

POLITIQUE DU MÉDICAMENT Une loi de “sécurité du médicament” trop faible

- La révélation du désastre Mediator^o a suscité un vaste débat en France en 2011 sur le médicament : mise en œuvre de missions et d'enquêtes officielles, tenue des Assises du médicament, changements dans l'encadrement et les pratiques de l'Agence française du médicament, et enfin vote d'une loi "relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé".
- Le présent texte analyse les principaux articles de cette loi.
- Les membres (en dehors des experts) des différentes commissions, groupes de travail, etc. des organismes sanitaires ne pourront plus participer à aucune réunion concernant les firmes avec lesquelles ils ont déclaré avoir eu des liens d'intérêt au cours des 5 dernières années.
- Les mesures de transparence des réunions prévues par la nouvelle loi étaient déjà obligatoires pour ce qui concerne l'Agence française du médicament. Elles le deviennent pour les autres autorités sanitaires. La diffusion des enregistrements vidéo et d'un compte rendu intégral des réunions n'est toujours pas garantie par la loi. Les pratiques de l'Agence française du médicament ont cependant évolué dans le bon sens au cours de 2011.
- Autre lacune importante de la loi, la question-clé de la gestion des experts et de leurs conflits d'intérêts reste non résolue et dans l'attente de décrets d'application. Rien ne garantit que la situation future sera différente de la précédente.
- La publication de l'existence des conventions et avantages liant les firmes à de nombreux acteurs va dans le bon sens. Mais son intérêt pratique est limité par l'absence de centralisation des données, bénéficiaire par bénéficiaire, et par l'existence d'un seuil minimal des avantages à déclarer, fixé par décret.
- Les professionnels de santé en formation à l'hôpital ne sont pas encore préservés de tout lien d'intérêt avec les firmes.
- L'Agence française du médicament aura la possibilité de demander mais non imposer des essais comparatifs avant les autorisations de mise sur le marché (AMM) qu'elle délivre. L'Agence pourra demander des essais comparatifs après AMM française, plus facilement que ne le prévoit la législation européenne. Elle aura aussi plus facilement le droit de réclamer un second réexamen quinquennal de l'AMM.
- L'absence d'obligation d'une comparaison des nouveaux médicaments aux traitements de référence avant AMM est une des grandes lacunes de la loi.
- L'Agence française du médicament est dotée d'un pouvoir de sanction financière contre les firmes en cas de divers manquements.
- L'Agence française du médicament pourra retirer des AMM qu'elle a délivrées, pour divers motifs, en application d'une directive européenne de 2010.
- Le caractère remboursable des médicaments est lié à l'existence d'études comparatives, mais selon une formulation floue qui n'en garantit pas la pertinence.
- Il est mis en place une incitation à limiter la prescription hors AMM aux cas où il existe des recommandations temporaires d'utilisation. Les firmes pourront être mieux contrôlées sur d'éventuelles incitations à utiliser leurs médicaments hors AMM.
- La prescription en dénomination commune internationale (DCI) sera obligatoire, mais seulement quand les logiciels de prescription permettront de le faire.
- Le contrôle des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) comporte trop de dérogations.
- Le contrôle des publicités pharmaceutiques destinées aux professionnels de santé, jusqu'alors a posteriori, redevient un contrôle a priori.
- Le contrôle de la visite médicale à l'hôpital a été vidé de sa substance par les députés : l'expérimentation d'une visite médicale collective ne concernera pas de nombreux médicaments, notamment réservés aux hôpitaux, et pas les dispositifs médicaux.
- Des études en santé publique sont prévues à partir des données de l'Assurance maladie, mais les conditions de leur mise en place risquent d'en limiter la diversité.
- Les dispositifs médicaux seront mieux encadrés, notamment dans les établissements de santé, mais on est encore loin d'une évaluation clinique et d'une autorisation de mise sur le marché.
- Malgré quelques avancées, la loi est très en retrait par rapport aux recommandations des différentes missions officielles et des Assises du médicament.
- En pratique, beaucoup dépendra de la détermination de l'encadrement de l'Agence française du médicament, de l'engagement des responsables politiques français à faire progresser la législation européenne, et de l'esprit critique des patients et des soignants face aux experts, aux agences, et aux médicaments.

Rev Prescrire 2012 ; 32 (342) : 292-304.

En France, la révélation du désastre Mediator^o a suscité un vaste débat sur le médicament en 2011. Ce scandale a eu de nombreuses conséquences, et notamment : la mise en œuvre de plusieurs missions et enquêtes (de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS), du Sénat, de l'Assemblée nationale, mission Debré - Even auprès du Président de la République) ; la tenue des Assises du médicament ; des changements dans l'encadrement et les pratiques de l'Agence française du médicament (a) ; le vote d'une loi "relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé" (1à7).

En France, cette loi a été présentée comme opérant une rupture entre



l'avant Mediator° et l'après Mediator°. En pratique, qu'apporte cette loi par rapport au passé ? Quels en sont les principaux points, les avancées, les limites et les lacunes ?

Voici les principaux articles de cette loi, et notre analyse (b).

Transparence

Article 1^{er}

L'article 1^{er} aborde les questions de la transparence des liens d'intérêts et leur gestion, de la transparence des réunions pour l'ensemble des agences sanitaires, et de l'expertise sanitaire.

Transparence des liens d'intérêt autour des autorités et dans les agences. À leur entrée en fonction, les membres des commissions et des conseils siégeant auprès des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale devaient déjà fournir une déclaration de leurs liens d'intérêts éventuels avec des firmes ou autres organismes entrant dans le champ de compétence de l'autorité sanitaire concernée. Cette obligation est étendue aux « membres des cabinets des

ministres ainsi que les dirigeants, personnels de direction et d'encadrement et les membres des instances collégiales, des commissions, des groupes de travail et conseils des autorités et organismes [NDLR : sanitaires] ».

Les autorités et organismes concernés sont : les Comités de protection des personnes (CPP), les Commissions régionales de conciliation et d'indemnisation (CRCI), l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (Oniam), l'Établissement français du sang (EFS), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), l'Institut de veille sanitaire (InVS), l'Institut national du cancer (INCA), l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes), l'Agence de la biomédecine, les Agences régionales de la santé (ARS), l'Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (Eprus), l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN), l'Agence du médicament, la commission de transparence de la Haute autorité de santé (HAS) (7).

Nouveauté, sont à déclarer les « liens d'intérêts de toute nature, directs ou par personne interposée, que le déclarant a, ou qu'il a eus pendant les ►►

a- Dans l'ensemble du texte, pour simplifier, nous utilisons l'expression "Agence française du médicament" pour désigner soit l'actuelle Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) soit la future Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM).

b- Les articles 6, 25, 38, 39 et 40, portant sur des détails, ne sont pas présentés ici.

L'article 3 prévoit que le Gouvernement remette au Parlement un rapport sur le financement des associations de patients, au plus tard le 30 juin 2012.

L'article 10 concerne l'inscription obligatoire dans un registre des essais cliniques préalable à l'AMM française (art. L. 5121-8-2 du CSP).

L'article 13 prévoit l'interdiction d'exportation de médicaments dont l'AMM n'a pas été renouvelée pour des raisons de santé publique (art. L. 5124-11 du CSP).

L'article 15 demande que les commissions de la HAS chargées de définir la liste des médicaments agréés aux collectivités et la liste des produits et prestations pris en charge remettent chaque année au Parlement un rapport : « mentionnant notamment les modalités et principes selon lesquels elles mettent en œuvre les critères d'évaluation des produits de santé en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie » (art. L. 161-37 du CSS).

L'article 16 restreint la possibilité d'effectuer des préparations magistrales et hospitalières aux cas où il n'existe par ailleurs aucune spécialité autorisée (AMM, ATU, importation) (art. L. 5121-1 du CSP).

