



Mediator® :

Symptôme d'une organisation malsaine du médicament à réformer de toute urgence !

Une illustration dramatique des nombreuses failles du système français de mise sur le marché et de suivi du médicament

Les questions soulevées par la mise sur le marché et le suivi des médicaments en France se retrouvent une nouvelle fois sous le feu des projecteurs à l'occasion de l'affaire Mediator®.

En effet, les conditions dans lesquelles le médicament a obtenu plusieurs autorisations de mise sur le marché (AMM) en France quand les autres pays en interdisaient la commercialisation, celles qui ont conduit à son retrait tardif, comme les dérives de prescriptions constatées, soulèvent de nombreuses interrogations sur le rôle et le fonctionnement des différents acteurs concernés par le sujet. Ainsi, la responsabilité de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) chargée de l'octroi de l'AMM et du suivi de pharmacovigilance (PHV), celle du laboratoire Servier fabricant du médicament, comme celle des médecins qui pendant des années n'auraient pas suivi les règles de prescriptions du Mediator® édictées par l'Afssaps, se retrouvent ici mises en cause.

Mais plus largement, ce dossier doit être l'occasion d'exiger des mesures fortes d'amélioration du fonctionnement de l'ensemble des dispositifs de lancement et de suivi des produits de santé qui dans cette affaire - comme dans bien d'autres auparavant - ont montré de graves dysfonctionnements. Ces mesures doivent concerner tant les structures sanitaires (Afssaps, HAS, Comité Economique des Produits de Santé) que les laboratoires pharmaceutiques et les prescripteurs.

Les différents épisodes de l'affaire Mediator® ont ainsi une nouvelle fois encore démontré :

- L'influence des laboratoires trop forte dans l'organisation du médicament sur les agences comme les prescripteurs
- l'obsolescence du système d'évaluation des médicaments
- les graves dysfonctionnements liés au cloisonnement des structures sanitaires.

C'est la raison pour laquelle, l'Association Française des Diabétiques et l'UFC-Que Choisir réclament une généralisation du débat et formulent des mesures concrètes pour une réforme du processus de mise sur le marché et de suivi des médicaments afin d'éviter tout nouveau drame sanitaire.



Le Mediator® illustre une nouvelle fois les graves disfonctionnements de l'organisation du médicament

Le Mediator® est un médicament commercialisé à partir de 1976 en France par le laboratoire Servier. Prescrit initialement comme antidiabétique, le Mediator® a été progressivement proposé aux personnes qui souhaitent perdre du poids notamment pour son effet « coupe faim ». 5 millions de personnes en France se sont vu prescrire du médiateur entre 1976 et 2009.

Dès 1997, les premiers signaux inquiétants apparaissent quant à la dangerosité du traitement. Mais c'est seulement le 30 novembre 2009 que l'Afssaps prendra la décision de retirer le médicament du marché. Le 14 juin 2010, l'agence européenne des médicaments, l'EMA, prend la décision d'interdiction définitive au motif que « le lien entre Benfluorex et valvulopathie est établi ». L'Afssaps estime en novembre 2010 que ce médicament a causé au moins 500 morts en France sur la base d'un rapport que lui a remis la CNAMTS.

1. Mediator® : un cas loin d'être isolé

L'épisode Mediator® illustre les carences et dangers du système de mise en place et de suivi des médicaments. Mais le cas est loin d'être isolé puisque l'histoire récente regorge d'exemples de disfonctionnements dans le processus de lancement et de suivi de produits de santé.

● L'affaire Vioxx®

En 1999, le laboratoire Merck obtient l'autorisation de mise sur le marché de son nouveau médicament en France, le Vioxx®. Cette autorisation est obtenue dans le traitement de l'arthrose, ouvrant un vaste marché lucratif à Merck. Et parce que les études présentées par le laboratoire montrent que le Vioxx® permet de limiter les épisodes de troubles digestifs graves, le médicament est vendu cinq fois plus cher que les thérapies concurrentes.

Mais dès 2000, des études indépendantes font apparaître l'insuffisance des preuves scientifiques fournies par le laboratoire Merck ainsi que des effets secondaires graves (infarctus et accidents cérébraux). Il faudra attendre 2004 pour que le laboratoire décide de retirer du marché son produit vedette.

● La Cérivastatine®

Le scandale de la Cérivastatine® surgit en 2001 quand Bayer se voit dans l'obligation de retirer du marché un médicament anti-cholestérol dont il avait obtenu l'AMM 4 ans plus tôt. La polémique surgit à plusieurs niveaux : l'AMM du médicament est jugée discutable du fait d'un SMR faible, dans leurs prescriptions, les professionnels n'auraient pas respecté l'AMM et le suivi de PHV de l'Afssaps n'a jamais identifié de risques majeurs de nature à exiger le retrait du médicament. Au final, c'est le laboratoire qui en sera à l'origine suite aux remontées de PHV à l'étranger.



- **L'Acomplia®**

L'Acomplia® était destiné à devenir un des plus gros succès (ou Blockbusters dans le jargon médical) de Sanofi-Aventis. La pilule miracle du n°1 français du médicament permet de lutter à la fois contre le tabagisme et l'obésité. La presse (Le Monde, Challenge) annonce « le médicament le plus prometteur de toute l'histoire de l'industrie pharmaceutique ». La Commission de transparence est moins emballée, l'amélioration du service médical rendu (ASMR) est évaluée mineure. Le médicament obtient tout de même son AMM avec un prix à plus de 70 euros remboursé à 35%, 100% pour les patients en affections de longue durée (ALD). A l'étranger, les mauvaises nouvelles s'accumulent : l'Allemagne puis les Etats-Unis refusent d'accorder une AMM notamment en raison des effets indésirables. Effets qui n'ont suffi à motiver ni l'Afssaps ni l'EMA (l'agence européenne du médicament) à refuser l'AMM.

- **Le Diantalvic®**

Pendant des années le Diantalvic® a été un des médicaments les plus prescrits en France (70 millions de boîtes en 2008) et l'un des blockbusters du n°1 français du médicament Sanofi-Aventis. Mais la multiplication des décès avait, en 2004, poussé la Suède et le Royaume-Uni à évincer cette molécule de leur marché. Il faisait 400 morts par an en Grande-Bretagne. L'Afssaps continuait à faire de la résistance considérant que, dans des conditions normales d'utilisation, le Diantalvic® ne présentait pas de danger significatif. Une position difficilement tenable, d'autant que le médicament n'aurait aucun intérêt thérapeutique par rapport au paracétamol seul. Contrainte et forcée d'appliquer la décision de l'EMA, l'Afssaps demande aux médecins de cesser de donner du dextropropoxyphène – un des composants du Diantalvic – à leurs patients. Mais dans cet exemple encore, l'agence française se signale par sa lenteur de prise de décision voire sa faible propension à prendre en compte les données de PHV notamment chez ses voisins.

- **L'épisode de la « Grippe mexicaine »**

Tout récemment l'épisode de la Grippe A/H1N1 a fait la démonstration du rôle des laboratoires dans la prise de décision en condition de crise sanitaire. Les autorités sanitaires mondiales et françaises déclenchent un plan d'alerte sans précédent sur la base de recommandations d'experts dont l'identité sera tenue secrète pour les préserver des pressions extérieures. Sur les conseils de ces experts, les autorités se lancent dans un vaste plan de vaccination (chiffré à un milliard d'euros pour les seuls achats des doses de vaccins, masques, et publicité). Alors que la menace de crise s'éloigne, les autorités sanitaires préconisent la prescription systématique de Tamiflu® en cas de suspicion de grippe.

- **L'Avandia®**

Le 23 septembre dernier, l'agence européenne recommandait le retrait du marché de l'Avandia®, ancien blockbuster de GlaxoSmithKline, GSK, avec 3 milliards d'euros de ventes en 2006. L'autorité se basait sur deux études montrant une aggravation du risque cardiovasculaire constatée chez des milliers de patients. Un risque de 28 à 39 % plus élevé que d'autres antidiabétiques, parfois aussi efficaces. Dans ce dossier, les méthodes de GSK sont l'objet de soupçons. Le laboratoire est accusé par le journal belge Le Soir de pression sur les experts, de menace de procès et d'avoir dissimulé des résultats défavorables au médicament. En juillet 2010, le New York Times affirmait que GSK était au courant depuis des années des risques accrus d'infarctus et d'attaque qu'induirait l'utilisation du médicament contre le diabète Avandia®.

