



RAPPORT DE SYNTHESE

Rapport présenté par :

Edouard Couty, coordonnateur des travaux et rapporteur général des assises du médicament, conseiller maître à la COUR DES COMPTES

Thomas Lesueur, rapporteur adjoint, conseiller référendaire à la COUR DES COMPTES

Le 23 juin 2011

D'abord ne pas nuire

Ce principe fondateur de la déontologie médicale guide l'action de tous les soignants. Au-delà, il doit également guider celle de tous les acteurs du système de santé, et c'est bien cette préoccupation qui a été constamment présente à l'esprit de tous ceux qui ont participé aux assises nationales du médicament et des produits de santé.

Alors que le drame sanitaire causé par le Médiateur® a nui aux victimes, à leur famille et à l'ensemble des patients dont la confiance dans le système de santé a été entamée, alors qu'il a nui aux professionnels de santé et à toute l'industrie du médicament et des produits de santé dont l'image a été sérieusement écornée, alors qu'il a nui à l'ensemble du système dont les défaillances apparues brutalement ont effacé les qualités intrinsèques, le rappel de ce principe paraît essentiel.

En matière de médicament et de produits de santé, d'abord ne pas nuire, c'est affirmer qu'il convient de promouvoir l'innovation et le progrès en même temps que la sécurité sanitaire, c'est affirmer que le doute doit toujours profiter au malade, jamais au produit commercialisé.

Rétablir la confiance nécessaire, c'est construire et consolider un système qui garantisse une meilleure sécurité sanitaire, une claire répartition des tâches entre les institutions concernées, une bonne identification des responsabilités et la plus grande transparence dans le fonctionnement.

L'organisation et les méthodes de travail des assises nationales du médicament et des produits de santé, acceptées par tous les participants, se sont efforcées de respecter ces principes :

Transparence, visibilité, responsabilité

Les comptes-rendus des travaux des 6 groupes ont été publiés, les séances filmées dans leur intégralité dès la 2^{ème} réunion, les contributions, divergentes ou non, publiées.

Les travaux et les propositions de chacun des groupes ont fait l'objet d'une restitution en assemblée plénière, le 31 mai.

Le même jour, les principaux axes et orientations du rapport de synthèse ont été exposés par le rapporteur général qui a ensuite recueilli les réactions et ultimes contributions jusqu'à mi-juin avant d'entreprendre la finalisation du présent rapport.

Enfin, les présidents et vice-présidents des groupes de travail, les rapporteurs et le rapporteur général en charge de la coordination de l'ensemble des travaux assument la responsabilité des propositions formulées.

Cette méthode et cette organisation ont permis que se déroulent sereinement et en toute indépendance des travaux riches d'enseignements et de propositions dans des délais très courts (3 mois ½). Il faut saluer la capacité d'écoute et le sens des responsabilités de tous ceux qui ont accepté de participer à ces assises nationales, chacun ayant bien conscience de l'importance des enjeux d'une réforme pour les patients et pour l'ensemble de la population.

Rapport de synthèse des assises du médicament¹

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION | 3 |
| Partie I - Des patients responsables et bien informés | 9 |
| Un portail internet public d'information | 9 |
| Une meilleure information à l'occasion des soins | 10 |
| Un patient acteur de sa santé | 11 |
| Partie II - Des professionnels bien formés et mieux informés | 12 |
| Prendre la mesure des enjeux de la formation des professionnels de santé | 12 |
| Développer les systèmes et réseaux d'information au service de la sécurité des prescriptions | 13 |
| Cantonner la visite médicale à la promotion commerciale | 14 |
| Partie III - Un système mieux sécurisé | 15 |
| I - Les médicaments et dispositifs médicaux | 15 |
| A - L'AMM, le pré AMM et le post AMM | 15 |
| Clarifier le contenu de la balance bénéfice/risque | 15 |
| Promouvoir à l'échelle européenne une évolution des critères d'octroi de l'AMM intégrant la notion de progrès thérapeutique | 15 |
| Renforcer les mécanismes nationaux de régulation pré et post AMM | 16 |
| B - Le « HORS AMM » | 17 |
| Mieux connaître la prescription « hors AMM » pour en maîtriser les risques | 17 |
| Encadrer davantage la prescription « hors AMM » | 18 |
| Renforcer les dispositifs dérogatoires | 19 |
| Bien informer les prescripteurs et les dispensateurs sur le champ « hors AMM » | 19 |
| C - Les DM : développer l'évaluation clinique | 20 |
| Accroître l'obligation d'évaluation des données cliniques | 20 |
| Plaider au niveau européen pour un renforcement de l'encadrement des organismes notifiés et du suivi du marquage CE | 21 |
| II - Renforcer les vigilances | 22 |
| Promouvoir la culture de la pharmacovigilance | 22 |
| Enrichir et ouvrir les bases de données pour renforcer les capacités d'analyse des signaux | 23 |
| Accroître la capacité du système à convertir efficacement des signaux en alerte | 24 |
| Partie IV - Une plus grande transparence dans le fonctionnement des institutions. Clarifier les missions et responsabilités de chacun – Maîtriser les conditions de l'expertise | 25 |
| I - Expertise : Renforcer la transparence des procédures et maîtriser les conflits d'intérêts | 25 |
| Les déclarations publiques d'intérêt doivent être centralisées et contrôlées | 26 |
| Transposer en droit français les principes du « sunshine act » adopté aux Etats-Unis | 27 |
| Collégialité et pluridisciplinarité : adapter les procédures et l'organisation des débats dans les commissions | 27 |
| Valoriser l'expertise | 28 |
| II - La gouvernance du système : Clarifier les rôles et renforcer le pilotage | 28 |
| Un conseil de la politique des produits de santé et de la sécurité sanitaire pour assurer la coordination d'ensemble | 28 |
| L'AFSSAPS | 29 |
| La HAS | 29 |
| Un « comité d'alerte » ou « comité des sages » pour assurer le contrôle et l'alerte sur le système | 30 |
| CONCLUSION | 31 |
| RECOMMANDATIONS DES SIX GROUPES | 32 |

¹ Le présent rapport ne reprend pas de manière exhaustive et littérale toutes les propositions formulées par les groupes de travail. Pour autant, celles-ci demeurent les propositions de réforme élaborées au cours des assises nationales et figurent en tant que telles à la suite du rapport.

INTRODUCTION

Les assises nationales du médicament ont été ouvertes le 17 février 2011 par Xavier Bertrand, ministre du travail, de l'emploi et de la santé, devant un parterre de plus de 250 représentants des différents acteurs du secteur : prescripteurs et dispensateurs ; utilisateurs ; régulateurs ; lanceurs d'alerte ; industriels ; chercheurs ainsi que des personnalités qualifiées.

Les 6 groupes de travail souhaités par le ministre se sont rapidement constitués et ont entamé leur action dès le 23 février. Plus de 350 personnes ont participé à une ou plusieurs réunions de ces groupes de 40 à 60 personnes dont la composition a été conçue pour favoriser l'expression de points de vue différents et respecter un équilibre entre les acteurs de la santé. Cette exigence d'équilibre des représentations a d'ailleurs été rappelée par un courrier du ministre au rapporteur général, le 18 mars 2011.

Les 6 groupes de travail ont été déterminés ainsi :

- Groupe 1 Faire évoluer l'autorisation de mise sur le marché
Président Pr. Jean-François Girard, Vice-président Stéphane Le Boulter,
Rapporteur Philippe Ranquet
- Groupe 2 Renforcer le système de surveillance du médicament
Présidente Dominique Costagliola, Vice-présidente Isabelle Adenot,
Rapporteur Philippe Labastie
- Groupe 3 Encadrer les prescriptions « hors AMM »
Président Pr. Hubert Allemand, Vice-présidente Marie-Josée Augé-Caumon,
Rapporteur Nicolas Durand
- Groupe 4 Développer l'information sur les produits de santé à destination des professionnels de santé et du grand public
Président Alain-Michel Ceretti, Rapporteuse Claire Scotton
- Groupe 5 Optimiser la gouvernance et clarifier les missions des organismes intervenant dans les produits de santé
Président Pr. Claude Huriet, Vice-président Lionel Benaïche,
Rapporteur Bernard Verrier
- Groupe 6 Renforcer le contrôle et l'évaluation des dispositifs médicaux
Président Pr. Eric Vicaud, Vice-présidente Dominique Goeury,
Rapporteur Paul de Puylaroque

Au total, les 6 groupes ont tenu 44 séances de 3 à 4 heures chacune, soit 150 heures de réunion précédées de la diffusion de contributions écrites adressées par les différents participants pour enrichir la réflexion collective. Ces contributions figurent en annexe du présent rapport.

Les assises ont aussi donné lieu à deux journées de réunion plénière. La première, organisée le 26 mai avec l'appui de la direction générale de la santé, de la délégation aux affaires européennes et internationales et de la délégation à l'information et à la communication, était consacrée au recueil de retours d'expérience d'institutions européennes et étrangères sur des situations de crise. Elle a permis de compléter l'information des participants sur ces questions, étant souligné que la dimension internationale des sujets abordés par les assises avait été

étudiée au sein de chaque groupe de travail au fur et à mesure des séances, en sollicitant notamment des témoignages de responsables étrangers ou des instances européennes compétentes, ainsi que les correspondants du ministère dans les grandes ambassades, mobilisés via la délégation aux affaires européennes et internationales du ministère.

La seconde journée de réunion plénière s'est tenue le 31 mai. Elle a permis de présenter aux membres des assises la synthèse des travaux des groupes et les orientations du présent rapport de synthèse.

Les débats se sont tenus dans la plus grande transparence. Dès l'ouverture des assises, le ministre a indiqué que tous les participants seraient amenés à renseigner une déclaration publique de leurs intérêts (DPI) dans le champ couvert par les assises du médicament.

Au service de cette transparence, les possibilités offertes par Internet ont été exploitées au maximum. La totalité des DPI ainsi que l'ensemble des contributions et tous les comptes-rendus² des réunions ont été publiés sur le site du ministère dans la rubrique « assises du médicament ». Le grand public a été ainsi mis en mesure de suivre la progression de la réflexion et l'élaboration des propositions des différents groupes de travail.

A compter du 16 mars 2011, le ministre a demandé qu'il soit procédé à l'enregistrement vidéographique des séances des groupes de travail et que ces enregistrements soient publiés, sans le moindre montage ou coupure, sur le site internet du ministère. Les participants ont donné leur accord préalable à ces prises de vue qui ont encore renforcé la transparence des débats.

Les internautes étaient aussi invités à apporter leur contribution aux travaux des assises *via* un formulaire accessible en ligne. 38 contributions ont ainsi été versées aux débats et diffusées au sein des différents groupes de travail concernés.

Enfin, après la réunion plénière du 31 mai ayant permis la restitution des travaux des groupes et la présentation des orientations de synthèse par le rapporteur général, de nouvelles contributions ont été reçues jusqu'au 14 juin.

Le diagnostic partagé au sein des assises : des progrès nécessaires au service d'une sécurité sanitaire renforcée

Réduire les risques et promouvoir l'innovation

La capacité des pouvoirs publics à garantir que les produits de santé prescrits et dispensés en France sont sûrs et permettent d'améliorer la santé des patients participe de la confiance des citoyens dans le système de soins. Cette exigence fondamentale vaut pour les médicaments³

² Après leur approbation par le groupe de travail lors de la séance suivante

³ **Article L5111-1 du code de la santé publique** : On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

mais aussi pour ce qu'il est convenu d'appeler les dispositifs médicaux⁴, c'est-à-dire, en simplifiant à l'extrême, tous les produits et appareils qui ne sont pas des médicaments mais permettent de diagnostiquer et de soigner les patients.

Dans cette perspective, les pouvoirs publics français et européens ont mis en place des procédures et des organismes de contrôle visant à interdire, détecter et réprimer l'arrivée et le maintien sur le marché de produits de santé dangereux. Des dispositifs de vigilance ont été déployés, visant à collecter des signalements, les analyser et, lorsque c'est nécessaire, décider la diffusion d'une alerte en vue de la mise en œuvre des moyens de protection et de prévention qui s'imposent. Ces dispositifs de vigilance et d'alerte se sont développés au fil du temps dans les différents secteurs de la sécurité sanitaire : la pharmacovigilance pour le médicament, la matériovigilance pour les dispositifs médicaux, l'hémovigilance pour les produits sanguins labiles et la biovigilance pour les tissus ou organes humains et animaux et les produits cellulaires à finalité thérapeutique.

Mais la sécurité des patients ne tient pas uniquement à la qualité intrinsèque des produits de santé. Elle résulte aussi de leur bon usage tout au long du processus de soins, ce qui inclut l'action du patient lui-même et de son entourage. La formation des médecins, des pharmaciens et de tous les professionnels de santé, l'actualisation de leurs connaissances, la mise à leur disposition des informations essentielles actualisées en temps réel constituent ainsi d'autres maillons de la chaîne de la sécurité sanitaire, de même que la bonne information des patients et de l'ensemble du personnel soignant.

A cet objectif primordial de protection des patients s'ajoutent d'autres enjeux d'intérêt public qui relèvent aussi des missions de l'Etat et structurent la politique du médicament et des produits de santé. Ces enjeux ont trait :

- à la santé publique ;
- à la gestion du système de sécurité sociale au sein duquel la prise en charge des médicaments et dispositifs médicaux représente un poids important ;
- aux aspects économiques et industriels de la production des médicaments et dispositifs médicaux ;
- à la sécurité juridique du cadre institutionnel français et au respect des règles de concurrence.

Une articulation nécessaire entre les règles européennes et nationales

En matière de produits de santé, la commission européenne dispose de compétences étendues pour délivrer les autorisations de mise sur le marché des médicaments (AMM) et assurer le marquage CE des dispositifs médicaux. A ce titre, le rôle de l'agence européenne (EMA) est très important en matière de médicaments et de suivi des AMM. L'évolution récente et

⁴ **Article L5211-1 du code de la santé publique** : On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

prévisible de la législation européenne confirme cette tendance au renforcement des compétences de l'Union en la matière.

A l'instar de la plupart des pays de l'Union européenne, la France dispose au plan national d'organismes spécialisés chargés, sous l'autorité du ministre de la santé et en coordination avec les instances européennes, de mettre en œuvre la politique française des produits de santé.

Les agences nationales et européenne évaluent les médicaments selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité et délivrent des autorisations de mise sur le marché aux produits présentant un rapport bénéfice/risque favorable. Cette AMM précise les indications thérapeutiques pour lesquelles cette autorisation est délivrée. Au-delà de cette phase, le médicament reste sous la surveillance des autorités sanitaires et les effets indésirables constatés leurs sont rapportés par les professionnels de santé et les laboratoires pharmaceutiques, voire les patients. Cette pharmacovigilance permet de reconsidérer l'évaluation initiale du médicament et peut conduire au retrait de son AMM ou à l'ajustement de ses indications thérapeutiques. En France, ces missions incombent à l'AFSSAPS⁵, un établissement public placé sous l'autorité du ministre chargé de la santé.