L'article 17 soumet l'exécution dans les pharmacies d'officine de préparations magistrales « présentant un risque pour la santé » à un contrôle du directeur de l'Agence régionale de santé (art. L. 5125-1-1 et L. 5125-1-1-1 du CSP).

L'article 20 impose au médecin de signaler par une mention manuscrite sur la prescription le fait qu'il s'oppose à une substitution par le pharmacien (art. L. 5125-23 du CSP).

L'article 32 introduit la certification des logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation, prévoyant de manière minimale qu'ils précisent la DCI des médicaments.



► *« cinq années précédant sa prise de fonctions »* (art. L. 1451-1 du Code de la santé publique (CSP)).

Comme avant, la déclaration est rendue publique et mise à jour à l'initiative de la personne concernée.

Pour l'application de ces règles de fonctionnement, « *une commission éthique, mise en place au sein de chaque agence, contrôle la véracité des informations délivrées dans la déclaration d'intérêts* » (art. L. 1451-4 du CSP).

Désormais, les présidents, les directeurs et les directeurs généraux des instances précitées sont auditionnés par le Parlement avant leur nomination (art. L. 1451-1 du CSP).

Gestion des conflits d'intérêts des dirigeants et membres des agences (hors expertise).

Jusqu'alors, les personnes mentionnées ci-dessus ne pouvaient « *prendre part ni aux délibérations ni aux votes de ces instances s'ils ont un intérêt direct ou indirect à l'affaire examinée* » ; désormais, elles ne peuvent pas non plus participer aux travaux de ces instances si elles ont déclaré un lien d'intérêt (art. L. 1451-1 du CSP).

Transparence des réunions.

La publicité des séances des commissions, conseils et instances collégiales d'expertise mentionnés plus haut est assurée par « *l'établissement de procès-verbaux comportant l'ordre du jour, le compte rendu des débats, le détail et les explications des votes, y compris les opinions minoritaires, et la diffusion gratuite en ligne de ces procès-verbaux sur les sites internet du ministère de la santé ou des autorités, établissements ou organismes mentionnés au premier alinéa* », « *sans préjudice, le cas échéant, de la diffusion en ligne de l'enregistrement audiovisuel des débats* » (art. L. 1451-1-1 du CSP).



Compte rendu intégral non garanti.

Mise à part la vidéo, qui reste cependant optionnelle, les autres mesures de transparence des réunions étaient déjà obligatoires pour ce qui concerne l'Agence française du médicament, en application de l'article L. 5311-1 du CSP (suite à la transposition de la Directive 2004/27/CE créant l'article 126 ter de la Directive 2001/83/CE). Ces pratiques de transparence, y compris la vidéo, ont été mises en œuvre ou améliorées en 2011.

Les règles de transparence prévues ici concernent donc surtout les autres agences.

La diffusion d'un compte rendu intégral (verbatim et audio) n'est pas garantie, ce qui est regrettable. Par ailleurs, pour évaluer la qualité des débats, il est nécessaire d'avoir aussi accès aux documents qui ont été présentés lors de la réunion et sur la base desquels les personnes se sont prononcées : mais cet accès n'est pas prévu.

Expertise sanitaire. « *Les modalités de choix des experts, le processus d'expertise et ses rapports avec le pouvoir de décision, la notion de lien d'intérêts, les cas de conflit d'intérêts, les modalités de gestion d'éventuels conflits et les cas exceptionnels dans lesquels il peut être tenu compte des travaux réalisés par des experts présentant un conflit d'intérêts* » sont renvoyés à une "charte de l'expertise sanitaire" qui sera approuvée par décret (art. L. 1452-2 du CSP). Les experts sollicités doivent déclarer leurs liens (art. L. 1452-3 du CSP).



Trop de flou autour de la gestion des conflits d'intérêts des experts.

Lacune importante de la loi, la question-clé de la gestion des conflits d'intérêts des experts avec des firmes reste donc inconnue dans la pratique, en l'attente de décrets d'application. Rien ne dit dans la loi que la situation future sera différente de la précédente.

On attend une loi claire et non une "charte", pour préciser :
– d'une part, le développement d'une expertise interne faisant appel à des professionnels dont le temps consacré exclusivement au service

de l'évaluation soit inclus le cas échéant dans le plan de carrière universitaire, afin de favoriser un recrutement de qualité ;

– et d'autre part le recours à des experts externes pour leur avis, en dehors de toute participation aux débats et encore moins aux décisions.

Par ailleurs, rien n'est dit dans la loi sur l'autorité chargée de faire respecter la future charte.

Enfin, on attend aussi que la France porte avec détermination devant les instances européennes l'objectif d'indépendance pour les experts et le personnel de l'Agence européenne du médicament (EMA), y compris si besoin par le renouvellement de ces personnels.

Transparence des liens d'intérêts et autres avantages

Article 2

Cet article concerne les avantages consentis par les entreprises à toute une série d'acteurs.

Publication de l'existence de conventions.

Les entreprises produisant ou commercialisant des médicaments ou produits de santé, ou assurant des prestations associées à ces produits, sont tenues de rendre publique l'existence des conventions qu'elles concluent avec un certain nombre d'acteurs : les professionnels de santé ; les associations de professionnels de santé ; les étudiants se destinant aux professions de santé et les associations et groupements les représentant ; les associations d'utilisateurs du système de santé ; les établissements de santé ; les fondations, les sociétés savantes et les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans le secteur des médicaments ou produits de santé ; les entreprises éditrices de presse, les éditeurs de services de radio ou de télévision et les éditeurs de services de communication au public en ligne ; les éditeurs de logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation pharmaceutique ; les personnes morales assurant la formation initiale des professionnels de santé ou participant à cette formation (art. L. 1453-1 du CSP).

Publication de l'existence de "cadeaux". « La même obligation [NDLR : de publication par les firmes] s'applique, au-delà d'un seuil fixé par décret, à tous les avantages en nature ou en espèces que les mêmes entreprises procurent, directement ou indirectement, aux personnes, associations, établissements, fondations, sociétés, organismes et organes mentionnés [NDLR : plus haut] » (art. L. 1453-1 du CSP).



Trop de flou autour de l'accès aux déclarations et conventions. Cette transparence sur les avantages est inspirée du système états-unien "Sunshine Act".

Lacune importante de la loi française, des questions-clés restent pendantes : quel seuil pour les avantages, alors qu'il est démontré que même des avantages minimes créent des liens (8) ? Le fichier sera-t-il interrogeable par firme ou par bénéficiaire ? Sera-t-il facile de le croiser avec le fichier des liens d'intérêts précisés plus haut ? Les réponses à ces questions cruciales sont renvoyées à un décret.

En pratique, il sera indispensable d'obtenir un dispositif de publication par bénéficiaire, au premier euro, géré par un organisme centralisé et expérimenté, tel que le service de prévention de la corruption.

Par ailleurs, il est important de rendre public le contenu des conventions, et pas seulement la notion de leur existence.

Les étudiants aussi. Les étudiants se préparant aux professions de santé se voient soumis à la même interdiction que les professionnels de santé de recevoir « des avantages en nature ou en espèces, sous quelque forme que ce soit, d'une façon directe ou indirecte », avec les mêmes exceptions : "recherche" et "hospitalité raisonnable" (art. L. 4113-6 du CSP).



Pas encore de facultés tout à fait "sans cadeaux". Inciter les étudiants à refuser les avantages octroyés par les firmes est une bonne chose. Mais cette volonté de préserver les futurs soignants d'influences commerciales n'est pas

allée jusqu'au bout. L'idéal de "facultés sans cadeaux" est encore loin.

