmacovigilance, toutes deux au sein de l'AFSSAPS, de sorte qu'on comprend mal pourquoi la CT n'est pas intégrée dans l'AFSSAPS.**

Concernant ses missions, deux autres anomalies sont à considérer.

Première anomalie, la CT est sans cesse sollicitée par les autres commissions de l'HAS, en particulier celles qui sont en charge des actes médicaux et de l'élaboration des recommandations de bonne pratique clinique, de sorte **qu'elle déborde sa mission initiale**, qui concerne la place des médicaments récents par rapport aux précédents, **pour s'engager dans ce qui est la stratégie thérapeutique globale** et les comparer **aux traitements alternatifs non médicamenteux** psychothérapeutiques, nutritionnels, interventionnels, chirurgicaux, radiothérapeutiques, à base de dispositifs incorporés activés ou non, de thérapie cellulaire, etc., sans oublier l'homéopathie, les cures thermales et la phytothérapie, et cela non seulement en termes d'efficacité et de risques, mais maintenant aussi de coût, ce qui est un programme ambitieux qui va bien au-delà des compétences cliniques des membres de la CT, sélectionnés pour leur seule expertise dans le domaine de la pharmacologie et du médicament. Cette mission élargie relève bien de l'HAS, mais devrait être entièrement assumée par la commission en charge de l'élaboration des recommandations de bonne pratique clinique.

Deuxième anomalie et tendon d'Achille de la CT, elle se voit contrainte d'évaluer les médicaments dans un double objectif, que le poids de l'industrie rend contradictoire et pour tout dire tout à fait scandaleux, quoique accepté depuis 25 ans qu'existe la CT.

Le premier objectif est de juger les médicaments en fonction de leur seul bénéfice/risque propre, sans comparaison aucune avec les autres, comme le font les CAMM européenne et française, mais en plus en les classant en 3 groupes, disons A, B et C, mesurant le service médical rendu, A pour SMR important, B pour un SMR modeste ou faible et C pour un SMR "insuffisant", de façon à fournir au CEPS une base scientifique pour **fixer les taux de remboursement** de 65 % (100% dans les maladies graves) pour le groupe A, 35% pour le groupe B (et les maladies non graves) et 0% pour le groupe C, des taux qui s'imposeront aux payeurs, c'est-à-dire à l'Union des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM), aux mutuelles et caisses de prévoyance et aux patients.

Or **le taux de remboursement est le bras armé de l'Etat**, à qui a été retiré l'essentiel du droit d'autoriser par le biais des AMM, dont 85% sont aujourd'hui décernées pour tout l'espace européen par l'Agence Européenne du Médicament de Londres (EMA). Mais par le biais des taux de remboursement de 0, 35, 65 ou 100%, l'Etat reprend la main, **car ces taux déterminent entièrement le succès et donc la commercialisation des médicaments**, qui sont en pratique éliminés du marché où ils viennent d'être autorisés, s'ils ne sont pas remboursés ou remboursés à 35% seulement, à moins d'être extrêmement bon marché, mais n'ouvrant alors que de petits succès commerciaux.

Dès lors, l'industrie pharmaceutique est très attentive aux taux de remboursement et a obtenu par de multiples pressions que **les classements A, B, C de la CT soient d'un inacceptable laxisme**, puisqu'elle en est venue à classer comme importants (A), 62% des médicaments, 19% comme modestes et seulement 19% comme insuffisants (évaluation 2001 de 4.500 molécules non modifiée depuis). **Cette politique sans courage, incroyablement indulgente et contraire à la vérité scientifique a déconsidéré la CT** auprès de tous ceux qui suivent de près le marché du médicament.

Par contre, la CT s'est acquittée avec vérité et sérieux de son second objectif, qui était de classer les médicaments par comparaison avec les thérapeutiques antérieures déjà disponibles, en fonction de **la valeur ajoutée**, c'est-à-dire de **l'amélioration du service médical rendu (ASMR)** par les nouveaux médicaments.

Elle l'a fait cette fois en 5 groupes de I à V, selon que l'ASMR est jugée majeure – les grandes percées – importantes, modeste, faible et nulle et y a classé respectivement 12%, 16%, 17%, 13% et 43% des molécules, soit 56% de médicaments non ou très peu actifs.

On est donc en présence de deux classements, SMR et ASMR, radicalement divergents, 19% de médicaments sans SMR mesurable et 3 fois plus – 56% – d'ASMR sans supériorité sur les médicaments disponibles, autrement dit, par différence, 37% de médicaments ont un effet mesurable supérieur à un placebo, mais au plus égal ou inférieur aux traitements antérieurs et sont donc sans intérêt.

Et comme le taux de remboursement est fondé sur la première estimation, voilà pourquoi, comme nous l'avons dit au chapitre "Médicaments", **nous avons accumulé en 40 ans, 1.200 médicaments inutiles** et pourquoi nous en ajoutons chaque année une quarantaine de plus...

Alors, pourquoi ce second classement ? Pourquoi ce soudain courage de la CT ? Et pourquoi l'industrie a-t-elle accepté ce 2<sup>ème</sup> classement, susceptible de ne pas l'arranger commercialement ?

Simple. Parce que le second classement, qui est un index de qualité destiné au CEPS pour fixer les prix et qui aurait pu être dangereux pour l'industrie, ne l'est pas. Pourquoi ? Parce qu'en pratique, les prix des classes I à III sont convergents et de plus en plus fixés au niveau européen par les autres grands pays, où les prix ne sont pas "administrés" comme en France, mais établis quasi-unilatéralement par l'industrie et qu'ils s'imposent de plus en plus quasi à l'identique dans toute l'Europe. Dès lors, comme les classes V ne peuvent obtenir que des prix très faibles, le classement ASMR de la CT n'intervient guère que pour la classe IV. L'industrie s'intéresse donc beaucoup moins au classement ASMR qu'au classement SMR.

En outre, si le CEPS, organisme interministériel où cohabitent les ministères, l'UNCAM et l'industrie, tient compte du classement de la CT, il tient compte aussi des données économiques, emplois compris, et des "orientations" que les politiques des ministères des Finances, de l'Industrie et de la Santé lui suggèrent et qui tendent souvent à privilégier les laboratoires français et les laboratoires étrangers installés et fabriquant en France et donc créateurs d'emplois.

**Il est urgent de supprimer le classement AMR**, qui est un masque exclusivement au service des plus mauvais côtés de l'industrie, pour rembourser les "me-too" et les molécules mineures, et de privilégier au contraire le classement ASMR, qui respecte les intérêts des malades, des finances publiques et la vérité scientifique.

Cela ne sera de toute façon pas suffisant pour éviter les véritables **détournements de fonds** que sont, par exemple, les histoires du Médiateur, du Synagis ou du Multaq, classés parmi les médicaments en classe C en terme de SMR ou V ASMR, c'est-à-dire non remboursables et pourtant maintenus à 65% de remboursement après que la CT ait été contrainte de se déjuger dans une procédure d'appel à la demande du CEPS ou de ses mandants, ce qui n'aurait pas été possible si régnait une vraie transparence et une réelle autonomie à la CT.

## **L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (EMA) DE LONDRES**

Nous explicitons son fonctionnement, parce qu'elle est un modèle possible et parce que c'est elle qui nous impose aujourd'hui 80% des AMM.

Créée en 1995 et placée, ce qui en dit long, sous l'égide de la Direction Générale Entreprises et Industrie" (!) de la Commission de Bruxelles, elle ne sera enfin

rattachée à la Direction Générale de la Santé qu'en 2007, après des années de protestations et de pétitions venues de tous les pays.

L'EMA regroupait au départ 15 personnes, 110 en 1996, 150 en 2000, 375 en 2009 et 700 aujourd'hui (seulement les 2/3 de l'AFSSAPS), contre 10.000 à la FDA américaine (mais la FDA a des objectifs beaucoup plus larges que le médicament et ne lui consacre que 25% de son budget, soit 600 M\$). Son budget était de 25 M€ en 1996 et il est de 180 M€ aujourd'hui.

L'EMA traite 500 dossiers par an et peut faire appel éventuellement à une liste de 10.000 experts extérieurs.

Elle ne cherche pas à se développer à l'échelle de la FDA et a fait le choix de s'appuyer sur le travail d'expertise préalable des agences nationales et de **travailler en réseau** avec elles, spécialement avec les plus importantes, dont la Medicines and Health Products Regulatory Agency (MHPRA) britannique, l'AFSSAPS, les Agences allemandes et suédoises, les seules en mesure de mener de réelles évaluations scientifiques. Elle est donc devenue une sorte de coquille réunissant les compétences des grandes agences européennes, où les experts français E. Abadie et Ph. Lechat jouent, après J-M. Alexandre, un rôle déterminant. En somme, **elle décentralise les évaluations techniques et centralise les décisions**, avec l'avis prépondérant des principales agences nationales, dont les rapporteurs à l'EMA jouent un rôle décisif.

Il existe trois procédures d'AMM européennes : **centralisée**, qui ouvre au médicament tout l'espace européen et qui est de loin la plus courante, et répond à la demande des grandes firmes (elle doit alors répondre en 180 jours, un délai qu'elle ne parvient pas à tenir); **multinationale**, lorsque plusieurs agences nationales la sollicitent pour un groupe de pays, et **par reconnaissance mutuelle**, quand elle européenise une autorisation nationale, concernant généralement des médicaments non essentiels (cette procédure trop souple et expéditive est vue comme une passoire et elle est fortement critiquée et criticable). Il reste en outre encore 19-20% d'AMM **nationales**, en particulier françaises, ne concernant que le marché national et généralement des laboratoires français, et là encore des médicaments de second rang.

L'EMA traite environ 500 dossiers par an de pré-AMM ou de modification d'AMM, 50% de princeps et 50% de génériques et rejette 40% des demandes.

Le cœur de l'EMA présidée par le Suédois, T. Lonngren, est le "**Committee of Health and Medical Products**" (CHMP), présidé par le Français E. Abadie, de l'AFSSAPS. Contrairement à l'AFSSAPS, mais comme la FDA, le CHMP a adopté **un modèle "interne"**, fondé sur un petit nombre d'experts internes à temps plein, de bon niveau et bien rémunérés, comme à la FDA (où ils sont en outre très nombreux) et détachés des agences nationales et des universités, plutôt qu'un modèle externe, où les experts internes, jeunes, en début de carrière et mal payés ne jouent qu'un rôle administratif de préparation des dossiers, en s'effaçant scientifiquement devant les experts externes plus qualifiés, mais souvent en situation de conflit d'intérêts, ce qui est encore le modèle de l'AFSSAPS qu'il faudra changer.

Le CHMP est constitué de 27 experts de qualité n'ayant aucun, ou plus aucun conflit d'intérêts, représentants permanents des pays membres (la France est représentée par le Pr Ph. Lechat, détaché de l'Université Paris 6, cardio-pharmacologue et Directeur de l'Evaluation de l'AFSSAPS, scientifique de très bon niveau, avec 40 publications internationales, citées 2.850 fois de 1990 à 2010, soit 140/an, concernant en particulier 10 molécules étudiées dans 19 essais thérapeutiques sponsorisés par l'industrie, mais qui, ayant lui-même présidé illégalement un groupe de travail sur les héparines de bas poids moléculaire, sans avoir déclaré son CI avec le laboratoire Sanofi, producteur d'une de ces héparines, et qui a tendance à ne pas voir encore tous les dysfonctionnements de l'AFSSAPS et à défendre ses modes de fonctionnement, en se plaignant surtout du manque de moyens et de personnels techniques dans une agence de 1.000 personnes, qui ne présente pas de performances supérieures à celles du passé, quand moins de 200 personnes travaillaient aux mêmes missions). À ces 27 experts s'ajoutent 5 personnalités techniques qualifiées avec voix consultative.

Les 27 experts sont égaux en droit, mais certains, plus égaux que d'autres, déterminent 90% des décisions. Ce sont les représentants des 8 seules grandes agences nationales bien structurées, Angleterre (MHPRA, "Medicines and Health Products Regulatory Agency), France (AFSSAPS), Allemagne, Suède, Pays-Bas, Belgique, Espagne et Italie (un couple de rapporteurs par dossier). Les experts externes choisis pour chaque dossier parmi un pool de 10.000 personnalités européennes, sont nommés pour 3 ans et souvent liés à l'industrie, mais ne le sont pas pour les dossiers qu'ils sont amenés à analyser. Pour chaque dossier, ils forment un "Scientific Advisory Group" (SAG), consulté pour répondre aux seules questions qui leur sont posées par le CHMP et qui concernent, soit le bénéfice, soit les risques de la molécule, mais non le rapport bénéfice/risques, privilège des membres du CHMP, et ils ne participent ni aux discussions, ni au vote.

Comme notre Commission d'AMM, **le CHMP juge du seul rapport bénéfice/risque des molécules, sans (officiellement) les comparer aux traitements antérieurs** (mais comment s'en abstraire?).

Pour les questions de risque et de gestion des risques, l'EMA a créé un **Comité de pharmacovigilance** autonome (CPVGR), mais subordonné au CHMP. Ce comité recueille directement les alertes et informations des agences nationales, des firmes et des professionnels de santé de toute l'Europe et constitue une base de données européenne très riche, mais d'accès bien difficile (deux personnes en sont chargées spécifiquement à l'AFSSAPS et n'y suffisent pas). Ce comité est pratiquement décisionnel pour les questions d'avertissement, de suspension et de retrait du marché, mais il doit transmettre ses avis au CHMP, qui les suit en général, mais peut ne pas le faire et suggérer de nouvelles études, à la condition d'argumenter ses décisions pour justifier son choix au Directeur de l'EMA, qui tranche.

Dans 75% des cas, le CHMP suit l'avis des deux rapporteurs, mais les conteste une fois sur quatre, ce qui n'est pas une surprise, compte tenu des différences multiples des 27 nations, en terme de politique de santé et en termes économiques, politiques, culturels, démographiques, ethniques et nutritionnels. **Le CHMP décide malheureusement alors par un vote**, où les influences de

l'industrie pèsent lourd et où les experts peu experts sont souvent largement majoritaires, comme si la vérité scientifique pouvait émaner d'un vote démocratique. Là est le tendon d'Achille de l'EMA, qui a justifié d'innombrables critiques, souvent fondées, d'autant que les débats et les motivations qui doivent théoriquement être rendus publics, ne le sont souvent pas ou très tard ou sous une forme édulcorée (2 pages d'un compte-rendu de 68 pages pour un récent dossier très conflictuel et important).

Les avis du CHMP sont ensuite transmis au Directeur Général Santé de la Commission Européenne, qui presque toujours les traduit en directives et ne peut s'en écarter qu'en motivant sa décision et en renvoyant le dossier à l'EMA.

## LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)

Quelques mots dans ce rapport, car les problèmes de structure, de gouvernance, de conflits d'intérêts, y sont souvent exactement les mêmes que les nôtres.

La FDA dépend, comme les NIH, du Department of Health and Human Services (DHHS), Ministère de la Santé américain. Un projet actuel est de la sortir du DHHS et l'individualiser à un niveau gouvernemental et de la couper des questions d'alimentation. 10.000 employés, avec un budget de 1,7 milliards d'€ (10 fois l'HAS + l'AFSSAPS), dont 1/3 pour le CDER (Center for Drug Evaluation and Research), c'est-à-dire pour le médicament, venant pour 47% de l'Etat fédéral et 53% de l'industrie, qui paie non par des taxes générales, mais dossier par dossier, pour les évaluations de la FDA (quand l'industrie réduit ses demandes, la FDA doit licencier).

Contrairement à l'AFSSAPS, l'Office of New Drug Approval (OND) de la FDA, équivalent de la CAMM, est construit sur le même schéma que l'EMA, sur un **modèle "interne"** donnant la priorité à des experts internes de haut niveau, très bien rémunérés, venant des universités et en détachement statutaire pour 4 à 8 ans, avec garantie de retour protégeant leur carrière (mais beaucoup passent ensuite dans l'industrie...), pour des missions reconnues aux Etats-Unis comme d'importance primordiale. Elle fait aussi appel dans ses groupes de travail à des experts externes de haut niveau, mais où fourmillent les CI... en principe déclarés et écartés, mais qui, comme chez nous, soit ne le sont pas, soit sans que compte en soit tenu !

L'OND traite 2.000 demandes d'AMM par an et n'en accepte que 100 (nouvelles molécules ou NEM, nouvelles associations ou présentations, nouvelles indications), exactement le même nombre que l'EMA et la CAMM française (et pour cause, ce sont les mêmes avec 6 mois de décalage, dans un sens ou dans l'autre).

Il ne juge que le bénéfice/risque propre des molécules, **sans, officiellement, les comparer aux traitements antérieurs** (mais en pratique, ces appréciations sont présentes à l'esprit de tous les évaluateurs). Donc, pas de classement des molécules en catégories comme à notre Commission de Transparence, puisque les prix sont libres et qu'il n'y a pas de remboursement fédéral. Les questions des

prix négociés et de prises en charge partielles, se discutent ensuite directement entre les firmes, les systèmes d'Etat, Medicare – Medicaid, et les assurances privées, telles que Kaiser Permanente.

La FDA suit en général le vote de ses commissions. Depuis 2007, elle n'a inversé que 3 votes négatifs, mais 25% de votes positifs, essentiellement pour de nouvelles indications, guère pour de nouvelles molécules.

Après différents graves scandales, spécialement celui du Vioxx, qui a fait de 20.000 à 180.000 morts (??) aux Etats-Unis et secoué le pays comme aujourd'hui le Mediator ici, le choc a été terrible, au point qu'A. Eschenbach venu du NCI, écrivit alors : *"It is a great shock and surprise when someone says : you have cancer"* et en effet, la FDA se ressentit démolie, comme rongée par une tumeur, comme l'AFSSAPS commence à le ressentir.

Après quoi, sont venues s'ajouter les nouvelles charges financières pesant sur le gouvernement fédéral avec la réforme Obama du système de santé, qui imposent de facto de réduire les dépenses de médicaments. La FDA est ainsi au cœur de multiples tempêtes politiques autour de sa gouvernance, de ses défaillances et sa restructuration, dans un contexte où le nombre de prescriptions (3 milliards/an) et celui des accidents toxiques (380.000/an), essentiellement par "overuse" et "misuse", ont doublé en 10 ans.

Ainsi en 5 ans, ses commissaires ont changé 4 fois, des républicains Mark McClellan, très lié au cabinet Bush, Lester Crawford (démissionné en 2 mois pour conflit d'intérêt grave) et Andrew Eschenbach (cancérologue venu du NCI) à Margaret Hamburg, médecin et démocrate, sous Obama. L'agence a été tellement agitée par l'affaire Vioxx, où elle a failli à plusieurs reprises presque autant que Merck, en masquant les données initiales, en retardant les procédures de retrait (c'est finalement Merck qui a retiré premier), en se laissant infiltrer dans son dernier comité d'évaluation des Coxibs par jusqu'à 10 experts financés par Merck, dans le groupe de 21 membres chargés de prendre les décisions, ce qui a été révélé 6 jours plus tard par le New York Times et a déclenché le scandale qu'on imagine, d'où a suivi la valse des directeurs.

La lutte pour la clarté, la transparence, la rigueur et contre les CI est inscrite désormais au premier plan.