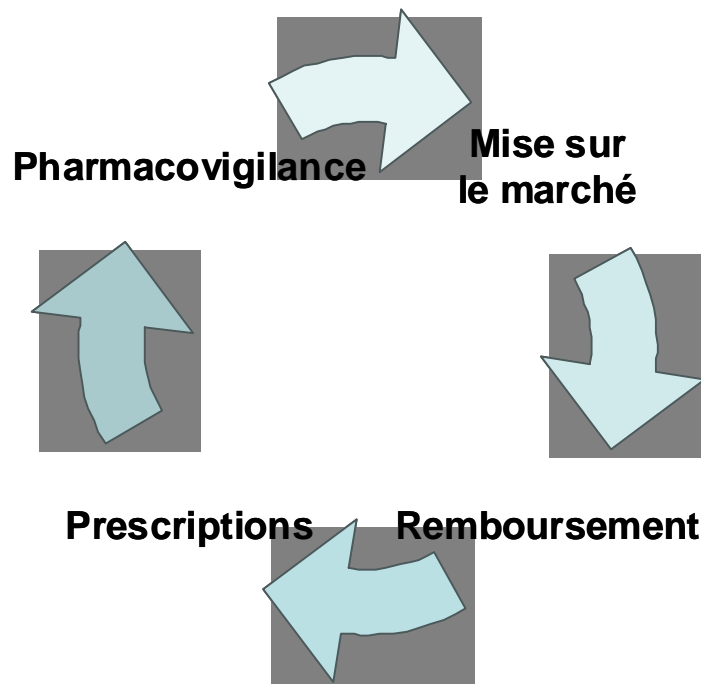
- **Les autres médicaments**

L'affaire Mediator® ne devrait pas marquer la fin de ces scandales puisque déjà une quinzaine de traitements mériteraient d'être retirés du marché pour leur manque d'efficacité et/ou leur dangerosité : Actos®, Adartrel®, Equanil®, Fonzylane®, Hexaquine®, Intrinsa®, Javlor®, Ketek®, Nexen®, Vastarel®, Zyban®, Zyprexa®.

2. Mediator® : des défaillances à chaque étape de la vie du médicament

S'il n'est pas un cas isolé, le Mediator® est exemplaire par le fait qu'il permet d'illustrer les dysfonctionnements du marché des produits de santé à toutes les étapes du cycle de vie du médicament depuis la mise sur le marché jusqu'au retrait.

Tableau 1 : le dispositif de mise sur le marché et de suivi d'un produit de santé



Le dispositif de mise sur le marché et de suivi d'un produit de santé compte 4 étapes clé :

- Dans la première étape, la firme doit obtenir l'**autorisation de mise sur le marché (AMM)** ou le maintien de celle-ci selon le bénéfice – risque du traitement auprès de l'Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps).
- Le remboursement éventuel est fixé par la Haute Autorité de Santé (HAS) au regard de **son service médical rendu (SMR)** évalué en fonction de la gravité de la pathologie traitée et de l'efficacité du médicament à traiter les patients concernés par cette pathologie. Est évaluée également l'amélioration du service médical rendu (aSMR) qui tient compte des thérapies concurrentes et aide à déterminer le prix du médicament et les volumes consommés.
- Une fois sur le marché, les produits de santé doivent être **prescrits par les médecins** dans le respect des indications thérapeutiques qui accompagnent l'AMM.
- Le **dispositif de pharmacovigilance** vise à suivre les remontées des effets indésirables des produits de santé et sert à réévaluer le rapport du bénéfice – risque en vue d'un éventuel retrait d'AMM.



► Une suspension de l'autorisation de mise sur le marché qui intervient tardivement

● Un dossier réexaminé seulement en 2007

Malgré de nombreux signaux d'alerte depuis 1995, ce n'est que le 5 avril 2007¹ que la Commission d'autorisation de mise sur le marché de médicaments de l'Afssaps se réunit pour réévaluer notamment l'utilité du Mediator®. Cette réunion intervient très tardivement au regard des décisions prises par nos voisins européens qui pour certains, notamment l'Espagne, ont retiré le médicament du marché depuis 4 ans.

La commission rend un avis défavorable au maintien de l'indication Adjuvant au régime adapté dans les hypertriglycéridémies en raison d'une efficacité non-prouvée. S'agissant de l'indication pour les diabétiques, l'indication est maintenue bien **qu'aucune conclusion définitive d'efficacité ne puisse être tirée** compte-tenu des réserves méthodologiques sur l'étude présentée par le laboratoire. La commission émet en outre le souhait d'une communication sur l'usage hors AMM.

Cette décision semble donc illustrer une application inversée du principe de précaution où dans l'attente de résultats d'une étude future, la commission décide de maintenir l'indication, « aucun motif de protection publique » ne s'y opposant.

● La décision définitive n'interviendra qu'en 2009

Le dossier ne sera réexaminé qu'en octobre 2009 par la commission cette fois suite à un avis rendu par la commission de pharmacovigilance de l'Afssaps. La Commission d'AMM réexamine les 3 études d'efficacité du Benfluorex :

1. S'agissant de la première, l'étude Del Prato (1997), la commission relève des réserves méthodologiques de nature à interdire toute conclusion définitive. Cette étude avait pourtant été examinée dans le cadre de la validation de l'indication comme adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale en 1999.
2. L'étude Moulin (2006) semblait démontrer l'efficacité du Benfluorex en association aux sulphonylurées. Néanmoins, des réserves méthodologiques avaient déjà été soulevées par les experts qui avaient exigé une étude d'efficacité clinique complémentaire.
3. L'étude de non-infériorité Regulate (2009) qui n'a pas permis de démontrer la non infériorité du Benfluorex par rapport à la pioglitazone.

Après réexamen, selon les conclusions de la commission, aucune des études n'a donc démontré l'efficacité du traitement.

Or, parallèlement, d'autres données permettent selon la commission de confirmer la cardiotoxicité du traitement et les dérives de prescriptions sont évoquées. **En revanche, en l'absence de quorum au moment du vote, la commission d'AMM n'a pas pu rendre d'avis.**

C'est finalement le 12 novembre 2009 que la commission vote contre le maintien de l'AMM du médicament.

Le Directeur général de l'Afssaps suspend des AMM, les spécialités à base de Benfluorex (le principe actif du Mediator®) le 24 novembre pour une prise d'effet le 30 novembre 2009.

¹ Pourtant dans une lettre envoyée au Directeur Général de l'Agence du Médicament en 1999, la CNAMTS juge qu'il serait opportun de procéder à une réévaluation de l'utilité du Mediator®. Cette lettre restera sans suite.



► Les défaillances du système de remboursement dans le cas du Mediator®

La suspension de l'AMM est, comme on l'a vu, arrivé très tardivement. Néanmoins, très tôt, la prescription du Mediator® aurait pu être stoppée si l'assurance-maladie avait cessé de le rembourser comme plusieurs structures sanitaires l'avaient recommandé.

Ainsi, dès 1998, l'Union régionale des caisses d'Assurance-maladie (URCAM) de Bourgogne s'étonne que le Mediator® bénéficie d'un taux de remboursement de 65% par l'Assurance-maladie. En effet, les différentes analyses médicales sur l'utilité de cette spécialité conduit l'URCAM à s'interroger sur la pertinence de son classement et sur la « *légitimité à rembourser [le] médicament* ».

Le 19 novembre 1999, la Commission de la Transparence² rend un avis sans nuance : « *Le niveau de service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge.* ».

Un SMR insuffisant signifie que ce médicament ne peut être inscrit sur la liste de la sécurité sociale, et ne peut donc pas être pris en charge par la collectivité. **Pourtant, cet avis ne sera jamais suivi d'effet puisque le Mediator® restera remboursé par la Sécurité sociale jusqu'à son retrait définitif du marché le 30 novembre 2009, soit plus de 10 ans après le rendu de cet avis.**

● **En 2006, la Commission de la transparence refuse de se prononcer**

Le 10 mai 2006, la Commission de la Transparence réexamine le dossier Mediator® sur ses deux indications : adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies et adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale.

Le document préparatoire de la réunion note l'absence de données sur l'efficacité et le rapport efficacité / effets indésirables. Ce document conclut que la spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique et n'a pas de place reconnue dans la stratégie thérapeutique des traitements adjuvants du régime des hypertriglycéridémies et chez les diabétiques avec surcharge pondérale.

La cause semble entendue, le sort du Médiator semble scellé... D'autant qu'en 1999, la commission avait déjà évalué comme insuffisant le SMR du Mediator® sur ses deux indications pour justifier sa prise en charge.

Pourtant au cours de la séance la commission va changer d'avis. Sur la première indication, l'avis attendu est rendu : « *Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans l'indication adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies* ».

Sur la seconde indication cependant, la commission décide... de ne rien décider : « *la Commission de la transparence ne réévaluera le service médical rendu de MEDIATOR® dans l'indication diabète qu'après avis de la Commission d'AMM [...]* ».

² Cette commission de la HAS décide d'inscrire ou non un médicament sur la liste des produits remboursés par la sécurité sociale après évaluation du Service Médicale Rendu (SMR)



► La dérive des prescriptions de Mediator®

Le cas Mediator® fournit un nouvel exemple des prescriptions irrationnelles en France. Car si autant de personnes ont été affectées par le traitement, c'est qu'il a été bien souvent prescrit en dehors de ses indications thérapeutiques.

• Dès 1995, les autorités craignent un mésusage

Cette dérive, les autorités en ont d'ailleurs conscience très tôt puisque, dès 1995, les risques de mésusage du Mediator® sont pointés notamment par le Comité technique de pharmacovigilance.