Transparence des liens d'intérêts et sanctions pénales

Article 4

Omettre "sciemment" de déclarer ou actualiser ses liens, pour les personnes mentionnées plus haut (article 1^{er}), est passible de 30 000 euros d'amende (art. L. 1554-2 du CSP).

Les firmes qui ne déclarent pas les conventions passées avec les personnes et organismes visés à l'article 2, ou ne déclarent pas les avantages qu'elles leur offrent, risquent 45 000 euros d'amende (art. L. 1554-3 du CSP). Les personnes physiques risquent par ailleurs d'autres peines (publicité de la peine, interdictions diverses).

Missions de l'Agence française du médicament

Article 5

Cet article définit les missions de l'Agence française du médicament, rebaptisée Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Jusqu'alors reléguée en fin d'article L. 5311-1 du CSP, la mission en matière d'évaluation de la balance bénéfices-risques est désormais précisée d'emblée : « L'agence procède à l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme (...). Elle surveille le risque lié à ces produits et effectue des réévaluations des bénéfices et des risques ».

Quelle valeur thérapeutique ajoutée ? Les missions de l'Agence française du médicament prévoient une timide introduction de la notion de valeur thérapeutique ajoutée : « L'agence peut demander que les essais cliniques portant sur des médicaments soient effectués sous forme d'essais contre comparateurs actifs et contre placebo. Si la personne produisant ou exploitant un médicament s'oppose aux essais contre comparateurs actifs, elle doit le justifier ».



Trop de flou autour des comparaisons avant AMM.

Cette formulation est vague sur les circonstances d'application, et peu contraignante pour les firmes. Elle ne contredit pas la législation européenne, laquelle prévoit dans l'annexe 1 de la Directive 2001/83/CE que les agences peuvent demander des essais contre "comparateur actif" y compris dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) (c). Tout dépendra ici du rapport de force, sur la durée, entre l'Agence française et les firmes.

On attend que la comparaison à des traitements de référence soit la règle et non une possibilité pour obtenir l'AMM ; sans négliger que cela soit aussi un projet à porter par la France devant l'Europe, dont la France est un État membre important (y compris en termes de travaux effectués pour le compte de l'Agence européenne du médicament).

Mise en place d'études. L'Agence française du médicament se voit chargée de deux nouvelles prérogatives : elle « encourage la recherche, assure la coordination et, le cas échéant, met en place, en particulier par voie de conventions, des études de suivi des patients et de recueil des données d'efficacité et de tolérance ; accède, à sa demande et dans des conditions préservant la confidentialité des données à l'égard des tiers, aux informations nécessaires à l'exercice de ses missions qui sont détenues par toute personne physique ou morale [NDLR : par exemple, l'assurance maladie], sans que puisse lui être opposé le secret médical, le secret professionnel ou le secret en matière industrielle et commerciale » (art. L. 5311-2 du CSP). ▶▶

.....
c- Selon la directive européenne, « d'une manière générale, les essais cliniques doivent être effectués sous forme d'essais contrôlés [NDLR : c'est-à-dire comparatifs] si possible, randomisés et le cas échéant par opposition à un placebo et par opposition à un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue ; toute autre manière de procéder doit être justifiée. Le traitement attribué au groupe de contrôle [NDLR : c'est-à-dire groupe témoin] peut varier selon les cas et dépend aussi de considérations éthiques et du domaine thérapeutique ; ainsi, il peut, dans certains cas, être plus pertinent de comparer l'efficacité d'un nouveau médicament à celle d'un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue plutôt qu'à l'effet d'un placebo » (réf. 11).

D'autres dispositions de la loi

La publication de la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a été l'occasion de modifier certains autres points relatifs aux médicaments (1).

Faciliter la substitution par les génériques

Article 42

« Le titulaire d'un droit de propriété intellectuelle protégeant l'apparence et la texture des formes pharmaceutiques orales d'une spécialité de référence (...) ne peut interdire que les formes pharmaceutiques orales d'une spécialité générique susceptible d'être substituée à cette spécialité (...) présentent une apparence et une texture identiques ou similaires » (art. L. 5121-10-3. du Code de la santé publique (CSP)).



Cette mesure permettra aux médicaments génériques de ressembler beaucoup (aspect et couleur de la forme galénique) aux médicaments princeps. Elle est bienvenue pour favoriser la substitution d'un générique au princeps sans perturber le cas échéant les habitudes des patients.

Protection des lanceurs d'alerte

Article 43

Cet article est conçu pour protéger les "lanceurs d'alerte" : « Aucune personne ne peut faire l'objet d'une mesure discri-



minatoire, être écartée d'une procédure de recrutement ou de l'accès à un stage ou à une période de formation professionnelle, ni être sanctionnée ou faire l'objet d'une mesure discriminatoire, directe ou indirecte, notamment en matière de rémunération, de traitement, de formation, de reclassement, d'affectation, de qualification, de classification, de promotion professionnelle, de mutation ou de renouvellement de contrat pour avoir relaté ou témoigné, de bonne foi, soit à son employeur, soit aux autorités judiciaires ou administratives de faits relatifs à la sécurité sanitaire des produits de santé (...) dont elle aurait eu connaissance dans l'exercice de ses fonctions. » (art. L. 5312-4-2 du CSP).

Rôle accru des sages-femmes et des infirmiers dans la contraception

Article 44

Cet article permet aux sages-femmes d'assurer elles-mêmes (et non plus le seul médecin traitant) la surveillance et le suivi biologique des contraceptifs locaux ou hormonaux qu'elles ont prescrits (art. L. 5134-1 du CSP).

Cet article permet aussi aux infirmiers exerçant dans les services de médecine de prévention des universités de délivrer et d'administrer les médicaments ayant pour but la contraception postcoïtale (alias contraception d'urgence) (art. L. 5134-1 du CSP).

Anticiper et éviter les ruptures de stocks

Articles 45 et 46

L'article 45 concerne les médicaments revendus à l'export. Il vise notamment à ce que « Les revendeurs indiquent au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché les quantités revendues ou destinées à être revendues en dehors du territoire national pour une liste de produits fixée par arrêté » (art. L. 245-6 du Code de la sécurité sociale et L. 5121-17 du CSP).



Globalement, cet article vise à décourager les exportations parallèles de médicaments considérés comme indispensables à partir de la France, et à limiter le risque de rupture de stock de ces médicaments.

L'article 46 fait passer de 6 mois à 1 an le délai qu'une firme doit respecter pour informer l'Agence du médicament avant la date prévisible de suspension ou d'arrêt de commercialisation d'un médicament utilisé dans une ou des pathologies graves pour lesquelles il n'y a pas d'alternative disponible sur le marché français (art. L. 5124-6 du CSP).



Cet article vise à limiter le risque de rupture de stock de médicaments considérés comme indispensables.

Garde des grossistes-répartiteurs

Article 47

Cet article reprend pour l'essentiel les conditions d'astreinte déjà imposées aux grossistes-répartiteurs de produits de santé par l'article R. 5124-59 du CSP (art. L. 5124-17-1 et L. 5124-17-2).

Soins prodigués par les associations aux plus démunis

Article 48

Cet article est relatif aux centres et structures disposant d'équipes mobiles de soins aux personnes en situation de précarité ou d'exclusion, gérés par des organismes à but non lucratif. En plus des médecins et pharmaciens déjà autorisés, il autorise les chirurgiens dentistes à délivrer à titre gratuit les médicaments nécessaires aux soins (art. L. 6325-1 du CSP).

©Prescrire

1- "Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé" Journal Officiel du 30 décembre 2011 : 25 pages.



Une avancée pour la recherche clinique, à financer durablement.

La possibilité pour l'Agence française du médicament d'encourager la recherche clinique est bienvenue, à financer à hauteur des besoins, qui sont importants (d).