Le conflit le plus vif actuellement, depuis le "Drug Safety Bill" du sénateur E. Kennedy, source du FDA Amendment Act de 2007, est de **savoir s'il faut maintenir ensemble ou séparer l'AMM** (Office of New Drug Approval, OND) **et la pharmacovigilance** (Office of surveillance and Safety, OSS, ou Office of Drug Safety, ODS, actuellement dominé par l'OND, qui rejette beaucoup de propositions de l'OSS). Exactement le problème posé à l'AFSSAPS.

La bataille fait donc rage entre les tenants de la séparation et ceux qui considèrent que les deux doivent rester dans la même structure globale, mais avec une plus grande autonomie de l'OSS, comme le pense le célèbre sénateur républicain, Ch. Grassley, chevalier blanc de la lutte contre les CI. Quant aux politiques, les républicains sont pour ne rien changer, spécialement l'ancien directeur, Lester Crawford, mais depuis la présidence Obama, leur position est plus proche de Ch. Grassley.

Il faut bien comprendre que cette controverse n'est pas formelle. **Autonomiser l'OSS, c'est donner la première place à la pharmacovigilance**, non seulement en renforçant le système de collecte des effets indésirables (EI) par les médecins (AERS), dont les données sont si nombreuses, qu'elles sont traitées avec beaucoup de retard, même avec l'informatique américaine, mais aussi en impliquant les grandes structures de soins, Medicare, Medicaid et Kaiser Permanente, et en plaçant l'industrie dans l'obligation de mener et financer des études de toxicité approfondies et contrôlées de long terme.

Les plus remarquables médecins universitaires de la FDA, Alastair Wood, Curt Ferberg et l'ancien vice-commissaire D.J. Graham, qui a révélé et chiffré l'affaire du Vioxx, et aujourd'hui M. Hamburg, souhaitent la séparation de l'AMM et de la pharmacovigilance, avec des moyens renforcés pour la seconde, dont le staff n'est pas du niveau de celui de l'AMM ("*the biggest challenge*" sera de trouver des experts très qualifiés "*of first rate and highly skilled*" pour cela) et qui n'a pas non plus les moyens de financer avec l'industrie, qui renâcle à le faire seule, des études de pharmacovigilance sur le long terme et sur des populations ciblées, pour détecter les complications tardives ou rares ou liées au terrain, préconisées par l'Institut de Médecine de l'Académie des Sciences.

On n'est pas surpris que les problèmes soient les mêmes des deux côtés de l'Atlantique. Outre la pharmacovigilance, les questions d'essais cliniques sont au centre des débats : tous doivent être déclarés avant de commencer, mais 50% ne le sont pas; tous les résultats doivent être mis en ligne en cours et à la fin des essais, mais c'est rarement le cas et les raisons pour lesquelles ils sont interrompus ou rejetés par la FDA ne sont pas données, pas plus que les EI, qui ne sont publiés qu'après avoir été évalués (mais la tendance serait aujourd'hui de le faire en temps réel).

Notons encore que la FDA a depuis 2007 le droit d'exiger de l'industrie, qu'elle appose des avertissements sur les boîtes de médicaments à risque, le droit d'imposer des études de toxicité de phase IV, le droit de limiter le droit de prescrire certains traitements aux seuls spécialistes, mais elle ne peut imposer le retrait du marché, seulement faire savoir son désir d'y parvenir à la grande presse ... qui se charge du reste.

## **L'AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ (AFSSAPS) ET LES "EXPERTS"**

### ***L'ILLUSION DE L'EFFICACITÉ***

Le contrôle des aliments et accessoirement des médicaments, il n'y en a encore guère, apparaît aux Etats-Unis dès 1906, avec la création de la Food and Drugs Administration, FDA, créée en réaction aux horreurs du roman d'Upton Sinclair

sur les abattoirs de Chicago. Le médicament n'y prendra la première place qu'en 1938, après les centaines de morts de la sulfanilamide.

Les premières lois n'apparaîtront en France, où le marché était encore en accès libre, qu'en 1941, revalidées en 1946, puis 1949, avec la création de la "Commission Universitaire Médico-pharmaceutique des Essais Pharmacologiques et Cliniques", grâce aux efforts des Prs M. Loeper, P. Hazard et L. Justin-Besançon, et qui fut plus tard rattachée à la Direction de la Pharmacie du Ministère de la Santé, disparue avec la création de l'Agence du Médicament vers 1990, puis de l'AFSSAPS en 1998.

Après le SIDA, le sang contaminé, la vache folle, la canicule, la crainte de la grippe aviaire H5N1, **l'Etat se lance après chaque problème grave, dans la création d'agences à répétition**, telles les 450 quangos anglaises (quasi-autonomous non-governmental organisms), dont le gouvernement britannique vient de fermer la moitié ("Quangos bon fine", dit *Nature*), mais qui chez nous semblent éternelles, 950 aujourd'hui, une cinquantaine dans le champ de la Santé, baptisées Autorités, Commissariats, Etablissements, Conseils, Comités, Fondations, Instituts, Observatoires, Ateliers et dits, dans l'ordre Hautes, Nationales, Supérieures ou les trois à la fois. Dans le seul champ de la Santé, nous avons, outre les grandes directions du ministères, DGS (370 personnes), DHOS, DREES, une série d'agences dont on ne donnera ici que les sigles et leur année d'apparition, ANRS (1989), ANDEM (1990), ANAES (1995), InVS (240 agents) et AFSSAPS (1998) (1.000 agents), EFS (8.500 agents), EFG et INTS (2000), INPES (300 agents), AFSSA et AFSSE (2001), devenues ANSES (2007) (1.500 agents), ABM (280 agents) et HAS (375 agents)(2004) et née hier, l'ANAP (Agence Nationale d'Appui à la Performance des Etablissements de Santé Publics et Privés), 15.000 personnes et 3.000 experts.

Mais les succès ne sont pas évidents et **l'échec souvent éclatant, bien loin de l'enthousiasme naïf** et que n'échaude, semble-t-il, aucune évidence, du concepteur de l'AFSSAPS, *"les agences de sécurité sanitaire emploient aujourd'hui 2.000 chercheurs, ingénieurs et experts, pour une fonction qui, il y a 20 ans, n'occupait à temps partiel que 500 fonctionnaires, avec, aujourd'hui, un budget de 640 M€, là où il n'y en avait pas. Nous sommes sortis de la préhistoire"* (D. Tabuteau, 2005). Certes, mais pas entrés dans l'histoire, sinon celle des échecs.

**Imaginons que toutes ces structures n'existent pas**, que le médicament ait été géré sur le terrain, par des médecins qui, par hypothèse, auraient été bien formés au médicament, il aurait suffi de le vouloir, et par une industrie pharmaceutique qui est plus raisonnable, responsable, prudente et préoccupée de soulager ou guérir avec sécurité qu'on ne le dit, sinon au niveau de ses managers, du moins à celui de tous ses autres personnels, dont les motivations ne sont pas de plaire aux actionnaires, mais de satisfaire les malades et qui, sincèrement, pensent le faire et le font souvent et dont on comprend aujourd'hui la tristesse.

Que ce serait-il passé ? **A notre sens, la situation ne serait guère différente** et peut-être meilleure. Notre système, "que les autres pays nous envient et jalouent" entend-on souvent, n'a finalement guère servi qu'à labelliser quelques

violents poisons et laissé passer à peu près tout ce que l'industrie proposait, parfois même sans oser vraiment y croire elle-même et il a presque toujours été le dernier à retirer les médicaments dangereux. Il a ainsi poussé médecins et malades à la consommation, ruiné les finances publiques, exactement comme cela était déjà le cas dans les années 60-90, avant cette floraison d'agences qui, croyant tout changer, n'ont rien changé et coûtent cher en argent et en désillusions.

De 1981 à 1986, l'un de nous a été expert, membre de la Commission d'AMM, créée en 1977, un an après l'autorisation du Mediator, et alors menée par deux universitaires de haut niveau, les Prs M. Legrain, puis J-M. Alexandre, à la rigueur et l'honnêteté inattaquables.

La Commission ne disposait alors d'aucun moyen et aucun budget propre et ses membres n'étaient en rien rémunérés. Une salle du ministère et une ou deux secrétaires détachées à temps partiel. On tapait ses rapports soi-même. **Aujourd'hui l'AFSSAPS et l'HAS emploient 1.350 personnes, mais l'efficacité du système de contrôle des médicaments n'en a pas été significativement améliorée**, en dépit des discours inverses, si j'en crois la comparaison que nous avons faite, d'une part du nombre et de la qualité des molécules, admises à l'époque tout aussi facilement qu'aujourd'hui, parfois par le Ministre, contre l'avis des rapporteurs et de la Commission, et d'autre part du nombre de médicaments potentiellement toxiques. Les accidents graves n'ont pas été plus fréquents qu'aujourd'hui et plutôt moins graves, même le Distilbène de 1977 et ses 0,1% de cancers et ses malformations tri-générationnelles chez la femme, tandis que la Thalidomide allemande a été épargnée à la France (Alsace exceptée). Certes, nous bénéficions aujourd'hui d'une surveillance avec les PGR, mais ce ne sont que des plans de papier, d'efficacité non encore démontrée, et même d'une surveillance "renforcée", mais il est clair qu'elle est ciblée en dépit du bon sens, par des non-professionnels qui semblent surtout chercher à se protéger, à ouvrir des paraluies, voir les dangers là où ils ne sont pas et ne pas voir ou vouloir voir ceux qui menacent ou qui déjà sont là. Et le papier tourne par quintaux d'une commission, d'un comité, d'un groupe de travail, d'une unité, d'un département, d'un service à l'autre. En rond. Sauf entre les différentes agences et directions, HAS, AFSSAPS, DGS, AFSSA, ANAP, etc., qui, rivales, communiquent souvent mal entre elles et se jalouent, comme il apparaît à l'audition de leurs membres et d'autant moins que leurs missions doublonnent ou se chevauchent souvent.

### ***UNE STRUCTURE QUI DIT TOUT***

Créée en 1998 pour succéder à l'Agence du Médicament, l'AFSSAPS est dotée d'une Direction Générale, d'une Sous-Direction d'un Secrétariat Général, dont dépendent un service juridique et européen, des Directions des finances, de l'administration et des ressources humaines et un département des systèmes d'information.

En dessous, un mécano incompréhensible, une double structure interne, verticale et transversale, sans compter les diagonales. Directions, Commissions, Comités, Départements, Services, Unités, Missions, Conseils, Cellules, Groupes de

travail... **98 structures entrecroisées, cloisonnées, communiquant mal ou pas du tout**, n'échangeant pas et ne confrontant pas, ce qui entraîne une grande déperdition des informations, chacune vivant, soit pour elle-même en vase clos, soit au service des autres, mais alors le vivant mal et cherchant à les absorber, telle la DEM à l'égard de la CAMM et de la CNPV.

**Employant 1.000 personnes, elle dispose d'un budget 2010 de 111 M€**, dont 21% de l'Etat et le reste, 79%, également de l'Etat, mais à l'aide de taxes prélevées sur l'industrie pharmaceutique au titre de l'évaluation de ses dossiers, du contrôle de qualité des fabrications des médicaments assuré par l'AFSSAPS, et comme redevance des publicités autorisées, et cette année, la part de l'Etat a été réduite de 8 M€ et devra être compensée par l'industrie.

Elle est d'abord divisée en 5 Directions Scientifiques verticales, juxtaposées, indépendantes, en charge de l'évaluation et de la vigilance dans tous les domaines :

- Direction des dispositifs médicaux (il y a une commission similaire à l'HAS)
- Direction de l'inspection de établissements de production de médicaments
- Direction de l'évaluation de la publicité et des produits cosmétiques (la publicité aurait-elle quelque chose à voir avec les cosmétiques ?)
- et surtout le fleuron, le cœur, le tremplin aussi, la Direction de l'Evaluation des Médicaments (DEM), en charge des essais cliniques, des AMM, de la pharmacovigilance de 14 types de produits à usage humain, sans aucun rapport entre eux :
  - médicaments, psychotropes et stupéfiants
  - sang et dérivés du sang
  - thérapies cellulaire et génique
  - tissus et organes humains et animaux
  - cosmétiques, tatouages, produits divers

Elle est elle-même divisée en 6 départements ou services :

- évaluation et gestion des AMM
- évaluation des essais cliniques avec le répertoire des essais déclarés en cours, avec toutes leurs caractéristiques et leur n° Eudra CT, respectant les 44 articles L1121-1 L1126-7 du Code de Santé Publique, en liaison avec le "Clinical Trials Facilitation Group" (CTFG) de l'EMA et son "Voluntary Harmonisation Procedure"(VHP)
- évaluation de la qualité pharmaceutique dans les laboratoires propres de l'AFSSAPS, en particulier à St Denis
- bon usage des médicaments (comme le fait aussi l'HAS, autre doublon)
- évaluation des produits biologiques
- etc., plus un "Comité de coordination de l'AMM,

...car la DEM assure les services, le secrétariat, le travail administratif des **trois organismes-clé de l'Agence**, les deux derniers surtout.

**La Commission de la publicité**, jugeant a priori pour les publicités grand public, (médicaments sans ordonnance, alicaments, cosmétiques, vaccins et produits anti-tabagiques), mais seulement a posteriori pour la publicité des médicaments auprès des médecins. Elle compte 31 membres représentant les Caisses

d'Assurance-Maladie, les consommateurs et l'industrie pharmaceutique et 110 experts nommés. A lire ces publicités, on peut constater une grande inefficacité.

Mais les deux **Commissions** les plus importantes sont celles **d'AMM (CAMM)** et **nationale de Pharmacovigilance (CNPV)**, qui méritent une description détaillée, que nous verrons plus bas, car elles sont décisionnelles et représentent le cœur de l'Agence, ce qu'on voit de loin. Tout le monde connaît la CAMM, personne la pharmacovigilance et moins encore la DEM, dont tout dépend. CAMM et CNPV ont un comportement totalement opposé.

L'une dit toujours oui, en acceptant une foule de médicaments inutiles, et l'autre non, refusant presque toujours de suspendre ou de retirer les médicaments, même plus dangereux qu'utiles pour une raison qu'il faut bien comprendre : **pour autoriser un médicament, il suffit d'une simple probabilité statistique de bénéfique/risque positif**, de sorte qu'ici, l'intérêt des malades et des firmes semble concordant.

Au contraire, **pour retirer un médicament du marché, il faut apporter la preuve absolue de sa toxicité**, car c'est déstabiliser une entreprise et fragiliser l'emploi, de sorte qu'on voit diverger ici l'intérêt des malades et celui des firmes. La CNPV, sous la pression des services juridiques de l'Agence, exige donc des preuves absolues démontrables sans ambiguïté devant un tribunal et non une probabilité, sinon la firme fait un recours, gagne devant les tribunaux ou le Conseil d'Etat, fait condamner l'Agence à une amende et peut remettre le médicament sur le marché (affaire du Ketum). Un système où **le principe de précaution fonctionne à l'envers**, au bénéfice des industries et non des patients, comme l'a fortement dit le rapport de l'IGAS 2010.

A ces structures verticales multiples, s'ajoutent encore 75 **groupes de travail** plus ou moins temporaires et des **missions** transversales de Qualité et Audit interne et un service de coordination de l'information, des vigilances, des risques et des actions de Santé Publique (CIVRAS), rattaché à la Directrice Générale adjointe, plus, encore, **des unités**, unité des essais cliniques, unité de formation aux essais cliniques, unité de la communication, unité Internet, plus **un secrétariat des Conseils** et **une Mission Internationale et des Recherches Européennes (MIRE)** et, par-dessus le marché, un "**Conseil Scientifique**", dont rien ne confirme l'existence. Une admirable construction, au moins sur le papier, et fleuron de l'imagination administrative "à la française". Telle est, très simplifiée, la description de cette étrange structure aux mille ventouses.

Reste l'essentiel, la Commission d'AMM et la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV).

### **LA COMMISSION D'AMM (CAMM)**

Réduite à presque rien par le CHMP de l'EMA (voir plus haut), qui autorise aujourd'hui 80% des molécules sur le marché européen et 90% des molécules importantes, la CAMM n'a plus guère d'existence réelle, mais elle continue sa route comme si de rien n'était depuis bientôt dix ans, puisque toutes les décisions d'AMM sont aujourd'hui prises à Londres, où l'AFSSAPS joue un rôle important par ses ambassadeurs quasi-permanents, E. Abadie et Ph. Lechat, Président et

membre du CHMP, tandis que la CAMM elle-même en est absente, et si les décisions du CHMP lui sont bien transmises, elle ne peut que les **enregistrer** passivement, car elle n'est pas même informée des discussions qui les ont précédées et motivées, car les comptes-rendus des débats ne lui sont pas officiellement transmis. Elle n'a donc plus que la responsabilité d'autoriser ou non 20% des molécules commercialisées en France et surtout des molécules françaises de 3<sup>ème</sup> rang, ne visant que le seul marché français.

Elle n'en reste pas moins une structure aussi lourde qu'elle l'était il y a 15 ans, à l'époque où elle décernait seule les AMM. Elle compte donc toujours 3 membres de droit (DGS, Dir. G<sup>al</sup> de l'AFSSAPS et Dir. G<sup>al</sup> de l'INSERM ou leurs représentants), les 5 présidents d'autres commissions ou leurs représentants et 30 membres nommés, 2 par le Ministre de la Santé sur proposition des Académies de Médecine et de Pharmacie et **28 membres choisis sur des critères très contestables**, où dominent la cooptation relationnelle de hasard, où la main potentielle de l'industrie reste évidemment invisible, donc, selon **des procédures opaques très choquantes et d'autant plus que ces choix ne sont pas, disons-le, toujours convaincants** : 19 médecins, dont 9 PUPH, 1 MCUPH, 4PH, 1 statisticien, 3 généralistes et 12 pharmaciens. En se basant sur leurs citations internationales de 1990 à 2010, 1 PUPH se classe dans les 500 PUPH français les plus performants, avec 130 citations par an, et 5 n'en ont que 50 à 80, et les 3 derniers à peu près aucune, soit en moyenne 57, autrement dit des universitaires de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> rang, qui ne sont scientifiquement supérieurs ni au PH, ni aux médecins généralistes de la Commission, qui apportent, eux, une vision de terrain indispensable. **Rien ne nous semble justifier scientifiquement que certains de ces universitaires-là décident du choix des médicaments utilisés par des millions de Français.**

La Commission fait aussi régulièrement appel à 550 experts extérieurs nommés pour 3 ans, dont la plupart ne sont jamais consultés, dont 25% de PUPH, 16% de PH, 20% de généralistes et le reste essentiellement de pharmaciens.

Les missions de la CAMM concernent en premier lieu les premières AMM. **Elle enregistre d'abord passivement et sans commentaire les AMM de l'EMA**, soit 80% des AMM, assorties des indications d'emploi limitatives et des plans éventuels de gestion des risques (PGR), pour les molécules posant des problèmes de toxicité éventuelle, qui sont les unes et les autres décidées à Londres. Elle transmet ensuite les dossiers à la CT de l'HAS, pour évaluation comparatives aux traitements antérieurs, en vue de guider le CEPS pour en décider le prix et le taux de remboursement.