En 1997, l'URCAM de Bourgogne a étudié la prescription du Mediator® dans 4 départements à partir d'un échantillon de 568 prescriptions du traitement établies en avril 1997. Dans 35% des cas, il apparaissait que les indications thérapeutiques n'étaient pas respectées. Chez les patientes de sexe féminin, c'est près de la moitié des prescriptions (43%) qui ne respectaient pas les indications thérapeutiques. De plus, 66% des patients ne présentaient pas d'obésité avérée qui aurait justifié de tels traitements. Le rapport s'interrogeait ainsi sur les motivations des médecins à prescrire en dehors de l'indication thérapeutique. Un des arguments alors avancé est économique. En effet, simple adjuvant, le traitement représente pourtant un enjeu financier important et pèse pour « 2% des dépenses remboursées annuellement dans le département de la Côte d'Or ».

La CNAMTS décide alors d'alerter l'agence du médicament (ancien nom de l'Afssaps) sur l'utilisation non contrôlée du produit et s'étonne que la prescription de Mediator® reste libre alors que celle des amphétamines est strictement encadrée depuis 1995.

• Une alerte à laquelle les autorités ne trouvent pas de réponse

En 2005, les membres de la Commission nationale de pharmacovigilance de l'Afssaps craignent à leur tour un mésusage du Mediator® en particulier dans l'obésité. La Commission en conséquence demande la réalisation d'une étude d'utilisation / prescription de Mediator® à ... Servier. Néanmoins, la commission d'AMM du 5 avril 2005 émettra le souhait d'une communication auprès des professionnels de santé pour leur rappeler le bon usage du Benfluorex dans le cadre de l'AMM.

Le laboratoire Servier lui ne constatera pas de dérives de prescription de sa spécialité. En 2007, le laboratoire déclare à la commission de PHV que seuls 11% des prescriptions sortiraient du cadre de l'AMM.

Les dérives de prescription du Mediator® seront par la suite plusieurs fois évoquées dans les commissions de l'Afssaps. Ainsi en 2009, la commission d'AMM signale : « le Benfluorex est essentiellement prescrit par des médecins généralistes (88%), bien souvent hors AMM, chez des patients obèses non-diabétiques mais également chez des patients présentant une dyslipidémie. ».



► La vigilance du système de pharmacovigilance en question dans le dossier Mediator®

Le scandale du Mediator® souligne tout particulièrement les disfonctionnements du dispositif de pharmacovigilance en France. Ainsi, l'analyse des comptes rendus des différentes séances de la Commission nationale de pharmacovigilance de l'Afssaps, la CNPH, démontre d'abord les limites du système de remontées des effets indésirables. Car dans cette affaire c'est avant tout la capacité d'alerte de l'agence qui a fait défaut.

En effet, le lien entre Mediator® et valvulopathie ne sera établi qu'en 2009 par l'Afssaps alors qu'en 2003, le lien était déjà établi en Espagne.

Les rapports de la CNPH mettent en exergue également le manque de capacité de réaction de l'Afssaps. Ainsi, la CNPH ne semble pas dotée des outils d'aide à la décision adaptés à l'exécution de ses missions (capacité d'études réduite et méthodologies d'investigation à disposition très limitées, faibles moyens financiers des CRPV – centres régionaux de pharmacovigilance). Enfin, les capacités d'action sont très limitées (les avis se traduisent seulement par des demandes de réévaluation du bénéfice-risque adressées à la commission d'AMM, des demandes d'études complémentaires adressées... au laboratoire notamment ou à des souhaits de communication sur les dérives de prescription, etc.). Enfin, la CNPH n'attache pas d'importance aux décisions des agences étrangères qui très tôt ont décidé d'interdire le Benfluorex pour sa toxicité.

● **L'attention se focalise d'abord sur les HTAP et les troubles neuropsychiatriques**

Jusqu'en 2004, l'attention des experts de la pharmacovigilance se concentre sur les risques d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Pourtant apparenté aux amphétaminiques, le Mediator® aurait dû être l'objet d'une attention particulière quant aux possibles effets sur les valves cardiaques. En 1999 les amphétaminiques sont d'ailleurs interdits pour leur cardiotoxicité.

Le 29 novembre 2005, la commission de pharmacovigilance dresse un triple constat : les ventes de Mediator® sont en quasi-totalité réalisées en France, l'efficacité du Benfluorex n'est pas démontrée et un mésusage est à craindre en particulier dans l'obésité. S'agissant des risques potentiels, la commission reconnaît manquer de données et commande 3 études ; enfin, elle souhaite un réexamen du rapport bénéfice/risque.

La commission en revanche n'évoque à aucun moment les cas de l'Espagne et de l'Italie où le Benfluorex a été retiré du marché pour sa toxicité.

● **En 2007, première mention d'un cas de valvulopathie à la commission**

Le dossier est réexaminé en 2007 par la CNPH. La commission étudie l'actualisation sur l'enquête de PHV sur les HTAP et les troubles neuropsychiatriques par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Besançon. Sur les bases de ces résultats, **le rapporteur conclut que le nombre d'HTAP ne constitue pas un signal significatif de toxicité du Mediator®**. Par ailleurs un unique cas de valvulopathie est notifié par le CRPV de Toulouse.

La commission apprend en outre que l'étude expérimentale sur un modèle animal sur les HTAP qu'elle a commandée deux ans plus tôt n'est pas réalisable.

Certains (leur nombre reste inconnu) membres de la commission souhaitent néanmoins faire connaître leur opinion dans le compte rendu de séance en se prononçant pour un bénéfice/risque défavorable au Mediator®. La commission d'AMM qui suivra donnera toutefois un avis favorable au maintien de l'indication : « Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale ».



En 2007, la commission nationale de pharmacovigilance de l'Afssaps relève néanmoins (enfin !) que le Mediator® a été retiré du marché « à la demande de Servier » dans des pays voisins mais ne mentionne pas le lien entre Benfluorex et valvulopathie, lien que la HAS n'ignore pas. En effet, dans un document de la HAS, une note précise qu'en Espagne, la survenue sous Benfluorex de troubles cardiaques graves a motivé le retrait des spécialités contenant du Benfluorex en mars 2003.

● 2009 : le lien entre valvulopathie et Benfluorex est enfin reconnu

En juillet 2009, la cardiotoxicité est détectée par 2 études examinées par la CNPH : une enquête du CRPV de Besançon et une étude PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) du CHU de Brest dont les résultats sont présentés par le Docteur Irène Frachon. Néanmoins, la commission ne propose aucune mesure et préfère temporiser dans l'attente des résultats définitifs.

Il faudra encore attendre le 29 septembre 2009 et la présentation des résultats d'une troisième étude, de Servier celle-ci, établissant la cardiotoxicité du traitement pour que la commission conclue que le profil de tolérance du produit dans les conditions actuelles d'utilisation telles que définies dans l'AMM, est inacceptable.

En effet, une mise à jour des données de pharmacovigilance par le CRPV a fait remonter de nouveaux cas de valvulopathie. Comme le note judicieusement certains membres de la commission : « en cas de notification « recherchée » dans d'autres bassins de population, de nombreux autres cas de valvulopathie associés au Benfluorex pourraient vraisemblablement être mis en évidence ».

Ces données sont confirmées par l'étude cas-témoin du CHU de Brest mais aussi par l'étude REGULATE présentée par le laboratoire Servier. En effet, étude de non-infériorité, REGULATE a permis d'observer « une émergence d'anomalies morphologiques et fonctionnelles valvulaires à la suite d'une exposition d'environ un an au Benfluorex ».

● 2010 : l'ampleur du désastre est révélée

En 2010, la commission nationale de pharmacovigilance examine des études menées non pas sur la base des remontées de notification spontanée des CRPV mais sur des données issues des données de l'assurance-maladie (données SNIIRAM). Sur la base de cette étude, non-seulement le lien entre Mediator® et Valvulopathie est établi mais l'ampleur de la catastrophe est avérée. Ainsi, selon ces études, « a minima » 500 décès par valvulopathie cardiaque sont attribuables à l'exposition au Benfluorex sur la période 1976 - 2009.



Mediator® : révélateur des failles profondes du système français de mise sur le marché et de suivi du médicament

1. L'omniprésence des laboratoires

Le dossier démontre une fois encore l'influence déterminante de l'industrie pharmaceutique sur l'Afssaps comme sur les prescripteurs.