Important pouvoir de sanction.

L'Agence française du médicament se voit reconnaître le droit d'appliquer des sanctions financières contre les firmes (art. L. 5312-4-1 du CSP) : amendes administratives qui peuvent être assorties d'astreintes journalières, sous certaines conditions. Elles ne peuvent pas dépasser 10 % du chiffre d'affaires considéré, dans la limite de 1 million d'euros (et 2 500 euros par jour d'astreinte).

Les fautes susceptibles de sanctions sont diverses, et notamment (art. L. 5421-8 du CSP) : le non-respect par une firme de l'obligation de mise en œuvre d'un système de pharmacovigilance ; le non-signalement par une firme d'un effet indésirable suspecté ; la non-transmission du rapport périodique actualisé sur les effets indésirables ou le non-maintien en permanence de la présence d'une personne responsable de la pharmacovigilance ; la non-transmission dans les délais requis du résultat des études demandées ; la non-communication d'un arrêt de commercialisation, d'une interdiction ou d'une restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament ou le produit de santé est mis sur le marché, ainsi que toute information nouvelle de nature à influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament ou du produit de santé concerné, ou ne pas transmettre dans les délais requis les données demandées ; la publicité auprès du public ou des professionnels de santé pour des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ; etc.



Une capacité bienvenue de sanction.

L'Agence française du médicament se voit potentiellement mieux armée face aux firmes pour sanctionner leurs manquements et assurer son rôle de police sanitaire.

Fonctionnement de l'Agence française du médicament

Article 7

Jusqu'alors, le conseil d'administration de l'Agence française du médicament était constitué « outre son président, pour moitié des représentants de l'État et pour moitié des personnalités qualifiées choisies en raison de leur compétence dans les domaines entrant dans les missions de l'agence et des représentants du personnel » (art. L. 5322-1 du CSP). Désormais, outre son président, le conseil d'administration comprendra des représentants de l'État ; trois députés et trois sénateurs ; des représentants des régimes obligatoires de base de l'Assurance maladie ; des représentants des professionnels de santé autorisés à prescrire et à dispenser médicaments et produits de santé ; des représentants d'associations de patients agréées ; des personnalités qualifiées ; des représentants du personnel de l'Agence.

Transparence des Commissions.

L'application de la transparence des réunions de l'Agence française du médicament est un peu étendue (art. L. 5324-1 du CSP). « L'agence rend publics l'ordre du jour et les comptes rendus, assortis des détails et explications des votes, y compris les opinions minoritaires, à l'exclusion de toute information présentant un caractère de confidentialité industrielle ou commerciale ou relevant du secret médical, des réunions des commissions, des comités [NDLR : élément nouveau] et des instances collégiales d'expertise [NDLR : élément nouveau] mentionnés au I de l'article L. 1451-1, dont les avis fondent une décision administrative ».



Trop de place pour la "confidentialité commerciale".

La transparence des réunions des comités est de nature à mieux éclairer sur les processus des décisions, là où elles s'élaborent en pratique.

Le maintien de la notion de confidentialité industrielle ou commerciale est néfaste aux patients. Et il est en contradiction avec l'article 1^{er} de la même loi, qui ne prévoit pas une telle restriction.

Lacune importante, la publication

du compte rendu intégral des réunions (verbatim et vidéo) n'est pas garantie dans la loi, pas plus que le caractère "sans délai" de la publication des comptes rendus. On attend ces précisions indispensables dans le décret à paraître.

Financement 100 % public.

La loi de financement de la Sécurité sociale pour 2012 a mis en place un financement public de l'Agence française du médicament (9). En 2012, les firmes n'ont plus à payer de taxes et de redevances à l'Agence du médicament, mais diverses nouvelles taxes et redevances à l'État.



Arrêt bienvenu du financement par les firmes.

Cette mesure est bienvenue car elle coupe un lien important entre l'Agence et les firmes, de type "prestation de service" rémunérée.

Base de données publiques

Article 8

L'Agence française du médicament, la Haute autorité de santé (HAS) et la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) sont chargées de mettre en œuvre « une base de données administratives et scientifiques sur les traitements ainsi que sur le bon usage des produits de santé, consultable et téléchargeable gratuitement sur le site internet du ministère chargé de la santé, destinée à servir de référence pour l'information des professionnels de santé, des usagers et des administrations compétentes en matière de produits de santé ». Cette base sera accessible gratuitement au public.



Base de données bienvenue.

Il est hautement souhaitable que la structure de cette base soit rendue publique et permette son intégration dans les logiciels professionnels, afin de la rendre opérationnelle pour les soignants. ►►

d- C'est en s'appuyant sur cet article que l'Agence française du médicament a rendu public le 12 janvier 2012 un appel à projets d'études sur les médicaments, pour un montant total de 6 millions d'euros en 2012 et 8 millions les années suivantes (réf. 12).

L'autorisation de mise sur le marché

Article 9

Jusqu'à là, l'article L. 5121-8 du CSP précisait que l'AMM délivrée par l'Agence française du médicament (par opposition aux AMM relevant de l'EMA) pouvait être « assortie de conditions appropriées ». Il est précisé désormais : « notamment l'obligation de réaliser des études de sécurité ou d'efficacité post-autorisation ».

Études post-AMM. Après délivrance de l'AMM, l'Agence française du médicament pourra exiger du titulaire de l'AMM qu'il effectue, dans un délai qu'elle fixe : « 1° Des études de sécurité post-autorisation s'il existe des craintes quant aux risques de sécurité présentés par un médicament autorisé ; 2° Des études d'efficacité post-autorisation lorsque la compréhension de la maladie ou la méthodologie clinique fait apparaître que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative ».

Cette première partie de l'article 9 de la loi résulte de la transposition en droit français de la Directive 2010/84/UE (relative à la pharmacovigilance) modifiant l'article 22 bis de la Directive 2001/83/CE.

Une avancée à exploiter. L'article 9 prévoit ensuite que « les études mentionnées aux 1° et 2° sont faites au plus près des conditions réelles de soins, c'est-à-dire en comparaison avec les traitements de référence disponibles lorsqu'ils existent ; 3° Un suivi spécifique du risque, de ses complications et de sa prise en charge médico-sociale, au travers d'un registre de patients atteints, lorsque le médicament, bien que retiré, est susceptible de provoquer un effet indésirable grave ».



Un outil pour encadrer de plus près le post-AMM. Cette partie est une avancée de la loi française.

Elle donne potentiellement à l'Agence française du médicament un cadre juridique pour mieux encadrer le marché, pour ce qui concerne les médicaments dont elle délivre l'AMM.

Deuxième réexamen quinquennal plus facile. L'article 9 modifie l'article L. 5121-8 du CSP concernant le renouvellement quinquennal de l'AMM délivrée par l'Agence française du médicament. Désormais, l'Agence française ne sera plus limitée aux « raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance » pour demander un deuxième réexamen quinquennal, 10 ans après la première AMM.



Une avancée bienvenue.

Il s'agit là aussi d'une avancée de la loi française, par rapport à la limitation prévue par la Directive 2010/84/UE modifiant l'article 24 de la Directive 2001/83/CE.

Retrait d'AMM

Article 11

Cet article prévoit que l'AMM délivrée par l'Agence française du médicament puisse être suspendue, retirée ou modifiée pour l'un des motifs suivants : « 1° Le médicament est nocif ; 2° Le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques ; 3° Le rapport entre les bénéfices et les risques n'est pas favorable ; 4° La spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée ; 5° Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne respecte pas les conditions prévues ou les obligations qui lui sont imposées » (art. L. 5121-9 du CSP).



Transposition bienvenue.

Il s'agit d'un progrès, résultant en fait de la transposition en droit français de l'article 116 de la Directive 2001/83/CE modifié par la Directive 2010/84/UE.