Pour les dispositifs médicaux, il n'existe pas d'AMM mais la mise sur le marché de ces produits est subordonnée à un "marquage CE" préalable, c'est-à-dire à une procédure de vérification de leur conformité aux directives européennes, par un organisme, public ou privé, librement choisi par le fabricant, appelé "organisme notifié". Pour les dispositifs médicaux dont le niveau de risque est le plus faible, c'est le fabricant qui certifie lui-même la conformité de son produit.

La France s'est en outre dotée d'une haute autorité de santé (HAS) instituée en 2004. C'est une autorité scientifique indépendante chargée d'orienter et de suivre les **pratiques** et les **stratégies** de santé pour renforcer la qualité et la sécurité du système de soins. Elle dispose en son sein d'une commission de la transparence chargée d'évaluer les médicaments et dispositifs médicaux et de se prononcer sur leur prise en charge par l'assurance maladie et leur intégration dans la tarification hospitalière.

Il existe par ailleurs un comité économique des produits de santé (CEPS), chargé de proposer le prix et le tarif de remboursement des médicaments et dispositifs médicaux.

Il faut enfin signaler le rôle de l'institut national de veille sanitaire (INVS) et de l'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) qui ont une fonction de prévention à destination des populations et peuvent exercer un rôle de vigilance et d'alerte.

Le drame sanitaire du Médiator® a révélé que ce système comportait de dangereuses faiblesses et qu'il pouvait connaître des dysfonctionnements majeurs aux conséquences très graves. Ces faiblesses tiennent à l'insuffisante articulation des institutions entre elles et à un déficit de communication et d'échanges entre les différentes instances de décision. Elles tiennent aussi à l'insuffisante reconnaissance des acteurs de la société civile (associations de patients, de malades, lanceurs d'alerte) dans les instances décisionnelles et à l'absence de dispositif de recours permettant à ces acteurs, lorsque les procédures normales échouent, de saisir les institutions sanitaires au plus haut niveau.

⁵ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Ces faiblesses ont, dans le cas du Médiateur®, gravement affecté la lucidité collective du système de sécurité sanitaire et l'ont rendu très peu réactif, donnant à cette occasion aux Français le sentiment que leur santé n'était qu'une préoccupation parmi d'autres et que le doute profitait aux industriels face aux enjeux de santé publique.

Il en résulte aujourd'hui une crise de confiance majeure pouvant conduire des patients à adopter des comportements dangereux pour leur santé. Cette crise menace ainsi la santé publique, et fait peser un risque sur le système de santé lui-même. C'est pourquoi il est indispensable de dégager les axes d'une réforme permettant de restaurer la confiance de la population dans le médicament, les dispositifs médicaux et les institutions chargées d'en garantir la sécurité.

Pour un système au service du patient

Les travaux des assises nationales du médicament et les propositions qui figurent dans le présent rapport ont été guidés par des **exigences fondamentales qu'il est indispensable de concilier pour consolider le système de sécurité sanitaire et restaurer la confiance altérée des Français.**

L'action du système de santé doit être orientée vers **l'intérêt du patient**. Si un tel principe anime la grande majorité des professionnels de santé, il est néanmoins indispensable de le réaffirmer avec force et d'en tirer les conséquences dans le fonctionnement du système de santé, y compris dans les institutions en charge de la sécurité sanitaire. Cette exigence se renforce avec le développement rapide de la personnalisation des traitements médicaux permettant de cibler les thérapeutiques par individu et non plus seulement par pathologie.

Il y a encore quelques mois, les institutions en charge de la sécurité sanitaire étaient largement inconnues des Français. Les procédures qui y étaient appliquées et le vocabulaire qui y était en usage pouvaient être l'apanage de spécialistes travaillant entre eux. Cette époque est désormais révolue. Pour restaurer la confiance, il faut **que les citoyens puissent se repérer dans le système de sécurité sanitaire, que l'accès à celui-ci soit plus simple**, plus compréhensible et plus adapté à leurs attentes. Cette démarche passe par un développement des supports de communication mais aussi, préalablement, par une clarification des vocables employés, afin que la sécurité sanitaire s'exerce sous le regard direct des citoyens.

Les procédures mises en œuvre au sein des institutions de sécurité sanitaire reposent aujourd'hui sur le travail d'experts examinant des dossiers techniques au sein d'un comité composé exclusivement de spécialistes. Ce fonctionnement « en club », sur des sujets si pointus que les spécialistes en sont toujours très peu nombreux, connaît des limites évidentes : **l'absence d'un regard extérieur**, en particulier celui du patient ; les querelles de doctrine – voire les querelles personnelles – entre spécialistes ; les conflits d'intérêts ; la haute technicité des débats qui concentre toute l'attention. Ces éléments peuvent faire perdre de vue l'intérêt des patients, qui est pourtant la finalité de l'action des différentes commissions concernées et ce qui fonde leur légitimité. Dans ce contexte, d'autres préoccupations qui devraient rester secondaires peuvent s'imposer dans les débats et les esprits, subrepticement : la prévention du risque contentieux ; la crainte d'un désaveu ultérieur ; le risque de porter atteinte à la réputation de personnalités reconnues en ne suivant pas leur avis... Cet « oubli » de l'intérêt premier des patients entraîne de leur part une perte de confiance.

La crise que connaît actuellement le secteur du médicament ne doit toutefois pas conduire, au nom de la sécurité, à freiner l'innovation. Ce sont deux ambitions légitimes et nécessaires du système de santé que de préserver la sécurité des patients et leur permettre d'accéder à des thérapies innovantes dont les effets sont, par construction, moins bien connus. Les attentes des patients sont à cet égard de bon sens : chacun est prêt à admettre qu'un médicament nouveau présente plus de risque, du fait du manque de recul scientifique, qu'un produit plus ancien. Et les malades atteints d'affections difficiles à soigner sont prêts à prendre des risques pour avoir une chance d'améliorer leur état de santé. Mais nul ne peut admettre qu'un médicament ancien, dont les effets indésirables ont été identifiés, puissent rester autorisé. Nul ne peut accepter qu'on lui prescrive une substance nocive alors que les données scientifiques démontrant la dangerosité d'une telle prescription sont disponibles.

Les propositions de réforme, telles qu'elles ont été formulées par les groupes de travail de ces assises, peuvent s'articuler selon quatre axes :

- 1. Des patients responsables et bien informés ;**
- 2. Des professionnels bien formés et mieux informés ;**
- 3. Un système mieux sécurisé ;**
- 4. Une plus grande transparence dans le fonctionnement des institutions : clarification des missions et responsabilités de chacun – maîtrise des conditions de l'expertise**

Partie I - Des patients responsables et bien informés

La sécurité sanitaire a été récemment définie par le professeur Joël Ménard, ancien directeur général de la santé, comme « *l'ensemble des conditions techniques, organisationnelles, économiques, propres à offrir aux personnes la sûreté et la confiance auxquelles elles aspirent vis-à-vis des risques pour leur santé.*⁶ » Cette définition traduit bien l'idée que le système de sécurité sanitaire vise simultanément à garantir la sûreté et la confiance, le défaut de la première entraînant la disparition de la seconde.

C'est pourquoi les propositions élaborées dans le cadre des assises nationales du médicament résultent d'un parti pris assumé : celui de privilégier l'intérêt du patient. C'est en adoptant le point de vue des patients, en partageant leurs inquiétudes face aux informations contradictoires qui leur sont délivrées, en prenant acte de leur trouble voire de leur défiance face au système de santé, mais aussi de leur espoir dans les progrès thérapeutiques, que les membres des assises ont travaillé. Les propositions issues des six groupes de travail ont ainsi pour principale ambition d'adapter le système de santé pour accroître la sécurité des traitements et restaurer la confiance du patient.

Au delà, tous les acteurs du système de santé ont été ébranlés par les révélations récentes sur le Médiateur®, de sorte qu'il est aussi nécessaire de restaurer la confiance des professionnels de santé, prescripteurs comme dispensateurs, dans le système de sécurité sanitaire.

Les propositions des assises résultent de quelques principes cardinaux au premier rang desquels la nécessité que le doute bénéficie au patient et que l'ensemble du système de santé soit orienté vers l'intérêt du patient, lequel doit en permanence irriguer l'ensemble des procédures et actes du système de santé en s'appuyant sur les moyens scientifiques et technologiques disponibles. Ce postulat s'inscrit pleinement dans la démarche éthique de la médecine et le principe *primum non nocere*.

En corollaire, le progrès et l'innovation thérapeutique doivent demeurer au centre des préoccupations. Il en va de l'intérêt des patients comme du droit des générations futures à bénéficier d'avancées scientifiques qui résultent par essence, en médecine, de l'expérimentation et d'une prise de risque maîtrisée.

Sur le plan de l'organisation, cette double visée de l'intérêt du patient et de la poursuite de l'innovation thérapeutique suppose un système de sécurité sanitaire fondé sur les principes de lisibilité et de responsabilité afin que tous les acteurs soient en mesure d'identifier le rôle de chacun et que les décisions soient prises à l'échelon approprié, à partir de l'ensemble des informations disponibles.

Un portail internet public d'information

La source principale d'information des patients demeure, comme il est légitime, le professionnel de santé. Il est toutefois manifeste qu'une part croissante de la population consulte des sites internet pour y puiser une information préalable ou complémentaire à l'accès aux soins. Cette implication croissante des patients dans leur santé laisse augurer d'un

⁶ Médecine des maladies métaboliques – avril 2011 – Vol. 5, N°2 pp. 173-179

renforcement de l'esprit critique et peut utilement contribuer au renforcement de la sécurité sanitaire. Encore faut-il que l'internaute ait ainsi accès à une information fiable, indépendante et de qualité, ce qui ne saurait être garanti, sur Internet pas plus que dans la presse classique, par des éditeurs soumis à des contraintes économiques et aux exigences de leurs annonceurs.

Les organismes publics de santé n'ont pas encore pris la mesure de cette attente et ne sont pas à l'heure actuelle organisés pour fournir, sous une forme simple et adaptée au plus grand nombre, sur un portail internet mutualisé, les données et les explications que sont en droit de recevoir les patients qui souhaitent disposer d'une source indépendante et sûre d'information sur les médicaments et les produits de santé.

Ce **portail internet public** mis en place sous l'égide de la HAS, autorité scientifique indépendante, (ou sous celle du défenseur des droits) devra fédérer et articuler les données des différentes institutions du système de santé, en particulier celles de l'AFSSAPS et de la HAS elle-même, avec l'ambition de devenir la référence des patients, mais aussi celle des professionnels de santé. Il lui reviendra ainsi la difficile tâche de répondre à des attentes multiples tout en articulant des informations qui peuvent être perçues par le public comme contradictoires. Cette base publique d'information comparative, scientifiquement validée et actualisée en permanence, est à même de donner corps à l'idée que le patient est bien replacé au centre du système de santé.

L'objectif d'une meilleure information du public impose parallèlement une **transparence accrue des financements** de la presse médicale et de santé, afin que chaque lecteur, patient ou professionnel de santé, dispose des moyens d'évaluer l'impartialité du contenu éditorial de ces publications.

Une meilleure information à l'occasion des soins

L'information des patients doit aussi être rendue plus complète et plus précise dans le cadre et à l'occasion même de la consommation des soins. Dans cette perspective, s'agissant plus spécifiquement du médicament, les données figurant sur la boîte et la notice doivent être significativement enrichies par la **mention, sous forme intelligible et adaptée, du service médical rendu par le produit, des risques qu'il est susceptible de présenter** en regard des bénéfices attendus et de son éventuelle mise sous surveillance ou de sa nouveauté. Il est à cet égard recommandé d'accélérer la transposition de la directive européenne sur la pharmacovigilance, rendant obligatoire l'inscription d'un symbole sur la notice et le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire, par exemple dans le cadre d'un plan de gestion des risques. Au-delà des dispositions de cette directive, il est proposé de faire figurer ce symbole, qui pourrait être un triangle noir, **sur la boîte** des médicaments concernés. De plus, il devrait être envisagé l'instauration d'un logo spécifique inspiré du « blackbox warning » américain pour identifier les médicaments susceptibles d'entraîner des effets indésirables graves.

Cette exigence concerne aussi les médecins qui doivent informer leurs patients lorsqu'ils choisissent de prescrire en dehors de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi qu'ils ont la responsabilité et le devoir de le faire si tel est leur jugement professionnel. A terme, il faut également viser l'objectif de porter les indications dans le dossier patient, voire sur l'ordonnance lorsque le patient informé le souhaite. Ce pourrait être le cas, par exemple, lors de la prescription d'anti-infectieux.

Un patient acteur de sa santé

Ces mesures d'information du patient visent en outre à renforcer son implication pour qu'il devienne un acteur à part entière de sa santé. Sa mobilisation au service de la sécurité sanitaire ne peut qu'être bénéfique et permettre notamment l'amélioration de la pharmacovigilance par une meilleure notification spontanée des effets indésirables, sous réserve d'un accompagnement institutionnel adapté. Cet accompagnement passe naturellement par la **mention sur les boîtes de médicament de numéros d'appels de pharmacovigilance et d'une adresse de courriel et d'un site internet unique pour opérer ces signalements.**

C'est en définitive un renversement de la perspective qui doit s'opérer. A un système de santé dont le fonctionnement échappait au regard des patients et dont l'objet était de délivrer un service sûr à des bénéficiaires passifs doit se substituer un système ouvert, fondé sur le partage de l'information, dans lequel le patient est un acteur à part entière de la sécurité du système. C'est le sens de la formule employée par June Raine⁷ à l'occasion de la réunion plénière des assises portant sur les aspects internationaux : *nothing for me without me*.

L'enjeu est ainsi aujourd'hui pour les patients de passer d'une confiance aveugle dans le système de santé à une confiance éclairée et proactive. Cet enjeu exigera, outre les mesures précitées de mise à disposition d'information, un **effort très significatif de pédagogie du grand public**. Le rôle des prescripteurs et dispensateurs de proximité que sont les médecins traitants et les pharmaciens d'officine sera essentiel mais leur action devra être précédée et appuyée d'importantes campagnes de santé publique sous l'impulsion de la HAS et de l'INPES. Les associations auront aussi un rôle central à jouer dans cette démarche qui devra être reconnue par les pouvoirs publics. A cet égard, dans un souci général de transparence, les associations de patients ou d'usagers devront rendre publiques leurs sources de financement.

Dans ce contexte rénové doit, en revanche, être maintenu en l'état l'encadrement strict de la publicité sur le médicament. Il est en outre recommandé de tendre progressivement vers un **alignement du régime de publicité des dispositifs médicaux susceptibles de présenter le plus de risques sur celui des médicaments** (voir *infra*).

Pour une bonne information de la population, le système de santé doit être en mesure de mieux réagir et de communiquer plus efficacement en temps de crise. Cet objectif passe par un **renforcement du volet communication des plans de gestion de crise**, par la capacité à mobiliser des moyens spécifiques pour diffuser l'information et répondre aux questions, en particulier des plates formes d'accueil téléphonique et un réseau de correspondants référents prêts à relayer les informations clés vers les professionnels de santé et en direction du public. Il y a aussi lieu de prévoir la **mise en place de réseaux de médecins référents spécialisés dans la maladie ou l'affection concernée**. Ces réseaux pourront être actionnés en temps de crise.