La CAMM **traite par contre elle-même les demandes d'AMM ne visant que le marché français** et concernant généralement, nous l'avons vu, des molécules de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> rang, sauf stratégie oblique des firmes, visant une AMM nationale, avant de viser l'Europe à l'EMA. Elle décide d'accorder ou non les AMM, de **définir les indications, en se basant sur le rapport bénéfice/risque propre** des molécules. La CAMM travaille sur la seule base des dossiers fournis par l'industrie (études précliniques et phases cliniques I à III) et les analyse en termes de pharmacologie et d'effets cliniques, d'où la (trop?) forte proportion de pharmaciens dans la Commission par rapport aux cliniciens. Elle peut imposer aussi aux firmes un PGR (Plan de Gestion des Risques), si elle l'estime utile.

Pour l'évaluation des risques, elle reçoit l'aide du Département de pharmacovigilance de la DEM.

Les dossiers sont préparés par les "**experts**" internes de la DEM, dont on verra les limites et dont le rôle est purement secretarial. Ces évaluateurs peuvent s'exprimer en séance, mais ne le font que si on les interroge, et ils ne peuvent participer au vote.

La CAMM choisit les rapporteurs en son sein, mais invite en général des experts extérieurs, souvent désignés, mais sans obligation, parmi les experts nommés à ce titre par l'AFSSAPS, et qu'elle écoute, sans qu'ils participent au vote. Elle entend aussi les représentants et les experts des firmes. Les séances ont lieu sans aucun formalisme, mêlant au hasard autour de la table, membres de la commission, experts extérieurs, représentants invités de l'industrie, administratifs de la DEM, dans une atmosphère familiale, bien loin de ce que devrait être une sorte de tribunal qui écouterait les uns, puis les autres, avant de trancher, une atmosphère qui adoucit les jugements, ne laisse guère de place aux critiques, favorise toutes les connivences (L. Banaïche).

**Les décisions sont prises au vote** à main levée ou secret. Les conflits d'intérêt (CI) de chaque personne présente, interne ou externe, sont indiqués sur une fiche avant la séance et classés comme importants ou non. Les experts en situation de CI avec la firme demandant l'AMM, sortent ou, du moins, ne participent pas à la discussion, ni au vote, mais ces dispositions sont loin d'être toujours appliquées et il arrive, comme avec le Mediator, que 3 ou 4 experts soient liés avec la firme dont on discute le médicament et qu'un seul sorte et que les autres donnent leur point de vue (rapport IGAS).

**Les auditions des experts ne sont pas publiques** (elles le sont à la FDA) et les comptes-rendus de séance (CR), qui devraient retranscrire les débats et avis et qui sont assurés par le secrétariat de la DEM, sont souvent lacunaires, tronqués, éludant les discussions et les motifs et, faute de secrétaires (?), totalement inutilisables, allant jusqu'à indiquer que le vote a été unanime, en omettant de mentionner l'opposition de certains membres, bien qu'ils insistent pour qu'elle y figure. Ces CR, peu fidèles, sont en outre difficilement accessibles, soi-disant pour protéger les experts.

Les décisions sont donc prises par un vote "démocratique", de type, disons, "bananier", collectif, anonyme, mal rapporté et non diffusé, d'une commission où de nombreux membres ignorent presque tout du dossier sur lequel ils votent, et même de la pathologie en cause, de sorte qu'ils suivent les yeux fermés l'avis des rapporteurs. La commission est en outre de compétence scientifique globalement limitée, quoique cliniquement expérimentée, du moins dans le domaine propre de ses membres. **Son niveau paraît cependant inférieur à ce qu'il devrait être, compte tenu de l'importance de la mission qui lui est confiée.** Le sentiment des membres de la CAMM eux-mêmes est cependant celui d'un travail plutôt sérieux et bien fait, un point de vue que la mission ne partage pas sans réserves, compte tenu du bilan global des CAMM depuis 1977, à savoir un marché encombré de molécules sans intérêt, dont quelques-unes dangereuses.

La deuxième mission importante de la CAMM concerne les **réautorisations** quinquennales où plusieurs décisions peuvent être prises :

- **élargissement des indications** à la demande des firmes, sur la base de nouvelles études, dites de phase IV
- **restriction de posologie ou d'indications**, sur la base des données fournies à la CAMM par le département de pharmacovigilance de la DEM
- **obligation** pour le fabricant d'apposer sur les boîtes tel ou tel **avertissement de prudence**
- **décision de suspension** transmise au Dir. G<sup>al</sup> de l'Agence, qui transmet au Ministre, assortie d'une **demande de retrait** à l'EMA, qui peut seule demander le retrait définitif au DG de la Direction Générale Santé de la Commission Européenne (le Mediator a ainsi été suspendu en novembre 2009, mais seulement retiré en février 2010)
- **demande d'études complémentaires** à la firme, sous peine de suspension (la FDA aux Etats-Unis n'a pas le pouvoir de suspendre et retirer, mais elle contourne cette difficulté en communiquant ses décisions à la grande presse, ce qui en entraîne en général un retrait immédiat par la firme, menacée par les "class actions", les actions de groupe, des associations de patients, légalement encore impossibles en France. Il arrive pourtant que la firme résiste, comme GSK vient de le faire pour l'antidiabétique Avandia, interdit par l'EMA en août 2010, mais maintenu aux Etats-Unis par GSK, tellement confiant dans sa molécule, qu'il a accepté de provisionner 2,7 milliards de dollars pour faire face à d'éventuels recours devant les tribunaux).

Tel est l'essentiel de ce que la mission avait à dire sur la CAMM. On a vu la place que tenaient les experts dans ses remarques. Elle y consacra un chapitre particulier un peu plus loin.

#### **LA COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE (CNPV) ET LE SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE DE L'AFSSAPS**

La pharmacovigilance (PV) est organisée comme une longue chaîne, du niveau régional au niveau national. Elle est en outre articulée avec son équivalent européen à l'EMA, construit lui-même sur un modèle similaire.

Elle repose sur les alertes venues des médecins et pharmaciens de terrain (mais non des patients) et sur les données fournies par l'industrie pharmaceutique par le canal des médecins ou pharmaciens responsables de la PV dans l'entreprise. Elles-mêmes proviennent d'alertes de terrain qui lui ont été communiquées, de ses propres observations recueillies dans les essais post-AMM de phase IV et des "plans de gestion des risques" (PGB), qui ont été imposés en contrepartie de l'AMM. Elle intervient donc immédiatement, en cas d'alerte grave, et par des rapports périodiques tous les six mois dans les autres cas, pour chacune de ses molécules.

Les déclarations d'effets indésirables (EI) sont obligatoirement transmises directement ou par l'intermédiaire du CTPV, à la base de données européenne, qui centralise les informations de tous les pays. Les déclarations lui sont

transmises par téléchargement confidentiel. La base est très riche, mais préserve la confidentialité.

### **La CNPV et le Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV)**

La CNPV comprend 43 membres, 33 nommés par le Ministre ou le Dir. G<sup>al</sup> sur **des critères totalement non définis**. Parmi eux, 11 cliniciens, dont seulement 2 universitaires, 11 pharmacologues et toxicologues, 4 pharmaciens, 1 statisticien, 3 représentants des entreprises, des patients, des consommateurs, 2 des Académies de Médecine et Pharmacie et 1 représentant du CTPV, auxquels s'ajoutent 6 membres de droit (DGS, DHOS, Dir. AFSSAPS, INSERM, etc.). Le président est nommé par le Ministre. Elle peut faire appel à une liste de 142 experts, nommés sur des critères tout aussi non définis et qui sont en partie communs avec eux de la CAMM.

Elle se réunit seulement tous les deux mois et elle a pour mission d'évaluer les EI des médicaments, de donner un avis au Dir. G<sup>al</sup> de l'Agence sur les mesures à prendre (avertissement, changement dans les indications, suspension et retrait du marché) et de proposer des enquêtes et travaux.

### **Complexité et lenteur de la pharmacovigilance (PV)**

Le secrétariat et le travail considérable de préparation de dossiers sont assurés par l'unité de PV de la DEM et en particulier, par 19 "experts" évaluateurs internes, qui participent éventuellement aux séances, mais ne votent pas. Ce travail préparatoire est examiné, jugé et validé par le Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) avant de remonter à la CNPV.

Le CTPV collecte les informations d'EI, les évalue, les trie, les filtre, coordonne et évalue les enquêtes des 31 Comités régionaux de pharmacovigilance (CRPV), présidé par 31 médecins, dont 14 universitaires (budget total de 2,5 M€).

Le CTPV se réunit tous les mois. Il peut faire appel à des experts extérieurs présents aux séances sans droit de vote. Les membres sont tenus à la plus complète confidentialité et les débats ne sont pas rendus publics.

Il s'agit donc d'une procédure extraordinairement lente : alertes, CRPV (parfois court-circuités), examen par les experts évaluateurs de l'unité de PV de la DEM, CTPV et finalement CNPV. Si ses conclusions impliquent des mesures à l'égard des firmes (avertissement, suspension, retrait, enquêtes), la CNPV transmet les dossiers à la CAMM, qui les examine et donne finalement son avis au Dir. G<sup>al</sup> de l'AFSSAPS, qui statue et transmet à son tour ses décisions au Ministre, soit 8 étapes, parfois encore retardées par la nécessité de créer des groupes de travail spécifiques intermédiaires, **par l'intervention frénatrice des services juridiques**, soucieux d'éviter les poursuites des firmes contre l'AFSSAPS, **par les "questions" et propositions d'enquêtes ou de modifications venues des firmes** et qui sont susceptibles de ralentir ou même arrêter les procédures (elles sont mises en œuvre pour cela. Servier est ainsi intervenu un très grand nombre de fois à tous les niveaux du processus pour le Mediator).

Comme la CNPV ne se réunit que tous les deux mois et le CTPV tous les mois et quand le quorum n'est pas atteint, les dossiers sont reportés à la réunion suivante. On comprend bien alors qu'il faille **des mois et même des années** pour qu'une décision soit prise, puisque aucune procédure d'urgence n'est prévue.

La procédure de pharmacovigilance est ainsi un véritable **gymkhana, une course d'obstacle et de montagne par étapes, qui privilégie clairement l'intérêt des firmes et non celui des patients.**

### **L'inefficacité du système déclaratif des effets indésirables**

Le département PV de la DEM de l'AFSSAPS est bombardé chaque année de 25.000 déclarations de terrain et 160.000 issus de l'industrie, soit 185.000 au total, soit une toutes les 30 secondes ! Situation ingérable sans une informatique de pointe puissante, que l'AFSSAPS est bien loin de posséder. Il y faudrait Google et d'ailleurs il le faudra bien.

Elles aboutissent à ce que le CTPV établisse 75 dossiers d'EI par an et que 20 seulement remontent à la CNPV, conduisant finalement à très peu de retraits du marché (4 principes actifs en 2009).

Non seulement le système est extraordinairement lourd – et angoissant – à gérer, mais il ne peut qu'être inefficace, dans la mesure où toutes les études faites, y compris en France (Pr Bégaud) et publiée dans les grands journaux internationaux, tels le JAMA, montrent que les médecins ne déclarent que 5% des accidents qu'ils suspectent, bien qu'ils en aient l'obligation légale, évidemment impossible à vérifier. Notons qu'il y a 300 millions de consultations par an et que 25.000 déclarations issues de 250.000 médecins et pharmaciens de terrain ne représentent qu'une déclaration pour 12.000 consultations et une par an pour 10 médecins ou pharmaciens. Il y a plusieurs raisons à cet état de non déclaration des EI.

La première est l'extrême incertitude des médecins et la difficulté de rapporter les plaintes des malades à un réel EI, avec le risque de transmettre comme EI ce qui peut relever seulement de la perception des malades, même s'il serait utile de se rappeler que le malade, qui se connaît mieux que personne, a toujours raison. C'est en les écoutant que la médecine clinique est non seulement née, mais qu'elle continue à s'enrichir. Cela dit, on imagine bien que beaucoup de plaintes ne se traduisent pas par des signes objectifs évidents et que beaucoup sont mal exprimées ou d'ordre psychosomatique. Il faut alors avoir entendu les mêmes remarques de plusieurs malades pour mieux faire le rapprochement entre les symptômes et le, ou plus difficile encore, les associations de médicaments qu'il absorbe. La crainte est réelle pour le médecin de passer pour un naïf ou un ignorant et même de se faire taper sur les doigts par telle ou telle instance, ce qui est arrivé au cardiologue marseillais Georges Chiche, lorsqu'il a identifié la première valvulopathie du Mediator et s'est fait sèchement contredire par Servier, par la pharmacovigilance régionale et par un professeur de cardiologie, maire-adjoint de Marseille.

La deuxième raison est la complexité des déclarations d'EI, qu'elles soient faites par carte magnétique ou courriel, et qui demandent plusieurs heures de recueil et de tri des informations pour répondre à 30 questions très précises, incluant toute la vie médicale ou non, du patient jusqu'au n° du lot du médicament suspecté ! Et comme tout travail mérite salaire et que 3 heures de consultation perdues ne sont pas rien, on comprend que la crainte de se tromper, la crainte de se faire critiquer par les instances de PV, par l'industrie et par les visiteurs médicaux, et le temps perdu, ne jouent pas pour l'efficacité du système. Cette obligation doit être pourtant maintenue et même renforcée, mais elle doit être rémunérée et reconnue comme une mission importante.

La conclusion qui s'impose est de renforcer les obligations des firmes, en termes d'observations, de transmission d'études complémentaires de phase IV, qui ne doivent pas servir seulement à obtenir des extensions d'indication, mais avant tout et c'est pourquoi elles sont obligatoires, de dépister, enquêter, comprendre les mécanismes des EI.

#### **AUTRES ACTIVITÉS DE VIGILANCE**

Les Commissions d'hémovigilance et de vigilance sur les dispositifs médicaux, les produits biologiques, les produits diagnostiques, les cosmétiques, ne seront ici que mentionnées avec quelques remarques.

**L'activité de vigilance sur les dispositifs médicaux** de la DEM est une commission homonyme de l'HAS, avec qui elle fait double emploi.

**La Commission d'hémovigilance** comporte 5 membres de droit et 22 nommés, dont un représentant de l'Etablissement Français du Sang (EFS) et un de l'Institut National de Transfusion Sanguine (INTS), plus des représentants des donneurs, des transfusés, des collecteurs, des virologues (risques HCV et HIV), des hématologues et des anesthésistes-réanimateurs).

Malheureusement, la plupart des membres sont liés à l'EFS, puissant organisme collecteur-producteur, y compris pour des entreprises commerciales françaises et étrangères, qui lui achètent, reformatent et diffusent de multiples dérivés du sang, albumine, immunoglobulines humaines, facteurs de coagulation, etc. Le producteur est donc placé sous la vigilance du producteur, une situation qui avait conduit en 1985 au scandale du sang contaminé, où le CNTS regroupait les deux activités.

Il est indispensable de maintenir la séparation entre EFS collecteur-producteur-vendeur et l'INTS, organisme indépendant de recherche, formation et référence de qualité et surtout de ne pas les fusionner, comme le souhaiterait évidemment l'EFS et envisageait de le faire, Mme R. Bachelot.

Il est même nécessaire d'aller plus loin et de retirer l'hémovigilance à l'AFSSAPS, qui de facto l'abandonne aux représentants directs ou indirects de l'EFS, et de la transférer à l'INTS, organisme public indépendant, sans aucun CI, qui le souhaite et qui est techniquement prêt à l'assumer.

**La Commission de matério-vigilance des dispositifs médicaux**, qui comportent plus de risques encore que les médicaments et dont le nombre croît exponentiellement (y compris les "dispositifs mixtes" associant prothèse et médicament, comme beaucoup de "stents"), est moins efficace encore que les autres et le restera tant que le "marquage" européen et des évaluations par des sociétés privées très inégales seront la seule condition d'entrée sur le marché.

Ayant succédé à la Commission d'Homologation des Dispositifs Médicaux, la Commission Nationale de Matério-vigilance et ses sous-commissions d'Anesthésie, Radiologie, Orthopédie, Cardiologie, Ophtalmologie, etc., fait double emploi avec la Commission homonyme de l'HAS et elle est plus freinée encore que les autres par les services juridiques et ne peut guère aller plus loin qu'entériner le marquage européen attribué sur la base des garanties fournies par des structures privées ou publiques, telles que le LNE français et le TUV allemand, dont les plus écoutées, sinon les meilleures, font payer très cher leurs "expertises", qui ne comportent pourtant aucun autre essai que technique, mais non sur l'homme en conditions réelles, et dont le jugement repose en pratique sur la bonne foi et des déclarations des constructeurs, qui ne sont que des engagements non testés.

Les dossiers sont donc acceptés sans la moindre garantie réelle de sécurité et en cas d'accidents, le plus souvent l'AFSSAPS se borne à demander quelques modifications mineures ou même seulement l'apposition d'une étiquette rappelant la prudence nécessaire, ce qui, après quelques accidents graves et non sanctionnés, a conduit au moins l'un des présidents des sous-commissions, à démissionner, plutôt que de valider des procédures aussi insuffisantes.

La récente affaire des 35.000 prothèses de sein de silicone moulé de la société PIP (sur 500.000), dont certaines posées après résection d'un cancer du sein et dont un grand nombre s'est fissuré, avec des conséquences immédiates parfois douloureuses et esthétiquement majeures, et dont on ne connaît pas à long terme les risques, liés à l'écoulement du silicone sur place et à distance, a illustré d'abord l'insuffisance du marquage européen (obtenu par PIP sans passer par un évaluateur compétent, mais très cher et qui lui a permis de vendre à plus bas prix que ses concurrents) et ensuite l'incapacité de l'AFSSAPS qui, alertée, a mis des mois à réagir et informer les chirurgiens qui posaient ces prothèses-là.

### **LE TRISTE BILAN DE L'AFSSAPS**

L'affaire du Mediator a été parfaitement analysée dans tous ses détails par le rapport de l'IGAS, qui n'est contesté par personne, sinon le laboratoire Servier, et qui n'a qu'un défaut que les tribunaux répareront, à savoir qu'il n'a pas été, et ne pouvait être juridiquement, contradictoire.

Il jette un jour cru sur la totale faillite de l'AFSSAPS, dont l'impéritie n'a eu d'égale que celle de l'EMA, il est vrai plus éloignée du terrain. Faillite, le mot n'est pas trop fort, et faillite exemplaire, car elle dit tout, car enfin :

- Comment ce produit inefficace dans le diabète et guère dans l'obésité a-t-il pu entrer sur le marché en 1976 et y être ensuite maintenu pendant 33 ans et de

plus en plus majoritairement pour des obésités légères ou moyennes sans diabète, pour lesquelles il n'avait pas d'AMM, sans jamais attirer l'attention des agences, qui ont systématiquement enterré toutes les alertes ?