► Une agence sous influence des laboratoires

• Les laboratoires : financeurs des AMM

La première influence des laboratoires tient au mode de financement de l'Afssaps. Pour l'examen des dossiers d'AMM, les laboratoires versent des taxes et redevances qui constituent l'essentiel des recettes de l'agence (88 millions d'euros en 2009 sur un budget total de l'agence de 111 millions d'euros). Ceci rend ainsi **l'Afssaps très dépendante de son activité d'AMM et de la quantité d'AMM que l'industrie pharmaceutique lui dépose.**

Un laboratoire pharmaceutique peut opter pour une procédure européenne de demande d'AMM lorsque le médicament est innovant ou destiné à plusieurs Etats membres. Le laboratoire peut choisir l'Etat rapporteur ou l'Etat référent. **Cette concurrence intracommunautaire des agences accroît encore davantage leur dépendance vis-à-vis de l'industrie du médicament.**

Pour faire face à cette concurrence, l'Afssaps s'est engagée dans une réforme de ces procédures d'examen d'AMM pour, à moyens constants, **mieux répondre aux demandes des laboratoires.** Cette nouvelle stratégie est mise en avant dans une lettre du directeur de l'évaluation des médicaments à l'Afssaps adressée au LEEM, le syndicat de l'industrie pharmaceutique : « *Dans une perspective d'optimisation des délais d'instruction [...] j'ai demandé à mes services d'attacher une attention particulière au suivi de l'avancement du traitement des dossiers de demandes d'AMM* »

« *Dans ce contexte, la DEMEB [direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques] a mis en place [...] une permanence téléphonique permettant aux demandeurs de connaître l'état d'avancement de leurs dossiers* »

« *Compte tenu de l'intérêt [...] pour les industriels, vous comprendrez l'importance de ces mesures qui seront de nature à contribuer à une optimisation des délais de traitement des AMM. Dans ce contexte, caractérisé à la fois par une croissance soutenue du nombre de dossiers de demande d'autorisation et par la stabilité des ressources humaines, [...]* »

• L'industrie pharmaceutiques fournit les études

L'Afssaps est chargée de l'octroi des autorisations de mise sur le marché des médicaments sur le territoire français et éventuellement de leur retrait. L'Agence rend un avis sur l'AMM au regard de la balance bénéfique sur risque des produits de santé, **sur la base de dossiers constitués par les laboratoires pharmaceutiques.** Un dossier présente les résultats du programme de développement du médicament : tests précliniques, essais cliniques (tests de tolérance sur des sujets volontaires non malades, puis sur des malades) et essais de développement industriel (essais relatifs au développement industriel et au mode d'administration et de conditionnement).



On ne peut manquer de noter la prépondérance des études fournies par les laboratoires dans le processus de décision. Ainsi, quand en 2007, la commission s'apprête à retirer l'AMM du Mediator, c'est une étude du laboratoire Servier, dont les résultats seront infirmés par la suite, qui vient convaincre les experts de modifier au final leur décision et de maintenir l'AMM sur une indication.

C'est encore sur la base d'une étude Servier, que la commission nationale de pharmacovigilance cherchera à mesurer l'ampleur des dérives de prescription. En 2005, les membres de la Commission nationale de pharmacovigilance de l'Afssaps craignant un mésusage du Mediator® demande la réalisation d'une étude à Servier. **On est en droit de s'interroger de l'opportunité pour une agence officielle de confier au laboratoire le soin de livrer une étude sur les dérives de prescriptions de ses propres spécialités et de se contenter de ces éléments.** D'ailleurs, contrairement à ce que toutes les études en la matière ont démontré, le laboratoire Servier ne constatera pas de dérives de prescription de sa spécialité.

• Des liens d'intérêts des experts aux conflits d'intérêts

L'affaire remet aussi en lumière les problèmes chroniques d'indépendance des experts intervenant au sein des agences.

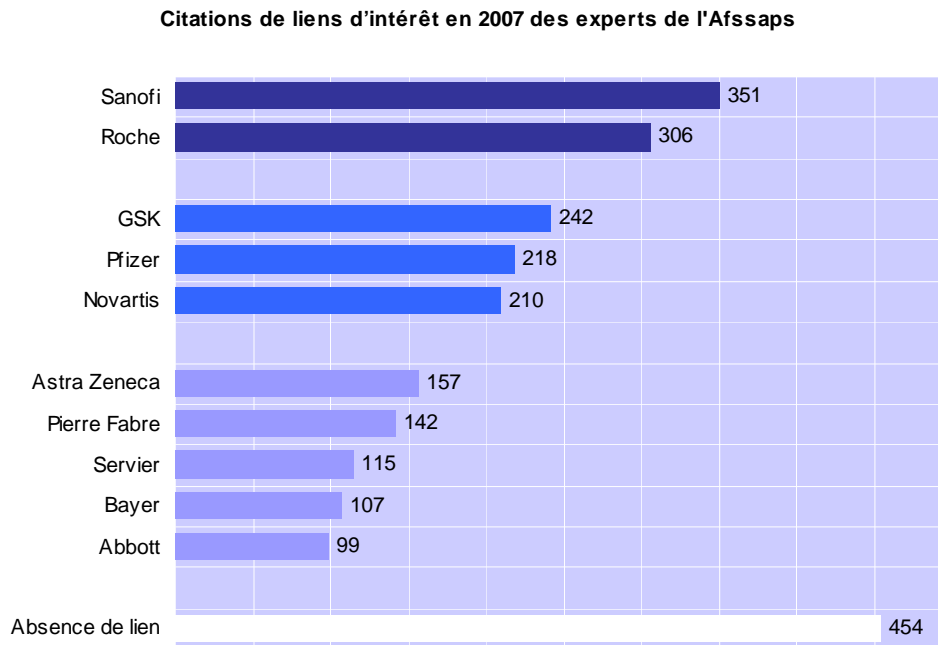
Ainsi un médecin exerçant un travail pour un laboratoire pharmaceutique peut être amené à se prononcer sur un produit de santé fabriqué par ce même laboratoire au titre d'expert pour une agence nationale chargée de son évaluation. Il est évident dans ce contexte que nous sommes en présence d'un conflit d'intérêts. Or de tels conflits d'intérêts se rencontrent à tous les niveaux du dispositif d'évaluation des médicaments, de la mise sur le marché jusqu'à la prescription.

En effet, les instances autorisent certes la mise sur le marché mais édictent également les règles de prescription, fixent le taux de remboursement par l'assurance-maladie ainsi que le prix du médicament. L'ensemble de ces décisions conditionnent donc directement le plus ou moins grand succès commercial des produits de santé.

L'Afssaps recourt massivement aux experts externes (2 000 par an) dont la plupart ont des liens avec l'industrie pharmaceutique. Le risque de conflit d'intérêts est prévenu selon l'agence par la transparence : les déclarations d'intérêts doivent être transmises par les experts et sont publiées chaque année³. C'est ce document que nous avons décidé d'analyser plus précisément pour l'année 2007.

³ Les déclarations d'intérêts des membres des conseils, commissions et groupes de travail

Figure 2 : les liens d'intérêts des experts de l'Afssaps avec l'industrie pharmaceutique en 2007



Source : UFC-Que Choisir d'après Afssaps

Le document de 2007 dresse la liste des déclarations d'intérêts pour 1564 membres des conseils, commissions et groupes de travail. Premier enseignement, seule une moitié des experts et professionnels de l'agence⁴ ont daigné informer l'agence sur leurs liens d'intérêts.

Sur les membres ayant communiqué leurs liens d'intérêts, **seuls 454 n'ont déclaré aucun lien d'intérêts (soit 29% !)**. Les autres ont déclaré des liens avec un ou plusieurs laboratoires. Parmi les noms les plus cités reviennent par ordre décroissant : Sanofi-Aventis avec 351 citations puis Roche avec 306 citations (soit pour chacun au moins une citation pour 5 experts de l'agence). Viennent ensuite et dans l'ordre GSK, Pfizer et Novartis avec entre 200 et 250 citations. Puis Astra Zeneca, Pierre Fabre, Servier, Bayer et Abbott avec au moins une centaine de citations.

Si l'on s'intéresse à la nature des liens d'intérêts, on observe que ces derniers sont liés d'abord à la participation à des essais cliniques pour les laboratoires. On trouve 1 144 mentions de ce type de liens dans le rapport de l'Afssaps **dont 498 en temps qu'investigateur principal**.

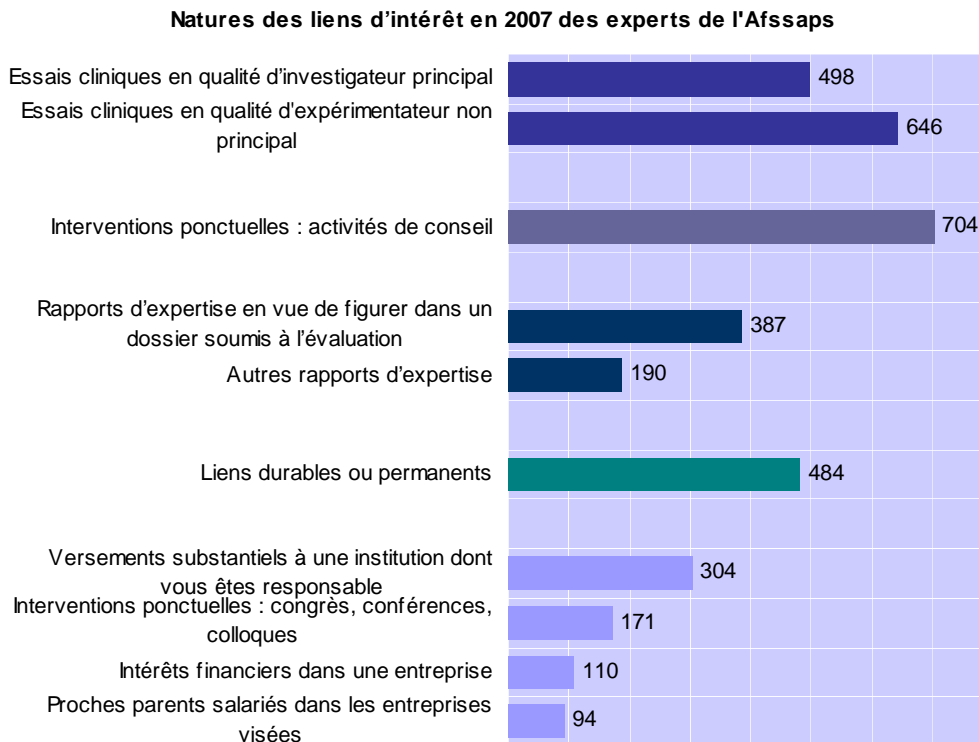
Les missions de conseil constituent le second type de liens d'intérêts qui unissent les experts de l'Afssaps à l'industrie pharmaceutique. On retrouve 704 citations de missions de conseil dans le rapport de 2007.