Il est important que les retraits du marché de médicaments donnent lieu à un suivi des personnes traitées par ces médicaments.

L'article prévoit aussi que les retraits du marché et les refus d'AMM soient portés sans délai à la connaissance du public.

Circulation d'informations entre pays

Article 12

Cet article oblige les firmes à informer l'Agence française du médicament de tout retrait ou restriction imposés par l'Agence du médicament d'un autre pays (art. L. 5121-9-2 du CSP), ainsi que de tout retrait volontaire du marché d'un autre pays (art. L. 5121-9-4 du CSP). Dans ces cas, l'Agence peut diligenter une réévaluation de la balance bénéfices-risques du médicament concerné (art. L. 5121-9-2 du CSP).



Transposition bienvenue.

Il s'agit ici de la transposition, bienvenue, de la Directive européenne 2010/84/UE (modifiant l'article 23 de la Directive européenne 2001/83/CE).

Quels essais pour qu'un médicament soit remboursable ?

Article 14

Cet article conditionne l'inscription d'un médicament sur la liste des médicaments remboursables « à la réalisation d'essais cliniques contre des stratégies thérapeutiques, lorsqu'elles existent » (art. L. 162-17 du Code de la sécurité sociale (CSS)).



Trop de flou autour des comparateurs.

Présentée à l'origine comme une mesure phare du projet de loi, l'application de cet article devra être vérifiée et dépendra de la détermination des autorités. En effet la comparaison « contre des stratégies thérapeutiques » n'implique en rien qu'il s'agisse bien des traitements de référence. Et par ailleurs les députés ont laissé le soin à un décret de préciser les conditions d'application de cet article.

Il est tout à fait regrettable que les députés aient voté cette formulation floue en seconde lecture, en supprimant la formulation beaucoup moins ambiguë votée par les sénateurs en première lecture : « La demande d'inscription d'un médicament

sur cette liste est subordonnée à la réalisation d'essais cliniques contre comparateurs actifs présentant le meilleur niveau de service médical rendu, lorsqu'il en existe ».

La version votée par les députés en première lecture était elle aussi beaucoup plus claire : « Afin de bien déterminer l'amélioration du service médical rendu, l'inscription sur la liste est subordonnée à la réalisation d'essais cliniques versus des stratégies thérapeutiques lorsqu'elles existent pour la ou les mêmes pathologies ».

Dans la mesure où les comparaisons ne sont pas obligatoires avant AMM, et où beaucoup d'AMM sont par ailleurs délivrées par l'Agence européenne du médicament, la possibilité de lier le remboursement à une comparaison contre traitement de référence aurait été une avancée majeure de la loi. Au final, il ne reste pas grand-chose de cette ambition.

Par ailleurs, cet article ne s'applique pas aux médicaments relevant uniquement de l'agrément aux collectivités (c'est-à-dire d'usage hospitalier seulement), ce qui en limite encore la portée.

Prescription hors AMM

Articles 18, 21, 27 et 31

L'article 18 encadre la prescription hors AMM, et hors autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Encadrement de la prescription.

Après l'article L. 5121-12 du CSP qui précise les conditions d'octroi des ATU, un nouvel article L. 5121-12-1 offre la possibilité de prescrire hors AMM et hors ATU, « en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation », sous réserve que l'utilisation ait fait l'objet d'une "recommandation temporaire d'utilisation" établie par l'Agence française du médicament, ou si « le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient ».

Le médecin doit informer le patient que « la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à

son autorisation de mise sur le marché, de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament et porte sur l'ordonnance la mention : "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" ». Il doit motiver sa prescription dans le dossier médical du patient.

Les recommandations temporaires d'utilisation sont élaborées par l'Agence française du médicament. La firme concernée est chargée de recueillir les « informations concernant l'efficacité, les effets indésirables et les conditions réelles d'utilisation ».

Remboursé sous conditions.

L'article 27 de la loi précise que les médicaments prescrits hors AMM sont remboursables s'ils ont fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation, ou s'ils sont utilisés dans le cadre d'une ALD (hors protocole) ou d'une maladie rare conformément à un protocole de la HAS (art. L. 162-17-2-1 du CSS).



Encadrement bienvenu, mais il manque un observatoire.

La volonté de contrôler les prescriptions hors AMM est une réaction aux utilisations hors AMM du benfluorex (ex-Mediator[®]). Il est cependant regrettable que les députés aient rejeté la proposition votée au Sénat de créer un observatoire du médicament, qui aurait trouvé une utilité ici particulièrement.

Contrôle des firmes.

L'article 21 précise que les conventions signées entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les firmes peuvent comporter des engagements des firmes à « mettre en œuvre des moyens tendant à limiter l'usage constaté des médicaments en dehors des indications de leur autorisation de mise sur le marché lorsque cet usage ne correspond pas à des recommandations des autorités sanitaires compétentes ».

Des pénalités financières sont possibles en cas de non-respect (art. L. 162-17-4-1 du CSS).

L'article 31 de la loi précise que les firmes veillent à ce que leurs médicaments soient prescrits dans le respect de leur AMM. Elles doivent prendre toutes les mesures d'information à l'attention des profession-

nels de santé lorsqu'elles constatent des prescriptions non conformes au bon usage du médicament et en aviser sans délai l'Agence du médicament (art. L. 5121-14-3 du CSP).

Prescription obligatoire en DCI

Article 19

Cet article rend obligatoire la prescription en dénomination commune internationale (DCI), sans exclure la possibilité pour le prescripteur de mentionner en plus le nom commercial (art. L. 5121-1-2 du CSP).



La DCI en bonne place.

Cette disposition va dans le bon sens. Dommage que son application soit reportée au plus tard au 1^{er} janvier... 2015 (article 41 de la loi), pour laisser le temps aux éditeurs de logiciels d'aide à la prescription d'obtenir une certification par la HAS, une des conditions (établie pourtant déjà en 2007) étant que les logiciels permettent la prescription directe en DCI.

Interdiction de prescription et de dispensation

Article 22

Cet article permet à l'Agence française du médicament d'interdire la prescription et la délivrance d'un médicament dont elle a délivré l'AMM, sans préjudice des décisions de modification, de suspension ou de retrait d'AMM, pour les motifs suivants : « 1° La spécialité est nocive ; 2° Le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques ; 3° Le rapport entre les bénéfices et les risques n'est pas favorable ; 4° La spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée ; 5° Les contrôles sur la spécialité ou sur les composants et les produits intermédiaires de la fabrication n'ont pas été effectués ou une autre exigence ou obligation relative à l'octroi de l'autorisation de fabrication n'a pas été respectée » (art. L. 5121-14-2 du CSP). ►►



Transposition bienvenue. Cet article vient en complément de l'article 11 de la loi. Comme lui, il s'agit de la transposition en droit français de la Directive 2010/84/UE, modifiant ici l'article 117 de la Directive 2001/83/CE.

Accès aux données du dossier pharmaceutique

Article 23

Cet article permet au ministre de la Santé, à l'Agence française du médicament et à l'InVS d'accéder, pour des raisons de santé publique, « aux données anonymes relatives aux médicaments qui sont hébergées dans le cadre du dossier pharmaceutique » (disposition non inscrite au CSP).

Le dossier pharmaceutique pourra être consulté et alimenté par les pharmaciens d'établissements de santé. À titre expérimental pour 3 ans, les médecins de certains établissements de santé pourront consulter le dossier pharmaceutique des patients, sous condition de leur autorisation (art. L. 1111-23 du CSP).

Autorisations temporaires d'utilisation (ATU)

Articles 24 et 26

L'article 26 modifie l'article L. 5121-12 qui encadre le régime des ATU.