- Pourquoi aucun pharmacologue n'a reconnu l'amphétamine, si aisée à reconnaître au premier coup d'œil, dans la structure de cette molécule amphétaminique, au nom d'amphétamine coupe-faim (benfluOREX) ?
- Comment les centaines de morts causées par ses cousins, Aminorex, Phentermine, Ponderal et Isoméride, qui ont émaillé les années 1968 à 1997 et fait condamner Wyeth, diffuseur de Servier aux Etats-Unis, à 14 milliards de dollars d'indemnités au pénal, et conduit à l'interdiction universelle des amphétamines en 1998, sauf le Mediator, censé n'en pas être une depuis le mensonge originel de Servier, dont les chercheurs l'avaient pourtant publié comme une amphétamine dès 1970?
- Comment, déguisé sans preuve valable en produit métabolique, le Mediator a-t-il pu rester sur les marchés français, portugais, grecs, maghrébins, ukrainiens, russes, chinois, gabonais, américains du sud, sud-africains, où il est entré grâce à son passeport français, grâce à l'AMM française ?
- Comment les premiers morts identifiés en 1999, 2002, 2005, 2006, 2007 n'ont-ils pas conduit l'agence responsable à interdire une molécule si peu efficace, que Servier s'était bien gardé de chercher à commercialiser les marchés anglo-saxons et que la molécule avait été radiée de Suisse en 1998 et d'Espagne et d'Italie en 2003, et que le CHMP de l'EMA se soit borné à enregistrer ces radiations sans les étendre à l'Europe entière et à la France ?
- Pourquoi l'honneur d'avoir dénoncé le Mediator est-il revenu au seul Dr I. Frachon, finalement aidé par C. Hill et par le Dr A. Weill (suspendu pour l'avoir aidé !!) et non à une agence de 1.000 personnes ?
- Comment la même année, en septembre, deux mois avant la suspension du Mediator, deux génériques ont-ils pu être autorisés ? ("*juridiquement, on ne pouvait les retarder plus longtemps, les génériqueurs s'impatientsaient, il fallait les autoriser*", nous dit encore le directeur de l'évaluation de l'AFSSAPS le 2 mars 2011, mettant en balance avec une totale inconscience le droit commercial et les risques mortels du médicament !)
- Oui, comment, comment est-ce possible, si on prend l'AFSSAPS pour ce qu'elle doit être et n'est pas ? Il faut donc bien la décrire telle qu'elle est, non telle qu'elle croit être, "un modèle pour les autres pays".

**Car enfin, bien au-delà du Mediator, l'AFSSAPS a échoué partout.**

Dans son rôle de filtre au service des malades, de la Santé Publique, des finances de l'Etat, elle a laissé entrer sur le marché toutes les molécules que souhaitait y faire entrer l'industrie, utiles ou inutiles, mais le vice-président de la CAMM, J-F. Bergmann, s'en défend d'une pirouette : "*autoriser n'est pas recommander*". Certes, mais c'est repasser le ballon à la Commission de Transparence, qu'il repassera au CEPS, de sorte que personne n'est responsable, d'autant que 80% des AMM sont données à Londres... où la France ne s'y oppose guère.

Dans son rôle de bouclier, où elle s'est avérée incapable de suspendre ou retirer les molécules plus dangereuses qu'utiles, incapable de hiérarchiser ses objectifs

et de prioriser ses actions, comme le démontre la désormais fameuse liste des 77 médicaments sous surveillance renforcée.

Cet échec n'est pas nouveau. La Cour des Comptes l'a signalé à plusieurs reprises, de même que le rapport de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques (OPECST) de 2005, stigmatisant entre autres, la concurrence entre les agences sanitaires, l'absence de déclaration de CI de 48% des experts, la facilité d'AMM accordée aux "me too", etc.

Alors, pourquoi cet échec, certains dirons naufrage, de l'AFSSAPS, qui échoue malgré le travail, les efforts, le sérieux, l'engagement de ses personnels, paralysés par ses structures internes aberrantes.

**Elle n'échoue, à notre avis, que marginalement à cause des conflits d'intérêts**, qui jouent certes un rôle nocif, mais qui ne sont pas pour nous l'essentiel; elle aurait probablement échoué à l'identique dans la plus parfaite honnêteté.

**Non, elle échoue pour deux raisons, de compétence et de structure.** D'abord, parce qu'elle **n'a jamais eu de directions d'envergure**, à la hauteur de leurs missions, dont les politiques ont sous-estimé l'importance et les risques, des directions choisies sans discernement et qui n'ont été ni énergiques, ni lucides, ni techniquement compétentes, c'est-à-dire médicalisées, et si intelligents, honnêtes et travailleurs qu'aient été les Directeurs généraux, ils ont échoué parce qu'ils étaient par leur formation incapables de connaître les maladies, les malades et les médicaments, perçus comme des entités abstraites, de définir des objectifs prioritaires, en termes d'urgence et d'importance, et incapables de rassembler les moyens pour les atteindre, et de mener des actions décisives et exemplaires qui auraient fait comprendre à l'industrie qu'elle était vraiment sous contrôle, et parce qu'enfin, ils ont été incapables de prévoir, prévenir et agir, pour contrôler les feux de forêt de l'urgence.

**Malgré une armée de 1.000 fonctionnaires, aucune action qui ait marqué** et dont on se souvienne comme d'un progrès. Si l'AFSSAPS n'existait pas, il ne faudrait pas l'inventer, malgré les **80.000 décisions annuelles** dont elle se targue, une à la minute, le plus souvent si ponctuelles qu'elles n'ont laissé aucune trace tangible, se résumant le plus souvent à changer quelques virgules, à modifier ici ou là la syntaxe, à réorganiser sans cesse ses propres structures, un vaisseau chargé de voiles, mais sans souffle, ni vent, ni gouvernail. Du papier, rien que du papier, sans conséquence et que personne ne lit.

**Surtout l'AFSSAPS a échoué pour des raisons de structure**, parce qu'elle a été conçue, conceptualisée, dessinée par l'énarchie de Santé Publique, marquée du juridisme des Grands Corps et très loin des réalités du terrain, les malades, et des réalités scientifiques, les médicaments et produits de santé. Et ce fut un chef d'œuvre de dessin industriel, d'engrenages, de courroies de transmission, mais tournant dans le vide, un labyrinthe, dont rien ne peut sortir, une ligne Maginot qui ne protège pas mieux que l'autre, une usine à gaz, une montre molle au rouages tournant à vide, telle "l'anémélectroreculpédaloombrosoparacloucycle" du savant

Cosinus, "*qui utilisait toutes les forces connues et même inconnues pour décoller et qui ne décolla jamais*".

Comme les boules du snooker, le billard américain, **les dossiers entrent dans cette machine à la queue leu leu, sans priorité**, comme un tapis roulant, comme ils arrivent, 5.000 demandes d'autoriser ceci ou cela, 185.000 alertes de terrain de pharmacovigilance, une toutes les 30 secondes. **Les dossiers se heurtent alors** comme des boules, une, deux, trois bandes, une, deux ou trois autres boules, nous voulons dire **à une, deux ou trois commissions ou groupes de travail et n'ont guère de chance d'en sortir jamais**.

**Aussi faudrait-il deux ans pour que l'AFSSAPS interdise la ciguë ou le cyanure**. Tout le travail et les efforts soutenus, appliqués, tenaces, des personnels n'aboutissent à rien de plus que l'écureuil tournant sans fin dans sa cage sans rien produire. Du pédalage en chambre.

Et voilà l'échec brutal, d'un coup révélateur, et que d'abord personne ne comprend, patients, médias, politiques et même médecins. Voici soudain révélée l'impéritie de l'Agence, dont les responsables, eux-mêmes KO debout, ne comprennent pas même aujourd'hui leur propre histoire et souffrent, et nous les plaignons sincèrement, comme on plaint les généraux vaincus et les amants malheureux, sans aucun plaisir d'être les procureurs de ce procès-là.

La tâche sera difficile d'accepter les évidentes raisons de ce désastre et de transformer ce lourd, lent et immobile brontosauve protégé de mille plaques et occupé à son seul métabolisme, c'est-à-dire sa seule survie, en un félin souple, rapide et intelligent, l'œil perçant et le flair infini, capable de se faire respecter des **médecins** parfois vénaux, souvent endormis ou surtout occupés ailleurs, et d'une **industrie** qui a cru longtemps, se mentant à elle-même, qu'elle ne pouvait survivre et prospérer qu'avec l'aide parfois de demi-mensonges et de ce qu'il faut bien appeler une forme de corrosion, de corruption lente et subtile, à laquelle se prêtent trop de médecins, mais **qui a compris aujourd'hui qu'elle devait changer de politique et reconstruire son image**. Elle le mérite et il faudra l'aider.

## **LES EXPERTS : DES EXPERTS PEU EXPERTS**

La compétence et l'indépendance des experts sont au centre de ces propositions de réforme. Ni l'une, ni l'autre ne sont satisfaisantes et c'est le moins que l'on puisse en dire.

### **COMPÉTENCE DES EXPERTS**

Expert : définition du Grand Robert : averti, connaisseur, aguerri, éprouvé, compétent, capable, exercé, habile, qui a fait ses preuves ..., exactement le contraire de la totalité de nos soi-disant experts internes, jeunes en début de carrière recrutés à bas salaire et exploités, confinés dans des tâches administratives, "taisants" en commission, où le poids des experts externes l'emporte sur tout le reste, en dépit de leurs CI., et c'est aussi le contraire de la

moitié des membres de nos commissions venus on ne sait vraiment d'où, ni pourquoi, et même d'une partie de nos experts externes, plus rompus à l'évaluation des molécules, mais d'une probité parfois très contestable et perdus de CI en cascade, ou plus rares, mais qui les lient d'autant plus étroitement à une firme particulière, Servier par exemple. Et les noms affluent...

Situation désastreuse, car nos agences, quand elles recrutent, inversent la logique. Au lieu **qu'un expert "qualifie" les dossiers qu'il approuve par sa valeur, sa rigueur, son exigence, c'est ici le dossier qui qualifie comme expert celui à qui on l'a confié** et qui d'un coup, se voit baptisé expert par une sorte de grâce du ciel, pour la seule raison qu'on lui a confié un dossier. Bref, beaucoup de nos experts ne le sont pas et bien des décisions de nos commissions prises au vote le sont moins encore, la majorité des votants ne connaissant ni le dossier de la molécule, ni parfois la pathologie à laquelle elle s'applique et suivant comme des moutons l'avis des experts, qu'ils soient ou non compétents, aboutissant ainsi à de décisions anonymes, collectives, pseudo démocratiques, dont personne en particulier n'est responsable. Nous l'avons dit plus haut.

Au lieu de ce simulacre, les décisions devraient être prises par 2 ou 3 experts hautement compétents, motivant, signant, acceptant la responsabilité de leurs décisions, qui seraient publiquement diffusées. La procédure aurait l'avantage de réduire le nombre de vrais experts nécessaires, dont le vivier n'est pas infini, à quelques-uns qui seraient bien payés, avec un statut. Nous y reviendrons. Car qui sont vraiment nos 3.500 experts internes et beaucoup des membres de la Commission d'AMM et de celle de la Transparence ou travaillant à la DEM ? D'où viennent-ils ? Qui les a recrutés ? Sur quels critères ? Et pourquoi si nombreux, beaucoup trop nombreux ?

Voici à peu près ce qu'en dit et écrit L. Benaïche, qui les a côtoyés 6 ans à la tête de la "Cellule de Déontologie" de l'AFSSAPS, qui travaillait en liaison avec la "Cellule Qualité" disparue en 2000 et qui a suivi la cohorte de ces 3.500 "experts", amenés à collaborer avec l'AFSSAPS, et examiné leurs parcours hospitalier et universitaire, référencé leurs publications, leurs participations actives à des séminaires internationaux et avait constitué une base de données qui a été rapidement mise en sommeil, parce qu'elle tendait à rationaliser les recrutements et gênait donc la liberté de choix de certains décideurs influents.

Les "experts" sont ainsi recrutés selon des procédures mal définies, peu sélectives, en dehors de toute règle, de toute référence de qualité, et basées sur la cooptation, le relationnel, l'appartenance à des réseaux, voire sur la base de liens familiaux, car il y a un grand nombre de couples parmi les experts de l'AFSSAPS, une grande famille où l'expertise est en quelque sorte contagieuse du mari à la femme et vice-versa, des affiliations où le "bouche à oreille" fonctionne encore.

Un tel système ne peut que favoriser l'incompétence et il est d'autant plus nocif que dans ce monde clos, l'incompétent ignore son incompétence, croit au contraire à l'inverse, se persuade de la pertinence de son travail, qui n'est jamais remis en cause par personne (L. Benaïche).

Le processus de recrutement lui-même est flou, variable, au coup par coup, ne comporte souvent aucun entretien direct de l'autorité qui recrute, avec le futur expert, à qui il arrive même d'apprendre sa nomination dans le J.O.

Quant au recrutement des présidents et vice-présidents, leur nomination répond aux yeux de beaucoup de témoins, à des critères beaucoup plus politiques et relationnels, que scientifiques (toutes ces observations vont dans le même sens que les appréciations objectives sur la valeur scientifique des experts et des membres des commissions, fondées sur les évaluations bibliométriques que nous avons menées et auxquelles il a été fait allusion dans les chapitre consacrés à la CAMM et à la Commission de Transparence de l'HAS).

Nos experts ne sont donc pas experts. Et ce n'est pas tout, car beaucoup des meilleurs sont en situation de CI, de sorte qu'on pourrait écrire, en généralisant de façon un peu abrupte, **que la majorité des bons experts ne sont pas indépendants et que ceux qui sont indépendants sont rarement bons**, situation désastreuse quand il s'agit d'assurer la santé et la sécurité de millions de Français.

#### **LES CONFLITS D'INTÉRÊTS (CI) DES EXPERTS**

"Peut-on faire à nos collègues des hôpitaux dont la probité est au-dessus de tout soupçon, l'injure qu'ils peuvent toucher de l'argent pour prix de leurs services ou de leurs conclusions" (Pr M. Loeper, Sem. Hop., 10/11/1949). Autres temps.

La collaboration étroite entre les médecins universitaires et les chercheurs de la recherche publique d'une part, avec l'industrie et la recherche privée d'autre part, est une priorité absolue, aujourd'hui reconnue dans tous les pays, en particulier par les NIH américains et le MRC britannique, sous le nom de "**recherche translationnelle du laboratoire au lit du malade**". Elle seule peut assurer l'innovation thérapeutique. Sans elle, ni les universitaires seuls, ni l'industrie, privée des résultats de la recherche biologique et de la collaboration de cliniciens de qualité, n'y parviendraient. Il est donc hautement souhaitable que des PUPH d'expérience coopèrent avec l'industrie pour les essais cliniques de qualité (ils sont très loin de l'être tous) et qu'ils soient, eux-mêmes et leurs laboratoires et services, rémunérés pour cela, à la mesure des services rendus et des bénéfices escomptés pour les patients et les firmes.

Par contre, c'est exclusivement parmi les PUPH dont les activités de recherche biologique ou clinique se déroulent sans liens avec l'industrie, que doivent être sélectionnés les experts amenés à évaluer les nouvelles molécules développées par les firmes. Cela devrait aller de soi et devra être désormais appliqué avec la plus grande rigueur, ce qui n'est pas actuellement le cas, comme le reconnaissent eux-mêmes les responsables des agences, y compris J. Marimbert, et comme y insiste avec vigueur L. Benaïche, six ans en charge de la "cellule de veille déontologique" de L'AFSSAPS et aujourd'hui Secrétaire Général du Service interministériel de prévention de la corruption.

Rappelons qu'il y a pour toute personne conflit d'intérêt lorsqu'un intérêt privé et personnel apparaît en faveur d'elle-même, de sa famille ou de ses amis et leur

apporte des avantages financiers, patrimoniaux ou même de progression de carrière. Les membres des comités et commissions, les rapporteurs et les experts invités ne peuvent donc avoir aucun lien financier ou autre avec les entreprises pharmaceutiques ou leurs fondations, honoraires, actions, obligations ou participation au capital, même s'ils ne sont pas seulement rémunérés personnellement, mais pour les travaux effectués au service d'une firme.

Malheureusement, beaucoup d'experts de l'AFSSAPS liés à l'industrie et identifiés comme tels, siègent en commission, ne sortent pas quand le dossier concerne la firme qui les rémunère et participent à la discussion quand ils devraient ne pas le faire, alors même que chacun des autres membres est averti en début de séance de leurs conflits d'intérêts. D'ailleurs, leur seule présence, même muette, modifie la tonalité et même la teneur des discussions entre des hommes qui se connaissent très bien et ont des relations multiples de connivence entre eux. Lors de ses six années passées à l'AFSSAPS, L. Benaïche a d'abord regretté l'absence de soutien de l'institution à l'égard **de la cellule déontologique, qui ne figurait même pas sur l'organigramme de l'institution**, et observé la multiplicité des conflits masqués ou "négociés" et l'absence de toute sanction. *"En six ans, je n'ai pas vu une seule sanction, alors que j'ai été témoin direct de transgressions, illégalités et même fraudes"*, *"On reste constamment dans le non-dit"* (C. Riché, expert de l'AFSSAPS). On est ici très loin du monde anglo-saxon, où le "whistle blowing" (coup de sifflet) et les sanctions rapides et sévères pour "misconduct" sont la règle, même pour des fraudes légères.

Il convient en outre de **tuer une légende selon laquelle il n'y aurait de bons experts que travaillant étroitement avec l'industrie** et que le nombre de leurs publications et l'écoute qu'ils recueillent, témoigneraient de leur qualité. Ceci est inexact pour deux raisons.

Première raison, l'analyse des publications scientifiques montre que les chercheurs les plus performants et les plus créatifs sont ceux qui travaillent dans leurs laboratoires ou leur service, y compris sur de grands essais cliniques sponsorisés par des organismes publics et non par l'industrie et qui sont sans aucun lien ou avec peu de liens avec elle.

Deuxième raison, les belles listes de publications, qui font la réputation apparente des universitaires les plus liés à l'industrie, ne signifient nullement que les firmes aient su repérer et sélectionner les meilleurs, mais plutôt l'inverse, à savoir qu'elles ont su utiliser ceux qui ne parvenaient pas à publier à un haut niveau par eux-mêmes et voyaient la porte des grands journaux s'ouvrir, dès lors qu'ils étaient porteurs des messages thérapeutiques de l'industrie, dont on sait bien qu'elle possède les clés qui ouvrent toutes les portes, même celles des grands journaux, dont les liens et la dépendance avec l'industrie ont été dévoilés dans de multiples ouvrages et par de nombreuses enquêtes, qui ont clairement établi leur perméabilité à l'égard des grandes firmes, y compris les plus grands, tels le *N.Engl.J.Med.* et récemment le *Lancet* et le *Brit.Med.Journal*, dont l'accord financier massif passé avec Merck et ses filiales, en 2008, est resté pratiquement secret. Autrement dit, c'est l'industrie qui fabrique largement la réputation des

auteurs qui la servent et non l'inverse. La belle histoire des meilleurs chercheurs collaborateurs naturels des firmes ne tient pas.

Il suffit d'ailleurs de comparer dans les publications de ces chercheurs l'impact de celles où l'industrie les a portés, et de celles où ils ont été réduits à leurs propres forces (l'analyse que nous avons menée de milliers de chercheurs français en apporte la preuve éclatante).