Vient ensuite la participation à des rapports d'expertise, le plus souvent en vue d'une évaluation future par l'agence. 577 liens de ce type ont été déclarés en 2007.

484 liens sont classés comme durables et permanents. Il s'agit par exemple de liens en tant que propriétaire, dirigeant, employé ou de la participation à un organe décisionnel d'une entreprise.

⁴ Sur son site internet, l'Afssaps explique être composée d'« une équipe de près de 1 000 professionnels » mais collaborer régulièrement ou occasionnellement avec « plus de 2000 experts rapportant des dossiers ou participant à des commissions et groupes de travail »

Tableau 3 : la nature des liens d'intérêts des membres et experts de l'Afssaps



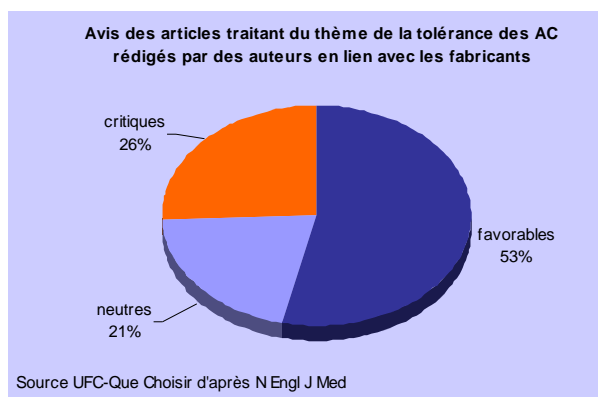
Source : UFC-Que Choisir d'après Afssaps

La problématique des liens d'intérêts n'est pas exclusivement nationale. En 2006, le laboratoire Roche demande à l'EMA une extension d'indication pour le cancer du pancréas pour le Tarceva®. Le laboratoire se heurte à un refus dans un premier temps en raison des effets indésirables et d'une faible efficacité. Puis, après consultation d'un groupe de 4 spécialistes, l'agence européenne modifie son avis. Or, les déclarations d'intérêts des 4 spécialistes consultés permettent de constater que 3 d'entre eux ont collaboré avec le laboratoire Roche.

Un exemple de l'impact des liens d'intérêts sur les jugements

Une étude canadienne a apporté la preuve de l'incidence des liens d'intérêts sur les jugements et opinions des experts. Ainsi, il y a quelques années, la communauté médicale nord-américaine s'est divisée sur la question de la tolérance aux antagonistes calciques (AC). Une étude de contrôle lance le débat en suggérant un lien entre usage d'AC et hausse de la mortalité des patients traités. En quelques mois, 70 articles sont publiés sur ce thème.

Les opinions sont très partagées puisqu'un tiers des auteurs reste favorable aux AC quand 43% des articles critiquent le traitement pour sa dangerosité. Le journal New England s'intéresse alors aux liens qui unissent les auteurs des articles aux fabricants d'AC. Les résultats sont édifiants. Les auteurs ayant des liens avec un des fabricants d'AC restent majoritairement favorables aux produits. Leurs avis sont en complet décalage avec ceux des experts indépendants qui aux trois quarts ont rédigé des articles défavorables aux AC.



Autre enseignement de l'étude, les auteurs avec des liens avec les fabricants ont été les plus prompts à réagir car ils ont produit 62% de la totalité des articles publiés sur ce thème quand seuls 38% émanaient d'experts indépendants.

► Des prescripteurs sous influence...

Les pratiques de prescription de médicaments en France sont l'objet de nombreux études et rapports officiels qui soulignent une consommation particulièrement élevée au regard des autres pays tant en volume (doses journalières) qu'en valeur relative.

Ainsi, le chiffre d'affaires du médicament est en France supérieur de 40% à celui de l'Espagne, de l'Italie et du Royaume-Uni. Une étude de la DREES⁵ de 2006 a démontré que les pratiques de prescriptions sont à l'origine de cet état de fait. La France en effet se caractérise par une consommation en volume (nombre d'unités standards) plus de 40% supérieure à celle de nos voisins. Les études démontrent en outre que les visites chez le médecin se terminent quasi-systématiquement par une ordonnance (à 90%) ce qui n'est pas le cas chez nos voisins (43% aux Pays-Bas). Un rapport de l'IGAS de 2008 conclut ainsi : « *Ce sont les comportements de prescriptions qui expliquent les écarts de dépenses constatés entre les pays* ».

En conséquence, la France se caractérise par des dépenses de médicaments particulièrement lourdes pour l'assurance-maladie et des dépenses de santé ramenées au PIB supérieures à tous les pays occidentaux à l'exception des Etats-Unis.

⁵ Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques



Les mesures de déremboursement qui s'accumulent depuis plusieurs années n'ont pas permis d'endiguer l'inflation des dépenses de médicaments puisque les prescriptions se sont déplacées vers les médicaments les plus onéreux. Outre l'aspect économique, cette dérive des prescriptions a des conséquences en termes de santé publique.

• Quand la communication des laboratoires parasite celle des agences

Le cas Mediator® illustre la limite des liens entre les prescripteurs et les structures sanitaires et en premier lieu l'Afssaps, notamment dès lors que cette communication est susceptible d'être « parasitée » par la communication des laboratoires qui peuvent directement contacter les médecins.

Ainsi, la commission d'AMM du 5 avril 2005 émettra le souhait d'une communication auprès des professionnels de santé pour leur rappeler le bon usage du Benfluorex dans le cadre de l'AMM. Mais en 2009, la commission d'AMM signale : « le Benfluorex est essentiellement prescrit par des médecins généralistes (88%), bien souvent hors AMM, chez des patients obèses non-diabétiques mais également chez des patients présentant une dyslipidémie. ». **On constate ainsi que toutes les dispositions des commissions sont restées vaines pour enrayer les prescriptions hors indications thérapeutiques.**

Cette influence est d'autant plus dommageable qu'elle interfère sur la capacité de communication, déjà réduite, des agences. **Le 03 décembre dernier, Servier a communiqué à certains médecins un courrier sur le dossier Mediator® qui contient des informations très éloignées des avis de l'agence. Dans le courrier, Servier avance 3 études qui auraient démontré l'efficacité du Mediator® alors que la Commission d'AMM du 23 octobre 2009 après examen de ces 3 mêmes études a conclu à l'absence d'efficacité du Mediator®.**

Les montants consacrés à l'information médicale par l'industrie pharmaceutique étaient estimés par le LEEM à 2,41 milliards d'euros en 2004 dont 2 milliards d'euros au titre des seules visites médicales. En 2009, l'industrie pharmaceutique emploie environ 19.000 visiteurs médicaux en France (soit 20% de l'emploi des entreprises du médicament) qui peuvent visiter un médecin entre 7 et 77 fois par an pour le même médicament... Pour contrebalancer cette information partielle, des éléments d'information objectifs existent, mais en nombre bien trop réduit.

L'exemple du Fonds de Promotion de l'Information Médicale et médico-économique (FOPIM) est à ce titre particulièrement significatif. L'objectif premier de ce fonds, créé en 2001, était précisément de mettre gratuitement à la disposition de l'ensemble des médecins, une base de données informatique présentant tous les médicaments disponibles sur le marché. Le FOPIM a disparu en 2004, sans avoir pu mener à bien sa mission !

Dans le cadre de la réforme de l'assurance maladie de 2004 (20) et afin d'en garantir l'application par les professionnels de santé, les délégués de l'assurance maladie, ou DAM, ont été créés. Mais leur nombre est drastiquement insuffisant : le nombre de délégués employés par l'assurance maladie pour mener à bien ces missions est de moins de 1000, dont un tiers seulement est spécialisé sur le médicament, et leur mission essentielle est économique.

De même, La HAS et l'Afssaps publient des recommandations de bon usage des médicaments. Or, il est fort regrettable que si toute nouvelle commercialisation de médicament implique nécessairement une autorisation de mise sur le marché, la diffusion de ces recommandations ne soit pas systématique. Cela est d'autant plus regrettable que ces 2 institutions sont les seules à avoir accès aux données des industriels.