ATU de cohorte. Pour ce qui concerne les ATU dites de cohorte délivrées à une firme avant qu'une demande d'AMM soit instruite ou déposée, la principale modification apportée par la loi est qu'il est désormais précisé qu'elles sont éventuellement renouvelables.

ATU nominatives. Pour les ATU nominatives à l'initiative et sous la responsabilité d'un médecin, l'article 26 liste de nouvelles conditions pour leur octroi, et rend par ailleurs obligatoire la mise en place d'un « protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations concernant l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation ainsi que les caracté-

ristiques de la population bénéficiant du médicament ainsi autorisé ».

Mais il existe aussi une longue liste de dérogations aux conditions précédentes : « 1° Lorsque, en l'état des thérapeutiques disponibles, des conséquences graves pour le patient sont très fortement probables ; 2° Lorsque le médicament a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation, si l'indication thérapeutique sollicitée est différente de celle de l'autorisation du médicament ayant fait l'objet de cet arrêt et qu'il existe de fortes présomptions d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication thérapeutique sollicitée ».

Le 3° est une dérogation particulièrement risquée : « si, dans l'indication thérapeutique sollicitée, le titulaire des droits d'exploitation du médicament s'est vu refuser » une ATU de cohorte ou une demande d'autorisation d'essai clinique, « sous condition d'une information du patient et du praticien sur les motifs du refus de la demande et sous réserve d'un bénéfice individuel pour le patient ».

Dans ces cas dérogatoires, le prescripteur doit transmettre à l'Agence, à l'expiration de l'autorisation et, le cas échéant, à l'occasion de chaque renouvellement, « des données de suivi des patients traités ».



Trop de dérogations, trop peu de suivi. Le projet de loi initial prévoyait, et les sénateurs en première lecture ont défendu, un contrôle accru des ATU. Demandées avec insistance par les associations de patients, notamment atteints de maladies rares, les dérogations finalement votées rouvrent la porte à des utilisations dont il faudra évaluer les avantages et les risques pour les patients sur le long terme.

On attend un mécanisme de régulation des situations exceptionnelles, avec un observatoire indépendant des prescriptions et des usages, et une publication obligatoire des résultats des suivis.

Les dérogations reproduisent peu ou prou la situation antérieure, en ne fixant pas réellement de garde-fous, pas même de délai de remise en cause d'une situation de fait.

Dérogation à l'agrément aux collectivités. L'article 24 précise notamment que les médicaments disposant d'une ATU peuvent être

utilisés par les collectivités publiques sans être sur la liste des médicaments agréés aux collectivités (art. L. 5123-2 du CSP).

La pharmacovigilance

Article 28

Cet article crée dans la partie législative du Code de la santé publique un nouveau chapitre consacré à la pharmacovigilance (art. L. 5121-22 à L. 5121-26 du CSP), qui reprend surtout une partie des dispositions déjà présentes dans la partie réglementaire du Code (art. R. 5121-150 à R. 5121-180 du CSP). Avec quelques compléments résultant de la transposition en droit français de la Directive pharmacovigilance 2010/84/UE introduisant dans la Directive 2001/83/CE des articles sur la pharmacovigilance (art. 101 et suivants).

Signalement des effets indésirables. L'article L. 5121-25 introduit pour les professionnels de santé autres que ceux obligés de notifier (médecins, chirurgiens dentistes, sages-femmes, pharmaciens), pour les patients, et pour les associations agréées de patients, la possibilité de signaler tout effet indésirable suspecté d'être causé par un médicament (transposition de l'article 102 de la Directive 2001/83/CE modifiée par la Directive pharmacovigilance 2010/84/UE).

La nouvelle rédaction de l'article L. 5421-6-1 augmente l'amende de 30 000 à 45 000 euros, et ajoute la possibilité d'un emprisonnement de 3 ans, pour les responsables des firmes qui ne signalent pas un effet indésirable grave suspecté.



Information et publicité

Article 29

La publicité pour des médicaments faisant l'objet d'une réévaluation de la balance bénéfices-risques est désormais interdite (art. L. 5122-3 du CSP).

Campagne des firmes pour des vaccins : toujours là. Les campagnes d'"information" sur les vaccins effectuées par les firmes restent possibles, pour les seuls vaccins présents sur une liste établie par le ministre de la santé, sur avis du Haut Conseil de la Santé publique (art. 5122-6 du CSP).



Confusion des rôles. La publicité grand public pour les vaccins reste malheureusement autorisée pour les firmes, alors que les campagnes d'information relèvent de la santé publique.

Contrôle a priori de la publicité auprès des soignants. Les publicités pharmaceutiques destinées aux professionnels de santé reviennent sous un statut d'autorisation préalable (comme elles l'étaient avant 1987 (10)), et ne relèvent plus d'un contrôle a posteriori, insuffisant (art. L. 5122-9 du CSP).



Contrôle a priori bienvenu. Ce dernier point est une des principales améliorations introduites par la nouvelle loi, sous réserve que le contrôle a priori mis en place s'avère efficace.

Visite médicale, sujet sensible !

Article 30

Cet article prévoit, à titre expérimental pour une durée de 2 ans, l'obligation pour les visiteurs des firmes de ne délivrer leurs messages, dans les établissements de santé, que devant plusieurs professionnels de santé en même temps ("visite collective"), mais pour certains médicaments seulement (article non inscrit au CSP).



Trop de complaisance pour la visite médicale.

Cette mesure, inspirée de pratiques de nombreux pays, visait notamment à protéger les professionnels de santé en formation d'un contact individuel avec les représentants de commerce que sont de fait les visiteurs médicaux.

Cet article a été l'objet de débats passionnés sur le rôle de la visite médicale en général et sur l'avenir des visiteurs en particulier, jouant sur la corde sensible de leur mise au chômage. Les députés de la majorité se sont opposés à cet article dès la première lecture (seul cas dans tout le projet de loi) et ont fortement limité sa portée en excluant les médicaments réservés à l'usage hospitalier, ceux à prescription hospitalière initiale ou non, ainsi que les dispositifs médicaux (en seconde lecture).

On attend pourtant que soit réellement prise en compte l'influence certaine et délétère des services commerciaux des firmes auprès notamment des professionnels en formation, en instituant comme règle ce qui est déjà pratiqué dans de nombreux services hospitaliers : la visite en groupe, afin de permettre aux professionnels de contrebalancer une information biaisée.

Le fait de ne pas pouvoir seulement expérimenter dans ce domaine en France en dit long sur la difficulté à changer des pratiques qui arrangent beaucoup de monde, sauf les patients et les soignants soucieux de l'indépendance de leur formation : la présence "bienveillante" des firmes auprès des soignants a de beaux jours devant elle. Il n'y a pourtant pas la moindre obligation à recevoir les visiteurs médicaux.

Encadrement économique de la publicité. Le Comité économique des produits de santé (CEPS) a désormais la possibilité de fixer « des objectifs annuels chiffrés d'évolution » des pratiques commerciales et promotionnelles « le cas échéant pour certaines classes pharmaco-thérapeutiques ou pour certains produits », assortis de pénalités en cas d'inobservation (art. L. 162-17-8 du CSP).

Des études en santé publique

Article 33

Un nouvel article L. 5121-28 du CSP prévoit l'accès aux données de l'Assurance maladie pour la réalisation d'études de pharmacovigilance et d'épidémiologie. Cet accès aux données sera autorisé par un groupement d'intérêt public (GIP) constitué par l'État, la HAS, l'Agence du médicament, l'Institut de veille sanitaire (InVS) et la Cnamts. « L'autorisation est accordée en fonction des finalités poursuivies par ces études et de la contribution qu'elles sont susceptibles d'apporter, par leur qualité scientifique et dans le respect de la protection des données personnelles, notamment du secret médical, à la santé publique ou à l'efficacité des dépenses d'assurance maladie ».