Enfin, l'importance des enjeux de santé publique, de la prévention, de la protection de la santé de chacun étant désormais reconnue, ces questions devraient être enseignées dès l'école primaire et secondaire afin de sensibiliser tous les jeunes à leur importance pour une bonne qualité de vie.

⁷ Directrice de la division VRMM (Vigilance Risk Management of Medicines) à l'agence britannique de régulation des médicaments et produits de santé MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)

Partie II - Des professionnels bien formés et mieux informés

Le foisonnement du nombre de médicaments et de dispositifs médicaux conjugué à la constante remise en question des données acquises de la science entraînent la péremption rapide des connaissances médicales. Les médecins, les pharmaciens et tous les professionnels de santé sont par conséquent tenus à un effort continu d'actualisation de leurs connaissances auquel doit par ailleurs les inciter le système de santé. Dans cet esprit, les propositions qui suivent visent à améliorer la formation initiale et continue des médecins, mais aussi à faciliter l'actualisation permanente de leurs connaissances et à leur fournir des outils d'appui dans l'exercice de leur métier afin de rétablir, tant auprès des professionnels de santé que des patients, la confiance dans la prescription médicale.

Prendre la mesure des enjeux de la formation des professionnels de santé

S'agissant de la formation initiale, **l'enseignement de la pharmacologie clinique et de la thérapeutique doit être renforcé** afin de donner aux futurs médecins des repères fondamentaux et développer leur capacité d'analyse critique à l'égard des médicaments et dispositifs médicaux. L'enseignement de la dénomination commune internationale (DCI) sera systématique dans la perspective, à court terme, d'une prescription en DCI généralisée. Cela doit s'accompagner des garanties d'indépendance qu'offriront la publication des déclarations d'intérêt des médecins praticiens enseignants selon les modalités prévues ci-après (transposition en droit français du Sunshine act), et l'interdiction de tout financement des laboratoires à destination personnelle des étudiants.

Le renforcement de la formation continue des professionnels de santé doit s'appuyer sur la **mise en œuvre effective et rapide du dispositif de développement professionnel continu (DPC)** adopté en 2009 par le Parlement. L'efficacité du DPC passe toutefois par une claire identification des besoins de formation et par une évaluation de la qualité et de l'indépendance des formations dispensées. Au delà, il n'est plus admissible que l'exercice de la médecine ne soit subordonné à aucune évaluation périodique et que les médecins qui ne remplissent pas leurs obligations en matière d'évaluation des pratiques et de formation continue n'en subissent aucune conséquence. C'est pourquoi il est proposé d'instaurer une **évaluation des pratiques professionnelles** et, le cas échéant, des nouvelles compétences acquises, tous les cinq ans, et d'instaurer un système de bonus-malus dont les modalités seront décidées par voie conventionnelle ou statutaire selon le degré de respect par chaque médecin de ses obligations légales de formation continue.

Un schéma du même type devrait être appliqué à l'ensemble des professions de santé.

Il est simultanément indispensable de résoudre la question du **financement de la formation continue** en sollicitant l'ensemble des parties intéressées au sein du système de santé. Le besoin de financement du DPC étant estimé à 500-600 M€ par an, **un effort supplémentaire doit être demandé :**

- Au **système conventionnel** et aux **médecins libéraux**, dont le montant de cotisation actuellement très faible (50 € par an) doit être accru ;
- aux **organismes hospitaliers**, les établissements publics ne consacrant actuellement que 0,75% de la masse salariale des praticiens (0,5 % pour les CHU) aux actions de formation continue ;
- à **l'industrie pharmaceutique** qui assure déjà la prise en charge de la majorité des actions de formation continue (congrès ; colloques ; formations spécifiques...) et qu'il

est donc légitime de faire contribuer au financement du DPC par le biais d'un accroissement des taxes existantes ou d'une taxe spécifique au moins à hauteur de son effort actuel. Cette contribution se substituerait ainsi au financement actuel, peu transparent, très difficile à estimer, probablement de l'ordre de 400 à 500 M€.

Il conviendrait, dans un premier temps, d'interdire dès 2012 la prise en charge par l'industrie des frais de transport et d'hébergement dans les différents colloques et congrès.

Développer les systèmes et réseaux d'information au service de la sécurité des prescriptions

La diversification des sources d'information à l'attention des médecins prescripteurs et les plus hautes exigences de qualité scientifique de cette information, facilement accessible et gratuite, sont des éléments essentiels.

Le développement des systèmes d'information constitue un vecteur privilégié du renforcement de l'indépendance du prescripteur et de la sécurité des prescriptions. **L'utilisation de logiciels médicaux et d'aide à la prescription doit être encouragée**, sous réserve, parallèlement, de **rendre obligatoire la certification de ces logiciels par la HAS**. Il convient aussi de **mettre en place un répertoire public du médicament, « formulaire français de thérapeutique »** inspiré du modèle britannique rassemblant, par molécule, l'ensemble des informations disponibles sur les médicaments, en particulier les données de l'AMM, les avis et les recommandations de la HAS ainsi que les symboles signalant que le médicament fait l'objet d'une surveillance particulière.

Il est capital que le prescripteur sache ainsi à tout moment s'il prescrit à son patient un médicament conformément aux indications de l'AMM ou si sa prescription est « hors AMM » mais dans le cadre de recommandations validées par les autorités ou encore si sa prescription est « hors AMM » et hors recommandation, engageant ainsi sa responsabilité. Cette information essentielle doit permettre au médecin prescripteur de bien informer son patient.

La mise en œuvre de ces orientations suppose de pleinement intégrer dans le pilotage stratégique des systèmes d'information de santé l'objectif de renforcement continu de la sécurité sanitaire et de favoriser systématiquement le partage des données entre les acteurs publics.

A très court terme, l'objectif est de **mettre en place, sous l'autorité de la HAS, un portail public du médicament** proposant gratuitement aux praticiens et aux dispensateurs – mais aussi aux patients – une information claire, précise, accessible et synthétique leur permettant d'intégrer à leur pratique professionnelle, au fur et à mesure des progrès scientifiques, les plus récentes données disponibles. Ces informations doivent être relayées par un **réseau de centres indépendants d'information sur le médicament** animés par des professionnels de santé, pour les professionnels, les patients et l'ensemble de la population.

La mise en œuvre concrète d'un tel dispositif suppose que les préalables de l'équipement informatique de chaque cabinet médical, libéral ou hospitalier, et du bon usage de cet équipement soient remplis. Il est regrettable de constater que tel n'est pas le cas malgré les efforts très importants réalisés depuis plusieurs années grâce aux accords conventionnels et au financement des systèmes d'information hospitaliers.

Ces objectifs devraient être considérés comme prioritaires dans la réforme du système.

Cantonner la visite médicale à la promotion commerciale

Les prescripteurs et les dispensateurs disposant dans ce nouveau cadre de sources d'information diverses dont l'indépendance et la qualité scientifique sont garanties, la visite médicale doit se cantonner à un rôle de stricte promotion commerciale.

Les assises du médicament se prononcent ainsi en faveur d'un encadrement accru de la visite médicale visant à en clarifier la finalité et à en renforcer la qualité et la cohérence avec les enjeux de la santé publique, considérant que médicaments et produits de santé ne sont pas des produits inoffensifs. Aussi est-il préconisé que la HAS définisse avec l'industrie des objectifs qualitatifs et que le **contrôle a priori des documents remis par les visiteurs médicaux** soit rétabli tout en demeurant **assorti d'une sanction financière**. Plus largement, les prérogatives de la HAS pour l'encadrement de la visite médicale, actuellement fondées sur une charte, doivent être renforcées et énoncées dans un texte réglementaire. La HAS devra suivre et évaluer la bonne mise en œuvre de ses préconisations en matière de visite médicale, en s'appuyant sur des médecins sentinelles tournants. Il serait enfin souhaitable que les industriels tiennent compte des résultats de cette veille pour le calcul de la part variable de la rémunération des visiteurs médicaux.

En ville, la « visite collective », c'est à dire la promotion des produits devant un groupe de professionnels réunis pour la circonstance et permettant des échanges et des débats devrait être largement promue.

A l'hôpital, diverses démarches doivent être inscrites dans la réglementation, en particulier la traçabilité systématique des visites médicales au sein de chaque service et la réception des visiteurs médicaux devant des groupes associant des médecins et des pharmaciens. Parallèlement, les dispositifs alternatifs d'information sur le médicament doivent être encouragés, par exemple les visites académiques et les visites des délégués de l'assurance maladie.

Enfin, la taxe sur la promotion des produits de santé devrait être conçue pour favoriser une diminution du nombre de visites médicales par médecin. Corrélativement, la **commercialisation ou la diffusion de données de ventes de médicaments par marque à un niveau infra départemental devrait être interdite afin d'empêcher la poursuite de certaines pratiques actuelles relatives au ciblage des prescriptions individuelles de médecins**. Cette préoccupation est renforcée dans le contexte du développement à l'échelon européen d'un dispositif de traçabilité destiné à lutter contre la contrefaçon des médicaments. L'alimentation du serveur centralisé qui hébergera les données d'authentification des boîtes de médicaments devra en effet faire l'objet de mesures adéquates de neutralisation de l'origine des données via un serveur tiers, sous le contrôle de la CNIL, afin de ne pas permettre, depuis ce serveur centralisé, de reconstituer avec une très grande précision la dispensation médicamenteuse.

Partie III - Un système mieux sécurisé

I - *Les médicaments et dispositifs médicaux*

A - L'AMM, le pré AMM et le post AMM

La commercialisation des médicaments industriels est subordonnée à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée soit par l'AFSSAPS, soit par l'agence européenne du médicament (EMA). La délivrance de cette autorisation est précédée de travaux d'évaluation scientifique (pré AMM) ; l'autorisation accordée est par la suite susceptible d'être modifiée ou retirée si la sécurité des patients l'exige (post AMM).

Clarifier le contenu de la balance bénéfice/risque

L'autorisation de mise sur le marché est fondée sur l'appréciation du « rapport bénéfice/risque » du médicament. Cette appellation apparaît toutefois ambiguë voire trompeuse pour le grand public : elle suggère que ce « rapport » est le résultat d'un calcul et qu'il s'appuie sur des critères précis et quantifiés d'évaluation des effets bénéfiques et indésirables des médicaments. En réalité, le rapport bénéfice/risque apparaît davantage comme une appréciation qualitative globale portée sur le médicament à partir de l'examen critique par une commission d'expert des données scientifiques fournies par l'industriel à l'appui de sa demande.

Il est dans ces conditions souhaitable de **renforcer ce processus d'évaluation des bénéfices et des risques** en élaborant une méthodologie standardisée permettant de mesurer ceux-ci selon des critères détaillés et valorisés au moyen de barèmes établis *a priori*. Cette démarche d'objectivation du rapport, ou plus exactement de la balance bénéfice/risque, améliorera la transparence et la lisibilité du travail de la commission d'AMM.

Il est à cette occasion souhaitable d'**intégrer** parmi les composantes de l'évaluation deux aspects actuellement peu pris en compte : la **praticité d'usage des médicaments**, dans la mesure où celle-ci a des conséquences en termes d'efficacité (observance des prescriptions) et de **sécurité** (erreurs médicamenteuses) et l'**impact** du médicament (cas des anti infectieux en particulier) à l'échelle d'une population entière (et non pas seulement d'un individu), lorsque le bénéfice et/ou le risque collectif et individuel sont différents.

Plus largement, les citoyens doivent mieux percevoir la signification de l'AMM, le résultat de l'évaluation permettant de mettre en évidence le niveau de risque jugé acceptable du médicament, tel qu'il a été apprécié à partir des essais cliniques avant sa commercialisation.

Promouvoir à l'échelle européenne une évolution des critères d'octroi de l'AMM intégrant la notion de progrès thérapeutique

Il importe parallèlement que la France suscite une réflexion au sein de l'Union européenne visant à faire évoluer les critères d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. Si la notion de bénéfice/risque doit rester un élément central de l'AMM, les débats des assises ont montré que celle-ci serait utilement complétée, pour les nouvelles molécules, d'une **exigence de progrès thérapeutique** : l'attente des citoyens n'est en effet pas simplement d'avoir plus de médicaments mais d'avoir des médicaments qui soignent mieux.

Un tel débat, par nature complexe, doit prioritairement porter sur la définition de la notion de progrès thérapeutique. Celui-ci pourrait s'appréhender au regard des trois paramètres que sont l'efficacité, la sécurité et la praticité. Il suppose toutefois une **comparaison avec un traitement de référence, lorsqu'il en existe un**, ce qui conduit à privilégier la règle exigeant que les essais cliniques fournis à l'appui d'une demande d'AMM soient effectués contre des comparateurs actifs.

Renforcer les mécanismes nationaux de régulation pré et post AMM

Dès à présent, il est recommandé d'assurer un meilleur pilotage du processus d'AMM, très en amont du dépôt des demandes, par des lignes directrices fixées par les autorités sanitaires et adressées à l'industrie précisant ce qu'il est attendu d'elle, notamment au regard des objectifs de santé publique. La prévisibilité du système de sécurité sanitaire sur le moyen et le long terme est en effet un gage d'efficacité pour l'ensemble de ses acteurs.

Ces orientations doivent s'inscrire dans un **mécanisme de régulation global** incluant, outre la décision d'AMM, les autres leviers d'action dont disposent les pouvoirs publics, en particulier celui de l'accès au remboursement des médicaments et de la fixation de leur prix. Une meilleure coordination de ces différents leviers peut être obtenue sans remettre en cause le rôle de chaque institution (AFSSAPS ; HAS ; CEPS) : c'est au regard de la conformité du médicament aux lignes directrices mentionnées ci-dessus que doit se déterminer chaque institution.

Cette régulation doit s'exercer en continu sur les médicaments commercialisés, et non pas uniquement lors de l'autorisation initiale de mise sur le marché. La connaissance scientifique sur chaque médicament s'enrichit considérablement au fil du temps, par la pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie, par l'observation de l'usage du médicament « dans la vie réelle », par l'analyse des résultats des études complémentaires demandées aux industriels à l'occasion de l'octroi de l'AMM. C'est l'ensemble de ces informations qui doivent être analysées, en coordination entre les autorités sanitaires, et conduire à une réévaluation du rapport bénéfice/risque dont il convient désormais de définir des « éléments déclencheurs » automatiques. Autrement dit, **l'AMM, dès qu'elle est octroyée, doit être conçue comme une autorisation de maintien sur le marché** dont la remise en question, par le retrait, la suspension ou la modification, intervient dès que de nouvelles données scientifiques conduisent à modifier l'évaluation de la balance bénéfice/risque du produit de santé considéré.

S'agissant des **études complémentaires** demandées par les autorités sanitaires à l'industriel concerné, à l'occasion ou ultérieurement à l'octroi de l'AMM, le **non respect des délais doit être assorti de sanctions dissuasives**.