Il n'y a donc aucun besoin d'avoir jamais travaillé avec l'industrie pour être un bon expert, lucide, critique et juste, mais seulement d'être un pharmacologue ou un clinicien expérimenté. Il n'y a pas de secrets que connaîtraient seuls les experts liés à l'industrie et l'expérience de l'un de nous, longtemps expert sans CI de la Commission d'AMM aux côtés de quelques autres dans le même cas, ne laisse aucun doute sur ce point. Il suffit pour ce travail d'expert d'être travailleur, informé et critique, avec une vraie expérience clinique, de savoir lire entre les lignes et de ne pas méconnaître les pièges et chausse-trappes des stratégies statistiques et des stratifications, justifiables ou non, appliquées aux essais, pour décoder aisément le message apparent et le message réel des essais cliniques et de leurs limites. **Travailler presque exclusivement avec l'industrie est un état d'esprit incompatible avec la fonction d'expert.** Les experts doivent être indépendants ou le plus indépendants possible, en général, et à l'égard de la firme dont ils ont à juger le dossier, en particulier. Seul, un total ignorant de la médecine, des malades et des médicaments comme l'était l'excellent J. Marimbert, pouvait croire, de bonne foi, à cette légende, propagée dans son intérêt par l'industrie, selon laquelle les bons experts sont ceux qui lui sont liés, au point que J. Marimbert semblait n'identifier les conflits d'intérêts que pour sélectionner les experts et non pour les écarter !

Malheureusement, à cause de ces visions erronées, le problème des conflits d'intérêts a pris une importance extrême dans tous pays.

On estime aux Etats-Unis que la moitié des universitaires sont liés financièrement à l'industrie et que beaucoup ne le déclarent même pas à leurs institutions, malgré l'obligation qui leur en est faite, ou qu'ils les sous-évaluent, sans que ces institutions, elles-mêmes souvent liées financièrement aux mêmes firmes, ne parviennent pas, ou ne souhaitent pas, identifier les fraudeurs (*N.Engl.J.Med.* 2010).

Avec le "Sunshine Act" voté en 2010 et applicable en 2013, plusieurs états, quelques médecins et quelques compagnies ont décidé, comme le suggérait l'Institut de Médecine de l'Académie des Sciences américain, de rendre spontanément publics la valeur des contrats passés, tandis que diverses investigations officielles révélaient que certains avaient encaissé sur 3 à 5 ans, de 1 à 6 M\$, en n'en ayant initialement déclaré que 100 à 200.000 (*Science* 2009).

La grande presse américaine s'en étant mêlé, les institutions, particulièrement les NIH, ont réagi et imposé un maximum de 10.000\$ par an à titre personnel et pas d'actions, des règles dont on a vu très vite qu'elles n'étaient pas respectées par tous (déclaration de 9.900\$... pour 200.000 effectifs !) et qu'en même temps, une fronde naissait parmi les universitaires contre les NIH et ses règles nouvelles, jugées trop strictes... ce qui a conduit au contraire à un durcissement des textes, limitant les dons personnels hors contrats de recherche explicites et déclarés, à 5.000\$ (Affordable Care Act), puis aujourd'hui à 200\$ par an !

En 2009 et prélude au "Sunshine Act", l'Institut de Médecine de l'Académie des Sciences américaine a de son côté proposé, au gouvernement, un ensemble de règles sévères à respecter sur les conflits d'intérêts entre l'industrie pharmaceutique et ses fondations, qui ne sont le plus souvent qu'un masque-écran destiné à ne pas apparaître elles-mêmes et que toutes les firmes ont fabriqué pour infiltrer le milieu universitaire, les sociétés savantes et les journaux médicaux, les médecins, les institutions universitaires, hospitalières et de recherche (NIH), les organismes contrôlant ou développant les essais cliniques ou la formation médicale continue. Elles comportent la déclaration bilatérale publique des sommes versées et leurs justificatifs, interdisant aux médecins de recevoir personnellement sous quelque forme que ce soit, plus d'une somme variant selon les cas de 10 à 5.000\$ par an. A-t-on rien lu de tel de l'Académie de Médecine ? De l'Académie des Sciences ? Silence.

Deux cents universitaires chercheurs de Harvard, N-Y Univ., Columbia, U.C. Los Angeles et San Francisco, Univ. Washington, Johns Hopkins, etc., ont adressé dans le même sens une lettre publique dans le New York Times, au Directeur des NIH en 2009, cosignée par les associations d'étudiants. A-t-on lu quelque chose de similaire ici ? Silence.

En France, l'analyse des déclarations d'intérêts des 1.200 experts de l'AFSSAPS en 2004 nous avait montré que :

- 11% n'avaient même pas rempli leurs déclarations d'intérêt (DI) et cela n'a pas changé.
- 50% ne les actualisaient pas
- 22% disaient n'en avoir aucune
- 67% (800) déclaraient 900 liens non chiffrés et parmi eux :
  - des liens en faveur de leur recherche clinique ou biologique : 24%
  - des liens financiers personnels :
    - consultance durable ou permanente : 13%
    - participation financière : 8%
    - et 2300 contrats d'intervention particulière (articles, conférences, congrès, essais cliniques : 67%), avec 4 contrats en moyenne, dont 34% supérieurs à 5 contacts, 10% supérieurs à 10, 2% supérieurs à 20 et jusqu'à 35.

Dans le même sens, l'analyse, au hasard, de trois de nos PUPH les plus connus et très impliqués dans les essais cliniques internationaux et malheureusement parfois appelés comme experts ou propulsés au Secrétariat général des grands congrès des sociétés savantes de leurs disciplines, montre en 2010 que chacun était titulaire de 25 à 33 contrats simultanés, avec 15 à 22 compagnies pharmaceutiques (essais cliniques, consultances, advisory boards, honoraires de conférence et actions), qui ne devaient leur laisser guère de temps pour remplir leurs missions publiques statutaires.

Les CI n'intéressent pas que les experts, mais aussi certains cadres et Présidents d'agences, et cela pose la question de savoir si l'on peut nommer à ce niveau des hommes qui, même s'ils ne le sont plus, ont été longtemps rémunérés à un niveau élevé par l'industrie.

Question à débattre, mais qui pour nous est résolue. La psychologie du patron d'un grand service public ne peut être celle d'un homme longtemps lié à l'industrie et qui souvent y retournera pantoufler après son mandat. Nous déconseillons donc complètement ce mélange des genres et ce saute-mouton public-privé ou vice-versa. Ce n'est pas pour nous une bonne surprise que d'apprendre que le Président de l'HAS, récemment nommé et qui est un scientifique de premier rang, ait eu ces trois dernières années 20 contrats personnels à 70.000 €/an avec différentes firmes et encore moins, qu'il n'en ait reconnu l'existence que contraint par la presse, certes après les avoir rompus, mais aussi sans en avoir soufflé mot sur le site de l'Agence. Il ne s'était d'ailleurs conformé qu'aux habitudes, puisque son prédécesseur n'avait lui aussi rompu ses nombreux contrats personnels, qu'en accédant à la tête de l'HAS, alors qu'il les avaient conservé, lorsqu'il présidait l'AFSSAPS des années d'avant.

Par ailleurs, et en sens inverse, l'analyse des 2.300 contrats perçus par les experts de l'AFSSAPS en 2004, nous a montré que 10 laboratoires en finançaient 85% et que l'on trouvait évidemment parmi eux les 8 plus gros mondiaux (Sanofi, 14% des contrats, Pfizer, 8%, GSK, A-Z, Merck, Novartis, Roche et Bristol-Myers, 4%), mais aussi deux petits français, 12 à 20 fois plus petits que les grands en termes de C.A., mais qui passaient néanmoins avec des cliniciens des contrats en nombre relativement bien plus important que les grandes firmes, avec Servier en 6<sup>ème</sup> position, avec à lui seul 5% des contrats, ce qui ne surprendra personne aujourd'hui.

Pour mettre en place l'indispensable réglementation que chacun attend, et surtout pour l'appliquer réellement, il suffirait d'exiger des PUPH, des institutions et sociétés savantes, des journaux et de l'industrie, qui est prête à le faire (cela fera d'ailleurs baisser le montant des contrats, dès lors qu'ils seront publics), , une déclaration publique, croisée, aisément vérifiable, des CI et des sommes reçues et pour quelles raisons (et non pas de se limiter, comme aujourd'hui à l'AFSSAPS, à une classification en CI mineurs et élevés, qui ne précise jamais à quoi correspondent ces appréciations). Contracter une ou deux fois avec l'industrie pour toucher personnellement 1.000 à 5.000€ est sans importance, mais de 10.000 à 100.000€ et plus, comme cela est parfois le cas, est éthiquement inacceptable pour un médecin du service public et plus encore pour un "expert".

Le logiciel FIDES développé dès 1997 par L. Benaïche à l'AFSSAPS et guère utilisé depuis, permettrait aisément, s'il était techniquement amélioré avec déclaration par carte magnétique, de constituer trois bases de données interconnectables : liste des PUPH des différentes disciplines et des professeurs de pharmacie, contrats avec l'industrie et, pourquoi pas, performances scientifiques bibliométriques (telles que les citations), pour obtenir, grâce à un algorithme simple, une liste de quelques experts extérieurs compétents et indépendants sur quelque sujet que ce soit.

Resterait à assortir ces règles de sanctions en cas de non-déclaration ou de fausse déclaration, car nous en sommes là aujourd'hui, puisque malgré de nombreuses entorses graves aux règles, jamais aucune sanction n'a été prise. Au point où en sont venues les violations des règles, une véritable police des mœurs

doit être mise en place, pour éviter que les CI n'entachent plus encore la réputation de l'Agence, des experts et des médecins, dont la moitié s'est malheureusement désintéressée de ces questions-clé, qui déterminent pourtant l'efficacité et la sécurité des médicaments et celle des patients, qui n'accepteront plus très longtemps de telles dérives d'une profession entière qui paraît ne pas avoir encore compris combien elle était responsable elle aussi des multiples accidents médicamenteux de ces dernières années et risquait de l'être de ceux qui se préparent, si le système n'est pas profondément reconstruit.

## **LE COMITÉ ÉCONOMIQUE DES PRODUITS DE SANTÉ (CEPS)**

Il n'est pas au centre de ce rapport, mais mériterait en soi une étude particulière.

Structure interministérielle, Santé, Finances et Industrie, il associe des représentants des ministères de tutelle, des organisations représentatives des entreprises pharmaceutiques et des payeurs, UNCAM essentiellement.

Son rôle est de proposer aux ministres le prix des médicaments et les taux de remboursement, fixés en fonction des négociations avec les différents partenaires au sein du Comité et en fonction des indications et orientations des ministères de tutelle et des classements de la Commission de Transparence de l'HAS, en termes d'AMR et d'ASMR.

Les décisions sont prises et transmises pour signature aux ministres, par le Président du CEPS, en place depuis près de 20 ans et qui a toujours montré une parfaite indépendance, loin de tout CI, et une grande habitude à négocier pour trouver la meilleure solution possible pour chacune des instances impliquées, dans le respect des orientations ministérielles, en traitant souvent non pas médicament par médicament, mais en intégrant l'ensemble des médicaments existants de chaque firme ou de chaque classe, leur place et leur évolution au fil du temps, en fonction de ce qu'on peut appeler la vie du médicament et en prenant aussi en compte l'incidence de l'apparition des génériques et la position de chaque firme sur le marché français et le fait qu'il s'agisse d'une firme française, d'une firme étrangère installée ou susceptible de s'installer comme fabricant en France ou une firme étrangère sans implantation actuelle, ni prévue sur le territoire national.

Au total, une équation complexe, qui exige d'autant plus d'habileté que depuis 10 ans, les prix des bons médicaments de classe I à III sont fixés à peu près librement dans tous les pays européens et ne laissent guère de marge de manœuvre au CEPS, qui n'intervient plus guère qu'au coup par coup, par exemple en faveur des firmes françaises (le Coversyl de Servier, le Multaq de Sanofi, le Javlor de P. Fabre en sont des exemples parmi beaucoup d'autres) et finalement ne joue un rôle déterminant que pour les médicaments de second rang et les génériques.

Cependant, les prix accordés aux "me too" à peu près égaux aux princeps de la même famille, devraient être désormais abaissés de façon plus nette, au moins

pour les "me too" apparaissant plus de 5ans après le princeps (si la différence est plus courte, il ne faut pas pénaliser les labos partis presque en même temps que le princeps et qui n'apparaissent qu'avec un faible retard après avoir consenti des efforts comparables et découvert la molécule à peu près en même temps). Or, l'analyse des prix en fonction du temps ne montre pas clairement la juste dépréciation qui devrait toucher la molécule "me too" apparaissant très tard, 10, voire 15 ans après la première apparue sur le marché.

Pour ce qui est de taux de remboursement, beaucoup trop élevés pour beaucoup de médicaments inutiles, qu'il n'y aurait aucun inconvénient à voir disparaître, on a vu le problème dans le chapitre HAS, Commission de Transparence.

On peut être enfin choqué de voir dans un pays où le nombre des avortements (270.000/an) reste identique ou plus élevé que dans le passé, la pilule du 5<sup>ème</sup> jour non remboursée et dès lors vendue par l'industrie à un prix libre, très élevé, un problème à régler d'urgence au niveau ministériel. Tout aussi choquant d'avoir placé, sans aucune raison, cette molécule sur la fameuse liste des 77 médicaments en surveillance renforcée, une façon supplémentaire d'en réduire encore l'usage. Clairement, une décision politique, sociétale, voire religieuse, très malheureuse et à corriger maintenant.

## **FORMATION ET INFORMATION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDECINS**

### ***QU'EST-CE QUE LA MÉDECINE ? PAS ASSEZ D'ÉCOUTE, TROP DE MÉDICAMENTS***

De quoi s'agit-il ? D'accueillir un patient, homme, femme, enfant ou vieillard, qui sont ou se sentent malades, de les écouter, les interroger, les regarder, les examiner, analyser leurs symptômes, leur vie, leurs difficultés affectives, familiales, professionnelles. Ces hommes et ces femmes sont non seulement des individus uniques, mais des individus dans la société. Cette approche globale n'est pas toujours naturelle. Il faut l'apprendre et l'apprendre tôt. Là est l'essentiel de la formation initiale des médecins, celle des premières années. Il faut savoir capter leur confiance, leur montrer de l'empathie, de la compassion, même quand ils ne les suscitent pas et cela, c'est déjà de la thérapeutique.

Consulter, c'est aussi prendre le temps de tout dire, certitudes et incertitudes, éventuellement petit à petit, en expliquant chaque démarche, en les mobilisant pour ce qui est souvent un combat, "leur" combat, jusqu'à, parfois, s'en faire de véritables amis. C'est un don de soi, souvent un échange, qui enrichit aussi le médecin et justifie son action à ses propres yeux et cela, c'est aussi de la thérapeutique.

Il faut aussi leur expliquer que les progrès technologiques, exaltés par la presse, sont souvent des leurres et des dangers, que la médecine est loin d'être une science faite. L'incertitude et les surprises y règnent, aucun résultat n'est assuré, elle est toujours un pari probabiliste. Il faut l'expliquer aux malades et à leurs proches, et leur dire aussi qu'ils peuvent compter sur une présence, une disponibilité et une aide permanentes de leur médecin et cela, c'est encore de la thérapeutique.

Bref, le médecin doit sortir épuisé, mais heureux, d'une journée de consultations et c'est le cas pour beaucoup, dont on ne peut qu'admirer la rigueur et le don de soi. C'est ainsi que les médicaments, dont une liste interminable termine tant de consultations à 23€, pour les écourter, en prescrivant en moyenne pour 3 à 4 fois plus, 80€, verront leur rôle s'ajuster à leur véritable place, essentielle, mais loin de tout résumer, et on assistera, enfin, à une réduction de leur place dans les dépenses de santé et surtout dans les risques que tous font plus ou moins courir aux patients.

Le reste relève seulement de savoirs techniques trop souvent subalternes et pseudo-scientifiques, des minisavoirs ponctuels annexes, plus ou moins établis et provisoires, où la clinique même est aujourd'hui rudimentaire (B. Guiraud-Chaumeil parle de "*la clinique oubliée*"), des savoirs qu'on complique souvent à plaisir, dont il faut connaître les limites, en se formant en permanence, tout au long de la vie, en particulier sur tout ce qui concerne les médicaments,

L'objectif, c'est l'exercice d'une **médecine humaine, personnalisée, juste et sobre**, visant aux résultats les meilleurs et les plus rapides, par les moyens les plus simples, dans l'intérêt des patients et des finances sociales, contre l'intérêt financier de certains médecins trop avides, contre les industries du médicament et des "dispositifs" d'imagerie, toujours à la recherche de nouveaux marchés, contre tant d'actions chirurgicales et interventionnelles pas toujours nécessaires et parfois contre les demandes des malades, mal informés par les médias ou Internet, et qui croient que tout ce qui brille est d'or.

On ne dira jamais assez l'importance du concept de "*médecine sobre*", lancé il y a 15 ans par B. Guiraud-Chaumeil, alors Président de la Conférence des Doyens de médecine, puis de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et Evaluation en Santé), précurseur de l'actuelle Haute Autorité de Santé (HAS), dont l'immense mission serait, si elle avait une voix qui sache se faire entendre, de dire le vrai et le raisonnable, contre les vents et les marées des puissants intérêts privés qui l'assaillent. On ne l'entend pas assez. Elle déçoit. Il y faudrait plus de vrais médecins, de ceux qui soignent et moins de spécialistes de Santé Publique.

#### **UNE FORMATION THÉRAPEUTIQUE INITIALE INADÉQUATE**

Une contre-formation, qui ignore que la médecine est d'abord une science humaine et sociale et qui néglige psychologie, sociologie, économie générale et de la santé; organisation du système de santé sur le territoire, hôpitaux publics et privés, d'aigus et de moyen et long séjour, maisons d'handicapés et de retraite médicalisées, hôpitaux psychiatriques, système d'Assurances publiques ou privées, de Mutuelles et de Prévoyances, prises en charge de la vieillesse et du handicap, c'est-à-dire tous les circuits qu'empruntent les malades, qui leur restent totalement ignorés après six ans de faculté, alors que guider un malade le long d'un parcours de soins, c'est de la thérapeutique. Et il y a aussi les pathologies du travail, physiques ou psychologiques, les risques professionnels et écologiques, l'environnement, les drogues et addictions, la sexualité, la protection sociale, la formation des infirmières et pharmaciens, qui seront leurs partenaires et dont les étudiants en médecine ne savent rien. Formations toutes nécessaires pour

comprendre les hommes et la société dans laquelle ils vivent, et donc pour les traiter et tout cela est quasi-absent des programmes et de toute façon sans poids, puisque ne figurant guère au programme de l'examen final.

La question-clé qui ici nous intéresse est celle de **la formation thérapeutique, réduite à rien dans le cursus**, 25 heures de pharmacologie théorique et 25 heures de thérapeutique clinique en 6 ans, quand il faudrait enseigner très tôt l'histoire des médicaments, l'aventure si variée et enrichissante de leur découverte, leurs mécanismes d'action et celui de leurs accidents, en fonction de l'âge, des polyopathologies, des interactions médicamenteuses, l'organisation des essais cliniques, le décodage de leurs innombrables biais involontaires ou au contraire, tout à fait calculés, devraient être l' $\alpha$  et l' $\omega$  de la formation, parce qu'aujourd'hui la vraie difficulté en médecine n'est plus le diagnostic, tant sont puissants les moyens d'investigation techniques. Le plus nul ne parvient plus à se tromper longtemps. La difficulté, souvent très grande, est le choix, la conduite et le suivi des traitements.