Ce Groupement d'intérêt public peut aussi effectuer lui-même des études, et lancer des appels d'offres pour la réalisation d'études, « sous réserve que celles-ci ne fassent pas l'objet d'un financement par une ou plusieurs entreprises produisant ou commercialisant » des médicaments « ou assurant des prestations associées à ces produits ».



Trop de mainmise administrative. Reste à vérifier si de telles études seront effectivement menées à la hauteur des besoins ; si d'autres opérateurs que les membres du GIP en obtiendront des autorisations ; et comment le GIP se positionnera par rapport à l'Institut des données de santé, dont la mission est déjà de contrôler l'accès à ces données.

On attend des règles simples et claires d'utilisation des données anonymisées conservées par l'assureur maladie obligatoire, afin de développer en toute transparence des études nombreuses répondant à des objectifs de santé publique. Réserver l'usage de ces données à quelques mains administratives n'apporte aucune garantie de prise en compte de ces objectifs. ▶▶

Dispositifs médicaux

Article 34, 35, 36, 37

Ces articles complètent la partie du Code de la santé publique consacrée aux dispositifs médicaux.

Contrôle de la publicité. L'article 34 calque pour les dispositifs médicaux les dispositions relatives à la publicité pour les médicaments. La publicité grand public pour des dispositifs médicaux pris en charge ou financés même en partie par l'assurance maladie est interdite, à l'exception d'une liste de dispositifs médicaux présentant un faible risque dont la liste est fixée par les ministres de la Santé et de la Sécurité sociale (art. L. 5213-3 du CSP).

La publicité auprès des professionnels pour des dispositifs médicaux présentant un risque important pour la santé humaine, et dont la liste est fixée par arrêté, est soumise à autorisation préalable de l'Agence française du médicament.

Dans le cas général, l'Agence du médicament peut mettre la firme en demeure de retirer la publicité, et peut interdire la publicité, après mise en demeure de l'entreprise concernée (art. L. 5213-5 du CSP).

Le non-respect de la nouvelle législation peut entraîner pour le contrevenant des pénalités, notamment financières, jusqu'à 2 ans de prison et 30 000 euros d'amende (art. L. 5461-6 et L. 5461-7 du CSP).

Des mesures comparables sont mises en place pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, avec notamment une autorisation préalable de la publicité pour « certains dispositifs médicaux de diagnostic in vitro dont la défaillance est susceptible de causer un risque grave pour la santé et dont la liste est fixée par arrêté » (art. L. 5223-3 du CSP).

Contrôle des spécifications techniques. L'article 35 précise que l'Agence du médicament peut contrôler ou charger un organisme de contrôler le respect des spécifications techniques que les dispositifs médicaux doivent respecter pour être pris en charge (art. L. 165-1-2 du CSS).

Quand la spécification technique n'est pas respectée, le Comité économique des produits de santé peut,

à l'issue d'une procédure, fixer une pénalité financière s'élevant au maximum à 10 % du chiffre d'affaires réalisé en France au cours de l'année. Quand ce manquement a entraîné un remboursement indu par l'Assurance maladie, celle-ci peut procéder à un recouvrement auprès de la firme. L'article 36 reconnaît à des agents assermentés par l'Assurance maladie le droit de procéder à des enquêtes dans les établissements de santé pour obtenir communication des documents et informations relatifs à des remboursements indus de dispositifs médicaux ne respectant pas les spécifications techniques (art. L. 162-1-20 du CSS).



Contrôle technique n'est pas évaluation clinique.

Les autorités se voient dotées de davantage de moyens pour contrôler si la firme respecte les spécifications techniques attendues.

Mais il ne s'agit toujours pas pour les dispositifs médicaux d'une AMM délivrée par l'Agence du médicament. L'écart est grand entre des spécifications techniques et des données cliniques permettant d'évaluer la balance bénéfices-risques des dispositifs médicaux.

Contrôle accru dans les établissements de santé. Selon l'article 37, les établissements de santé ne peuvent utiliser des produits de santé (autres que des médicaments) que s'ils appartiennent à une liste établie par arrêté, après avis de la Commission compétente de la HAS. L'inscription sur cette liste, pour les produits de santé (notamment les dispositifs médicaux) présentant un caractère invasif ou des risques, est subordonnée au fait qu'ils satisfont au moins à une des conditions suivantes : « 1° La validation de leur efficacité clinique ; 2° La définition de spécifications techniques particulières ; 3° L'appréciation de leur efficacité au regard des alternatives thérapeutiques disponibles ».

Les firmes doivent déposer une demande d'inscription sur la liste. « L'inscription sur la liste est prononcée pour une durée déterminée, renouvelable. L'inscription ou le renouvellement d'inscription peuvent être notamment assortis de conditions de prescription et d'utilisa-

tion et subordonnés à la réalisation par les fabricants ou leurs mandataires ou par les distributeurs d'études complémentaires demandées sur les produits de santé » (art. L. 165-11 du CSS).

Les firmes peuvent être sanctionnées si elles ne réalisent pas les études dans les délais requis (art. L. 165-13 du CSP).

Les établissements de santé qui achètent ou utilisent des produits de santé non inscrits sur la liste autorisée sont passibles d'une sanction financière (art. L.165-12 du CSP).



Meilleur encadrement du marché du dispositif médical.

Cet article complète les précédents pour mieux encadrer le marché des dispositifs médicaux. Au total, ces articles feront partie des principales avancées de la nouvelle loi, s'ils sont appliqués au mieux de l'intérêt des patients.

Le scandale des prothèses mammaires PIP montre que le marché des dispositifs médicaux nécessite une refonte profonde de son encadrement.

Délais d'application

Article 41

Les dates d'entrée en application de la loi sont précisées à l'article 41. Elles s'étalent du 1^{er} janvier 2012 à la date de publication des divers décrets et au plus tard au 1^{er} janvier 2015 (e).

e- Les dates d'entrée en application de la loi sont les suivantes :

- transparence des réunions (article 1) : date du décret ou au plus tard 1^{er} août 2012 ;
- sanctions pour les firmes ne divulguant pas les conventions et avantages (article 4) : date du décret ou au plus tard le 1^{er} août 2012 ;
- nouvelles règles de fonctionnement de l'Agence française du médicament (article 5 (sauf V à VII concernant les sanctions, et 7) : date du décret ou au plus tard le 1^{er} août 2012. Sanctions prévues au V à VII de l'article 5 : 21 juillet 2012 ;
- inscription sur liste de médicaments remboursables subordonnée à un essai "contre des stratégies thérapeutiques" : applicable aux demandes déposées à compter du 1^{er} janvier 2012, selon la loi, mais le décret d'application n'est pas paru au 25 janvier 2012 ;
- prescription obligatoire en DCI : date du décret sur la certification des logiciels de prescription, ou au plus tard le 1^{er} janvier 2015.

Par ailleurs, le Gouvernement doit remettre au Parlement, avant le 1^{er} janvier 2013, un rapport formulant des propositions en matière de réparation des dommages quand le risque lié à un médicament se réalise. Avant le 30 juin 2012, l'Agence nationale du médicament et des produits de santé doit remettre au Parlement un rapport dressant le bilan des règles applicables à la sécurité des dispositifs médicaux et présentant les mesures susceptibles de l'améliorer (réf. 7).



Faire progresser réellement la politique du médicament : les mesures à prendre

Le désastre Mediator^o a alimenté en France une forte attente de changements importants dans la politique de santé et celle du médicament en particulier.