A cet égard, il est recommandé que, dans le cadre d'une concertation organisée par l'AFSSAPS, un plan d'examen des autorisations nationales existantes soit élaboré en vue de l'application de ces nouvelles modalités de suivi. Ceci nécessite parallèlement que le code de la santé publique soit modifié pour autoriser la commission d'AMM à déléguer à des sous-commissions restreintes la responsabilité de délivrer un avis sur des dossiers qui ne justifient pas un examen en formation plénière. Par ailleurs, le **réexamen de la balance bénéfice/risque** d'un médicament dont l'élément déclencheur serait une alerte de pharmacovigilance, ou encore le constat d'une très importante prescription « hors AMM »,

gagnerait à s'effectuer dans le cadre d'une réunion conjointe AMM/pharmacovigilance dans laquelle ces deux commissions auraient un poids identique.

Ces différentes mesures sont de nature à faire de l'évaluation continue de la balance bénéfice / risque une réalité, conformément au principe posé depuis plus de 10 ans par les textes européens. La directive « pharmacovigilance » récemment adoptée et en cours de transposition⁸ dote à cette fin les agences de nouveaux outils pour obtenir des industriels un suivi effectif (conditions et obligations dont peuvent être assorties les AMM). Encore faut-il, pour que cette évaluation continue ait un sens et une portée, **maintenir dans les normes européennes sa pleine effectivité au pouvoir de l'agence nationale** de retirer une AMM nationale pour un « rapport bénéfice / risque » devenu défavorable, sans limiter ce pouvoir à l'hypothèse d'une urgence de santé publique.

B - Le « HORS AMM »

Une AMM étant accordée pour une (ou plusieurs) indication thérapeutique donnée, avec une posologie, une fréquence d'utilisation et une catégorie de patients précis, il s'ensuit qu'une prescription qui ne respecte pas l'un quelconque de ces critères intervient « hors AMM ». Cette pratique est très répandue : elle porte sur **15 à 20% du total des prescriptions** selon certains auteurs, voire davantage dans des domaines comme la pédiatrie, la gériatrie, la cardiologie, la cancérologie...

Une telle prescription a des causes dont certaines sont légitimes. Elles peuvent être scientifiques (décalage entre l'AMM et les avancées de la science), économiques (certaines AMM ne sont pas jugées rentables), éthiques et juridiques (essais cliniques presque impossibles pour les enfants, les personnes âgées...), voire pratiques (il est souvent difficile de connaître précisément les conditions de prescription).

Le renforcement de la sécurité sanitaire conduit toutefois à chercher à les limiter autant que possible afin que **l'AMM demeure la norme et le « hors AMM » l'exception**. En effet, l'AMM joue un rôle irremplaçable au regard des objectifs de sécurité, d'efficacité et d'accès aux soins.

L'objectif est ainsi de donner aux acteurs du système de soins (patients compris) les moyens de maîtriser les risques associés à ces prescriptions. L'enjeu est de permettre aux médecins de mieux **identifier les prescriptions « hors AMM » qui sont justifiées**, c'est-à-dire celles qui, en l'absence d'alternative disposant de l'AMM, présentent un rapport bénéfice/risque favorable et un intérêt thérapeutique pour un patient et une situation donnés.

Mieux connaître la prescription « hors AMM » pour en maîtriser les risques

L'observation de la prescription « hors AMM » est actuellement insuffisante pour en cerner l'ampleur et en tirer des enseignements au service du renforcement de la sécurité sanitaire. C'est pourquoi il est nécessaire d'**organiser tout au long de la « vie » du médicament une détection et un suivi de son usage « hors AMM »** appuyé sur un dispositif centralisé de recueil et de traitement de l'information, d'où qu'elle vienne (assurance maladie, industries de santé, pharmacovigilance, recherche clinique, littérature...).

⁸ Directive n° 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010.

La prise en compte des enjeux attachés à l'usage « hors AMM » des médicaments doit aussi s'effectuer avant leur mise sur le marché, dans le cadre du pilotage de la phase « pré-AMM » et dans la perspective d'une meilleure conciliation des besoins de santé publique avec les contraintes industrielles. La phase pré-AMM (en particulier les essais cliniques) doit ainsi permettre une première identification des risques de prescriptions « hors AMM », et, le cas échéant, conduire à un élargissement de la demande d'autorisation pour tendre vers un **ajustement de l'AMM à l'usage prévisible du médicament**. Il serait à cet effet logique qu'en complément des essais cliniques effectués par l'industrie dans la perspective d'une demande d'AMM, les pouvoirs publics développent, en coordination et sur la base d'un partage des responsabilités clairement établi avec les industriels, une recherche clinique académique. Cette recherche, qui intéressera notamment la pharmaco-épidémiologie, devra être dotée de moyens supplémentaires à hauteur des enjeux de sécurité sanitaire et de santé publique qu'elle comporte.

Encadrer davantage la prescription « hors AMM »

Certains usages « hors AMM » des médicaments résultent directement de recommandations de prescription émises par les autorités sanitaires et de santé. D'autres, plus marginaux sur un plan quantitatif, s'inscrivent dans le cadre de procédures dérogatoires prévues par les textes⁹. De telles recommandations et dérogations constituent une forme d'encadrement de ces prescriptions qui distinguent celles-ci des autres prescriptions « hors AMM ». Ces dernières correspondent souvent à des classes de médicaments très fréquemment prescrits (inhibiteurs de la pompe à protons, statines...) ou à des prescriptions consacrées par l'usage, parfois de façon très ancienne.

Les recommandations de prescription présentent toutefois des fragilités en comparaison des moyens qui sont mobilisés à l'appui de l'obtention de l'AMM. Elles ne sont pas fondées sur des essais cliniques mais résultent d'une analyse de la littérature et de la consultation d'experts, reflétant ainsi les « données acquises de la science ». Les prescriptions « hors AMM » qui y sont mentionnées sont de ce fait considérées comme justifiées du point de vue clinique (présomption de balance bénéfices/risques favorable) et utiles sur le plan thérapeutique.

La fiabilité de ces recommandations et leur cohérence d'ensemble au sein du système de sécurité sanitaire doivent être renforcées. A cet effet, les garanties d'indépendance et de transparence entourant leur élaboration mériteraient d'être accrues sous l'égide de la HAS, la coordination des autorités qui émettent de telles recommandations étant par ailleurs assurée, sous la responsabilité du ministère chargé de la santé. Une fois ces garanties apportées, ces recommandations devront être étendues progressivement au « hors AMM » qui ne fait actuellement l'objet d'aucun encadrement.

C'est toutefois à la HAS qu'incombe au premier chef l'encadrement des prescriptions « hors AMM » à travers ses recommandations, notamment celles qui donnent lieu à une dérogation. En contrepartie, elle doit assumer les responsabilités qui en découlent en matière de suivi et d'encadrement de ces prescriptions. Son objectif devrait être **d'étendre progressivement les**

⁹ Trois types de dérogation existent. Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) délivrées par l'AFSSAPS à des spécialités pharmaceutiques ne disposant pas, en France, de l'AMM. Elles sont destinées à soigner, à l'hôpital, des maladies graves ou rares pour lesquelles il n'existe pas de traitement approprié. Les protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) élaborés par l'AFSSAPS ou l'INCA qui concernent des médicaments utilisés à l'hôpital en dehors des indications de leur AMM. Les médicaments prescrits dans le cadre de l'article 56 de la LFSS pour 2007, sur le fondement de recommandations émises par la HAS, pour le traitement ambulatoire des maladies rares et des ALD, lorsqu'il n'existe pas d'alternative appropriée.

dispositifs dérogatoires aux recommandations de prescription « hors AMM » émises par les autorités sanitaires, moyennant un **aménagement des dispositions de « l'article 56 »**¹⁰.

Ce nouveau cadre ne renforcera toutefois efficacement la maîtrise des risques liés à la prescription « hors AMM » qu'à la condition que chaque dérogation fasse l'objet d'un arrêté ministériel fixant précisément les conditions de suivi, le référentiel de prescription et les modalités de sortie du « hors AMM ».

Renforcer les dispositifs dérogatoires

Contrairement à ce que suggère leur intitulé (ATU, PTT...), les dispositifs dérogatoires ne font pas l'objet d'un encadrement strict dans le temps. Il est à cet égard souhaitable que ces dispositifs autorisant des prescriptions « hors AMM » aient désormais clairement vocation, autant que possible, à n'avoir qu'une durée limitée et à déboucher sur une modification de l'AMM, chaque fois que cela s'avère pertinent. Dans cette perspective, il convient d'identifier et d'évaluer, dès l'instruction du projet de dérogation les solutions envisagées pour y mettre un terme et, à cet effet, qu'à l'appui de l'acte d'autorisation figurent un responsable, des objectif(s), un calendrier et un plan de financement, conformément à un cadre général fixé par voie législative et réglementaire. Sur ce fondement, **à l'issue de la période d'autorisation dérogatoire, le dépôt d'une demande d'AMM** (à l'AFSSAPS ou à l'EMA, selon la nature de l'AMM) **pourra être imposé**, dans un délai donné et sous peine de sanctions.

Par ailleurs, dans l'intérêt même des patients bénéficiaires de ces dispositifs dérogatoires, il convient de prévoir lors de leur mise en œuvre un référentiel de prescription sous forme de protocoles d'utilisation thérapeutique et de les assortir d'un volet scientifique de suivi et d'évaluation non seulement de la sécurité des produits ainsi utilisés mais aussi, autant que possible, de leur efficacité « en vie réelle », de façon à alimenter l'évaluation continue du bénéfice/risque tout au long de la période dérogatoire et dans la perspective, à l'issue de cette période, d'une demande d'octroi ou de modification d'AMM.

Bien informer les prescripteurs et les dispensateurs sur le champ « hors AMM »

La prescription « hors AMM » est souvent mal connue des médecins qui y ont parfois recours sans même en avoir conscience. Les mesures prônées au titre de l'information des patients et des prescripteurs contribueront à améliorer significativement l'information sur le « hors AMM », notamment par le recours aux logiciels médicaux et d'aide à la prescription et par l'information systématique et obligatoire du médecin traitant par le praticien hospitalier lorsque celui-ci est primo prescripteur. Des mesures spécifiques sur ce sujet sont aussi à prévoir, notamment la détection et le signalement par les autorités sanitaires des prescriptions « hors AMM » injustifiées, particulièrement celles qui sont dangereuses, et leur publication à bref délai sur le portail d'information public et gratuit.

A l'égard des patients, la plus grande transparence s'impose. Elle doit se traduire par la **mention explicite du caractère « hors AMM » de la prescription sur l'ordonnance**. Une telle mention est également essentielle pour permettre aux autres acteurs de santé, en particulier les pharmaciens, d'assumer leurs responsabilités.

¹⁰ Référence aux dispositions de la LFSS pour 2007 codifiées à l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale

C - Les DM : développer l'évaluation clinique

Le nombre et la variété des dispositifs médicaux justifient un degré d'encadrement croissant en fonction du risque qu'ils sont susceptibles de faire peser sur les patients. A cet égard, les efforts doivent porter en priorité sur les dispositifs médicaux implantables et implantables actifs et plus généralement sur les dispositifs médicaux à visée thérapeutique.

Accroître l'obligation d'évaluation des données cliniques

Les dispositifs médicaux font l'objet d'un encadrement moins strict que les médicaments mais qui tend à se renforcer et à faire davantage de place aux exigences de la santé publique. La dernière directive européenne adoptée¹¹ en ce domaine a ainsi étendu l'obligation de production d'une évaluation clinique par les fabricants auprès des organismes notifiés. Le caractère récent de l'entrée en vigueur¹² de ces dispositions ne permet pas encore une évaluation de son application, laquelle mériterait toutefois d'être rapidement effectuée à l'échelle de l'Union européenne pour s'assurer de l'effectivité des nouvelles règles.

Au plan national, les évaluations cliniques effectuées par la HAS, ainsi que par les sociétés savantes et par les établissements de santé pour les dispositifs médicaux qu'ils utilisent apparaissent insuffisamment nombreuses et qualitativement inégales, de sorte que la plupart des dispositifs médicaux arrivant sur le marché ne font encore actuellement l'objet d'aucune évaluation clinique. Il paraît à cet égard nécessaire d'encourager le développement de telles études et, s'agissant des dispositifs médicaux utilisés à l'hôpital en « intra GHS »¹³, de subordonner leur prise en charge par l'Assurance maladie à la réalisation d'une évaluation clinique, en ciblant prioritairement les dispositifs implantables. En corollaire, un meilleur appui méthodologique devrait être proposé sous la forme de guides d'évaluation clinique des dispositifs médicaux par catégorie, incluant la dimension médico-économique et incitant à replacer le dispositif évalué dans la stratégie thérapeutique. Un effort particulier doit aussi être entrepris par la HAS (CNEDIMTS¹⁴) pour amplifier le rythme de révision des « lignes génériques » de la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) et la fréquence des auto-saisines. **A terme, il serait légitime de conditionner la prise en charge des dispositifs médicaux à une évaluation positive de l'intérêt thérapeutique allégué.**

Le développement de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux passe par une meilleure coordination de l'action des autorités de santé sous la forme d'un « réseau d'évaluation ». Ce réseau, composé des OMEDIT¹⁵ et des COMEDIMS¹⁶ volontaires, serait coordonné par la HAS. Le ministère de la santé, l'Assurance maladie, l'AFSSAPS et le CEPS seraient membres associés.

¹¹ Directive n°2007/47 du 5 septembre 2007 du Parlement européen et du Conseil modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides

¹² Le 21 mars 2010

¹³ C'est-à-dire inscrits dans des groupes homogènes de soins et, à ce titre, pris en charge par l'assurance maladie dans le cadre de la tarification à l'activité des hôpitaux

¹⁴ Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé

¹⁵ Observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques, fonctionnant au sein des agences régionales de santé

¹⁶ Commissions du médicament et des dispositifs médicaux stériles, instituées au sein des établissements publics de santé

Plaider au niveau européen pour un renforcement de l'encadrement des organismes notifiés et du suivi du marquage CE

La rigueur des organismes notifiés dans la délivrance des certificats de conformité et l'efficacité de la surveillance exercée sur la qualité des dispositifs médicaux ayant reçu le marquage CE sont déterminants pour la sécurité des patients et la protection des personnels de santé. La France devrait à cet égard promouvoir à l'échelle européenne un ensemble de mesures visant à une **évaluation de l'activité des organismes notifiés par les autorités sanitaires**, notamment par la réalisation d'audits croisés, et à mieux coordonner leur action, en concertation avec les autorités sanitaires nationales.

En amont de la certification, il est souhaitable d'accentuer et de mieux coordonner la participation des différents intervenants français au processus d'élaboration des normes conduit par le comité européen de normalisation, car ce sont ces normes dites harmonisées qui servent ensuite de référentiel aux organismes notifiés. La nécessité d'une **révision des normes concernées** devrait par ailleurs être systématiquement étudiée en cas de survenance d'un problème significatif de police sanitaire.

En aval, les organismes notifiés devraient effectuer des audits inopinés des entreprises fabriquant des produits bénéficiaires du marquage CE afin de **contrôler la conformité aux spécifications techniques des dispositifs ainsi commercialisés**, sans préjudice de contrôles effectués par les organismes publics. Un ciblage en fonction des risques présentés par les dispositifs médicaux serait à cet égard souhaitable.

