



Inspection générale
des affaires sociales
RM2011-001P

Enquête sur le MEDIATOR[®]

RAPPORT DEFINITIF

Établi par

Dr Anne-Carole BENSADON, Etienne MARIE et Dr Aquilino MORELLE
Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

- Janvier 2011 -

Synthèse du rapport

Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé a saisi le 29 novembre 2010 l'Inspection générale des affaires sociales d'une mission d'enquête relative au Médiateur. A l'issue de ses six semaines de travail, de la centaine d'auditions qu'elle a menée et de l'exploitation des dossiers scientifiques et administratifs s'échelonnant sur 40 années, la mission est en mesure de reconstituer la succession des événements et des choix qui sont allés de l'autorisation en 1974 au retrait en 2010 du médicament. Son rapport s'appuie sur près de 200 annexes pour assurer la plus grande transparence au débat public à venir.

Le rapport est organisé à la fois autour des principaux temps de la vie du médicament et autour de l'analyse des principales responsabilités identifiées par la mission :

- les laboratoires Servier qui dès l'origine du médicament ont poursuivi un positionnement du MEDIATOR[®] en décalage avec sa réalité pharmacologique (1) ;
- l'Agence chargée du médicament, inexplicablement tolérante à l'égard d'un médicament sans efficacité thérapeutique réelle (2) ;
- le système de pharmacovigilance, incapable d'analyser les graves risques apparus en termes de cardiotoxicité du MEDIATOR[®] (3) ;
- enfin, les ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé gérant avec lenteur les remboursements de médicaments à service médical rendu insuffisant, aboutissant dans le cas du MEDIATOR[®] à des résultats inverses de ceux recherchés (4).

La mission appelle à une lecture de ses travaux tenant compte de trois réalités :

- le rapport concerne un seul médicament, et même si la mission d'efforce d'expliquer par un certain nombre de raison de fond les graves défaillances constatées, elle met en garde contre toute généralisation hâtive de ses analyses ;
- le rapport rappelle le difficile métier qu'assurent tous les acteurs de la sécurité sanitaire ;
- si le rapport est, pour certains de ses passages, inévitablement technique, la mission a eu constamment à l'esprit pendant ses travaux la réalité humaine dramatique des personnes malades ou décédées, la seule qui sera juge des débats que la mission se propose d'éclairer.

1 DES L'ORIGINE, UNE STRATEGIE DE POSITIONNEMENT DU MEDIATOR[®] PAR LES LABORATOIRES SERVIER EN DECALAGE AVEC LA REALITE PHARMACOLOGIQUE DE CE MEDICAMENT

Freinant la prise alimentaire et donc l'apport calorique, les anorexigènes ont été conçus et initialement utilisés pour le traitement de l'obésité. Par la suite, et jusqu'à leur retrait progressif, ils ont été fréquemment dévoyés de cette indication médicale dans le cadre de cures d'amaigrissement.

La plupart d'entre eux sont des dérivés de l'amphétamine.

A partir de la fin des années 50, naissent l'idée et l'ambition de mettre au point des substances qui conserveraient le pouvoir anorexigène de l'amphétamine (effet « *coupe-faim* », dans le langage courant) tout en se débarrassant de ses graves effets secondaires. L'objectif des travaux alors engagés, en particulier par les laboratoires Servier, est de parvenir à dissocier les propriétés anorexigènes des amphétamines de leurs effets stimulants potentiellement dangereux.

Pour atteindre ce résultat, la technique qui sera utilisée est classique dans l'industrie pharmaceutique : à partir de la molécule « mère » -l'amphétamine, dans le cas présent- on cherche, en lui ajoutant des groupements chimiques divers, à obtenir une modulation de ses effets. En 1960, puis en 1961, deux chercheurs américains mettent en évidence, chacun de son côté, une nouvelle molécule anorexigène, dérivée directement de l'amphétamine, dotée d'un fort pouvoir anorexigène et présentant peu d'effets secondaires centraux chez l'animal.