Enfin, l'élaboration de logiciels d'aide à la prescription (LAP) n'aurait modifié que marginalement le comportement des médecins, ce qui est compréhensible dans la mesure où ces logiciels ne mettent nullement en avant des informations aussi essentielles que le SMR ou l'ASMR, et ne permettent pas de réaliser des recherches par Dénomination Commune Internationale (voir encadré ci-dessous). Comment, dans ces conditions, promouvoir une prescription indépendante de toute pression commerciale ?



En 2007, l'UFC-Que Choisir avait retracé l'évolution des dépenses de médicaments par classe thérapeutique entre 2002 et 2006. Les résultats montraient l'existence d'un immense gâchis qui résulte de prescriptions médicales manifestement irrationnelles.

- Dans la classe des "IPP" (problèmes gastro-césophagiens), dès 2001, les laboratoires ont contourné l'arrivée des génériques en 2002 en incitant les médecins de ville à prescrire un nouveau médicament (l'Inexium®) dont les ventes se sont fortement accélérées. Or, ce médicament non génériquable, non innovant et pas plus efficace, est en revanche plus coûteux pour la collectivité. Gâchis : 303 millions d'euros entre 2002 et 2006.
- Dans la classe des "AINS" (problèmes d'arthrose), les médecins ont préféré prescrire en masse l'ART50® alors même que son efficacité est jugée inférieure à d'autres médicaments pourtant plus efficaces et moins coûteux pour la collectivité. Gâchis : 222 millions d'euros entre 2002 et 2006.
- Dans les classes « Sartans » et « IEC » (problèmes d'hypertension), la prescription est doublement irrationnelle : les dépenses progressent de 54 % entre 2002 et 2006 alors que rien n'indique une augmentation de la population cible, ou une meilleure prise en charge des malades. Enfin, les médecins ont préféré prescrire les « Sartans » au détriment des « IEC » alors même qu'ils sont, selon deux études de référence, moins efficaces et plus coûteux pour la collectivité. Gâchis : 125 millions d'euros entre 2002 et 2006.

Entre 2002 et 2006, sur seulement trois classes thérapeutiques, soit 14 % des prescriptions annuelles, ce gâchis aura coûté au minimum 650 millions d'euros à la Sécurité Sociale !

L'étude se concluait ainsi : « *l'emprise quasi exclusive des laboratoires pharmaceutiques sur les médecins de ville est un secret de polichinelle. Les médecins ont perdu le contrôle de la prescription. Cette démission est aujourd'hui payée cash par tous les usagers du système de santé. L'information produite par les autorités de santé en direction des médecins ne leur parvient pas. Logiquement, les laboratoires pharmaceutiques ont, notamment par leurs visiteurs médicaux, façonné l'information des médecins. Cet état de fait doit être corrigé.* »

Le cas Mediator® nous renseigne sur le fait que les corrections se font toujours attendre...

► **L'impact des laboratoires sur la pharmacovigilance**

Les modalités de financement de l'Afssaps, à savoir une dépendance vis-à-vis des laboratoires, expliquent que l'activité de pharmacovigilance ne puisse être assurée dans des conditions optimum. En effet, le principe d'un financement de l'Afssaps essentiellement assuré par l'industrie pharmaceutique ne garantit pas l'indépendance de l'agence notamment pour l'activité de PHV. En effet, le mode de financement comme la pression de l'industrie du médicament incite l'agence à privilégier son activité d'octroi d'AMM au détriment de celle de PHV. Loin d'être limité à nos deux associations, ce constat a également été formulé dans le cadre d'un rapport sénatorial sur le médicament de 2008.

Au niveau européen, pour pallier ce problème il a été décidé que l'agence européenne du médicament devait bénéficier d'un financement 100% public pour son activité de pharmacovigilance.

Au-delà du financement, on peut à nouveau relever les liens d'intérêts au sein de la pharmacovigilance. En 2007, la commission nationale de pharmacovigilance comptait 116 membres et experts (identifiés dans le document de l'Afssaps sous l'abréviation VIG et ExpVIG). Sur ces membres, 80 ont déclaré des liens d'intérêts.



On constate des liens d'intérêts plus fréquents parmi les membres et experts de la commission nationale de PHV que parmi l'ensemble des experts de l'Afssaps. Sont notamment surreprésentés les liens d'intérêts dans le cadre d'activité d'essais cliniques notamment en qualité d'investigateur principal (proportion supérieure de +50%), de liens durables ou permanents proportionnellement plus nombreux (+36%) et d'un nombre supérieur de versements substantiels à des associations dirigées par des membres et experts de la commission (+60% indépendamment du nombre d'experts).

S'agissant des liens avec le laboratoire Servier, on note de nombreux liens d'intérêts au sein de la commission nationale de pharmacovigilance de l'Afssaps. Ainsi, le nom du laboratoire Servier apparaît 17 fois dans les liens déclarés des membres et experts de la commission, soit plus d'une citation pour 7 membres et experts. Plus troublant encore, le laboratoire apparaît dans les liens d'intérêts déclarés de l'un des deux vice-présidents de la commission qui a été le coordonnateur pendant 5 ans, jusqu'à 2003, chez Servier des essais cliniques sur le Preterax® (prescrit contre l'**hypertension artérielle** essentielle). Dans les comptes rendus des séances, on ne trouve jamais mention d'aucun de ces liens d'intérêts d'experts avec Servier.

Suite à la séance du 29 novembre 2005 de la commission de pharmacovigilance, la revue 'Prescrire' dénonce un conflit d'intérêts majeur lors de cette commission. En 2006, la CNPH niera la présence de lien d'intérêts, le seul cas ayant été identifié et le membre concerné ayant quitté la séance lors de l'examen du dossier. Ce dernier épisode n'est toutefois pas mentionné dans le compte rendu de la séance.

Il faut enfin relever le rôle ambigu de certaines associations visant à promouvoir la PHV. Comme pour les experts, certains membres d'associations visant à promouvoir la pharmacovigilance ne sont pas sans lien avec les laboratoires éditant les médicaments qu'ils sont censés surveiller. Le 7 avril 2008, monsieur Pierre Schiavi, directeur scientifique de Servier, affirmait que "le Médiator se distinguait radicalement des fenfluramines tant en termes de structure chimique et de voies métaboliques que de profil d'efficacité et de tolérance ». Ceci est en contradiction avec l'avis de l'Afssaps qui décide la mise en place d'un suivi de PHV spécifique en 1998 et notait que « Le Benfluorex a une structure chimique apparentée à celle des dérivés fenfluraminiques anorexigènes de type Isoméride ».

Mais Pierre Schiavi est par ailleurs le trésorier (l'argentier) d'une association qui vise à promouvoir la PHV : la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique.

2. Un système d'évaluation des médicaments obsolète

L'affaire souligne également l'obsolescence du système français d'évaluation de l'efficacité et de la toxicité des médicaments.

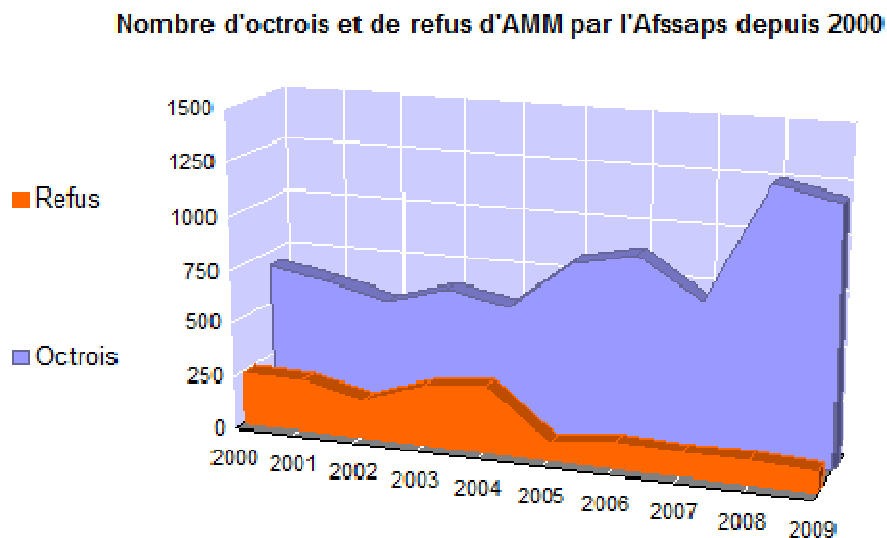
Les différentes commissions de l'Afssaps se sont ainsi prononcées sur le dossier sur la base d'études comme l'étude Del Prato de 1997 ou l'étude Moulin de 2006 pour lesquelles sont pourtant émises des réserves méthodologiques de nature à interdire toute conclusion définitive.