S'agissant de **l'encadrement de la publicité sur les dispositifs médicaux**, il est nécessaire que :

- les informations fournies par la documentation publicitaire soient claires, exactes, à jour, vérifiables, équilibrées, traitées de manière homogène et suffisamment complètes pour permettre au destinataire de se faire une idée personnelle de la valeur thérapeutique du dispositif médical ;
- ces informations soient conformes aux données du marquage CE et cohérentes avec les référentiels, guides et recommandations publiés par l'AFSSAPS et la HAS en référence aux catégories de produits considérées ;
- toute affirmation publicitaire précise soit documentée par une référence bibliographique clairement indiquée ;
- les études mentionnées aient été publiées dans une revue disposant d'un comité de lecture, après avoir été réalisées dans les conditions d'utilisation du dispositif médical définies par son certificat et par les référentiels existant.

De plus il est proposé :

- d'appliquer pour les dispositifs médicaux qui allèguent un effet thérapeutique, les dispositions de l'article L. 5122-9 du code de la santé publique relatif à la publicité du médicament et qui impose le dépôt auprès de l'AFSSAPS des documents publicitaires huit jours avant la diffusion du produit ;
- d'étendre aux dispositifs médicaux le champ de compétence de l'actuelle commission de l'AFSSAPS compétente pour les médicaments, ou d'instituer une commission ad hoc ;
- de **rendre effectif le contrôle de la publicité sur les dispositifs médicaux, assorti de sanctions**, par l'AFSSAPS.

Par ailleurs il pourrait être demandé aux syndicats professionnels des fabricants de dispositifs médicaux (SNITEM, APPAMED) de formaliser une « charte professionnelle de bonnes pratiques ».

En outre, **les politiques de matériovigilance et de police sanitaire dans le domaine des dispositifs médicaux doivent être accentuées et mieux coordonnées sous l'égide d'un organisme européen à créer**. Cet organisme aurait une fonction d'analyse prospective et d'observation active du marché effectuée notamment via la base de données Eudamed¹⁷ qu'il serait en charge de superviser et d'offrir à la consultation. Il aurait aussi vocation à promouvoir le développement de l'information clinique et l'harmonisation des pratiques nationales (par les autorités sanitaires et les organismes notifiés) en matière d'évaluation clinique, notamment pour l'obtention du « marquage CE » ainsi qu'en matière d'essais cliniques. Cet organisme pourrait enfin se voir confier la gestion d'une procédure de consultation des autorités sanitaires par les organismes notifiés, avant délivrance du certificat, pour de nouvelles classes de dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux sensibles à fort impact de santé publique.

II - Renforcer les vigilances

La menace sanitaire est par nature complexe et protéiforme. Sa maîtrise passe donc par la mobilisation et une meilleure articulation de différents systèmes de vigilance que sont la pharmacovigilance, la pharmaco épidémiologie, la matériovigilance mais aussi les essais cliniques ou les dispositifs d'observation des produits de santé « dans la vie réelle » que le présent rapport appelle de ses vœux. L'enjeu n'est donc pas de concevoir un dispositif unifié mais de renforcer l'ensemble des vigilances et de permettre, par un partage accru de l'information, un **accroissement des capacités du système de sécurité sanitaire à identifier les menaces et déclencher les alertes** qui s'imposent.

Promouvoir la culture de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance s'appuie principalement sur la notification spontanée des effets indésirables constatés par les patients. La mobilisation de l'ensemble des acteurs du système de santé, y compris les patients, et la lutte contre les sous notifications sont par conséquent les deux axes d'effort à privilégier pour renforcer la fiabilité du système. Ceci implique une vaste action pédagogique visant à **promouvoir le réflexe de notification** et une démarche résolue de simplification de travail des collecteurs (principalement professionnels de santé) favorisant l'amélioration quantitative et qualitative des déclarations.

S'agissant des professionnels de santé, la promotion de la notification des effets indésirables passe par la valorisation de l'acte accompli à cette occasion : le déclarant doit ressentir l'importance accordée à sa démarche et pour ce faire bénéficier d'un **retour d'information sur l'issue de sa notification** et l'existence ou non de cas semblables. Plus largement, la notification doit être présentée et perçue comme un acte positif essentiel à la sécurité sanitaire et contribuant à la santé publique. Des efforts spécifiques de formation initiale et continue sur le thème des vigilances s'imposent. Au-delà, des leviers institutionnels mériteraient d'être mobilisés en incluant notamment la vigilance sanitaire comme un des objectifs de différents supports contractuels liant les pouvoirs publics et les professionnels (conventions passées

¹⁷ Base de données qui retrace l'identifiant de tous les dispositifs médicaux « marqués CE » et de l'information technique et clinique disponible sous forme d'un résumé des caractéristiques

avec l'assurance maladie ; contrats d'amélioration des pratiques individuelles – CAPI – ; contrats de pôle au sein des établissements de santé...). De même, la vigilance sanitaire pourrait figurer dans les référentiels de gestion de risque et/ou comme un des indicateurs des certifications des établissements de santé.

Au sein des établissements publics de santé, la désignation systématique d'un référent serait de nature à favoriser les notifications et faciliter les contacts avec les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Les moyens de ces derniers doivent parallèlement être renforcés pour devenir la structure pivot de la pharmacovigilance et servir d'interface avec les autres structures et réseaux de vigilances.

A l'égard des patients, au-delà de l'évolution récente de la réglementation (décret et arrêté du 10 juin 2011) qui organise les modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients, d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits de santé, une **mention systématique en bas des ordonnances** les incitant à effectuer ces déclarations pourrait être ajoutée, sans préjudice de la mention sur les boîtes de médicament de numéros de téléphone et du site internet dédiés à la notification.

Plus largement, la simplification des déclarations passe bien évidemment par le **développement de la déclaration en ligne, sur un site unique**, à partir d'un masque de déclaration compréhensible par le plus grand nombre et assorti d'un mode d'emploi, la transmission de la déclaration vers le(s) centre(s) concerné(s) de pharmacovigilance devant ensuite s'effectuer automatiquement.

Enrichir et ouvrir les bases de données pour renforcer les capacités d'analyse des signaux

Les vigilances doivent se nourrir de toutes les informations disponibles car l'identification de la menace et le déclenchement de l'alerte reposent sur le croisement des données et des méthodes d'analyse. C'est pourquoi les principes d'ouverture des systèmes d'information et de partage des données doivent être promus, dans le respect des droits des différentes parties prenantes.

A cet égard, il est recommandé que les **données contenues dans le dossier soumis aux agences (AFSSAPS, EMA) en vue de l'autorisation d'un produit soient rendues publiques**, à l'exception des données individuelles. De même, il serait utile que les rapports **complets d'évaluation**, qui mentionnent en particulier les événements indésirables survenus, soient **rendus accessibles** et non uniquement un résumé tout comme il convient d'organiser l'accès public et encadré aux données issues des notifications d'effets indésirables par les patients et les professionnels de santé.

Sur un plan plus technique, il faut faciliter la réalisation de méta-analyses qui permettent d'analyser globalement des études différentes et d'en exploiter les résultats même sans disposer de l'ensemble de leurs données sous-jacentes. Cet objectif, qui passe par la mention systématique de certaines données clé dans le rapport rendu public après la réalisation de chaque essai, mériterait d'être promu à l'échelon européen voire mondial car il faciliterait le développement de la recherche.

Les données collectées au sein des différents systèmes d'information de santé¹⁸ peuvent par ailleurs se révéler précieuses pour la pharmacovigilance, à condition d'être rendues accessibles aux scientifiques qui travaillent sur ces questions et sous réserve que les données mises à disposition soient retravaillées pour s'ajuster à la visée de l'étude. Ce dernier point est essentiel car chaque système d'information collecte et structure ses données dans une perspective précise et il est donc indispensable de parfaitement connaître ledit système d'information avant d'en exploiter les données. C'est pourquoi, dans l'intérêt même de la sécurité sanitaire, il est nécessaire d'**organiser l'ouverture et le partage des systèmes selon des règles et des modalités précises permettant d'en maîtriser les risques**. Le Livre blanc 2010 du Comité d'Experts de l'Institut des Données de Santé a déjà tracé des pistes d'évolution à cet égard.

La sensibilité et la complexité des données en cause justifient la mise en place de procédures spécifiques d'accès prenant en considération des critères basés sur la finalité de la recherche (moyens scientifiques et techniques du demandeur ; pertinence scientifique et méthodologique du protocole proposé ; mise à disposition *ex post* des résultats pour vérifier le respect du protocole) évalués par un comité scientifique indépendant qui pourrait être bâti sur le modèle de celui de l'agence britannique du médicament (MHRA). La décision de ce comité devrait alors être susceptible de recours devant l'autorité qui abritera ledit comité.

Accroître la capacité du système à convertir efficacement des signaux en alerte

Le renforcement des vigilances conduira à un accroissement significatif du nombre et de la diversité des signaux. Le défi que devront relever les autorités en charge de la pharmacovigilance sera de traiter efficacement tous ces signaux, d'en effectuer une analyse pertinente et continue, puis de les convertir rapidement en alerte lorsqu'ils révéleront un risque sanitaire.

Des procédures détaillées de contrôle interne clarifiant les responsabilités de chacun devront être mises en place pour garantir la traçabilité et la transparence de chacune des étapes du processus depuis la réception et le traitement du signal jusqu'à la décision qui devra être étayée, quel qu'en soit le sens et le niveau auquel elle se situe. Ces données seront ensuite synthétisées et rendues publiques sous la forme de tableaux de bord. De même, le **comité technique de pharmacovigilance**, instance chargée de préparer les délibérations du comité national de pharmacovigilance, **devra publier ses comptes-rendus**. Enfin, il est nécessaire d'engager, dans le cadre de la réforme, les concertations et travaux qui permettront de définir un véritable statut pour les lanceurs d'alerte. Il est aussi important de conforter l'indépendance des pharmaciens responsables ou, le cas échéant, des médecins responsables.

¹⁸ En particulier la base de données nationale à vocation médico-tarifaire de l'assurance maladie (SNIIR-AM) et le dossier pharmaceutique actuellement en cours de déploiement

Partie IV - Une plus grande transparence dans le fonctionnement des institutions.

Clarifier les missions et responsabilités de chacun – Maîtriser les conditions de l'expertise

La montée en puissance des organismes en charge de la sécurité sanitaire des produits de santé s'est effectuée parallèlement aux progrès de la démocratie sanitaire. Il y a aujourd'hui un paradoxe à constater qu'en dépit de l'impact considérable que peuvent entraîner sur la vie des patients les choix de sécurité sanitaire et de politique du médicament, ceux-ci sont effectués au sein de cercles d'experts, souvent sans représentation des usagers, dans le cadre d'un dispositif institutionnel peu lisible pour le grand public.

Restaurer la confiance, c'est garantir l'indépendance et la transparence du fonctionnement des institutions, préciser les missions et responsabilités de chacun, rendre le système visible et compréhensible par tous.

I - Expertise : Renforcer la transparence des procédures et maîtriser les conflits d'intérêts

Il est très fréquemment recouru à l'expertise dans les travaux de l'AFSSAPS et de la Haute autorité de santé, à cet égard, il est apparu nécessaire au sein de l'AFSSAPS, de rééquilibrer l'expertise interne et l'expertise externe en augmentant les moyens d'expertise interne. L'analyse d'un expert est indispensable pour éclairer la prise de décision sur des questions d'une grande technicité nécessitant de mobiliser des connaissances très pointues, maîtrisées par un nombre limité de scientifiques. Ces caractéristiques exposent toutefois le système à des risques tenant à l'indépendance de l'expert, au cantonnement strict de son rôle (l'avis de l'expert devant être distingué de celui de la commission qui examine son rapport), à la qualité de son travail (parfois difficile à évaluer par les non experts), etc.

L'expert, par définition, s'appuie sur une importante pratique professionnelle. Il a lui-même conduit à bien des recherches sur des médicaments ou dispositifs médicaux qui lui ont permis d'acquérir son expertise. Il a donc le plus souvent des liens avec l'industrie. Ces liens doivent être connus et le **dispositif doit être conçu de telle manière que les conflits d'intérêt soient prévenus ou rapidement détectés.**

Conflit d'intérêt

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

Rapport de la Commission de réflexion pour la prévention des conflits d'intérêts dans la vie publique, remis au Président de la République le 26 janvier 2011 par MM. SAUVE, MIGAUD et MAGENDIE

« Conflits d'intérêts : situations dans lesquelles une personne en charge d'un intérêt autre que le sien n'agit pas, ou peut être soupçonnée de ne pas agir, avec loyauté ou impartialité vis-à-vis de cet intérêt, mais dans le but d'en avantager un autre, le sien ou celui d'un tiers. »

« Les professionnels sont en situation de conflit d'intérêt lorsque leurs intérêts ou engagements compromettent l'indépendance de leur jugement ou leur loyauté. »

Marc RODWIN, *Ph. D., Professor of law, in Medicine, money and morals physicians conflicts of interests*, Oxford University press, 1993 cité et traduit par Joël Moret-Bailly – Définir les conflits d'intérêt - Recueil Dalloz – avril 2011

La situation de l'expertise dans le système de sécurité sanitaire doit donc être aujourd'hui clarifiée en se fondant sur un ensemble de principes qu'il appartiendra aux agences et à leurs tutelles de mettre en œuvre.

Ces principes sont : la transparence contrôlée des intervenants, la collégialité, la pluridisciplinarité et la mobilité des membres des commissions, la formation des experts et la valorisation de leur fonction.

Les déclarations publiques d'intérêt doivent être centralisées et contrôlées

Le soupçon qui s'est emparé de l'opinion publique exige désormais la mise en place d'un dispositif clair assorti de garanties solides. C'est pourquoi il convient de mettre en place **un seul modèle**, complet et cohérent, de déclaration publique d'intérêt (DPI), quel que soit le mandataire de l'expertise. La **gestion des déclarations publiques d'intérêt doit être centralisée** au sein d'un organisme unique. Cet organisme serait chargé d'enregistrer et de rendre publique la déclaration d'intérêt de tous les experts œuvrant dans le domaine de la sécurité sanitaire ainsi que celle des acteurs du système de sécurité sanitaire. Ces déclarations devront faire l'objet d'une mise à jour à chaque modification de la situation personnelle des intéressés et, *a minima*, chaque année, d'une actualisation de leur contenu.

Un tel dispositif doit être assorti de **sanctions dissuasives**. Les sanctions pénales encourues doivent être explicitement signalées sur les formulaires de déclaration. L'organisme centralisateur doit en outre être en mesure, moyennant une procédure adaptée, d'empêcher l'expert de poursuivre sa tâche si ce dernier n'a pas effectué la mise à jour annuelle de sa DPI ou si l'organisme dispose d'éléments lui indiquant que ladite DPI n'est pas à jour.

Plus encore, l'organisme centralisateur des DPI doit disposer des moyens de contrôler, par sondage et *a posteriori*, les DPI qui lui sont remises. Dans le respect des règles de protection des libertés publiques, cet organisme doit disposer de logiciels de traitement et d'analyse des déclarations lui permettant de détecter les erreurs et omissions. Il doit aussi avoir la faculté de saisir les services fiscaux, l'URSSAF et le SCPC pour approfondir son contrôle.