#### **ABSENCE DE FORMATION ET D'INFORMATION CONTINUES**

Après quoi viennent 30 ou 40 ans d'exercice de la médecine pendant lesquels la médecine va changer de visage tous les 5 à 10 ans, mais sans qu'aucune formation médicale continue (FMC) soit donnée et exigée des médecins. Seulement des **séances organisées, probablement par philanthropie, par l'industrie**, qui prétend avoir "vocation" à se charger de cette formation et d'ailleurs, aussi par philanthropie, de **"l'Education thérapeutique" des malades**, et cela aux Etats-Unis, en Angleterre comme en France, à coup d'accueillantes soirées où ses porte-voix viennent évangéliser les praticiens et leur apporter la bonne parole, 20% de publicité indirecte au milieu de 80% de banalités, mais dans une atmosphère plaisante, quasi-familiale. Pourtant, beaucoup de praticiens ne sont pas dupes et refusent ces catéchismes de marchands et cherchent à s'informer activement avec rigueur et exigence. Et ils trouvent. Par exemple, dans **"Prescrire"** (15.000 abonnés sur 80.000 généralistes). Un guide austère, rigoureux, sans concession, sans erreur d'appréciation, sauf parfois une sévérité excessive pour certaines molécules nouvelles, dont ses rédacteurs ne perçoivent pas toujours qu'elles vont, avec une expérience plus étendue qu'à leur arrivée, devenir incontournables (Iressa) et qu'ils jugent toujours à charge, sur les données immédiates et celles d'hier, mais parfois sans laisser le temps au temps, sans vision prospective de ce qu'elles pourraient être demain. Vision exacte à l'instant où ils écrivent, mais parfois réductrice et contredite après coup, et leur liste des 60 molécules de l'année des 30 dernières années comporte ainsi quelques rares oublis (statines).

Mais cela est inévitable, l'exercice est difficile et globalement, cela a été 30 ans de vérités, parfois dures à entendre, mais de vérités tout de même, alors bravo encore à chaque numéro et merci. Ils sauvent l'honneur de l'évaluation française des médicaments. On peut, pour l'essentiel, les croire les yeux fermés. **L'Agence du Médicament, ce sont eux** et ils ne sont pas 1.000 avec un budget de 110 M€. Il leur a fallu pour cela, pour ne jamais dévier, ne jamais se décourager, beaucoup de travail, de rigueur, et aller sans cesse, sans relâche, à contre-courant du

buzz-marketing des firmes et de l'indifférence de l'establishment médical, qui les ignore, ne les cite ni ne les aide jamais et qui est de facto complice de l'industrie, et finalement aussi aveugle que l'AFSSAPS.

Et puis, il y a aussi l'action de petits groupes autonomes, fiers et convaincus, tel "FORMINDEP" derrière Ph. Foucras, son leader infatigable, et quelques bases de données comme "Thériaque" ou celle du Syndicat des généralistes.

Mais en face, ce sont le Vidal, dont on a vu ce qu'il valait, et les journaux de l'industrie, sûrs d'eux, désinvoltes, sans scrupules, cyniques, des journaux techniquement très bien faits, mais qui servent la soupe, sans vergogne, sachant (ou croyant ?) qu'ils peuvent tout se permettre, qu'ils ne risquent rien – et ils ne risquent rien en effet, tant que la publicité sera contrôlée par nos agences, comme elle l'est aujourd'hui – et se sentent protégés par l'argent des firmes et les articles des leaders d'opinion, financés tout pareil par l'industrie, et qui leur donnent, par leur signature, plus que par le fond, l'apparence du sérieux.

Chacun connaît leur nom, "*Le Quotidien du Médecin*" (**pas besoin d'un quotidien pour informer, mais besoin pour endoctriner, marteler sans cesse les mêmes mensonges**, dont on dit qu'ils deviennent vérités, à force d'être répétés) et pire encore, "*Impact Médecin*" et encore tant d'autres revues d'allure respectable, propriétés de grands groupes de médias au service de l'industrie, vendeurs d'espaces publicitaires et fournisseurs de souples auteurs, évitant la publicité directe, mais faisant une large part à la publicité rédactionnelle des journaux, où jamais ne figure une interrogation, une réflexion sur ce qu'est devenue la médecine et ce qu'elle devient et où elle va, bien loin, de plus en plus loin de **la médecine sobre et juste**.

Système efficace. Beaucoup de médecins prescrivent à tour de bras n'importe quoi. Voici à titre d'exemple, **pour quels médicaments** leaders de l'année, tous condamnés par "*Prescrire*", **votaient les médecins généralistes** appelés à se prononcer pour remettre le Grand Prix thérapeutique de ces feuilles : 2003 : Actos, Avandia (2 "me too"), Ketek et Vioxx, deux interdits aujourd'hui après beaucoup de morts, et deux à juste titre sur la liste des 77 médicaments de l'AFSSAPS, qui pour une fois ne se trompe pas. Parce que c'est d'évidence ; 2004 : Mémantine, radicalement efficace et Ixtrim et Zaldiar – c'est la même molécule, mélange de paracétamol et de tramadol – exactement aussi "dangereux" que le Diantalvic (c'est-à-dire aux doses normales pas du tout), interdit hier, tandis qu'eux sont restés sur le marché. Ne parlons pas du Prix Galien accordé au Vioxx, un an avant qu'il n'ait tué 20.000 à 40.000 Américains, mais un mot du Grand Prix d' "*Impact Médecin*", dont le classement des 10 premiers médicaments était l'exact reflet du nombre de pages de publicité de ces médicaments dans le journal !

**PROPOSITIONS DE REFORME DES  
AGENCES DE SANTE**

## PROPOSITIONS DE RÉFORME DES AGENCES DE SANTÉ

La mission n'hésitera pas ici à parler clair. C'est ce qui lui a été demandé. Le sujet, qui est la sécurité sanitaire des Français, l'exige d'ailleurs.

La santé est la première préoccupation des citoyens, avant même le logement et l'emploi.

Le médicament est le bras armé de la médecine.

L'innovation et le contrôle de son efficacité et de sa sécurité d'emploi doivent être au premier rang des priorités gouvernementales et ne l'a été que ponctuellement qu'après chacune des grandes crises de ces dernières années, **en mettant en place de nouvelles structures et en se désintéressant ensuite complètement de leur fonctionnement**, de leurs limites et de leur échec de plus en plus évident.

L'expérience cumulée des dix dernières années témoigne malheureusement de l'ampleur d'un échec général, qui met moins en cause l'industrie pharmaceutique, que les agences de contrôle, leurs experts, universitaires ou non, et les médecins prescripteurs, livrés à eux-mêmes sans formation initiale et continue à la mesure des difficultés d'emploi des médicaments.

Un remaniement ne suffira pas à remettre le train sur les rails et à rassurer les citoyens.

Le temps est venu d'une réforme complète des structures, du fonctionnement et de l'état d'esprit et des principes qui doivent les inspirer.

Dramatique pour les malades et leur famille, l'affaire du Mediator peut, et doit, être le starter d'une réforme profonde, d'un véritable tournant que beaucoup attendaient et qui puisse enfin changer radicalement l'efficacité et la sécurité des médicaments, la qualité des médecins prescripteurs, mieux formés et informés, et donc celle de la médecine toute entière et finalement de la santé de tous.

## CONTRE TOUTE GRANDE RÉFORME DES AGENCES DE SANTÉ

2010 – Novembre. L'affaire du Mediator éclate. Une bombe. Publique et médiatique à outrance. Des centaines de morts et des milliers de malades peut-être. Un raz de marée qui emporte tout le système de santé sur son passage, DGS, Directions, cadres et experts des agences, AFSSAPS et HAS, et toute la haute administration de Santé Publique et tous ceux aussi qui n'en faisaient pas encore partie, mais avaient l'ambition d'y être quelque chose, ébranlant même un instant le Ministre de la Santé, à peine en place, mais qui l'avait été quelques années auparavant.

Notre système de contrôle du médicament n'était-il pas pourtant le modèle de l'Europe, nos structures de pharmacovigilance les mieux organisées, nos programmes de gestion des risques (PGR), notre réseau unique de comités

régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sans équivalents ? Les acteurs de ce monde en vase clos, coupé des réalités, tombaient soudain de haut, leur conviction incantatoire d'excellence ébranlée, faute d'avoir retenu la leçon des ratages des dernières années, canicule en 2003, Vioxx en 2004, alerte inutile de la grippe aviaire en 2005 et plus inutile encore, de la grippe H1N1 de 2009, faute aussi d'avoir mesuré l'incohérence générale d'un système né de l'addition, après chaque crise, d'une nouvelle agence, sans cohérence générale, sans logique opérationnelle, sans fonctionnalisme, c'est-à-dire sans adaptation des structures aux missions, faute, enfin, d'avoir compris que les administrations y avaient pris une place excessive, refoulant, marginalisant les professionnels, médecins et pharmaciens, en privilégiant à l'excès la Santé Publique et ses grands programmes, **toute une médecine administrative de Journal Officiel** qui n'en est pas une, plutôt que les réalités de terrain, la maladie, les malades, les médecins et les médicaments.

Le réveil a été trop brutal, la remise en cause impossible, eux n'étaient responsables de rien, le système était le meilleur possible, l'échec imprévisible.

Alors, très vite, l'affaire fut réinterprétée. C'était la conjonction malheureuse des fautes quasi-criminelles d'un **laboratoire félon**, bien différent des autres, et d'une **molécule sournoise**, qui ne tue que lentement, à bas bruit, à très long terme, comme un lent poison, produisant des maladies très rares du poumon et des valves, longtemps impossibles à détecter, tant les premiers signes en sont banaux. Double exception, conjonction fatale, qui ne doit remettre en cause ni l'industrie dans son ensemble, ni l'Agence de contrôle, ni sa direction, ni les médecins, ni personne. Une fatalité.

Aussi faut-il ne rien changer à notre système de contrôle, ni à ses relations avec l'industrie, ni à l'industrie elle-même, ni à l'éthique des médecins experts, ni à la formation des médecins prescripteurs. Il n'y a rien à voir. On ne change pas une équipe qui perd, puisqu'elle a injustement perdu, par une maligne et imprévisible conspiration du hasard.

Déjà bruissent les protestations. Déjà on entend enfler ce discours et gronder les hommes en place, qui, saisis de crainte, commencent à se mobiliser, se regrouper, intriguer, pour préserver leur position : il ne faut rien changer, encore moins bouleverser, maintenir les liens avec l'industrie, qui ne souhaite aucune réforme de fond. Certes, le Mediator a pu révéler quelques failles. Elles montrent seulement que notre système est "*encore perfectible*" (C. Lajoux), mais "*sans le bouleverser*" (D. Houssin, DGS). Il faut "*se méfier d'effets d'annonce venant de milieux non-autorisés*" (C. Lajoux, 2011). "*Il ne faut surtout pas inventer un remède qui serait pire que le mal*" (Pr G. Vallancien), "*il faut éviter de céder au mirage des restructurations*" (J. Marimbert, ex-Directeur G<sup>al</sup> de l'AFSSAPS, lettre de démission, 11 janvier 2011), "*les propositions les plus radicales sont les moins réalistes et les propositions modérées les moins efficaces*" (C. Le Pen, certes professeur à Dauphine, mais aussi président de CLP-Santé, porte-parole de l'industrie pharmaceutique, parodiant sans le vouloir Bouvard et Pecuchet).

C'est pourtant de réformer qu'il va s'agir maintenant. D'urgence, sans quoi les mêmes causes produiront les mêmes effets, une grande crise tous les ans ou tous les deux ans, et les malades et les citoyens perdront, ici encore, toute

confiance dans un système qui n'écoute que lui-même et refuse les leçons de l'échec, comme ils le ressentent déjà dans d'autant de domaines, où ils se sentent manipulés, enfumés, trompés et non pas informés, OGM, nucléaire, climat, etc.

## PROPOSITIONS DE LA COMMISSION

Les propositions présentées par la mission dérivent très simplement des faits objectifs et des analyses qui précèdent, qui les fondent tout naturellement comme des conséquences inéluctables. Devant l'ampleur de l'échec de l'AFSSAPS et à un moindre degré de l'HAS (dont on peut saluer qu'elle ait indiqué aux récentes Assises du Médicament 20 propositions visant à tirer le meilleur parti de l'évaluation du SMR, mais malheureusement pas de l'ASMR, à mieux informer professionnels et patients, à améliorer les pratiques et à renforcer la transparence et la gestion des conflits d'intérêts), on ne peut se limiter à quelques retouches, à un simple replâtrage. Après une telle faillite, c'est une véritable refondation qui s'impose et doit concerner tant les structures, que le fonctionnement et surtout l'état d'esprit, avec une prise de conscience par les politiques et les médecins universitaires et prescripteurs, de l'importance cruciale pour les patients, de la découverte, de l'évaluation et de la surveillance des médicaments qui sont les premières conditions de l'efficacité et de la sécurité de la médecine.

Nos propositions s'articulent autour de 8 principes généraux qui sous-tendent chacune d'entre elles : **Ethique**, **Fonctionnalisme**, **Médicalisation**, **Compétence**, **Indépendance**, **Exigence**, **Responsabilité** et **Réactivité**.

### ▪ ETHIQUE

Au service prioritaire, non seulement des **malades d'aujourd'hui**, mais de **ceux de demain**, en privilégiant pour cela, l'efficacité et la sécurité des médicaments actuels, de telle sorte que le doute bénéficie toujours aux patients plutôt qu'aux industriels, tout en soutenant les recherches publiques et privées translationnelles et intégrées pour assurer le progrès thérapeutique dans le domaine des médicaments, des technologies de santé, des dispositifs médicaux et des bioprothèses, non seulement mécaniques, électroniques et robotiques d'aujourd'hui, mais aussi cellulaires, biologiques, embryologiques et génomiques de demain, dans le respect des lois de bio-éthique.

### ▪ FONCTIONNALISME

C'est-à-dire **adaptation des agences à leurs missions** (ou si l'on préfère des moyens aux fins), en conformant les structures à l'objectif assigné à chacune d'elles qui devra être bien défini, cohérent, pertinent et complémentaire à ceux

des autres agences : un objectif, une agence, trois objectifs, trois agences, de façon à éviter le doublonnage ou les chevauchements de responsabilités des structures et les rivalités entre elles, qui ont jusqu'ici largement contribué à l'inefficacité du système.

Pour cela, l'**HAS** doit être recentrée sur la **mission stratégique globale** pour laquelle elle a été conçue et qui vise à élaborer, inspirer, susciter et conduire, ou au moins guider et réguler, l'exercice pratique de la médecine, l'organisation de soins et les actions collectives de Santé Publique et de prévention, dans chaque cas, en se fondant sur des données à la fois **scientifiques et économiques**, qui doivent aboutir à des recommandations à diffuser largement et efficacement aux professionnels de santé et des évaluations et certifications des parcours de soins et des établissements de santé, publics et privés, sans s'occuper de l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments et dispositifs médicaux, qui relèvent d'une agence autonome, centrée sur ce seul et immense objectif.

Dès lors, les commissions dites de Transparence et des dispositifs médicaux, qui doublonnaient des structures équivalentes de l'AFSSAPS, doivent quitter l'HAS et rejoindre la nouvelle agence du médicament (ou d'évaluation et sécurité des médicaments), remplaçant l'actuelle AFSSAPS à la dérive.

Parallèlement, l'AFSSAPS serait transformée en une **AGENCE DU MÉDICAMENT** (française ou centrale), en charge, un, de l'**évaluation** et deux, de la **surveillance** du médicament (médicament devant être compris dans un sens large, incluant les produits biologiques et les dispositifs médicaux à visée diagnostique et thérapeutique).

Elle abandonnerait tout ce qui concerne le **sang** et les **produits dérivés** et l'**hémovigilance** à l'EFS, pour ce qui est de la collecte, la production, la collaboration avec le LFB et la vente aux sociétés de biologie commerciales, et à l'INTS pour ce qui est de la recherche, l'établissement des références de qualité et l'hémovigilance. Les produits sanguins constituent en effet des problèmes hautement spécifiques, en particulier en terme de risques, bien distincts de ceux du médicament et où il faut clairement maintenir la séparation entre production et commercialisation d'une part (EFS) et contrôle d'autre part (INTS), comme il avait été établi et mis en place après l'affaire du sang contaminé, alors que ces deux fonctions tendent à être de nouveau mêlées aujourd'hui, l'AFSSAPS associant très largement l'établissement producteur, l'EFS, à son propre contrôle, ce qui recrée exactement les conditions qui avaient conduit au dérapage des années 80 et à ses 1.000 à 1.500 morts évitables.

La nouvelle Agence du Médicament rassemblerait en son sein et coordonnerait **deux agences autonomes, mais complémentaires, pour deux missions bien différentes** dans leurs objectifs, leurs modes de fonctionnement et les qualifications de ceux qui doivent en assurer le fonctionnement (il y a bien d'autres exemples d'agences au sein d'agence, telle l'ANSES, qui réunit l'AFSSA, l'AFSSET et l'ANMV) **et ce modèle est actuellement celui de l'EMA de Londres et surtout de la FDA américaine (OND et OSS)**. Ces deux agences autonomes devront coopérer sur certains points, surtout échanger leurs informations.

L'une et l'autre seraient sous le contrôle de la nouvelle Agence du Médicament remplaçant l'AFSSAPS, dont le nom même doit être changé, effacé et oublié, pour permettre un nouveau départ avec un nouvel état d'esprit.

Les missions, la structure et le fonctionnement de ces deux agences, **l'Agence d'évaluation du médicament et des produits de santé, AEM(PS)** et **l'Agence Française de Pharmacovigilance (AFPV)**, assurant les mission de surveillance du médicament, seraient les suivantes :

- **L'AEM(PS)** réunirait les missions des commissions d'AMM (de plus en plus vidées de leur sens par l'EMA de Londres) et de la Transparence, c'est-à-dire des **missions d'analyse scientifique de haut niveau** des dossiers et essais cliniques présentés par les firmes pour obtenir l'AMM ou son renouvellement et éventuellement un élargissement d'indication, sachant que 80% des missions d'AMM et de renouvellement sont assurées par le CHMP de l'EMA à Londres, où l'agence française resterait fortement représentée par des experts de haut niveau.

Mais l'AEM aurait surtout en charge la mission **d'évaluation comparative** et de classement de toutes les molécules, autorisées par elle ou par le CHMP, en 5 groupes d'ASMR et non de SMR, qui conditionnent **les taux de remboursement**, bras armé de l'action gouvernementale, et donc les possibilités de commercialisation effective des molécules, une mission actuellement dévolue à la Commission de Transparence de l'HAS.

La mission actuelle de la CAMM, simple évaluation du rapport bénéfique/risque **propre** des nouvelles molécules, sans comparaison avec les thérapeutiques existantes, n'a aucun sens et n'a pour conséquence, et peut-être pour but, que d'autoriser toutes les molécules un peu plus actives qu'un verre d'eau-placebo. De même, **l'évaluation du simple SMR** par la Commission de Transparence est un leurre, de facto au service de l'industrie et non des malades, puisque ce classement SMR détermine le niveau de remboursement des médicaments.

C'est cette **procédure illogique et éthiquement choquante** qui explique que notre marché soit encombré de 40% de médicaments inutiles, mais remboursés et que les finances des caisses soient grevées de 2 à 3 milliards d'€ par an, une situation qui ne peut plus être acceptée plus longtemps.