Cette substance est la norfenfluramine. Il s'agit donc de la molécule d'amphétamine, modifiée seulement par l'ajout d'un groupement trifluoré (CF3).

Le groupe de recherche des laboratoires Servier va inventer et tester plus de 280 molécules, dont plus de 50 présentaient, selon eux, l'intérêt d'être anorexigènes.

Parmi celles-ci, figuraient au premier rang la fenfluramine et le benfluorex, repéré par l'équipe Servier en 1966 pour **son fort pouvoir anorexigène** et la faiblesse apparente de ses effets secondaires.

La fenfluramine, sera commercialisée en France par les laboratoires Servier en 1963, sous le nom de marque PONDERAL® ; le benfluorex en 1976 sous le nom de MEDIATOR®.

Les trois molécules en question –norfenfluramine, fenfluramine et benfluorex- sont pharmacologiquement, méthodologiquement et chronologiquement liées. Elles dérivent les unes des autres selon le schéma suivant :

Amphétamine	Norfenfluramine
Norfenfluramine	Fenfluramine
Norfenfluramine	Benfluorex

Dans un recueil scientifique paru en 1970, les chercheurs du groupe Servier expliquent clairement cette démarche d'étude systématique des dérivés fluorés de l'amphétamine et la priorité historique et méthodologique qui est celle de la découverte de la norfenfluramine.

Ils y expriment leur conviction : cet ensemble de dérivés de l'amphétamine représentent une classe pharmacologique en soi (« *an independant class of compounds* »), distincte de l'amphétamine et de ses dérivés.

Cette conviction deviendra très vite la ligne défendue par les laboratoires Servier, ligne qu'ils chercheront par la suite à étayer et à faire partager par toute une série d'études.

Au vu des études rassemblées par la mission, la distinction entre fenfluramine et amphétamine au regard de leurs effets centraux, paraît pour le moins discutable.

Dans ce même recueil de grande importance, un article est entièrement consacré à la molécule qui ne porte pas encore le nom de benfluorex mais le code S992¹. Il y est présenté cette fois comme une molécule ayant des propriétés sur le métabolisme des lipides et des glucides.

Apparaît ainsi une discordance surprenante et frappante : publiés dans le même recueil, rédigé par des scientifiques appartenant au même groupe de recherche -celui des laboratoires Servier- et comportant la signature d'une même personne (J. Duhault), ces deux articles offrent deux visages différents du SE992.

¹ J. Duhault et C. Malen, « *Effect of a fenfluramine derivative (S992) on lipid and sugar metabolism* ».

D'un côté, un anorexigène assurément puissant et présenté comme tel : « (...) *clearly a potent anorexic* ».

De l'autre, une substance disposant d'une éventuelle action sur le métabolisme des lipides et des glucides : « *It is suggested that S992 may decrease body weight by changing the metabolic pattern, particularly with respect to lipids and carbohydrates. The available data do not permit us, however, to work out a precise hypothesis* ».

Il résulte des études initiales que la mission a retrouvées que le benfluorex est un anorexigène puissant et même très puissant chez l'animal.

Commercialisant depuis 1963 un anorexigène (la fenfluramine, sous le nom de PONDERAL®), les laboratoires Servier vont privilégier cette hypothèse d'une action du benfluorex sur le métabolisme des lipides et des glucides. Progressivement, la « *spécificité* » du benfluorex par rapport au groupe des dérivés fenfluraminiques va être mise en avant.

On trouve là les prémices d'une doctrine qui sera celle des laboratoires Servier à partir de la commercialisation du benfluorex (MEDIATOR®) en 1976, jusqu'au retrait de son AMM en 2009 : « *l'originalité* » pharmacologique du benfluorex.