En outre, malgré une surveillance particulière, le dispositif français de pharmacovigilance n'a pas été en mesure d'établir le lien entre Benfluorex et valvulopathie avant 2009 alors que le nombre de cas s'avère au final extrêmement important. Les moyens affectés à la pharmacovigilance et le système de remontée des effets indésirables à partir des notifications spontanées ont encore démontré leurs limites, limites que les experts ont pu souligner à plusieurs reprises en séance.

► **Une agence qui croule sous les demandes d'autorisation de mise sur le marché**

Force est de constater une explosion des AMM puisque plus de 1200 ont été prononcées en 2008 et 2009, un chiffre en progression de +70% par rapport à la période 2000-2004. Dans le même temps, les critères semblent s'être faits moins contraignants puisque seuls 95 refus ont été prononcés en 2009 contre une moyenne de 244 sur la période 2000-2004.

Tableau 4 : évolution des octrois d'AMM à l'Afssaps



Source : UFC-Que Choisir d'après Afssaps

► **Un problème de moyens pour l'activité de pharmacovigilance**

Le scandale Mediator® souligne également les carences du système de pharmacovigilance et vient démontrer une nouvelle fois la nécessité pour la France mais aussi pour l'Europe de se doter d'un dispositif de PHV renforcé.

● **Insuffisance de moyens, manque de volonté**

Premier constat, le financement de l'activité de pharmacovigilance (PHV) à l'Afssaps est aujourd'hui largement insuffisant au regard des besoins. L'explication est simple, comme nous l'avons dit, le financement de l'agence repose à 80% sur les redevances et taxes versées par les laboratoires notamment en fonction de son activité d'AMM. Et c'est cet état de fait qui explique la stratégie de l'agence.



L'activité de pharmacovigilance de l'Afssaps n'étant pas au cœur des préoccupations de l'industrie pharmaceutique, elle souffre d'un budget très réduit. Ainsi, les centres régionaux de pharmacovigilance de l'Afssaps bénéficient de 3,8 millions de crédits pour 2010 soit 3% du budget de l'agence pour la surveillance d'un marché du médicament de 35 milliards d'euros en 2009⁶.

Les moyens de chacun de ces centres régionaux, chargés de collecter les notifications spontanées des effets indésirables, s'élèvent à 2,5 équivalents temps plein en moyenne pour assurer le suivi et la surveillance de l'ensemble du marché du médicament qui chaque année enregistre l'arrivée de plus d'un millier de nouvelles références.

• Des outils d'aides à la décision trop limités

Devant le faible nombre d'interlocuteurs dans les centres régionaux de pharmacovigilance et faute d'habitude, les médecins ont rarement le souci d'informer directement l'Afssaps sur les possibles effets secondaires des traitements qu'ils prescrivent. Ces déclarations spontanées d'effets graves constituent pourtant le dispositif de base du système de pharmacovigilance. Les médecins expliquent également qu'il est parfois malaisé d'identifier le lien entre effets négatifs et traitement quand les patients souffrent de pathologies complexes requérant des traitements multiples. En outre, quand ils font une déclaration spontanée, ils ne reçoivent aucune information en retour de la part des CRPV. Ils ignorent par conséquent s'il s'agit d'un cas isolé ou si les notifications correspondantes sont nombreuses et requièrent une attention particulière de leur part. Les médecins se tournent de préférence vers les visiteurs médicaux des laboratoires. L'industriel a ensuite 15 jours pour faire remonter l'information aux autorités. Selon le rapport du Sénat sur le médicament de 2008, ce système permet de faire remonter la moitié des effets secondaires indésirables recensés chaque année.

Une conclusion de la séance du 29 novembre 2005 de la commission de pharmacovigilance doit, à ce titre, retenir toute notre attention. Faisant le constat d'un nombre réduit d'HTAP, **la CNPH note que ceci doit être interprété par rapport à la sous-notification habituelle en pharmacovigilance. Pourtant, en 2007, la même commission conclura que le nombre de cas d'HTAP d'allure idiopathique retrouvés dans l'enquête [du CRPV de Besançon] ne constitue pas un signal significatif de toxicité du MEDIATOR® dans la classe organe cardiovasculaire.**

• Des outils insuffisamment exploités

Dans le cas de pathologies complexes ou et de traitements multiples, il est indispensable que le dispositif de pharmacovigilance comprenne des outils complémentaires aux seules notifications spontanées : en observant les possibles effets indésirables (hospitalisation, handicap, décès) sur une population traitée de taille importante (via les données de prescription disponibles auprès de l'assurance-maladie).

Ainsi en 2010, la commission nationale de pharmacovigilance examine des études menées non pas sur la base des remontées de notifications spontanées des CRPV mais sur des données issues des données de l'assurance-maladie (données SNIIRAM). Sur la base de cette étude, non-seulement le lien entre Mediator® et valvulopathie est établi, mais l'ampleur de la catastrophe est avérée. **On ne peut que déplorer que ce type d'investigation n'ait pas été mené plus tôt car elle aurait sans contestation possible établi le lien entre valvulopathie et Benfluorex. Rappelons à ce propos qu'en 2005 la CNPH commanditait des études complémentaires en vue d'évaluer la toxicité du Mediator® dont une (l'étude expérimentale sur un modèle animal) s'est avérée irréalisable !** La commission note ainsi : « Après analyse de ce projet d'étude, les conclusions rendues par le groupe de travail préclinique de la Commission d'AMM ont été qu'il n'existe pas de modèle expérimental animal adapté à la question posée ».

⁶ Auxquels s'ajoutent 7 milliards d'euros de recherche pharmaceutique publique et privée



3. Des systèmes cloisonnés au plan national et international

Le système français de pharmacovigilance dans le cas du Mediator® a fait preuve d'incurie. Les signaux d'alerte à l'étranger ont été ignorés illustrant le cloisonnement international de la commission nationale de pharmacovigilance (CNPV). L'isolement de la commission de PHV existe également au plan national puisque si la HAS a appris que le Mediator® a été retiré du marché pour sa cardiotoxicité, la CNPV semble l'ignorer.

► Des commissions qui fuient leurs responsabilités

Cette affaire illustre les défaillances de la chaîne de décision où aucune structure sanitaire, ne parvient à, ou ne veut, stopper la commercialisation de produits de santé à la fois inefficaces, dangereux et souvent prescrits sans respect des indications thérapeutiques. Ainsi, l'avis de la commission de la transparence de 1999 qui aurait dû conduire au déremboursement du médicament ne sera pas suivi d'effet. Aucune structure ne sera en mesure de stopper la dérive des prescriptions hors AMM dont chacune est pourtant informée, et ce, dès 1995.

Enfin, les commissions ont bien souvent fui leurs responsabilités en laissant à une autre instance le soin de sanctionner le traitement. Ainsi, quand en 2006, la Commission de la transparence maintient l'AMM pour diabète malgré l'absence de données d'efficacité préférant laisser à la commission d'AMM le soin de trancher.

Le 10 mai 2006, la Commission de la Transparence réexamine le dossier Mediator® sur ses deux indications : adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies et adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale. Sur la seconde indication, la commission décide... de ne rien décider : « *la Commission de la transparence ne réévaluera le service médical rendu de MEDIATOR® dans l'indication diabète qu'après avis de la Commission d'AMM et prise en compte de la réévaluation du rapport bénéfice / risque de ce produit par l'Afssaps* ».

Dans cet exemple frappant, la commission de la transparence s'est soustraite à ces obligations en décidant d'attendre l'avis de la commission d'AMM qui ne viendra qu'un an plus tard. De plus, comme nous l'avons indiqué, malgré l'absence de résultats probants sur l'efficacité du Mediator®, l'Afssaps maintiendra en 2007 l'AMM dans l'attente de nouvelles données qui finalement n'apporteront jamais la preuve de l'efficacité du traitement.

Plus grave encore, connaissant les dérives des prescriptions hors AMM, la Commission de la transparence aurait dû anticiper que se prononcer pour un SMR insuffisant sur une seule des indications sans réévaluer le SMR sur l'autre indication serait sans conséquences majeures dans les prescriptions de Mediator® aux usagers.

► Un processus de pharmacovigilance européen inexistant

Les agences européennes ont su développer des synergies pour leur activité d'octroi d'AMM où les procédures européennes centralisées, de reconnaissance mutuelle ou décentralisées ont pris une importance croissante.

S'agissant de l'activité de pharmacovigilance, les synergies sont faibles. La pharmacovigilance s'effectue principalement au niveau des différents Etats membres, l'Agence européenne du médicament se concentrant sur un rôle de coordination et de circulation de l'information.

Les retraits d'AMM sont décidés à l'échelle nationale. Quand un médicament est retiré par un Etat membre parce qu'il constitue un danger pour la santé publique, l'agence européenne doit en être immédiatement informée. Toutefois, si le retrait est demandé par l'industriel, aucune procédure d'information n'est prévue. Or, quand le laboratoire Servier a demandé le retrait du Médiator® du marché espagnol, les autres Etats membres semblent ne pas en avoir été informés.

Il est pour le moins étonnant que les règles applicables permettent aux industriels d'avoir la maîtrise de l'information.