La centralisation des DPI doit aussi être le moyen de clarifier et unifier les principes applicables, en particulier les critères des conflits d'intérêt et leur articulation dans le temps. Une doctrine unifiée en la matière est nécessaire pour mieux définir le champ des conflits d'intérêt et sécuriser l'action et la situation des experts eux-mêmes. **Un tel dispositif, loin de stigmatiser les experts, doit contribuer à reconnaître l'importance de leur fonction et la difficulté de leur position.**

Transposer en droit français les principes du « sunshine act » adopté aux Etats-Unis

Corollaire des DPI, l'adoption des principes du « sunshine act » est recommandée, dès 2012, pour l'ensemble des experts et des parties prenantes au processus de décision des agences et autorités sanitaires (y compris les représentants de patients) et en 2013-2014, pour l'ensemble des médecins.

Le « physician sunshine act » est le nom donné à une loi adoptée aux Etats-Unis en 2010 dans le cadre de la réforme du système de santé promue par le président Obama. Aux termes de cette loi, toute entreprise du secteur de la santé qui adresse un paiement ou toute forme de transfert de valeur (bien ; service...) à un médecin doit en faire une déclaration précise à l'administration (la nature ; l'objet ; la valeur ; la date ; le lien éventuel avec un produit de santé). Cette déclaration s'applique aussi aux biens et valeurs remises par une entreprise à un tiers bénéficiaire sur demande d'un médecin. Les entreprises doivent par ailleurs déclarer le nom de leurs actionnaires médecins. Ces données seront rendues publiques sous une forme intelligible par les citoyens à compter de 2013.

Sous réserve des mesures que préconisera la CNIL pour garantir la préservation des droits et libertés individuels, l'instauration d'une obligation similaire pour les industriels en France permettra d'établir la transparence nécessaire et contribuera à la prévention des conflits d'intérêt.

Collégialité et pluridisciplinarité : adapter les procédures et l'organisation des débats dans les commissions

Le renforcement de la collégialité des travaux est une garantie essentielle de la qualité des débats. Elle doit se traduire dans l'expertise elle-même qui doit le plus souvent possible s'appuyer sur des travaux collectifs et faire intervenir une forme de contradiction sous l'aspect par exemple d'une contre expertise. Elle doit aussi se traduire dans le fonctionnement des commissions au sein desquelles les avis divergents doivent être consignés dans les comptes-rendus.

L'ouverture à la pluridisciplinarité contribuera aussi à la qualité des débats collégiaux. Elle vise à multiplier les points de vue sur les enjeux sanitaires en faisant intervenir d'autres spécialités médicales que celle qui, de prime abord, semble principalement concernée par le produit de santé examiné. Au-delà, il est nécessaire de mobiliser d'autres professionnels soignants mais aussi des « non experts » (par exemple des représentants des patients) qui, moyennant une formation adaptée à l'objet même de chaque commission, contribueront utilement à la transparence et à la qualité des débats.

Le renouvellement régulier des membres des commissions et des experts doit enfin être facilité par l'instauration d'une durée limitée d'exercice de ces fonctions. Au-delà de trois ou quatre années d'exercice, une mobilité ne peut qu'être profitable tant aux intéressés qu'aux institutions concernées, étant observé qu'après quelques années d'une autre pratique professionnelle, un nouveau mandat ne serait pas exclu.

Au plan procédural, il est recommandé qu'avant le commencement des travaux, un examen collégial des situations pouvant susciter des interrogations au regard des conflits d'intérêts des experts soit effectué à partir des DPI des intéressés et que toutes les conséquences en soient tirées, notamment la non participation des personnes concernées aux travaux de la commission.

Valoriser l'expertise

La place accordée à l'expert dans la sécurité sanitaire justifie en corollaire une valorisation accrue de son statut et de son rôle. Si une augmentation des rémunérations versées aux experts mériterait d'être envisagée, il importe plus encore de reconnaître et de **valoriser au plan académique les travaux d'expertise** conduits au profit des agences sanitaires. A cet effet, ainsi que l'a préconisé l'inspection générale des affaires sociales dans son récent rapport sur l'expertise sanitaire¹⁹, des conventions bilatérales entre les établissements d'enseignement supérieur et de recherche et les agences ayant recours à l'expertise devraient être encouragées aboutissant à une valorisation des travaux des experts (bonus) dans leur plan de carrière, sur la base de critères qui pourraient être établis par l'agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES).

L'expertise doit aussi s'affirmer comme un **métier à part entière, nécessitant des connaissances spécifiques** tenant à la nature même de la fonction et aux procédures qu'elle met en œuvre : l'analyse critique, la pratique de la délibération collégiale ; la contradiction ; l'impartialité ; la pluridisciplinarité, les concepts de la sécurité sanitaire (le rapport bénéfice/risque, l'intérêt de santé publique ; le SMR et l'ASMR...), les grands enjeux de santé publique et économiques. Cette affirmation passe par la mise en œuvre de formations spécifiques obligatoires et qui constitueront une condition de l'agrément en qualité d'expert.

II - La gouvernance du système : Clarifier les rôles et renforcer le pilotage

Le dispositif institutionnel actuel, associant à titre principal l'AFSSAPS et la HAS, est très récent, cette dernière autorité ayant été créée en 2004. Il ne paraît ni souhaitable ni utile de le remettre profondément en cause. Pour autant, dans une optique de renforcement de la responsabilité de chacun des acteurs et d'une meilleure visibilité par tous, le rôle de chaque institution mérite d'être précisé et leur coordination améliorée par la mise en place d'une structure souple de pilotage de la politique des produits de santé et de la sécurité sanitaire.

Un conseil de la politique des produits de santé et de la sécurité sanitaire pour assurer la coordination d'ensemble

Il est préconisé d'instituer auprès du ministre un conseil de la politique du médicament, des produits de santé et de la sécurité sanitaire. **Placé sous la présidence du ministre**, ce conseil réunirait hebdomadairement les directeurs d'administration centrale, les directeurs généraux des agences concernées et le président de la HAS. Organe de détermination des orientations de la politique des produits de santé et de la sécurité sanitaire, ce conseil examinerait aussi les

¹⁹ Rapport de synthèse sur l'expertise sanitaire - Françoise BAS-THERON, Christine DANIEL, DURAND Nicolas - Inspection générale des affaires sociales – avril 2011

questions d'actualité exigeant un arbitrage ou une décision ministérielle rapide, améliorant par là même la réactivité du système de sécurité sanitaire et favorisant la mise en cohérence des décisions des différents acteurs concernés.

En cas de déclenchement d'une crise sanitaire, ce conseil pourrait s'élargir à d'autres départements ministériels pour déterminer les réponses appropriées et les proposer au Premier ministre.

L'AFSSAPS

L'AFSSAPS s'appuie, dans le domaine du médicament, sur quatre commissions spécialisées dont les deux principales, respectivement en charge de l'autorisation de mise sur le marché et de la pharmacovigilance, ont des attributions très complémentaires et doivent donc entretenir des liens réguliers et équilibrés. Il est plus particulièrement recommandé que, lorsqu'une alerte de pharmacovigilance conduit à poser la question de la révision ou du retrait de l'AMM, les deux commissions siègent conjointement et disposent lors du vote d'un poids égal.

La prise en compte de la dimension du progrès thérapeutique dans la procédure de délivrance de l'AMM aura pour conséquence l'adaptation des compétences et des procédures des commissions concernées.

Les efforts de transparence entrepris par l'AFSSAPS doivent être amplifiés, notamment la **diffusion en ligne des débats des commissions** et l'établissement de comptes-rendus détaillés assortis, lorsqu'il y a lieu, de **l'expression des avis minoritaires des membres**.

La responsabilité et le rôle propres de chacun des intervenants (les experts ; la commission ; le directeur général de l'agence) dans le processus de décision doivent être réaffirmés et mieux préservés par l'adoption de procédures formalisées garantissant une **séparation stricte des fonctions d'expertise et de décision**. La transparence des travaux et la composition des commissions, désormais ouvertes aux représentants de patients, contribueront aussi à l'amélioration du contrôle interne. **Les mandats des présidents et membres des commissions devraient être limités dans le temps (trois ou quatre ans renouvelables une fois)**.

La HAS

En sa qualité d'autorité scientifique indépendante, la haute autorité de santé doit pleinement contribuer à l'orientation des stratégies médicales et thérapeutiques par l'évaluation du service attendu des produits de santé et du service qu'ils rendent effectivement, l'émission d'avis sur les conditions de prescription, de réalisation ou d'emploi des actes, produits ou prestations de santé et l'établissement et la diffusion de guides de bon usage des soins et de recommandations de bonne pratique.

En lien étroit avec ces missions, la HAS doit assumer un rôle accru et de chef de file dans l'amélioration de la formation continue des professionnels de santé, le renforcement de l'encadrement et du suivi des prescriptions « hors AMM », le développement de logiciels certifiés d'aide à la prescription, l'organisation d'une meilleure diffusion de l'information au profit des patients et des professionnels sur le médicament via la mise en place d'un **« formulaire français de thérapeutique »**, la supervision d'un **portail public**

d'information sur les médicaments et les produits de santé, l'ouverture des bases de données de santé et le contrôle de leur accès, enfin, l'encadrement de la visite médicale et l'évaluation de sa qualité.

Le partage des attributions avec l'AFSSAPS mérite d'être clarifié en considérant que cette dernière doit fonder ses décisions sur une évaluation des médicaments et produits de santé dans l'intérêt du patient alors que la HAS conduit ses évaluations dans une optique plus large, au regard des stratégies thérapeutiques, de l'élaboration et de la diffusion des bonnes pratiques, et de l'intérêt de santé publique en y intégrant une dimension d'évaluation médico-économique. A cet égard, le ministre chargé de la santé, responsable des politiques publiques de la santé et de la sécurité sanitaire devrait faire élaborer et fixer des orientations générales, cadres de ces évaluations, de manière à garantir le respect de l'équilibre nécessaire entre les différents critères d'évaluation. Dans ce nouveau contexte, les attributions de la commission de la transparence devront être adaptées et son appellation modifiée.

C'est sur ces bases qu'il est recommandé d'engager une réflexion et une action de **clarification des missions et responsabilités respectives de la HAS et de l'AFSSAPS**.

Un « comité d'alerte » ou « comité des sages » pour assurer le contrôle et l'alerte sur le système

La richesse des débats au sein des assises a montré qu'un « regard extérieur » sur le système de sécurité sanitaire était extrêmement utile. Il est proposé d'institutionnaliser ce « **regard extérieur** », sous la forme d'une structure légère, à savoir un comité des sages qui pourrait être composé de **cinq membres, non spécialistes** : un représentant des patients, un prescripteur et un dispensateur ainsi que **deux magistrats** qui exerceraient les fonctions de président et vice-président. Ce comité serait doté de trois compétences :

1. Assurer la **gestion centralisée des DPI** qu'il pourrait contrôler de manière aléatoire, y compris par la saisine des services fiscaux et des URSSAF. Les constats de déclarations erronées ou mensongères nuisibles au bon fonctionnement des commissions et à la sécurité du système conduiront le comité à saisir, le cas échéant, le service central de prévention de la corruption (SCPC) et à en aviser le procureur de la République ;
2. Jouer un **rôle de médiation et de recours** auprès des autorités de santé, sur saisine d'un lanceur d'alerte dont la démarche n'aurait pas été entendue ou tarderait à être prise en compte ;
3. Exercer un rôle de surveillance globale du fonctionnement des agences, assorti de la **capacité d'alerter le ministre sur de possibles dysfonctionnements**.

CONCLUSION

Si les propositions formulées par les assises du médicament conduisaient à des réformes, quelques recommandations complémentaires devraient être prises en considération.

La première tient à l'absolue nécessité de prévoir un **accompagnement de la réforme** appuyé sur des actions pédagogiques diversifiées et de vastes campagnes d'information à destination des professionnels et de la population.

L'efficacité de la réforme gagnerait en outre à la mise en place d'un **comité de suivi** associant aux directeurs généraux d'administration centrale concernés des représentants des acteurs ayant participé aux assises : agences publiques, industrie, patients, prescripteurs, dispensateurs et lanceurs d'alerte.

Il n'était pas dans le mandat des groupes de travail de conduire une réflexion sur les prix des médicaments et des produits de santé. Cependant, les assises ont évoqué à l'occasion de leurs travaux la nécessité d'une régulation globale incluant la dimension économique et tarifaire. C'est pourquoi il paraît nécessaire d'engager une réflexion sur ce thème.

Il convient par ailleurs de considérer que le système n'est pas figé et que les orientations dessinées constituent souvent des cibles à atteindre sur le moyen et le long terme. Il est en conséquence nécessaire de prévoir une **évaluation quinquennale** de l'état d'avancement de la réforme permettant, si nécessaire, d'opérer des ajustements.

Enfin, tous les groupes de travail ont constaté les très étroites relations entre les règles européennes et nationales, et l'étendue des champs de compétence des instances européennes, tant pour le médicament que pour les dispositifs médicaux. Il semble donc nécessaire, à l'issue de ces travaux, de porter les principes de transparence, de responsabilité, de prévention ou de sanction des conflits d'intérêt ou encore de bonne gouvernance **au niveau des instances européennes qui devraient également s'engager dans des évolutions.**

RECOMMANDATIONS DES SIX GROUPES

Groupe 1 : Faire évoluer l'autorisation de mise sur le marché

1. Objectiver la notion de « rapport bénéfice / risque »

- 1.1. Y intégrer la composante de la **praticité d'usage** et tenir compte des **particularités des anti-infectieux** qui appellent une appréciation du bénéfice et du risque collectifs.
- 1.2. Faire de la **participation au projet de nouvelle méthodologie de l'évaluation du bénéfice / risque** (*Benefit / Risk Assessment Methodology Project* de l'EMA) un axe central de l'action de l'AFSSAPS. À cette fin, mobiliser à l'échelon national les organismes de recherche et de normalisation par le biais d'appels à projets et assurer la participation à ces projets d'associations de patients indépendantes de l'industrie.
- 1.3. Consacrer d'autres consultations publiques, dans le prolongement des *Assises*, à la définition du régime de **réparation des dommages** quand le risque accepté se réalise.

2. Intégrer aux critères de l'AMM l'exigence d'un progrès thérapeutique : en comparaison du traitement de référence lorsqu'il existe, médicamenteux ou non, un nouveau principe actif doit justifier d'un apport sur l'un des trois paramètres que sont l'efficacité, la sécurité et la praticité.

- 2.1. Maintenir la règle de l'essai clinique **contre placebo et comparateur actif**.

3. Renforcer les mécanismes nationaux de régulation

- 3.1. Assurer un pilotage précoce, en amont des demandes d'AMM, par des lignes directrices adressées à l'industrie.
- 3.2. Prévenir dès ce stade les demandes d'AMM sur des indications manifestement trop étroites.
- 3.3. Assurer la coordination opérationnelle entre l'AFSSAPS, la HAS et le CEPS par une structure souple de pilotage stratégique se réunissant fréquemment autour du ministre chargé de la santé.