**La mission de la nouvelle agence d'évaluation du médicament sera donc surtout d'établir l'ASMR**, c'est-à-dire **la valeur ajoutée** des molécules nouvelles, pour leur accorder ou non leur remboursement aux différents taux de 0%, 35%, 65% et 100%, après classement des molécules en 5 classes d'ASMR, de I en V.

Naturellement, **l'industrie pharmaceutique se montre très opposée à cette fusion** de l'AMM et de la Transparence et à l'évaluation de l'ASMR et non plus du SMR, et l'exprime avec virulence dans l'éditorial de sa revue "*Pharmaceutiques*" de février 2011, concluant que ce serait renoncer à la "*Doctrine française (???)*, qui est de ne juger les médicaments que pour leur

*seul bénéfique/risque propre et sans référence aux thérapeutiques existantes".*

Cette opposition est justement l'un des arguments les plus forts qui nous conduisent au contraire à la proposer : aucune réforme n'aura le moindre sens et la moindre efficacité, sans cette fusion AMM-Transparence.

**L'ASMR**, qui détermine les taux de remboursement et en partie les prix accordés, **est la seule arme de l'Etat** pour mener une politique nationale du médicament, au service des patients et des finances publiques, c'est-à-dire ici, sociales. Y renoncer serait renoncer à toute réforme, quels que soient les déguisements qu'elle prendrait ou les mots qui la présenteraient.

- **L'ANPV, de son côté aurait, comme le Département et la Commission** Nationale de Pharmacovigilance actuels, une mission **d'analyse rapide et réactive de terrain**, bien différente de la seule expertise des dossiers, pour analyser rapidement en ligne les alertes venues du terrain et les données des plans de gestion des risques et des essais de phase IV, que l'industrie aurait l'obligation de fournir. Nous reviendrons sur cette mission au paragraphe "réactivité".

L'ANPV informerait aussi l'AEM des effets indésirables collectés ou détectés qui interviendraient au moment de la réévaluation quinquennale du médicament.

#### ▪ MÉDICALISATION

Agence de médicaments concernant des malades, l'Agence du Médicament devra impérativement être dirigée par un médecin de haut niveau et sans conflit d'intérêt.

Il faudra lui adjoindre un Secrétaire Général en charge des aspects administratifs, à la condition qu'il soit **choisi hors des actuels responsables de l'AFSSAPS**, responsables de la faillite de l'Agence et qui semblent aujourd'hui encore ne pas l'avoir compris et continuent à tresser les louanges de l'AFSSAPS, comme s'il ne s'était rien passé, tenant à tous les vents un discours d'autosatisfaction psychédélique.

#### ▪ **COMPÉTENCE**

Il s'agit-là d'un point essentiel, dont il a été peu parlé, qui concerne la compétence, ou trop souvent aujourd'hui l'incompétence des **experts** et la compétence parfois insuffisante des **médecins prescripteurs**.

- **La compétence des agences, c'est-à-dire la compétence des experts** internes, des membres des commissions et de beaucoup d'experts externes, est aujourd'hui très insuffisante (même si une dizaine sont d'un très bon niveau scientifique).

Créer la compétence des agences implique à nos yeux de passer du modèle actuel d'agence s'appuyant sur 3.500 experts internes et externes, très inégaux et souvent en situation de conflit d'intérêt (CI) (L. Bellaïche), à un modèle d'agence s'appuyant sur **un petit nombre de "superexperts" internes sans CI**, un à deux par grande discipline médicale, soit 20 à 40 de haut niveau, bien rémunérés, détachés des universités et protégés par un statut (voir plus loin) et qui choisiraient eux-mêmes, selon la complexité ou le caractère exceptionnel du dossier, un ou deux experts éventuellement extérieurs. Ceci implique **le recrutement des experts, non par les procédures opaques, imprécises, non codifiées et surtout relationnelles, mais par appel d'offres sur des critères scientifiques, biologiques ou cliniques d'excellence**, en intégrant la notion que l'autorité de l'agence dépendra d'abord de la qualité de ses experts et permettra seule d'imposer des décisions de non-remboursement ou de rétraction du marché, qui ne pourraient guère être scientifiquement contestées. Cette question de la valeur des experts nous paraît au moins aussi importante que celle de leur indépendance, évoquée plus bas (nous reviendrons plus loin sur la manière de fonctionner de ces experts).

- **Compétence aussi des médecins prescripteurs**, ce qui suppose une **réforme profonde** de l'enseignement de la thérapeutique au cours **de la formation initiale** et, plus difficile, **une formation et une information médicale** continue indépendante et de qualité, qui manque totalement aujourd'hui, comme nous l'avons analysé dans le chapitre "Audit".

**Concernant la formation initiale**, les généralités sur les médicaments, leur histoire et leurs grands mécanismes d'action doivent être enseignés dès la 2<sup>ème</sup> année, avec la pharmacologie, de façon approfondie, parallèlement à la physiologie et aux interactions de la biologie cellulaire avec les médicaments, leur métabolisme et leurs risques.

Ensuite, les années suivantes, dans chaque enseignement de spécialité, cardiologie, cancérologie, pneumologie, uro-néphrologie, rhumatologie, neurologie, psychiatrie, etc., **la thérapeutique devrait occuper au moins le tiers du temps**, en hiérarchisant les molécules, en termes d'efficacité et de risques potentiels, en apprenant aux étudiants que si le médicament est le bras armé de la médecine moderne, il est loin d'être toute la médecine et qu'il faut leur apprendre maintenant à "démédicamentiser" la médecine et à rétablir la place de la prise en charge globale du malade et la place du dialogue avec lui, évoquée au début de ce paragraphe, pour ne pas faire de médicaments inappropriés la solution de problèmes qui ne sont pas du ressort du médicament, tels tant d'antidépresseurs, somnifères, anti-obésité, anti-tabac et beaucoup d'autres.

Viendrait en 6<sup>ème</sup> année, l'apprentissage de la **lecture critique** en thérapeutique, l'apprentissage de l'accès aux sources d'informations, en leur disant où s'informer et surtout ne pas s'informer, de telle sorte que le temps consacré à la thérapeutique passerait à une centaine d'heures.

**Concernant la formation et l'information continues**, nous proposons un enseignement gratuit, ou non, à voir, pour les médecins généralistes (les

spécialistes n'auraient aucune excuse de ne pas s'informer eux-mêmes, ils en ont tous les moyens à disposition et d'ailleurs ils le font le plus souvent bien). Ces enseignements seraient donnés par périodes de 2, 5 ou 10 jours, tous les 1, 3 ou 5 ans, ou le soir, régulièrement, dans les locaux universitaires ou des hôpitaux CHR et CHG, par des universitaires sans conflit d'intérêt ou des praticiens hospitaliers, gratuitement, parce que c'est leur devoir et leur mission et, **à part égale et ensemble**, se complétant les uns les autres, par les généralistes enseignants des facultés et surtout la collaboration étroite avec les syndicats des généralistes, avec Formindep et les associations similaires, et plus généralement, tous les médecins généralistes qui le voudraient bien. L'industrie pharmaceutique serait invitée à y participer pour faire connaître ses nouvelles molécules, mais aussi taxée pour permettre à l'Etat de financer l'ensemble.

L'HAS pourrait, avec déjà 7 ans de retard, y participer, si elle était enfin capable de mettre en place le projet FOPIM, comme elle a annoncé vouloir le faire aux Assises du Médicament de février 2011.

Enfin, nous proposons de promouvoir **une chaîne de télévision de sciences**, non sponsorisée par l'industrie, avec l'appui des Ministères de la Recherche et de la Santé, qui traiterait des grandes questions scientifiques qui intéressent les Français et leur font parfois peur, Nucléaire, OGM, Climat, Expansion de l'univers, Energie solaire, Bioénergies, Hyperlasers, nanotechnologies, Satellites et Espace, Géosciences, Histoire des étoiles, mais aussi consacrée à la médecine et aux médicaments, leur prodigieuse et stupéfiante histoire et leurs prochains futurs, leurs risques réels et leur bon usage. Quand on a le talent et l'expérience pédagogique qu'ont certains, rien n'est plus simple que de faire tout comprendre à tous.

## ▪ **INDÉPENDANCE**

Il s'agit ici d'assurer l'indépendance des experts, des membres des commissions et des directions internes de l'agence à l'égard des firmes pharmaceutiques, dont on a vu plus haut l'omniprésence. Ceci impliquerait l'application d'un véritable "Sunshine Act" et de sanctions sévères en cas de dissimulation ou de dérogation. Ce qui supposerait :

- La déclaration publique obligatoire et bilatérale de tous les liens entre médecins et firmes, incluant les montants correspondants et leur type **d'utilisation personnelle** (consultance, conférences promotionnelles, frais de voyage et de séjour à l'occasion des congrès nationaux ou internationaux, cadeaux divers au nom du médecin ou des membres de sa famille et visant tout type d'avantage patrimonial) **et non personnelle** (contrats de recherche utilisés par les laboratoires et services impliqués).
- La mise en place effective d'une **cellule déontologique** recensant ces informations et dotée de moyens de contrôle des évaluateurs. Un groupe de travail pourrait être dès maintenant mis en place, sous la direction d'un

magistrat, pour rédiger dans le détail les mesures à prendre non seulement pour le **recensement**, mais pour **écarter les experts en situation de conflit d'intérêt** et a fortiori de CI masqué, de toute responsabilité, et pour proposer les **sanctions** à prendre, y compris pénales (comme pour les délits d'initiés), en cas de dérogation, sur le modèle de celles qui s'appliquent aux Etats-Unis pour "misconduct", et pour **définir la limite au-delà de laquelle on peut parler de CI**, fixée à un maximum de 5.000 à 10.000\$ aux Etats-Unis aux NIH et dans les grandes universités, et conseillées par l'Institut de Médecine de l'Académie des Sciences américaine (certains organismes descendraient même à 200\$). **Le logiciel FIDES** croisant les données concernant la totalité des CI, la valeur scientifique mesurée par les publications internationales et les citations qu'elles obtiennent et la liste des membres des diverses disciplines médicales, doit être réactivé.

Il est clair que le soupçon de CI ruine l'image de l'AFSSAPS et celle de beaucoup d'universitaires et donc de toute la profession médicale et que **l'autorité de la nouvelle agence dépendra de l'indépendance de ses cadres et experts** internes et externes, autant que de leur compétence. **Experts et membres des commissions devront donc être à la fois indépendants et de qualité, et non pas seulement l'un ou l'autre, ou même ni l'un, ni l'autre**, comme cela est souvent le cas aujourd'hui.

#### ▪ **EXIGENCE**

Il s'agit ici des **essais thérapeutiques**, où l'exigence concerne les rapports des agences avec les firmes et principalement au sujet des données pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques expérimentales et des données des **essais cliniques**, qu'elles présentent à l'appui de leurs dossiers, les uns de phase III, pré-AMM et les autres de phase IV, post-AMM, ces derniers visant de facto à obtenir l'élargissement des indications, alors qu'ils avaient initialement pour but d'évaluer **les effets indésirables (EI) rares ou tardifs**, ne survenant qu'à long terme et impossibles à détecter au cours des essais pré-AMM de phase III, trop brefs et qui ne portent que sur des nombres de malades réduits, par rapport aux marchés ultérieurs (quelques milliers et non pas des millions) et qui en outre se limitent à des malades "idéaux", moins graves que les malades réels, plus vieux, plus fragiles et multipathologiques.

Si AMM ou renouvellement d'AMM avec ou sans élargissement des indications, sont décidées pour l'essentiel par l'EMA de Londres, les remboursements et prix, donc en pratique la commercialisation effective, sont décidés à Paris. Il est donc clair que les agences ont les moyens d'une politique juste et sélective et qu'il ne s'agit que de la vouloir.

Ces exigences générales conduisent à de multiples exigences particulières à discuter avec les firmes, à travers une structure permanente de concertation qui concernerait **a priori** les conditions générales des essais réalisés en France et **a posteriori**, l'analyse de tous les essais, d'où qu'ils viennent. Elle porterait sur:

- **le type des pathologies** auxquelles seraient dédiées les molécules, en tendant évidemment à privilégier les secteurs manquant de molécules efficaces, telles que cancers, neurodégénérescences, maladies rares et maladies du tiers-monde, plutôt que les pathologies où se pressent déjà des dizaines de molécules concurrentes, efficaces et souvent similaires, "me too" en particulier.

- **le refus d'avaliser les maladies inventées**, pour se créer des marchés nouveaux, par l'industrie pharmaceutique.

- **le dessin** des très (trop) rares essais cliniques français ou internationaux auxquels participent significativement des centres français, et cette réflexion porte sur de multiples points : **déclaration préalable** de l'essai, de ses objectifs et de ses caractéristiques, déposé avant son début dans un registre d'accès public et en précisant les méthodologies générales (cette déclaration obligatoire aux Etats-Unis n'y est réalisée qu'à 50%); Discussion avec les firmes **des critères d'inclusion**, qui auraient à cibler des patients proches des réalités de terrain en termes d'âge, de pathologies associées et éventuellement de caractère ethnique; Discussion **des critères d'évaluation** (end-points primaire et secondaire), qui devraient être pertinents et signifiants, sur le court terme et le long terme.

Exigence pour les essais d'analyser **les effets indésirables (EI)** de façon plus attentive et complète qu'ils ne le sont aujourd'hui. L'agence exigera pour les essais qu'elle peut contrôler et pour ceux qu'elle aura à évaluer, que des efforts comparables soient consacrés à démontrer la probabilité d'efficacité et les risques des molécules et cela dès le stade des études expérimentales précliniques et au cours des essais cliniques.

Tout devra être fait pour tenter de prévoir dès avant la commercialisation les risques d'EI rares et/ou graves. Dans ce but, les conditions de prix et de remboursement seront assorties de **plans de gestion des risques (PGR)** en cas de risque potentiel inquiétant, comme cela est déjà le cas sur le papier, mais sans beaucoup de résultats effectifs, comme l'a montré la liste aberrante des 77 médicaments en surveillance renforcée de l'AFSSAPS. Dans tous les cas, **des études post-AMM de phase IV** seront imposées, ce que, dans le cadre de sa nouvelle politique, l'industrie paraît d'autant plus prête à faire, qu'elle sait devoir retrouver une confiance aujourd'hui érodée, et cela d'autant plus que les mêmes études seront le seul moyen de parvenir à élargir les indications, donc le marché des molécules, puisque les **prescriptions "off label"**, c'est-à-dire hors indications, **seront désormais beaucoup plus contrôlées** et engageront la responsabilité des prescripteurs.

L'agence devra surtout exiger que le plus grand nombre possible d'essais soient **des essais comparatifs** réalisés contre une des molécules antérieures déjà disponibles, bien choisie et à des doses convenables, permettant une comparaison valable (le contraire a souvent été fait, par exemple pour les Coxibs), **plutôt que contre placebo**. Si elle ne peut l'imposer aux firmes, l'agence pourra leur indiquer que, si elles ne remplissaient pas cette condition, leurs chances d'obtenir les

remboursements et les prix qu'elles souhaitent seront très réduites, sauf résultats spectaculaires et clairement supérieurs, selon les experts, à la méta-analyse de ce qui existait jusque là sur le marché.

L'abandon des comparaisons contre placebos s'est d'ailleurs beaucoup étendu, jusqu'à toucher aujourd'hui 60% des essais et beaucoup plus encore en oncologie, hématologie et cardiologie. Il est d'ailleurs clair que l'industrie ne se limitait aux essais contre placebo que pour des molécules dont elle savait mieux que quiconque l'efficacité réduite et en particulier, les **"me too"**.

L'industrie sera avertie que les molécules n'apportant rien de plus que les traitements antérieurs seront refusées au remboursement et a fortiori, celles dont aura seulement été montrée la **"non-infériorité"**, un concept émergé il y a 4 ou 5 ans, qui sera désormais totalement récusé par l'agence, au titre de ce que des molécules sans supériorité sur les traitements antérieurs ne seront pas remboursées sur le marché français, même si elles ont obtenu l'AMM de Londres, sauf si elles acceptent un prix très sensiblement inférieur aux molécules déjà commercialisées et à leurs génériques éventuels.

Les essais seront particulièrement contrôlés en ce qui concerne leur **gouvernance** : **collecte** des résultats, **traitement statistique** des données, contrôle effectif de la **sélection des malades, rédaction des articles**. Le degré de liberté des "steering" et "writing committees" devra être apprécié en vérifiant que ces "committees" choisis par les firmes soient contractuellement suffisamment indépendants pour se voir communiqués la totalité des résultats et prendre seuls les décisions de contrôle, exploitation, rédaction et publications des essais et en vérifiant aussi le rôle des sponsors (funding organizations) dans les articles publiés, dans les journaux qui le précisent, tel le *Lancet* et le *N.Engl.J.Med.* et le degré de participation réelle à la réalisation des essais de tous les signataires des articles serait soigneusement pesé, pour éliminer les **"ghost and guest authors"**. Il faudra aussi que soient garantis l'accès de l'agence et du public à la totalité des résultats bruts et aux arguments qui pourraient avoir conduit les firmes à interrompre les essais. **Enfin, la totalité des essais et de leurs résultats intermédiaires et finaux devra être publiée, qu'ils soient positifs ou négatifs**, y compris ceux qui auraient été refusés par les agences et qui auraient conduit la firme à retirer sa demande d'AMM ou de remboursement avant de se les voir officiellement notifiés.

Seule une totale clarté assurera désormais la confiance des médecins et des patients à l'égard des essais sponsorisés par l'industrie.

Il sera également indispensable de n'accepter au remboursement que les dossiers comportant, dans tous les cas, **au moins 3 essais cliniques concordants** et 4 ou 5 s'il y a un essai discordant (et non pas l'inverse, comme cela est arrivé dans le passé, par exemple dans le domaine des antidépresseurs).

**Les notions de propriétés intellectuelle et industrielle ne peuvent s'appliquer sans limite dans le domaine de la santé** et doivent s'incliner devant les raisons supérieures de l'éthique, car l'industrie du médicament

n'est pas – elle le sait et en tire son image – une industrie comme les autres. Nul doute qu'elle soit ici prête à quelques concessions, si les Etats n'abandonnent pas les premiers leurs exigences éthiques.

Pour tout cela, une "**Commission indépendante des contrôles et de la méthodologie d'évaluation des essais cliniques**", de compétence et d'expérience indiscutables, devra être mise en place, plus visible, plus active et plus contraignante pour l'industrie qu'elle ne l'était jusqu'ici, et capable de donner des **avis méthodologiques généraux** concernant, par exemple, l'utilité réelle et à long terme des médicaments candidats au remboursement et celle des **résultats relatifs** obtenus par les nouvelles molécules, trop souvent privilégiés par les firmes, parce qu'ils semblent plus importants que leurs résultats absolus (50% d'améliorations relatives portant sur seulement 4% de patients réellement à risque, ne constituent que 2% d'améliorations absolues), en particulier dans le domaine des **traitements préventifs**, où il est important d'identifier quel pourcentage des malades traités est finalement protégé, de façon à confronter le résultat aux risques et au coût (voir le marché des statines, où il faut traiter 150 à 200 patients pour en sauver un après 10 ans).