L'insistance ultérieure des laboratoires Servier à valoriser des indications thérapeutiques qui seraient propres au benfluorex -dont on verra plus loin qu'elles n'ont pourtant jamais été réellement validées- contribuera à faire oublier au plus grand nombre ces données pharmacologiques de base.

Au moment où le benfluorex va être mis sur le marché (1976), la préoccupation des laboratoires Servier est de présenter ce nouveau médicament comme ce qu'il est peut-être –un adjuvant au traitement des hyperlipidémies et du diabète de type 2-, et non comme ce qu'il est à coup sûr –un puissant anorexigène.

C'est pourquoi cette firme va tenter d'effacer une trace très visible : le nom même de la substance.

Le suffixe « -orex » est en effet le segment-clé retenu par l'OMS pour désigner les agents anorexigènes².

Dans la liste des substances actives concernées, on trouve le benfluorex, mais aussi l'aminorex, le clobenzorex, le mefenorex ou le fenproporex.

Sont placées en codicille (c), entre autres substances, la fenfluramine, mais aussi l'amfetamine (amphétamine), l'amfepramone ou la phentermine.

L'OMS a attribué la DCI « *benfluorex* » au composé SE780 des laboratoires Servier et a publié cette dénomination dans sa chronique OMS volume 25, n°3 de mars 1971.

Ce choix s'explique sans doute par la présence dans cette molécule d'un noyau benzène, portant un groupement fluoré et par les propriétés anorexigènes de la molécule.

Parfaitement logique au regard de la pharmacologie, ce choix n'est pas, ou n'est plus, du goût des laboratoires Servier, qui vont tenter de faire revenir l'administration sur ce choix, en affirmant, à l'encontre de toutes les données pharmacologiques établies et colligées par le laboratoire Servier lui-même, que le benfluorex aurait une activité anorexigène « (...) *en réalité très faible et tout à fait accessoire par rapport aux propriétés métaboliques de ce produit* ».

² World Health Organization, *The use of common stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances*, Geneva, 2002, (pp. 89-90).

En vain.

La place centrale de la norfenfluramine.

La molécule de base, la plus simple, est la norfenfluramine et que c'est d'elle que dérivent aussi bien la fenfluramine que le benfluorex.

L'importance de la norfenfluramine au regard de l'histoire du benfluorex est capitale. Elle tient à trois données :

- par sa proximité moléculaire évidente avec l'amphétamine, la norfenfluramine signe la continuité qui existe entre l'amphétamine et le groupe des fenfluramines ;
- par son rôle avéré de métabolite actif de la fenfluramine, elle souligne encore cette proximité, d'un point de vue pharmacologique cette fois ;
- par sa place de métabolite du benfluorex, elle arrime cette substance au sein de la famille des fenfluramines.

Métabolite commun à la fenfluramine et au benfluorex, la norfenfluramine va devenir un élément gênant lorsqu'il sera établi, en 1995, que la fenfluramine est une molécule dangereuse et qu'elle sera, pour cette raison, restreinte drastiquement dans sa prescription.

En effet, si la fenfluramine, toxique, agit principalement par l'intermédiaire de la norfenfluramine, comment ne pas suspecter le benfluorex qui agit, lui aussi, par le biais de la norfenfluramine ?

La thèse qui sera défendue par les laboratoires Servier tout au long de la commercialisation des fenfluramines (PONDERAL®, ISOMERIDE®) et du benfluorex (MEDIATOR®) comprend deux volets, distincts mais liés :

- la fenfluramine et ses dérivés constituent une famille pharmacologique distincte de celles des amphétaminiques : il s'agit de substances certes anorexigènes comme l'amphétamine, mais sans les effets indésirables graves de celle-ci ;
- le benfluorex est lui-même une molécule spécifique au sein des fenfluramines : il possède des propriétés sur le métabolisme des graisses et des sucres qui en font l'originalité et l'intérêt.