Les demandes de l'UFC-Que Choisir et de l'AFD

Afin d'éviter tout nouveau drame sanitaire, l'Association Française des Diabétiques et l'UFC-Que Choisir exigent des mesures concrètes pour une réforme du processus de mise sur le marché et de suivi des médicaments autour de quatre idées forces :

Limitier le pouvoir de l'industrie pharmaceutique dans la chaîne de décision

- **En réformant le système européen d'autorisation de mise sur le marché** des produits de santé pour que le financement des agences ne dépende plus des demandes d'AMM, donc des laboratoires, **en gérant de manière plus efficace les conflits d'intérêts** et **en contrôlant les communications des laboratoires** adressées aux médecins.

Contrôler et encadrer plus efficacement les pratiques de prescriptions médicamenteuses

- En renforçant les liens entre l'Afssaps et les médecins et en créant un corps de visiteurs médicaux indépendants sous l'égide de la Haute Autorité de Santé.

Clarifier les prérogatives des structures sanitaires et leur coordination afin que les responsabilités ne soient plus diluées. Et améliorer la **transparence dans les règles de prises de décision** en donnant accès aux études analysées par les commissions en publiant les positions minoritaires et en imposant aux directions administratives de motiver leurs décisions quand elles ne suivent pas les recommandations des experts.

Renforcer et valoriser la pharmacovigilance

- En renforçant **les moyens financiers affectés à la pharmacovigilance**, en **réformant le dispositif** de remontée des effets indésirables, en **internationalisant les processus d'alerte**.
- En donnant aux associations de représentants des usagers de la santé un droit d'alerte et d'interpellation en cas de repérage de signaux problématiques sur un médicament, dans ce domaine également la démocratie sanitaire doit s'exercer.

Annexes

► Annexe 1 : Le processus de mise sur le marché

● L'Autorisation de mise sur le marché

Avant qu'un médicament ne puisse être commercialisé, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit être obtenue par le laboratoire auprès de la commission éponyme de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps).

L'AMM obtenue, le laboratoire peut demander son inscription sur la liste des produits remboursés par la sécurité sociale auprès de la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS). Cette commission décide d'inscrire ou non le médicament après évaluation du Service Médical Rendu (SMR) et de l'Amélioration du SMR (ASMR).

● Le service médical rendu, une mesure de l'efficacité

Le SMR estime la gravité de la pathologie traitée et l'efficacité du médicament à traiter les patients concernés par cette pathologie. Il peut être considéré comme majeur ou important (SMR de niveau I). Dans ce cas, le médicament concerné est efficace dans le traitement de la pathologie pour laquelle il a été conçu. Il est alors pris en charge par la sécurité sociale à un taux maximum de 65 % (100 % pour les patients souffrant d'une affection de longue durée), garantissant par là même une part de marché conséquente. A contrario, un SMR insuffisant (SMR de niveau V) accordé à un médicament ne permet pas à ce médicament une inscription sur la liste de la sécurité sociale et donc sa prise en charge par la collectivité.

C'est en effet sur la base du niveau du SMR accordé qu'est déterminé si un médicament est remboursé et dans ce cas le taux de remboursement appliqué.

Tableau 5 : prise en charge des médicaments par la sécurité sociale en fonction du Service Médical Rendu

médicaments irremplaçables et particulièrement coûteux	remboursement à 100 % (vignette blanche barrée)
SMR majeur ou important	remboursement à 65 % (vignette blanche)
SMR modéré	remboursement à 35 % (vignette bleue)
SMR faible (depuis avril 2010)	remboursement à 15 % (vignette orange)

Le SMR est déterminé par la Commission de la Transparence sur la base d'études cliniques fournies par le laboratoire qui fait la demande d'inscription de son médicament sur la liste de la sécurité sociale. La décision de cette commission, rattachée à la Haute Autorité de Santé, est cruciale pour le laboratoire dans la mesure où il conditionne le succès commercial du médicament.

Tableau 6 : répartition du marché des médicaments selon le taux de remboursement

CA.PFHT	1997	2007
Non remboursés	11,6%	7,9%
15%	3,5%	1,2%
35%	22,2%	11,9%
65%	60,9%	70,0%
100%	1,8%	9,1%
TOTAL	100,0%	100,0%

Source : GERS ; 2008



Ainsi depuis une dizaine d'années, on observe une augmentation, en valeur (tableau 3) et en volume, des médicaments dont les taux de prise en charge sont les plus élevés (65 % et 100 % dans le cas d'Affections de Longue Durée ou ALD) alors que les médicaments à faible taux de prise en charge (15 % et 35 %) enregistrent une baisse de leur part de marché.

Une fois la décision prise, celle-ci est communiquée à l'UNCAM qui officialise ce taux. Le Ministre de la Santé a le pouvoir discrétionnaire de modifier les décisions arrêtées par l'UNCAM sur la base des travaux de la Commission de la Transparence.

Par ailleurs entre avril 1999 et juin 2001, la commission de la transparence a procédé à la réévaluation de l'ensemble des médicaments remboursables dispensés en ville. D'autres réévaluations, concernant un nombre restreint de médicaments, ont suivi. Ces différentes vagues de réévaluations ont conduit à baisser le taux de remboursement de certains médicaments de 65 % à 35 % et à ne plus rembourser des médicaments à SMR insuffisant.

• L'Amélioration du Service Médical Rendu, une mesure de l'innovation

A la différence du niveau de SMR affecté à un médicament, le niveau d'ASMR tient compte des thérapies concurrentes, déjà commercialisées. L'attribution par la commission de la transparence d'un niveau d'ASMR est donc fonction non plus de l'efficacité absolue du médicament, comme c'est le cas pour le SMR, mais de son efficacité relative. En d'autres termes, l'ASMR est une estimation du caractère innovant ou non du médicament par rapport à l'existant.

Et c'est sur la base du niveau d'ASMR, également défini par la Commission de la Transparence, que sont déterminés le prix du médicament et les volumes consommés. Ces éléments sont fixés précisément dans le cadre de négociations entre l'assurance maladie et l'industrie pharmaceutique au sein du Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). Le Ministre de la Santé peut aussi intervenir dans le cadre de ces négociations pour fixer, toujours de façon discrétionnaire, le prix et les volumes qui pourront effectivement être pratiqués par tel ou tel industriel.

Il convient de distinguer alors deux cas de figure : soit le médicament n'apporte aucune amélioration du service médical rendu, soit il apporte une amélioration, aussi faible soit elle.

• Médicaments sans ASMR, une obligation réglementaire d'économie

Dans ce cas, pour que le médicament soit inscrit sur la liste de la sécurité sociale, le laboratoire doit prouver qu'il permettra de réaliser des économies dans le traitement de la pathologie concernée :

« Ne peuvent être inscrits sur la liste [des spécialités remboursables] prévue à l'art. L. 162-17 : (...)

3° Les médicaments susceptibles d'entraîner des hausses de consommation ou des dépenses injustifiées (...) ». Extrait de l'article R.163-5 du code de la santé publique.

Sur la période 2000-2005 cette catégorie de médicament n'apportant aucune amélioration par rapport à l'existant représentait, en volume, près de 70 % du marché. Il s'agit principalement de médicaments génériques.

• Médicaments avec ASMR, des prix conformes à la moyenne européenne

Il n'existe pas de règle formelle de fixation des prix des médicaments présentant une amélioration du service médical rendu. Cependant, le Haut Comité pour l'Avenir de l'Assurance Maladie note que les études réalisées sur le sujet tendent à montrer que les prix français sont conformes à la moyenne européenne.



► Annexe 2 : L'Afssaps

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est un établissement public d'Etat créé en 1999 et disposant d'un budget de 111 M€ (2010).

Financement : Taxes et redevances versées par l'industrie pharmaceutique (88 M€ soit 78%), vente de produits & prestations (11), subventions (9), etc.

Missions : évaluer les bénéfices et les risques des produits de santé et contribuer à ce que les risques inhérents à chaque produit puissent être identifiés, analysés et maîtrisés en prenant en compte les besoins thérapeutiques et les impératifs de continuité des soins.

● **Evaluation des produits de santé**

- Médicaments

Autorisation de mise sur le marché, AMM : 1 855 demandes en 2009 (+38% /2007). 2 048 décisions rendues pour 58% d'octrois.

Pharmacovigilance (PHV) : Notamment sur la base de notifications recueillies par les CRPV (centres régionaux de pharmacovigilance). 26 500 observations en 2009 (+27% en 2 ans) dont 14 000 effets graves (+32% en 2 ans). Des observations qui donnent suite à des demandes de modification de la DMI mais rarement au retrait des produits de santé incriminés (3 retraits en 2008).

Un budget de 3,8 M€ pour les CRPV en 2010, soit 3% du budget total de l'agence.

Autres missions Médicaments : Plan de gestion des risques, commerce de médicaments, stupéfiants, produits biologiques, contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale (CNQ), produits cosmétiques, biocides.

- Autres missions

Contrôles en laboratoire, inspection sur le terrain

Soutien à l'innovation, promotion de l'accès aux soins, participation à l'élaboration de la réglementation, promotion de l'information.