4. Inscrire l'AMM dans un dispositif d'ensemble d'information publique sur le médicament : assurer un accès simple à un répertoire unique rassemblant, par spécialité et par molécule, les données à jour de l'AMM, les avis de la CT et le cas échéant les recommandations de la HAS.

- 4.1. Construire cette mission de service public sur le modèle britannique (« formulaire français de thérapeutique »).
- 4.2. Assurer la transparence sur les motifs de la décision d'AMM.
- 4.3. Enrichir le RCP de données pharmaco-chimiques et de données utiles en pédiatrie.

5. Définir explicitement le régime des spécialités d'automédication

6. Hiérarchiser les procédures à l'AFSSAPS en créant des formations restreintes de la commission d'AMM

7. Inclure des représentants d'associations agréées de patients dans la commission d'AMM en s'assurant de leur indépendance envers l'industrie

8. Assurer pleinement le suivi du médicament après l'autorisation

- 8.1. Transposer rapidement la directive « pharmacovigilance » et participer activement à l'élaboration des actes délégués de la Commission et des lignes directrices scientifiques.
- 8.2. Concevoir, dans le cadre d'une large concertation organisée par l'AFSSAPS, un plan d'examen des autorisations nationales existantes en vue de l'application des nouvelles modalités de suivi post-AMM.
- 8.3. Définir des « éléments déclencheurs » automatiques pour une procédure de réévaluation de la balance bénéfice / risque assortie si nécessaire de demandes d'études post-AMM.
- 8.4. Accroître l'intervention des organismes publics de recherche et des financements publics dans les études post-AMM.
- 8.5. Mutualiser des moyens et assurer un pilotage coordonné entre AFSSAPS et HAS en matière d'études post-AMM.
- 8.6. Soumettre le titulaire de l'autorisation à une obligation d'étude en vue d'évaluer l'usage hors-AMM.
- 8.7. En cas de défaut ou de retard de réponse à une demande d'étude post-AMM, utiliser pleinement l'ensemble de l'éventail de sanctions disponible.
- 8.8. Dans les normes européennes, maintenir sa pleine effectivité au pouvoir de l'agence nationale de retirer une AMM nationale pour un « rapport bénéfice / risque » devenu défavorable.
- 8.9. Fonder plus facilement un retrait, une suspension ou une modification de l'AMM sur la combinaison d'un doute sérieux sur l'évolution de la balance bénéfice / risque et d'une absence d'éléments nouveaux en réponse.

Groupe 2 : Renforcer le système de surveillance du médicament

I. Accès aux données

1. Au stade pré-AMM (préclinique et clinique)

Proposition n°1 : Accéder aux données des études précliniques et cliniques contenues dans le dossier soumis aux agences (Afssaps, EMA) en vue de l'enregistrement

Proposition n°2 : publier les rapports d'évaluation

Proposition n°3 : accéder aux données de sécurité des essais cliniques (événements indésirables)

Proposition n°4 : accéder aux données individuelles des essais cliniques en vue de réaliser des méta-analyses.

Proposition n°5 : accéder aux déclarations spontanées de pharmacovigilance (données de type I, II et III)

2. Au stade post AMM : les données de santé

Proposition n°6 : Permettre la mise à disposition des données en vue d'études 'post-inscription' destinées aux autorités de santé (notamment en vue de la réinscription, de la réalisation d'un plan de gestion de risque ou de l'exploration d'une alerte)

Proposition n°7 : renforcer les ressources humaines (pharmaco-épidémiologie, informatique,) du gestionnaire du SNIIR-AM pour permettre l'évolution et l'enrichissement du système et d'accompagner les demandes d'extraction.

Proposition n°8 : Créer une cellule mutualisée d'expertise entre les différentes agences (HAS, InVS, AFSSAPS, ...) pour faciliter leur utilisation des bases de données de Santé en vue de l'accomplissement de leurs missions

Proposition n°9 : Bâtir un modèle économique adéquat dans le cadre de l'élargissement de l'accès aux données

Proposition n°10 : Permettre la conservation des données sur des périodes les plus longues possibles

II. Pharmacovigilance

1. Sur la promotion d'une culture « pharmacovigilance »

Proposition n°11 : Faciliter le travail des déclarants

Proposition n°12 : Améliorer la qualité des formulaires de notifications

Proposition n°13 : Promouvoir le réflexe « notification »

Proposition n° 14 : Créer un guichet unique pour la déclaration de toutes les vigilances

2. Sur l'organisation territoriale de la pharmacovigilance

Proposition n°15 : Promouvoir une meilleure articulation entre les CRPV et autres acteurs locaux compétents en ce domaine (les ARS, les OMEDIT, les réseaux de professionnels existants, les centres antipoison, les centres de pharmaco-dépendances, les autres vigilances, les autres CRPV).

Proposition n°16 : Améliorer les moyens attribués aux CRPV

III. Articulation des différents maillons de la chaîne entre la détection du signal et la décision prise par l'agence

Proposition n°17 : Clarifier les procédures d'examen d'un signal, dont la forme peut être diverse, jusqu'à la décision.

Proposition n°18 : Lors de la réévaluation du bénéfice risque, assurer des réunions conjointes entre les commissions AMM et de pharmacovigilance avec égalité du poids du vote entre elles et améliorer l'articulation avec la commission de la transparence.

IV. Recherche

- Promouvoir une recherche publique en matière de médicaments (pharmacovigilance, pharmaco épidémiologie, méta-analyses, ...) pour répondre à des questions de santé publique
- Augmenter les capacités de financements et la souplesse de mise en œuvre d'études en vue d'explorer une alerte par l'Afssaps
- Faciliter les financements mixtes public/privé dans la recherche.

Groupe 3 : Encadrer les prescriptions « hors AMM »

- [1] Une AMM est accordée pour une (ou plusieurs) indication thérapeutique donnée, avec une posologie, une fréquence d'utilisation et une catégorie de patients précis. Une prescription qui ne respecte pas l'un de ces critères est considérée « hors AMM ». Cette pratique est très répandue: 15 à 20% du total des prescriptions selon certains auteurs, voire davantage dans des domaines comme la pédiatrie, la gériatrie, la cardiologie, la cancérologie...
- [2] Ce phénomène a des causes scientifiques (décalage entre l'AMM et les avancées de la science), économiques (certaines AMM ne sont pas jugées rentables), éthiques et juridiques (essais cliniques presque impossibles pour les enfants, les personnes âgées...), pratiques (il est souvent difficile de connaître précisément les conditions de prescription)...
- [3] Pour les patients, de telles prescriptions comportent des risques sanitaires non négligeables. Pour les médecins, prescrire « hors AMM » peut avoir des conséquences disciplinaires, civiles ou pénales ; une responsabilité qu'ils partagent avec les autres professionnels de santé. Pour la collectivité, ces prescriptions présentent un risque financier : elles sont en effet non remboursables mais remboursées dans la quasi-totalité des cas car non signalées à l'assurance maladie.
- [4] Ces prescriptions font actuellement l'objet d'un encadrement limité. Les dispositifs dérogatoires (ATU, PTT et « article 56 »²⁰) présentent des lacunes (manque de suivi, durée...) et, surtout, représentent une part marginale du « hors AMM ». Les « recommandations »²¹ émises par les autorités sanitaires (HAS, INCA, AFSSAPS) en matière de prescription « hors AMM » constituent des références utiles mais posent des problèmes de fiabilité et de suivi. Cela représente une part très importante du « hors AMM ». Enfin, de nombreuses prescriptions « hors AMM » ne sont pas encadrées. Il s'agit notamment de classes de médicaments où les AMM sont hétérogènes.
- [5] Si les prescriptions « hors AMM » sont incontournables, il convient de les limiter autant que possible afin que l'AMM demeure la norme et le « hors AMM » l'exception. En effet, l'AMM joue un rôle irremplaçable au regard des objectifs de sécurité, d'efficacité et d'accès aux soins. L'objectif est de donner aux acteurs du système de soins (patients compris) les moyens de maîtriser les risques associés à ces prescriptions. Il s'agit notamment de permettre aux médecins de mieux identifier les prescriptions « hors AMM » qui sont justifiées, c'est-à-dire celles qui, en l'absence d'alternative disposant de l'AMM, présentent un rapport bénéfice/risque favorable et un intérêt thérapeutique pour un patient et une situation donnés.

Recommandation n°1 : Détecter et suivre les prescriptions « hors AMM »

²⁰ Autorisations temporaires d'utilisation (ATU), Protocoles thérapeutiques temporaires (PTT), prise en charge dérogatoire des ALD et maladies rares (article 56 codifié à l'art. L 162-17-2-1 du CSS)

²¹ Guides ALD, PNDS et listes actes et prestations (LAP), recommandations de bonnes pratiques, fiches bon usage du médicament...

- [6] Cette détection et ce suivi doivent s'appuyer sur un dispositif centralisé de recueil et de traitement de l'information, d'où qu'elle vienne (assurance maladie, industries de santé, pharmacovigilance, recherche clinique, littérature...). Ce dispositif doit s'inscrire dans le cadre général du suivi post-AMM et de l'observation des médicaments.

Recommandation n°2 : Détecter les risques de prescription « hors AMM » dès les essais cliniques et développer la recherche clinique publique

- [7] La phase pré-AMM doit permettre d'identifier les risques de prescriptions « hors AMM » et, dans ce cas, agir en incitant – voire obligeant – à un élargissement de la demande d'autorisation. Cette problématique rejoint celle du pilotage de la phase « pré-AMM » qui doit concilier les besoins de santé publique avec les contraintes industrielles.

- [8] Il convient également de développer et coordonner la recherche clinique académique. Ces études doivent accompagner et compléter les recherches menées par les industriels, selon un partage des responsabilités clairement établi.

Recommandation n°3 : Améliorer la fiabilité des recommandations de prescription « hors AMM » émises par les autorités sanitaires (HAS, INCA, AFSSAPS...)

- [9] Les garanties entourant l'élaboration de ces recommandations doivent être renforcées à travers une amélioration de l'expertise sur lesquelles elles reposent (indépendance, transparence...). Ces recommandations pourront ensuite être progressivement étendues aux prescriptions « hors AMM » non encadrées.

Recommandation n°4 : Signaler davantage les prescriptions « hors AMM » injustifiées, en particulier celles qui sont dangereuses

- [10] Ces signalements peuvent être élaborés et émis conjointement avec les recommandations de prescriptions « hors AMM » ou de façon autonome, en particulier en cas de danger. Ils doivent s'intégrer dans une politique sur le mésusage, portée par les agences sanitaires.

Recommandation n°5 : Renforcer les dispositifs dérogatoires (ATU, PTT, « article 56 ») en systématisant le suivi des patients et en programmant la sortie du « hors AMM »

- [11] La sortie du « hors AMM » doit être programmée (responsable, objectifs, calendrier, financement...) dès la délivrance de la dérogation. Ce dispositif doit comporter un volet scientifique s'appuyant sur des essais cliniques et/ou des études observationnelles. Si nécessaire, le dépôt d'une demande d'élargissement de l'AMM doit être imposé. Par ailleurs, le suivi des patients concernés doit être généralisé, protocolisé et, si nécessaire, imposé.

Recommandation n°6 : Etendre progressivement l'article 56 aux recommandations de prescription « hors AMM » émises par les autorités sanitaires

- [12] Ce processus doit commencer par les LAP des guides ALD et des PNDS. Ce dispositif pourra ensuite accueillir les PTT puis, progressivement, les autres recommandations selon des priorités établies par les autorités sanitaires. Chaque dérogation fera l'objet d'un arrêté fixant les conditions de suivi, les modalités de sortie du « hors AMM » et le référentiel de prescription.

Recommandation n°7 : Mobiliser la HAS, l'AFSSAPS, l'INCA et le CEPS et assurer leur coordination, sous la responsabilité du ministère de la Santé

- [13] C'est dans ce cadre que doivent être identifiées les priorités et les moyens à consacrer à l'encadrement des « prescriptions hors AMM ».

- [14] A la HAS incombe au premier chef l'encadrement des prescriptions « hors AMM » à travers ses recommandations, notamment celles qui donnent lieu à une dérogation. En contrepartie, elle doit assumer les responsabilités qui en découlent en matière de suivi de ces prescriptions et de pilotage de la « sortie du hors AMM ».

Recommandation n°8 : Informer les patients et les professionnels de santé

- [15] Pour les professionnels, différents canaux doivent être mis à profit : meilleure diffusion des recommandations et des dérogations ; généralisation des logiciels d'aide à la prescription ; messages électroniques d'alerte... La promotion, par les fabricants, de leurs produits doit être mieux encadrée: contrôle accru de la visite médicale, contrôle a priori de la publicité destinée aux professionnels de santé...
- [16] L'information des patients passe notamment par une mention explicite, sur l'ordonnance, du caractère « hors AMM » de la prescription. Une telle mention est également essentielle pour permettre aux autres acteurs de santé, en particulier les pharmaciens, d'assumer leurs responsabilités.

Recommandation n°9 : Responsabiliser les acteurs du système de santé

- [17] L'encadrement des prescriptions « hors AMM » suppose de responsabiliser tous les acteurs : les laboratoires pharmaceutiques, les autorités sanitaires et les professionnels de santé, en particulier les médecins. A terme, seules les prescriptions « hors AMM » faisant l'objet d'une dérogation devront effectivement être prises en charge par l'assurance maladie.

Groupe 4 : Développer l'information sur les produits de santé à destination des professionnels de santé et du grand public

*Le signe * fait état de positions divergentes ou de réserves de certains participants.*

SYNTHESE DU THEME 1 : LA FORMATION INITIALE DES PROFESSIONNELS DE SANTE

Principe : les futurs professionnels de santé doivent acquérir les bases de la pharmacologie lors de la formation initiale et développer leur esprit critique sur les médicaments, en toute indépendance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique.

1. Adapter le contenu de la formation initiale des professionnels de santé

Les connaissances des futurs professionnels de santé doivent être approfondies en pharmacologie médicale, thérapeutique et en organisation des soins. En particulier, les notions de balance bénéfice-risques, de service médical rendu (SMR ou d'amélioration du service médical rendu (ASMR) doivent être maîtrisées. Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance est également un élément clef.

2. Rendre obligatoire la publication de déclarations publiques d'intérêt pour les enseignants

3. Interdire tout financement direct des laboratoires à destination des étudiants

Les activités aujourd'hui financées par les laboratoires, mais correspondant à des besoins réels, devront trouver d'autres sources ou modalités de financement.

SYNTHESE DU THEME 2: LA FORMATION CONTINUE DES PROFESSIONNELS DE SANTE

Principe : mettre en œuvre un Développement Professionnel Continu adapté aux besoins des professionnels et de la population

1. Rendre obligatoire l'évaluation de la qualité des formations validées, qu'elles bénéficient ou non de financements de l'industrie

2. Instaurer un développement professionnel continu comportant une évaluation régulière des pratiques et des compétences professionnelles, et un perfectionnement des connaissances

3. Valoriser la formation continue effectuée par les professionnels

- auprès des patients : Informer les patients sur le niveau de formation de leurs médecins en utilisant la base de données de la CNAMTS ameli direct, pour tous les praticiens libéraux et salariés.