Pour le dire autrement : le MEDIATOR® ne serait pas un anorexigène, il n'appartiendrait pas à proprement parler à la classe pharmacologique des fenfluramines, il s'agirait d'un médicament efficace dans le traitement des hypertriglycéridémies et du diabète de type II (diabète dit « gras », car associé à la surcharge pondérale).

Comme il a déjà été indiqué, la présence d'un « *métabolite* » commun à la fenfluramine et au benfluorex –la norfenfluramine- et qui plus est un métabolite actif, venait fragiliser cette construction intellectuelle.

C'est pourquoi à compter de 1995, date à laquelle la dangerosité des fenfluramines est établie, ce qui entraîne une restriction très stricte de leur prescription (mai et octobre 1995), puis la suspension de leurs AMM (15/09/1997), la place de la norfenfluramine dans le métabolisme du benfluorex sera minimisée.

C'est à partir des éléments bibliographiques retrouvés par la mission que celle-ci a demandé à la direction de l'évaluation de l'AFSSAPS d'établir une note détaillant la pharmacologie du benfluorex.

Les principales conclusions de cette note sont les suivantes.

Le benfluorex est complètement métabolisé et ne circule dans le plasma qu'à des concentrations indétectables, car il est immédiatement transformé en son métabolite S422, puis en métabolite S1475 et en norfenfluramine (S585).

Or, comme il a été précisé plus haut, la norfenfluramine a des propriétés anorexigènes puissantes et représente l'amine de base qui a servi au développement des autres composés, notamment les fenfluramines.

Un fait grave doit ici être signalé.

Cet « *aveu* » de ce que le benfluorex ne serait qu'un précurseur, c'est-à-dire une molécule n'ayant en elle-même aucune activité pharmacologique, les laboratoires Servier ont cherché, après l'avoir reconnu, à le faire oublier en retirant une phrase évoquant cette caractéristique d'un document communiqué à l'AFSSAPS en 1999.

Après administration de dexfenfluramine (ISOMERIDE®), de fenfluramine (PONDERAL®) ou de benfluorex (MEDIATOR®) aux doses préconisées en thérapeutique, les niveaux des concentrations plasmatiques de la norfenfluramine (exposition : Cmax et AUC) sont similaires : environ 50 ng/ml.

Les différentes doses préconisées pour les trois médicaments (dexfenfluramine 30 mg/j, fenfluramine 60 mg/j et benfluorex 450 mg/j) correspondent en réalité aux doses nécessaires pour atteindre une même concentration plasmatique de norfenfluramine (environ 50ng/ml) et, ce faisant, pour obtenir un effet anorexigène comparable.

Le benfluorex doit donc être considéré comme le précurseur de la seule substance véritablement active : la norfenfluramine.

Pour le dire autrement : pendant 33 ans (1976-2009), tous les patients traités par le MEDIATOR® ont en réalité absorbé de la norfenfluramine à des doses efficaces.

Une des études consacrées à la norfenfluramine en 1974 considérait ainsi la norfenfluramine « *as a mediator* » of the actions of fenfluramine ». On ne saurait mieux dire.

Ainsi, au moment d'engager sa longue trajectoire –elle durera 35 ans- le benfluorex (MEDIATOR®) est un médicament dont le fabricant a choisi de mettre en avant l'« *originalité* » thérapeutique en oubliant ses caractéristiques pharmacologiques.

Cette stratégie de communication va permettre au MEDIATOR®, en dépit d'alertes nombreuses et répétées –que nous allons maintenant détailler-, de franchir sans encombre les divers barrages qu'auraient dû être les commissions d'AMM, les comités techniques, les commissions nationales de pharmacovigilance, les commissions de la transparence, les vagues successives de remboursements.

Le benfluorex pourra ainsi poursuivre son chemin de spécialité pharmaceutique pendant encore 14 ans et échappera, en particulier, à la mise à l'écart des anorexigènes et des fenfluramines en 1995.