Faire progresser la politique du médicament dans le sens de l'intérêt des patients et de celui de tous les citoyens nécessite notamment de :

- augmenter notablement le financement de la recherche clinique indépendamment des firmes ;
- créer les conditions de la mise en place d'un corps d'experts indépendants des intérêts particuliers ;
- rendre obligatoire une comparaison avec les traitements de référence, en faisant évoluer la législation européenne, afin de déterminer le progrès thérapeutique ;
- construire une hiérarchie argumentée des options thérapeutiques ;
- financer la formation continue des soignants indépendamment des firmes (a) ;
- exclure les intérêts commerciaux de tous les lieux de soins et de formation ;
- améliorer la détection et le dédommagement des victimes de médicaments.

Quelques avancées à concrétiser. Le projet de loi du Gouvernement n'avait pris en compte qu'une faible part des recommandations et des attentes, en se concentrant quasi exclusivement sur les relations entre l'Agence française du médicament et les firmes.

Une partie de la loi adoptée se limite à faire remonter au niveau législatif des règles déjà en vigueur au niveau réglementaire, ou transpose des mesures découlant de directives européennes (notamment la Directive 2010/84/UE).

Le projet de loi a en outre été affaibli en seconde lecture par les députés, non seulement par rapport au texte plus ambitieux voté par les sénateurs en première lecture, mais aussi par rapport au texte adopté par les députés eux-mêmes en première lecture (1à7).

Les avancées en termes de transparence et de gestion des conflits d'intérêts,

de transparence des processus d'expertise et de décision, d'encadrement des dispositifs médicaux et d'études post-AMM, ne sont que potentielles et restent à concrétiser.

Encore beaucoup de mesures à prendre.

Cependant cette loi n'apporte quasiment pas d'avancées claires sur la comparaison des médicaments avec les traitements de référence notamment avant AMM, peu sur le développement d'une recherche clinique indépendante des firmes, rien sur la formation initiale des soignants en pharmacologie clinique et thérapeutique.

Les députés ont malheureusement supprimé aussi les articles votés par le Sénat qui auraient mieux permis aux victimes de médicaments d'être reconnues et prises en charge : présomption de responsabilité, actions de groupe.

Presser les autorités à agir. En pratique, beaucoup dépendra de la détermination à long terme de l'Agence française du médicament et de son encadrement. Beaucoup dépendra de l'engagement des responsables politiques français, tous partis confondus, à défendre des évolutions indispensables de la législation européenne.

Mais surtout, beaucoup tiendra à la détermination des acteurs attachés à l'amélioration des soins, ainsi qu'au comportement des soignants et des patients face aux firmes et aux médicaments (8).

Pour les uns et les autres, *Prescrire* continuera d'agir pour des soins de qualité dans l'intérêt des patients.



de 150 millions d'euros est prévu pour financer la formation continue des médecins hospitaliers et libéraux (réf. 9). Les Assises du médicament avaient évalué entre 500 et 600 millions d'euros la somme nécessaire pour financer la formation continue de tous les soignants (réf. 10).

- 1- Prescrire Rédaction "Médicaments : priorité à l'intérêt des patients et à la santé publique" *Rev Prescrire* 2011 ; 31 (330) : 304-306.
- 2- Prescrire Rédaction "Politique du médicament en France : de bonnes mesures annoncées, à compléter, et surtout à faire appliquer" *Rev Prescrire* 2011 ; 31 (335) : 697-700.
- 3- Prescrire Rédaction "Projet de loi sur les médicaments : les députés doivent mieux défendre les patients !" 27 septembre 2011. Site www.prescrire.org consulté le 25 janvier 2012 : 1 page.
- 4- Prescrire Rédaction "Projet de loi sur les médicaments : les sénateurs peuvent améliorer le texte au service des patients" 13 octobre 2011. Site www.prescrire.org consulté le 25 janvier 2012 : 1 page.
- 5- Prescrire Rédaction "Projet de loi sur les médicaments : le Sénat peut encore mieux faire" 24 octobre 2011. Site www.prescrire.org consulté le 25 janvier 2012 : 1 page.
- 6- Prescrire Rédaction "Projet de loi sur les médicaments : des avancées au Sénat, à conforter en Commission mixte paritaire" 28 octobre 2011. Site www.prescrire.org consulté le 25 janvier 2012 : 1 page.
- 7- Prescrire Rédaction "Loi sur le médicament : trop peu de progrès" 20 décembre 2011. Site www.prescrire.org consulté le 25 janvier 2012 : 1 page.
- 8- Prescrire Rédaction "Pour éviter d'autres Mediator^o : des attitudes à faire évoluer" *Rev Prescrire* 2011 ; 31 (336) : 782-785.
- 9- "PLFSS 2012 - Dossier de presse 22 septembre 2011". Site www.ladocumentationfrancaise.fr consulté le 25 janvier 2012 : 32 pages.
- 10- Couty E et Lesueur T "Les assises du médicament - Rapport de synthèse". Site www.ladocumentationfrancaise.fr consulté le 28 juin 2011 : 49 pages.

a- La loi de financement de la Sécurité sociale pour 2012 a élevé à 1,6 % une contribution sur le chiffre d'affaires des firmes pharmaceutiques. Le rendement supplémentaire

► Enfin, cette loi comporte des “dispositions diverses” concernant le médicament, pas nécessairement liées au désastre Mediator^o, mais parfois attendues et utiles : lire en encadré page 296.

En somme

Les quelques avancées de la loi française relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, à concrétiser le cas échéant dans les décrets, et surtout dans les pratiques, dessine surtout en creux les mesures à prendre au niveau européen pour améliorer significativement la mise à disposition de médicaments apportant un progrès tangible pour les patients : lire le Point de vue de la Rédaction p. 303.

©Prescrire

..... Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Morelle A et coll. “Enquête sur le Mediator^o”. Site www.ladocumentationfrancaise.fr consulté le 4 janvier 2012 : 260 pages.

2- Bensadon C et coll. “Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament”. Site www.ladocumentationfrancaise.fr consulté le 4 janvier 2012 : 209 pages.

3- Hermange MT “Rapport de la mission commune d’information sur Mediator^o : évaluation et contrôle des médicaments”. Site www.ladocumentationfrancaise.fr consulté le 25 janvier 2012 : 271 pages.

4- Door JP “Rapport d’information déposé par la Commission des affaires sociales en conclusion des travaux de la mission sur le Mediator^o et la pharmacovigilance”. Site www.ladocumentationfrancaise.fr consulté le 25 janvier 2012 : 175 pages.

5- Debré B et Even P “Rapport de la mission sur la refonte du système française de contrôle de l’efficacité et de la sécurité des médicaments à Monsieur le Président de la République et Monsieur le Ministre de la Santé” 2011. Site www.ladocumentationfrancaise.fr consulté le 25 janvier 2012 : 83 pages.

6- Couty E et Lesueur T “Les assises du médicament - Rapport de synthèse”. Site www.ladocumentationfrancaise.fr consulté le 25 janvier 2012 : 49 pages.

7- “Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé” *Journal Officiel* du 30 décembre 2011 : 25 pages.

8- Prescrire Rédaction “Petits cadeaux : des influences souvent inconscientes, mais prouvées” *Rev Prescrire* 2011 ; 31 (335) : 694-696.

9- “Transfert des taxes de l’Afssaps à l’État”. Site www.afssaps.fr consulté le 16 janvier 2012 : 1 page.

10- Prescrire Rédaction “La fin du contrôle a priori de la publicité” *Rev Prescrire* 1987 ; 7 (69) : 404.

11- “Annexe I de la Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain - version consolidée au 21 juillet 2011”. Site <http://eur-lex.europa.eu> consulté le 25 janvier 2012 : 1 page.

12- “Lancement du premier Appel à projets de recherche de l’Afssaps - Communiqué - 12 janvier 2012”. Site www.afssaps.fr consulté le 25 janvier 2012 : 1 page.