- Valoriser " conventionnellement" les professionnels ayant satisfait à leurs obligations légales de DPC

4. Solvabiliser la formation continue*

Il est préconisé d'augmenter la contribution des professionnels et des établissements, et de faire participer financièrement les laboratoires.

**Les modalités de cette participation sont controversées au sein du groupe. L'ensemble des laboratoires (médicaments et dispositifs médicaux) s'oppose à l'instauration d'une taxe.*

5. Transparence : rendre publics les modes de financement de chaque formation

| |
|---|
| SYNTHESE DU THEME 3 : FORMATION ET PRESCRIPTION EN DENOMINATION COMMUNE |
|---|

Proposition : généraliser l'enseignement et la prescription en dénomination commune (DC) pour l'ensemble des médicaments. *

**A noter que le Leem est favorable à la prescription en DC pour les médicaments génériques, non pour les médicaments sous brevet.*

| |
|---|
| SYNTHESE DU THEME 4 : LA VISITE MEDICALE DES INDUSTRIES PHARMACEUTIQUES |
|---|

Principe : améliorer et encadrer la visite médicale, sans l'interdire

1. Améliorer la qualité de la visite médicale

- Affirmer explicitement le caractère promotionnel de la visite médicale et de l'ensemble des actions de promotion

- Revoir les critères de la part variable des visiteurs médicaux pour la faire dépendre uniquement de critères de qualité*.

**Le Leem est d'accord pour prendre en compte partiellement des critères de qualité dans le calcul de la part variable, alors que le groupe souhaite que la part variable en dépende intégralement, sans référence au volume de vente.*

- Mettre en place un système de veille sur la qualité de la visite médicale sous l'égide de la HAS, en désignant des groupes de médecins sentinelles tournants

- Supprimer parallèlement le dispositif de certification instauré par la charte de la visite médicale sous l'égide de la HAS en renforçant la réglementation sur les avantages attribués aux professionnels de santé (avec une application plus transversale) *

**L'Association pour la qualité de l'information médicale (AQIM), financée en grand partie par des laboratoires, juge prématurée la suppression de ce dispositif.*

- Fixer aux laboratoires des objectifs qualitatifs, en termes de bon usage du médicament, et instaurer un système de modulation de taxe suivant les résultats de chaque entreprise.

- Renforcer le rôle et l'indépendance du pharmacien responsable

- Améliorer et mieux contrôler les documents utilisés lors de la visite médicale

En particulier, rendre obligatoire la conformité des documents promotionnels avec les avis de la commission de la transparence de la HAS

2. Mieux encadrer les pratiques

- Mieux encadrer la visite médicale dans les établissements de santé

○ Limiter le ciblage de la visite médicale : N'autoriser la diffusion de données de vente vis-à-vis des prescripteurs qu'au niveau national, régional, départemental

3. Diminuer le nombre de visites médicales par médecin

○ Fixer un objectif quantitatif de visites médicales sur certains médicaments considérés comme problématiques

○ Augmenter la taxe sur la promotion des produits de santé en élargissant son assiette à la publicité dans les médias spécialisés

○ Limiter la visite médicale aux molécules innovantes

| |
|---|
| SYNTHESE DU THEME 5 : L'INFORMATION A DESTINATION DES PROFESSIONNELS DE SANTE |
|---|

Principe : diffuser une information publique en santé, objective, indépendante, facile d'accès et actualisée, incluant le médicament, à destination du grand public et des professionnels de santé.

1. Soutenir et encourager une information objective

○ Rendre obligatoire la transparence des financements

○ Valoriser les revues et bulletins professionnels dont l'indépendance éditoriale est garantie par la HAS au regard de l'industrie

2. Renforcer le contrôle de la publicité à destination des professionnels de santé

○ Instaurer un contrôle a priori de la publicité à destination des professionnels de santé en garantissant des délais de traitement courts*

○ Créer un délit en cas de manquement à l'obligation d'autorisation préalable de diffusion d'une publicité*

**L'AQIM, dont la présidente fait partie de la commission de la publicité à l'AFSSAPS, souligne que cette mesure pourrait ne pas avoir les résultats souhaités, en aboutissant notamment à une judiciarisation des relations entre l'AFSSAPS et les laboratoires.*

3. Structurer un service public d'information sur la santé, incluant le médicament (à destination des professionnels de santé et du grand public)

○ Mettre à disposition des professionnels de santé un répertoire d'informations sur les médicaments

○ Normaliser les informations des bases de données

○ Constituer un réseau de centres d'information sur le médicament animés par des professionnels de santé

○ Favoriser les contacts avec les professionnels de santé

Organiser des « visites académiques » pour favoriser l'intégration des recommandations officielles dans les pratiques

Renforcer l'efficacité des visites de l'assurance-maladie en se basant sur le professionnalisme et l'indépendance des praticiens conseils et délégués de l'assurance-maladie

4. Inciter les professionnels à intégrer l'information officielle actualisée dans leurs pratiques

Objectif : favoriser un meilleur usage du médicament

○ Rendre obligatoire la certification des logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation

○ Inciter à l'utilisation des logiciels d'aide à la prescription certifiés

○ Inciter à l'application des recommandations de bonnes pratiques

| |
|---|
| SYNTHESE DU THEME 6 : L'INFORMATION A DESTINATION DU GRAND PUBLIC |
|---|

Principe : toute information disponible doit être communiquée au public.

1. Améliorer la qualité et la transparence de l'information

○ Renforcer la transparence sur les sources de revenu de l'émetteur d'information.

○ Mentionner sur la notice des médicaments les moyens d'information pour approcher les notions de bénéfices-risques, l'ASMR et le SMR

○ Accélérer la transposition de la directive européenne sur la pharmacovigilance, en rendant obligatoire l'inscription d'un triangle noir sur la notice et la boîte des nouveaux médicaments

- notamment pour les médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques
- Étendre cette obligation à la boîte et aux diverses sources de référence des professionnels de santé

○ Identifier les médicaments à effets indésirables graves par l'instauration d'un logo spécifique, type « black box warning américain »

○ Standardiser la présentation des risques d'effets indésirables sur les notices

2. Eduquer et communiquer

○ Eduquer sur le médicament et le rapport bénéfices-risques, dès l'école primaire, afin de développer les connaissances sur le médicament et l'esprit critique

○ Instaurer un service public sur l'information en santé, dans lequel le médicament aurait toute sa place, à destination du grand public et des professionnels de santé

○ Faire des campagnes de communication, notamment sur l'absence de lien entre le nombre de médicaments prescrits et la qualité des soins, ou encore sur les effets indésirables graves des médicaments

○ Faire évoluer les notions de service médical rendu et ASMR dans l'optique d'une diffusion au grand public

3. Mobiliser les patients acteurs de leur propre santé

- Mentionner l'indication sur l'ordonnance sauf refus du malade, ou au minimum retracer l'indication dans le dossier patient, y compris le Dossier Médical Personnel
- Impliquer les associations de santé et leur assurer des financements pérennes
- Familiariser la presse grand public aux sujets de santé

| |
|---|
| SYNTHESE DU THEME 7 : L'INFORMATION EN TEMPS DE CRISE |
|---|

| |
|---|
| (PROFESSIONNELS ET SANTE ET GRAND PUBLIC) |
|---|

Principe : la vérité, sans délais

1. Renforcer l'efficacité du système de pharmacovigilance

- Rendre visible du grand public le dispositif de signalements, unifié pour toutes les vigilances
- Créer un statut des lanceurs d'alerte, communiquer largement auprès des consommateurs et journalistes sur ce statut, et donner un délai de réponse impératif aux autorités sanitaires
- Créer une instance d'appel pour les lanceurs d'alerte

2. Améliorer la communication en temps de crise

- A chaque crise, mettre en place un dispositif de gestion de crise avec des modalités spécifiques de communication
- Garantir la qualité de l'information délivrée

A chaque crise, mettre en place un réseau de médecins spécialistes de la pathologie concernée répartis sur tout le territoire, qui aurait deux fonctions :

- contribuer à l'élaboration de l'information à délivrer à l'ensemble des professionnels de santé, des associations et au grand public.
- assurer des consultations spécialisées sur les pathologies concernées.

3. Organiser un retour d'expérience systématique des crises

| |
|--|
| Groupe 5 : Optimiser la gouvernance et clarifier les missions des organismes intervenant dans les produits de santé |
|--|

Proposition n° 1 : Clarifier le positionnement et les missions de certaines instances dans le cadre d'une architecture d'ensemble cohérente.

Le dispositif d'agences sanitaires intervenant dans les produits de santé, dont l'architecture est globalement cohérente avec l'organisation communautaire dans le domaine du médicament, ne nécessite pas d'être remis en cause dans ses grands équilibres mais doit changer pour devenir plus lisible et plus efficace. Les réformes indispensables font l'objet de propositions spécifiques de la part du groupe

[18] Proposition n° 2 : Clarifier le positionnement et mieux préciser les missions de la commission de la transparence.

La doctrine de la commission de la transparence doit être mieux établie et les rôles respectifs de la commission d'AMM et de la commission de transparence sont à clarifier. Le groupe propose de s'en référer strictement aux définitions législatives et réglementaires des missions de ces deux instances et de s'y tenir. En outre, la commission de transparence doit changer d'intitulé et pourrait s'appeler « commission de l'intérêt thérapeutique ».

Proposition n° 3 : Évaluer l'activité des comités de protection des personnes

Une telle évaluation est indispensable, ne serait-ce que pour bénéficier d'une vision précise de l'action des CPP et préserver l'attractivité de l'ensemble du dispositif de recherches biomédicales.

Proposition n° 4 : Renforcer le pilotage et la gestion des missions de vigilances

L'organisation retenue, quelle qu'elle soit, doit prendre en compte l'ensemble des missions de vigilance. Il est impératif de « sortir des vigilances en tuyaux d'orgue » pour intégrer les différentes missions de vigilance dans un ensemble cohérent.

Proposition n° 5 : Maintenir, sous réserves d'ajustements importants, la pharmacovigilance à l'AFSSAPS

Il convient de garantir à l'avenir, beaucoup plus qu'aujourd'hui, l'indépendance d'expertise et d'avis de la commission nationale de pharmacovigilance.

Proposition n° 6 : Développer la transparence et simplifier la gestion des liens et conflits d'intérêts

Contrôler effectivement les DPI, mutualiser voire centraliser leur gestion, mieux encadrer le champ des conflits d'intérêts.

Proposition n° 7 : Envisager la transposition en France du « Sunshine Act » en vigueur aux Etats-Unis

L'obligation pour les industriels de déclarer les relations entretenues avec les professionnels de santé, l'ensemble du monde associatif, les sociétés savantes et de rendre publique cette information, viendrait renforcer l'indépendance de l'expertise.

Proposition n° 8: Rééquilibrer expertise interne et expertise externe

Recentrer l'expertise sur son « cœur de métier ».

Proposition n° 9 : Clarifier les rôles et missions respectifs des experts internes et des experts externes

L'absence d'un cahier des charges précisant les objectifs assignés à l'expert en termes de production d'activité nuit fortement à la cohérence de l'expertise.

Proposition n° 10 : Valoriser le métier d'expert et clarifier son statut

Les experts collaborant à une mission, ponctuelle ou permanente, de service public, doivent être traités dignement par l'organisme qui les emploie et se voir offrir les moyens humains et matériels propres à faciliter leur mission.

Proposition n° 11 : Distinguer expertise, avis et décision

Pour asseoir l'indépendance de l'expertise et celle de la décision.

Proposition n° 12 : En amont de la décision, exiger la collégialité et le recueil d'avis contradictoires

Pour renforcer la transparence et éclairer au mieux la décision.

Proposition n° 13 : Responsabiliser les pouvoirs publics

Inciter les pouvoirs publics à faire respecter les normes et à vérifier la réalité des dispositifs de contrôle interne.

Groupe 6 : Renforcer le contrôle et l'évaluation des dispositifs médicaux

Le prochain Mediator® sera-t-il un DM?

- Des affaires récentes ont attiré l'attention du public.
- Un déficit d'évaluation clinique ?
- Le marquage CE ?
- L'évaluation dépend du mode de prise en charge.

ACCROITRE L'OBLIGATION D'ÉVALUATION DES DONNÉES CLINIQUES

- Etendre l'évaluation clinique des DM à certains des DM dits « intra-GHS ».
- Conditionner la prise en charge des DM à une évaluation positive de l'intérêt thérapeutique.

Tous les DM ne nécessitent pas les mêmes évaluations

- Limiter la mesure à certaines catégories de dispositifs médicaux pour lesquelles cette évaluation est prioritaire :
 - soit pour valider l'efficacité clinique des produits au regard de spécifications techniques particulières ou du caractère invasif des produits,
 - soit pour apprécier l'efficacité des produits au regard des alternatives thérapeutiques disponibles ;
 - soit pour des études complémentaires visant à justifier leur financement.

HARMONISER LES PROGRAMMES D'ÉVALUATION

- Le « réseau d'évaluation », outil permettant l'évaluation des DM intra-GHS, lieu d'échange sur les méthodologies et les résultats des évaluations ; contribue à éviter les répétitions/redondances ou contradictions des évaluations.

FACILITER L'ÉVALUATION

- Obligation de traçabilité des DM
- Tracer les actes innovants
- Faciliter l'utilisation des bases de données institutionnelles (PMSISNIRAM)

AMPLIFIER SIGNIFICATIVEMENT LES ÉVALUATIONS FAITES PAR LA HAS

AMÉLIORER ET AMPLIFIER LA RÉVISION DES LIGNES GÉNÉRIQUES

- 4500 lignes génériques...
- Définir les priorités de révision

MIEUX ARTICULER LES ATTRIBUTIONS DES AUTORITÉS DE SANTÉ

- Clarifier les compétences respectives de la HAS/CNEDIMTS et de l'AFSSAPS
- Améliorer leur communication

ENCADRER LA PUBLICITÉ SUR LES DM

- Les indications revendiquées par la documentation publicitaire d'un DM correspondront à celles du certificat.
- Les performances thérapeutiques alléguées dans une publicité se référeront à des études cliniques publiées dans des revues dotées d'un comité de lecture.

- Les syndicats professionnels des fabricants de DM élaborent une « charte professionnelle de bonnes pratiques ».
- Etendre à la publicité des DM à revendication thérapeutique l'obligation de dépôt existant pour les médicaments

AU NIVEAU EUROPEEN: INSTITUER UN COMITE DES DM

- un observatoire européen de la nouveauté et de l'innovation, ainsi que des DM « sensibles » ;
- Il coordonne les politiques d'agrément et d'audit des organismes notifiés par les autorités sanitaires ;
- Pour certains DM sensibles : il gère une procédure de consultation des autorités sanitaires par les organismes notifiés, avant délivrance du certificat
- Il coordonne les politiques de matériovigilance et de police sanitaire
- Il supervise la base de données européenne EUDAMED ;
- Il développe l'information et la méthodologie cliniques ;
- Il facilite la constitution d'un vivier européen d'experts.

Conclusions

- Ne pas traiter tous les DM de façon uniforme.
- Optimiser l'évaluation du bénéfice/risque à découpler des modalités de prise en charge
- Encadrer la publicité