Dans la deuxième partie de sa vie comme dans la première, le sort du benfluorex (MEDIATOR®) est lié à ceux de la fenfluramine (PONDERAL®) et de son isomère dextrogyre, la dexfenfluramine (d'où le nom de marque ISOMERIDE®), ces deux dernières substances étant désignées fréquemment sous le terme global de « *fenfluramines* ».

Très vite, le lien entre l'usage de la dexfenfluramine et l'apparition de cas HTAP sera suspecté et les fenfluramines placées sous une surveillance constante

L'HTAP est une maladie rare et mortelle.

Dès le 20 mai 1987, le comité technique de pharmacovigilance (CTPV) décide de l'ouverture d'une enquête officieuse sur la dexfenfluramine (ISOMERIDE®), pour des effets indésirables divers.

L'équipe des Prs. Duroux et Simmoneau (Hôpital Antoine Béchère) va à plusieurs reprises alerter la pharmacovigilance. L'inquiétude suscitée par cette montée des cas d'HTAP va susciter le lancement par les laboratoires Servier d'une vaste étude épidémiologique internationale sous l'égide du Pr. Abenhaïm (IPPHS).

Ce travail de pharmaco-épidémiologie novateur va structurer la période 1993-1995 au regard des décisions prises.

A la fin de l'année 1994, la situation des fenfluramines en termes de santé publique peut être résumée comme suit :

- les laboratoires Servier savent depuis la fin des années 60 que la fenfluramine provoque expérimentalement des hypertensions artérielles pulmonaires chez l'animal ;
- fenfluramine (PONDERAL®) et dexfenfluramine (ISOMERIDE®) sont suspectées dans l'apparition de cas d'HTAP chez l'homme respectivement depuis 1981 et 1992 ;
- ces deux substances sont sous surveillance officielle de la pharmaco-vigilance depuis le 24 octobre 1991 pour la dexfenfluramine et depuis le 14 mai 1992 pour la fenfluramine ;
- cette surveillance a recensé un nombre important de cas d'HTAP (47 et 16) associés à l'usage de ces deux médicaments ;
- dans le même temps, la littérature scientifique internationale s'est étoffée, grâce, en particulier à une importante étude française parue en novembre 1993 ;
- afin d'éclaircir ce qui apparaît alors comme un problème sérieux de santé publique, une vaste étude pharmaco-épidémiologique (étude IPPHS) a été lancée en septembre 1992 ;
- la commission d'AMM n'a pas été saisie pour une réévaluation du bénéfice/risque des deux médicaments, comme cela aurait dû être le cas ;
- cette « *évaluation* » a été faite par un groupe ad hoc placé sous la responsabilité du directeur de l'évaluation, le Pr. Alexandre ;
- dans l'attente des conclusions de l'étude IPPHS, des restrictions à l'indication de ces deux médicaments ont été décidées.

1995 : une première occasion manquée.

L'année 1995 est une année importante : elle est en effet le moment où les trajectoires des fenfluramines et du benfluorex, restées jusque-là parallèles, vont enfin se croiser.

- La situation scientifique et administrative va se cristalliser autour des résultats de l'étude IPPHS, communiqués de façon confidentielle le 07 mars 1995 qui conclut à l'existence d'un risque d'HTAP lié à l'usage des anorexigènes en général et des fenfluramines en particulier.

- Le 03 mai 1995, la CNPV décide d'étendre à « *tous les anorexigènes* » les restrictions d'indications prises en 1994 pour les seules fenfluramines (traitement de 2^{ème} intention, après échec d'un traitement diététique adapté, d'obésité patente ayant un indice de masse corporelle supérieure à 30, limitation de la durée de traitement à 3 mois et contre-indication chez l'enfant).

Il est important de noter que par « *tous les anorexigènes* » la CNPV et la direction de l'évaluation (DEV) entendent tous les anorexigènes disposant d'une AMM et non l'ensemble de la classe au sens pharmacologique du terme.