Dans le domaine des essais cliniques, **tout doit être fait en faveur d'une coopération la plus en amont possible avec l'industrie**, pour assurer avec le maximum de sécurité, l'avenir des molécules, tout en sachant que cette coopération ne peut porter que sur les essais où la France joue un rôle unique ou important, et doit l'être sans prendre le risque de voir les essais cliniques quitter, encore un peu plus qu'ils ne le font, le territoire national, au bénéfice de pays moins éthiquement et administrativement contraignants, Europe de l'est, Amérique du sud ou Asie (même situation en Angleterre que désertent de plus en plus les essais cliniques et dont elle s'alarmait encore tout récemment, *Lancet* 2011).

Au total, un chemin difficile que celui des essais thérapeutiques. Raison de plus pour rester fermement accroché aux principes d'éthique qui rejoignent ici l'efficacité et la sécurité, mais en sachant que rien ne pourra se faire sans négocier avec les firmes, dont il ne faut pas oublier qu'elles sont le fer de lance de l'innovation thérapeutique.

## ▪ **RESPONSABILITÉ**

Il s'agit ici pour les agences et leurs experts d'avoir le courage **d'assumer les responsabilités de leurs décisions** et de ne pas se cacher derrière leur petit doigt ou pire, d'y renoncer. L'irresponsabilité encourage l'approximation, la superficialité, l'arbitraire et le laxisme des décisions, la responsabilité encourage le travail, l'acquisition des compétences et le sérieux, qui garantissent la justice et l'exactitude maximale des décisions. Signer de son nom une décision n'est pas la même chose que participer à un vote anonyme. Reste à l'assumer, à en avoir le courage, contre les pressions des firmes et

parfois celles des malades, mal informés ou incités à le faire par l'industrie à travers son "Mixed Marketing", visant médecins et malades.

**Tous les avis et décisions des agences doivent donc être pris et assumés en toute clarté** par ceux à qui on a confié la responsabilité de les prendre, parce qu'ils étaient d'excellence et totalement indépendants.

Pour mettre en place cette nouvelle manière de procéder, les agences, qu'il s'agisse d'évaluation (AEM) ou de décision de pharmacovigilance (ANPV) doivent **adopter le modèle des agences européenne, EMA, et américaine, FDA, fondées sur des comités ad hoc de spécialistes** définis pour chaque dossier et composés exclusivement, au niveau décisionnel, d'experts (deux ou trois nous semblent être suffisants), choisis en son sein par le pool des 30 ou 40 superexperts internes (définis plus haut au § "compétence") et qui décident alors seuls des AMM, renouvellements, extensions d'indications, classements des molécules en 5 groupes d'ASMR conditionnant prix et remboursements (AEM), ou d'avertissements, restrictions d'indications, suspensions et retraits demandés à l'EMA (ANPV).

**Les experts internes**, libres de tout CI et de haut niveau scientifique seraient, on l'a vu, détachés à leur demande des universités et hôpitaux, à plein temps, ou mi-temps, s'ils souhaitent conserver des activités de soins ou de recherche et recrutés sur appel d'offres, pour des périodes de 3 ans renouvelables, et **très bien rémunérés par l'Agence**, à la hauteur de l'importance de leur mission. Ils bénéficieraient d'un statut à définir, sur le modèle de la FDA, protégeant leur progression de carrière et leur assurant la garantie de retour dans leur université, au moins au niveau qui était le leur préalablement à leur détachement. Quarante experts à 10.000 €/mois représentent 10 M€/an sur le budget de 110 M€/an de l'AFSSAPS. Il suffirait de réduire le nombre excessif des fonctionnaires de l'AFSSAPS de 1.000 à 860 (il n'y en a que 700 à l'EMA), pour l'assurer à budget constant. Tel serait le prix de la qualité.

**Ce statut devrait reconnaître l'importance primordiale de leur mission, qui doit être reconnue comme telle**, car c'est une mission noble, au moins de même importance que les trois missions classiques des hospitalo-universitaires, soins, enseignement et recherche, auxquelles il faut désormais associer officiellement **cette quatrième mission d'expertise**.

Chacun de ces "superexperts" internes de l'Agence, qui se verrait confier par ses pairs la responsabilité d'un dossier, formerait un **groupe d'expertise**, en s'entourant d'un à deux de ses collègues ou d'experts extérieurs de son choix, libres de tout CI et qui partageraient alors les responsabilités de la décision avec le ou les experts internes.

Ainsi, le système actuel des **commissions pléthoriques, globalement peu qualifiées, rendant des avis collectifs anonymes et donc irresponsables**, mal motivés, éludant les débats, omettant les arguments des opposants (parfois même réputés avoir voté pour) et non diffusés ou diffusés sous forme de résumé succincts ou tronqués, **serait remplacé par ces groupes de 2 ou 3 experts internes de haut niveau** de compétence indiscutable et libres de CI.

Ils ne rendraient leur avis désormais responsable et publié, qu'après s'être concertés au cours **d'auditions ouvertes au public**, avec les **médecins** et **pharmaciens** de terrain, les organisations de **patients**, les **organismes payeurs** et les **représentants de la firme impliquée**, mais non celui du LEEM, et dont les remarques, demandes ou refus, seraient inscrits au procès-verbal.

Les uns et les autres, des patients aux firmes, auraient une possibilité de **recours sur des bases scientifiques, mais sans possibilité de recours juridique** pour ce qui est des suspensions et des retraits, **les AMM françaises et les taux de remboursement attribués à toutes les molécules n'étant accordés que sous condition de renonciation des firmes à tout recours juridique**, de façon à libérer les comités décisionnels de l'Agence de la pression de ses services juridiques.

Cette manière de faire aurait aussi l'avantage **d'accélérer les procédures d'évaluation** qui dépassent sans cesse la directive européenne qui leur accorde 180 jours au maximum, un délai trop souvent dépassé à 240 jours ou plus, ce qui pénalise injustement les firmes sur le plan financier et inquiète sur la durée de protection des brevets (il devrait être possible de réduire ce délai de moitié, car rien ne justifie qu'il faille 6 mois pour juger un dossier lisible en une semaine). Le temps n'ajoute rien à la qualité des évaluations.

**Les services administratifs de l'ancienne Direction de l'Evaluation de l'AFSSAPS (DEMPS)** seraient mis à part égale à la disposition des deux agences d'évaluation et de pharmacovigilance et sous leur contrôle respectif. La plupart des experts internes actuels et les experts extérieurs nommés des commissions seraient écartés et ne joueraient plus qu'un rôle d'analystes préparant le dossier d'évaluation ou traitant les informations de pharmacovigilance. Les multiples directions, services, départements, missions de l'AFSSAPS seraient entièrement revues et placées sous le contrôle direct des Directeurs Généraux de l'AEM et de l'ANPV.

La DEM, qui devait n'être qu'un département au service des commissions et s'est peu à peu, de facto, emparé de façon plus anonyme encore qu'elles, d'une partie de leur pouvoir décisionnel. La direction des agences doit revenir in fine à leur Directeur Général et au groupe d'experts internes qui les composent, non à une administration qui tendait à être tentaculaire et tirait sa force de sa permanence quotidienne, tandis que les commissions (AMM et CNPV) ne se réunissaient qu'à intervalles de 2 à 8 semaines.

**Les services de l'ex-DEM doivent donc être remis à leur place**, en charge de collecte et triage des informations et de préparation des dossiers, au service des experts décisionnels de l'AEM et de la CNPV et de son comité technique.

**Les avis des deux agences sont transmis au Directeur Général de l'Agence du Médicament**, qui les avalise ou exceptionnellement, peut être amené à demander un nouvel examen du dossier, à condition d'indiquer publiquement par écrit les raisons de sa décision.

**Les décisions avalisées par le Directeur Général de l'Agence du Médicament sont alors transmises à la DGS pour information et personnellement au Ministre pour application et parution au J.O.**

### **RÉACTIVITÉ :**

Le paragraphe précédent nous plaçait au cœur du problème des AMM et des remboursements et donc de celui de la pléthore des **médicaments inutiles**, qui ont noyé nos pharmacies depuis 40 ans et qui **devront être écartés** du remboursement. Nous entrons ici dans le problème-clé de **la sécurité du médicament**, dont le Mediator a révélé la faillite aux yeux de tous.

Le principe de réactivité s'applique en effet à **l'Agence Nationale de Pharmacovigilance**, aujourd'hui ralentie, et parfois paralysée par quatre facteurs, **la masse des informations** qui lui parviennent, par les pressions des **services juridiques**, par les interventions incessantes **des firmes** à tous les niveaux, pour proposer de légères modifications des notices ou de longues études complémentaires, susceptibles de retarder de plusieurs mois les décisions (une procédure où l'affaire du Mediator a montré que le laboratoire Servir était passé maître) et enfin, par **l'obligation de transmettre ses avis à la Commission d'AMM, jusqu'à maintenant placée hiérarchiquement en série au-dessus d'elle**, et non pas directement au Directeur Général de l'AFSSAPS, demain Agence du Médicament, ce qu'elle pourra faire désormais, puisqu'elle sera **placée en parallèle, au côté de l'AEM et au même niveau décisionnel**.

A noter que cette procédure est celle qui s'est peu à peu mise en place à la FDA (avec un OSS placé à égalité avec l'OND), exactement pour les mêmes raisons, après l'affaire du Vioxx qui a secoué l'Amérique, comme ici le Mediator, mais elle n'est pas la procédure de l'EMA de Londres, où le Comité de Pharmacovigilance est, au moins théoriquement, encore subordonné au CHMP (qui décerne les AMM), mais qui a jusqu'ici suivi à peu près toutes les décisions de son Comité de Pharmacovigilance. On ne peut d'ailleurs guère espérer qu'une agence ou un comité travaillent avec dynamisme, si leurs décisions restent lettres mortes.

La nouvelle ANPV devra être rigoureuse, intègre, experte et surtout rapide. Elle concentrera les informations de deux grandes sources :

D'une part, **l'industrie pharmaceutique** qui l'alertera en fonction de trois procédures :

- alertes recueillies par ses propres **comités** de pharmacovigilance, organismes obligatoires et dirigés par un médecin ou pharmacien responsables, tenus de réagir en urgence à toute alerte grave et de remettre tous les 6 mois un rapport de pharmacovigilance à l'ANPV.
- alertes venues des études programmées de phase IV, obligatoires pour toutes les molécules et des plans de gestion des risques (PGR) établis

pour les molécules les plus potentiellement toxiques, placées sur la liste des médicaments en "surveillance renforcée", établie par l'ANPV.

Devraient être placées en surveillance renforcée :

- toutes les molécules récentes pour les 3 ans post-AMM
- toutes les molécules à risque avec rapport bénéfice/risque peu élevé
- toutes les molécules surveillées par l'EMA ou la FDA
- toutes celles donnant lieu à un nombre d'alertes inattendu.

D'autre part, **les alertes venues du terrain** des médecins et pharmaciens, et adressées

- à l'Agence de Londres, EMA, à qui toutes les alertes doivent être transmises électroniquement, avec la difficulté que le nombre d'alertes est tel que l'accès de Paris à la base de données européenne, riche des données de 27 pays, est particulièrement difficile (et doit mobiliser au moins 4 ou 5 personnes et non 2 comme actuellement).
- les alertes adressées directement au CNPV de l'AFSSAPS.
- par contre, les alertes adressées aujourd'hui aux 31 comités régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ne devraient plus avoir lieu d'être, ces comités voyant dans notre projet changer leurs missions (voir plus bas).

**Pour parvenir à une réactivité maximale :**

- les alertes graves et urgentes devraient être traitées **immédiatement** et prises en charge par une mission spéciale constituée pour chacune d'elles (ce qui aurait du être le cas pour la déclaration du Dr G. Chiche, concernant le Mediator).
- la masse des alertes de terrain, aujourd'hui de 25.000 par an (plus 160.000 collectées par l'industrie), soit au total une toutes les 30 secondes, devrait être simplifiée et électronique, centralisée à Paris et traitée par un algorithme informatique adapté, centré sur la dénomination DCI des molécules **et fonctionnant sur le principe des bases de données et moteurs de recherche de Google, Yahoo, etc.**

Au-delà d'un nombre d'alerte à déterminer, par exemple plus de 50 en 6 mois pour une molécule, **un groupe d'analystes** de l'agence, coordonné par un expert interne de haut niveau, serait constitué.

Il faudrait également rendre effectivement obligatoire et améliorer les **procédures déclaratives**, actuellement beaucoup trop lourdes, de telle sorte qu'elles puissent être adressées électroniquement par les médecins avec accusé de réception et formatables par lui en moins de 30 minutes, et ciblées seulement dans ce premier temps sur la molécule DCI, la dose, la pathologie suspectée, son degré de gravité apparent sur une échelle de 1 à 3, l'âge du malade, sa pathologie de fond et les autres médicaments simultanément utilisés.

Si nécessaire, le groupe d'analyse demanderait ensuite les informations complémentaires et engagerait une procédure de surveillance renforcée.

**Tout doit être fait pour accroître la réactivité et la vitesse** et mobiliser médecins et pharmaciens de terrain, dont ces déclarations sont inscrites dans leur mission de Santé Publique, de façon à faire passer les pourcentages de déclarations, actuellement de l'ordre de 5 à 10% des cas où elles seraient nécessaires. Si toutes les alertes possibles devaient remonter, ce serait alors 500.000 et peut-être un million par an, pour 300 millions de consultations, soit environ une toutes les 10 secondes et 3.000 par jour "ouvrable", que seul un puissant ordinateur pourrait traiter, à un coût forcément élevé, mais nous ne voyons aucun autre moyen à la hauteur de ce problème, tout en sachant que 90% des alertes seraient probablement sans fondement.

L'ensemble des ces informations venues du terrain ou des enquêtes des laboratoires pharmaceutiques, seraient analysées par les services de l'ANPV, venue de la DEM de l'AFSSAPS. Chacune serait traitée par **un groupe d'analystes, présidé par un expert** et transmis pour toute molécule suspecte à un comité ad hoc d'experts internes, qui prendrait les décisions nécessaires avec deux autres experts qu'il s'adjoindrait :

- abandon des alertes jugées sans justification
- demande aux firmes de placer un **avertissement** bien lisible et argumenté sur les notices d'emploi et d'une marque de couleur sur la boîte du médicament
- **information de l'AEM** pour compléter ses dossiers de renouvellement d'AMM et d'indications
- demande d'**études complémentaires** aux firmes
- demande de **suspension temporaire** pour étude
- **suspension définitive** avec demande de **retrait** adressée à l'EMA de Londres, qui peut seule en prendre la décision et la transmettre au Directeur de la Direction Générale de la Santé de la Commission Européenne de Bruxelles.

Ce serait dès lors, **la disparition de la CNPV et du Comité Technique, CTPV**, instances pléthoriques se réunissant seulement tous les mois ou deux mois, uniquement destinés à légitimer par une apparence d'excellence, qu'ils n'avaient pas toujours, le travail de fourni accompli par les centaines de fonctionnaires et mini-experts de la DEM. Le temps est fini où les dossiers rebondissaient de l'une à l'autre des dizaines de commissions de l'Agence, sans jamais qu'émerge une conclusion ferme. L'omnibus qui s'arrêtait à toutes les stations pourra enfin être remplacé, peut-être pas par un TGV, qui n'existe pas dans les administrations, mais au moins par un rapide.

L'ANPV nécessiterait pour ses missions :

- des équipes suffisamment nombreuses d'analystes, collectant et traitant les alertes de terrain.
- d'experts scientifiques de haut niveau à la tête de groupes ad hoc capables de prendre très rapidement les décisions dont la liste a été donnée plus haut.

**Les centres régionaux de pharmacovigilance** ne seraient plus impliqués dans le processus déclaratif, qu'ils ne peuvent que ralentir, mais ils resteraient

chargés de missions d'expertise complémentaires et d'évaluation auprès des médecins et pharmaciens régionaux, qui auraient été à l'origine des alertes.

**Le rôle des services juridiques serait réduit**, les AMM et taux de remboursement n'étant accordés, comme on l'a vu, que sous condition de renoncement à toute contestation juridique des décisions de l'Agence (ces autorisations sont des contrats qui peuvent donc prévoir cette clause, ne laissant place qu'à des recours scientifiques négociés entre les firmes et les agences).

Les firmes, averties des menaces portant sur leurs AMM et leurs remboursements ne seraient plus autorisées à intervenir dans le processus d'analyse des alertes, en particulier en proposant elles-mêmes, comme elles le font aujourd'hui, des études complémentaires et souvent de bas niveau de crédibilité (telle l'étude Moulin du Mediator), qui sont trop souvent destinées à ralentir ou arrêter la procédure de pharmacovigilance. Par contre, elles pourraient être sollicitées de réaliser des études de qualité par les experts de l'Agence, qui en définiraient avec elles le protocole.

**Ces nouvelles règles devraient assurer l'indépendance et la rapidité de réaction de l'ANPV**, dans une problématique qui restera toujours difficile et aléatoire, mais qui ne peut se dérouler plus longtemps comme le roman policier raconté par l'IGAS, à propos du Mediator, où les droits des patients ont été bafoués 20 fois pendant 35 ans, avec la caution de l'AFSSAPS, alors qu'un seul coup d'œil sur la formule chimique aurait dû clore la discussion sur un produit si inactif, qu'il n'était même pas un médicament, mais seulement un dangereux placebo.

**CONCLUSIONS EN FORME  
D'AVERTISSEMENT**

## CONCLUSIONS EN FORME D'AVERTISSEMENT

Il ne suffira pas d'écarter le Conseiller d'Etat Directeur général de l'AFSSAPS, loin d'être le seul responsable de la faillite de l'agence.

Il ne suffira pas de le remplacer par un médecin, fut-il un universitaire d'excellence, habitué des successions difficiles et d'une intégrité inattaquable, si on ne l'aide pas en lui donnant les moyens de son action.

Autant que les hommes, ce sont ici les structures, dont il faut redéfinir les missions, et le mode de fonctionnement interne qu'il faut profondément remanier. Le succès sera impossible si l'on écarte pas les cadres supérieurs de la Direction Générale et de la Direction de l'Evaluation Médicale de l'AFSSAPS, parce qu'ils continuent d'entretenir l'illusion de l'excellence de leur agence et il ne sera pas non plus au rendez-vous si l'on conserve la lourde et lente machinerie administrative multicloisonnée, incapable de décisions claires, motivées et rapides, où les dossiers tournent indéfiniment en rond.

Il sera enfin tout aussi impossible, si on ne dote pas l'agence d'experts internes, statutaires de haut niveau et indépendants, détachés des universités et capables de prendre publiquement la responsabilité de leurs décisions. Il est donc nécessaire d'ajouter aux trois missions traditionnelles de soin, enseignement et recherche des médecins universitaires, une quatrième mission d'expertise, peut-être la plus importante, pour assurer l'évaluation objective et scientifique de l'efficacité et de la sécurité des médicaments, des dispositifs médicaux et des technologies de santé émergentes, destinés à tous les Français.

Telle est la conclusion de la mission.

## **TABLE DES MATIERES**

<b><u>PLAN.....</u></b>	<b><u>4</u></b>
<b><u>INTRODUCTION.....</u></b>	<b><u>6</u></b>
<b><u>BUTS DE CE RAPPORT.....</u></b>	<b><u>9</u></b>