Cette erreur de raisonnement pharmacologique va emporter des conséquences graves.

En effet, en deux temps, mai et octobre 1995, des restrictions importantes à la prescription des fenfluramines vont être prises par l'agence du médicament.

Mais le benfluorex n'étant pas considéré par la DEV comme un anorexigène, ne sera pas concerné par ces mesures.

Or, dans le même temps, suivant les recommandations de la CNPV du 19 juin 1995, la DGS élargit le champ de l'interdiction posée le 10 mai à tous les anorexigènes, c'est-à-dire aux 42 anorexigènes de la liste 3 du décret Talon du 25/02/1982, avec parmi eux le benfluorex.

Personne ne relève à la DEV le fait que le benfluorex, qui figure dans la liste des anorexigènes bannis par la DGS des préparations magistrales, est, dans cette liste, la seule spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une AMM. Cela aurait conduit logiquement à interdire également le benfluorex en tant que spécialité pharmaceutique : MEDIATOR®.

Dans le même temps où le benfluorex est interdit dans les préparations magistrales par la DGS parce qu'il est un anorexigène, sa commercialisation reste autorisée sous forme de spécialité pharmaceutique par l'agence du médicament parce que celle-ci ne le considère pas comme un anorexigène.

Cette grave incohérence représente une occasion manquée : celle de n'avoir pu traiter la question du benfluorex en même temps que celle des fenfluramines auxquelles il est pourtant pharmacologiquement apparenté.

Le constat est d'autant plus consternant que, dans le même temps, le 18 mai 1995, une enquête officieuse de pharmacovigilance va être ouverte sur le benfluorex et ce en raison même de cette parenté structurale.

En 1996, la mise à l'écart des fenfluramines est remise en question, heureusement sans succès.

Le benfluorex (MEDIATOR®) va rester sur le marché encore 12 ans.

2 L'INCOMPREHENSIBLE TOLERANCE DE L'AGENCE A L'EGARD DU MEDIATOR.

Durant sa période de présence sur le marché, le MEDIATOR® a deux caractéristiques. Il est tout d'abord un « *adjuvant* », terme qui correspond dans la nomenclature des médicaments établie dans les années 1980 à une substance utilisée de fait dans une situation donnée et non à une substance ayant un réel intérêt thérapeutique. Il est par ailleurs un adjuvant au régime dans deux

indications : celui des troubles du métabolisme des lipides (hypertriglycéridémies), celui des troubles du métabolisme des glucides (diabète avec surcharge pondérale).

Le MEDIATOR[®] est autorisé à être mis sur le marché par le ministère chargé de la santé par arrêté du 16 juillet 1974 et sera effectivement disponible sur ce marché le 1^{er} septembre 1976. Contrairement aux objectifs affichés par la firme, le MEDIATOR ne sera mis sur le marché à la même époque que dans quelques pays développés : Suisse, Luxembourg, Italie, Espagne, Portugal,, Grèce.

L'autorisation ministérielle paraît dès 1974 incohérente et inquiète. Incohérente, parce que la même administration qui a considéré le MEDIATOR[®] comme un anorexigène, ainsi qu'on l'a vu précédemment dans le débat qui l'a opposé à la firme sur la dénomination de la molécule, va accorder une AMM pour les 2 indications indiquées ci-dessous. L'autorisation accordée est dès lors inquiète, cette inquiétude se manifestant dans les débats de la commission chargée de l'autorisation de mise sur le marché, mais aussi par l'hypothèse, non suivie d'effet, d'une surveillance particulière au titre de la pharmacovigilance, et cela dès 1974.

Tous les médicaments autorisés avant le 1^{er} décembre 1976 devaient au titre de la directive européenne du 20 mai 1975 être de nouveau validés. Cette procédure qui devait s'achever en 1990 s'échelonna de fait de 1985 à la fin de la décennie 90, pilotée par la direction de la pharmacie et du médicament puis par l'Agence du médicament créée en 1993, elle-même transformée en Agence de sécurité sanitaire des produits de santé en 1998.

Le MEDIATOR[®] passe en première tranche de validation, celle des médicaments utilisés en médecine cardiovasculaire. Ses indications thérapeutiques sont alors réduites de façon très importante : seule est validée le 22 avril 1987 l'indication relative aux hypertriglycéridémies; l'indication relative au diabète n'est pas retenue.

Or cette limitation ne va pas être appliquée.

Tout d'abord, parce que le MEDIATOR[®] va être admis à une nouvelle présentation de validation consacrée à l'endocrinologie/diabétologie et prévue pour 1990. Ensuite parce qu'après fourniture par la firme de nombreuses études, une décision interviendra le 16 mars 1995. Celle-ci confirme la décision initiale de 1987 : seule l'indication relative aux hypertriglycéridémies est maintenue ; dans son indication d'adjuvant au régime du diabète, « les essais ne sont pas contrôlés...le bénéfice observé est incomplet... il ne concerne qu'une faible partie des patients traités ». Néanmoins, l'Agence ne modifie pas formellement l'AMM d'origine et l'indication relative au diabète perdure. Enfin, lorsque cette modification de l'AMM intervient le 16 avril 1997, elle sera de façon incompréhensible annulée le 5 juin 1997. La firme recevra un courrier l'autorisant à maintenir la seconde indication.

S'ouvrent alors trois années de nouveaux débats entre la firme et l'Agence. La première fournit une très importante étude dirigée par le Pr Del Prato qui conduit la firme non plus à défendre l'indication du MEDIATOR[®] comme adjuvant au régime du diabète mais à proposer son extension comme médicament antidiabétique de premier rang comparable à l'action du médicament de référence contre le diabète qu'est à l'époque la metformine. L'Agence va refuser cette extension le 25 avril 2000 après avis de la Commission d'AMM du 6 décembre 1999, deux précédentes commissions ayant sursis à statuer dans l'attente des contre-expertises engagées. L'agence rejette le recours de la firme le 11 décembre 2000.

Mais elle admet in fine, en juin 2001, l'indication minimale initiale d'adjuvant au régime du diabète

De 1987 à 2001, les responsables de l'évaluation du médicament de l'Agence ont donc fait passer la promesse de nouvelles études de la firme, études dont ils connaissaient pourtant les

faiblesses, avant l'application de leurs propres décisions constatant la très faible efficacité thérapeutique du MEDIATOR®.

Le débat sur les indications apparaît de plus hors de la réalité au vu du mésusage important du MEDIATOR® hors AMM (environ 20 %) ou, expliqué autrement, son usage important pour les indications pour lesquelles il est efficace, soit comme médicament anorexigène..

3 LES GRAVES DEFAILLANCES DU SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE.

Les comités techniques de pharmacovigilance (CTPV) vont aborder le benfluorex à partir de mai 1995 à de très nombreuses reprises principalement sous 4 angles :

- sa dangerosité potentielle compte tenu de sa parenté structurale avec les fenfluramines ;
- l'existence d'un mésusage ;
- l'actualité européenne ;
- et ses effets indésirables.

Le benfluorex était sous enquête officieuse depuis mai 1995 puis officielle en mai 1998, compte tenu de sa « dangerosité potentielle ». L'hypothèse d'une demande de retrait de ce médicament aurait pu être formulée, sur la seule base de cette parenté chimique étayée et de l'existence d'un métabolite commun avec les fenfluramines et du bénéfice du produit.

Pendant 10 ans, de 1995 à 2005, ce point ne sera pas inscrit à l'ordre du jour de la CNPV, en dépit de 17 réunions du CTPV.

Le benfluorex fera l'objet de nombreuses réunions du groupe européen de pharmacovigilance à partir de septembre 1998, suite à une demande de l'agence du médicament italienne. Malgré les rapports italiens très documentés notamment sur la toxicité de la norfenfluramine, métabolite commun au benfluorex et aux fenfluramines, les échanges successifs conduiront à une sorte d'enlèvement du dossier. Le laboratoire Servier adressera à l'AFSSAPS le 1^{er} février 2001 un protocole d'étude clinique comparative sur 12 mois incluant une étude cinétique des principaux métabolites et la réalisation d'une échocardiographie chez les patients inclus, étude qui ne sera pas réalisée, d'après les documents dont dispose la mission.

Le 3 octobre 2003, l'agence du médicament espagnole informe l'Agence européenne d'un cas de valvulopathie cardiaque. La firme va demander le retrait du benfluorex en Espagne et le laboratoire va demander également le retrait du benfluorex en Italie. La mission s'étonne que cette information n'ait été communiquée en ces termes ni au CTPV ni à la CNPV.

Les alertes répétées sur le mésusage du benfluorex ne seront pas prises en compte. Ce mésusage sera abordé lors de 5 CTPV entre septembre 1998 et décembre 2004. Par ailleurs, l'agence sera alertée, au minimum, à 3 reprises entre 1997 et 1998 notamment par un courrier signé de 3 médecins conseil nationaux de l'assurance maladie mais ces alertes ne seront pas répercutées devant les commissions de pharmacovigilance.

Le 10 février 1999, un cas de valvulopathie aortique est notifié au CRPV de Marseille qui l'inclut dans la base nationale le 16 février 1999. Un cas d'HTAP est notifié en juin 1999

L'unité de pharmacovigilance de l'AFSSAPS appelle très clairement l'attention du directeur de l'évaluation du médicament à l'Agence sur la nécessité d'accélérer l'évaluation du dossier benfluorex dans une note où elle fait bien le lien entre parenté avec les fenfluramines, inquiétudes des cliniciens, HTAP et insuffisance aortique. **Il n'est pas retrouvé de réponse à cette note.**

Dans ce contexte, le benfluorex aurait dû figurer à « l'ordre du jour » de la CNPV du 7 juillet 1999 et non en « questions diverses ». La mission ne comprend pas que les éléments préparés par l'agence pour cette CNPV ne comportent pas le cas d'insuffisance aortique alors même que l'unité de pharmacovigilance a réalisé une note un mois plus tôt en juin 1999. Cette lacune s'explique d'autant moins qu'une note spécifique préparée par l'unité de pharmacovigilance pour une commission d'AMM qui se tient un jour après la CNPV mentionne, de son côté, l'HTAP et le cas d'insuffisance aortique.

En outre, le cas de valvulopathie aortique, mentionné pour la commission d'AMM, est requalifié en « imputabilité douteuse » de façon unilatérale par l'unité de pharmacovigilance, sans avis du CTPV, sans même que les documents très complets envoyés par le médecin qui a notifié le cas ne soient demandés au CRPV de Marseille.

Compte tenu de ces 2 cas graves notifiés (mais seul l'HTAP aurait suffi), du contexte européen précédemment décrit, de l'existence d'un métabolite commun, la norfenfluramine, entre le benfluorex et les fenfluramines et de la toxicité connue des fenfluramines (notamment valvulopathies et HTAP), ainsi que de la place clairement contesté du médicament dans la stratégie thérapeutique du diabète, **la mission estime que le retrait du MEDIATOR® aurait dû être décidé dès 1999.**

De 1999 à 2005, le progrès dans les connaissances scientifiques et la montée des cas rendent incompréhensibles l'inertie puis les propositions inadaptées de la pharmacovigilance. Le 29 novembre 2005, lors de la CNPV, **les signaux d'alertes conduiront à des demandes de modification des RCP et surtout d'études supplémentaires, malgré l'absence de renouvellement d'AMM en Espagne et en Italie.**

La CNPV du 27 mars 2007 va repositionner le dossier benfluorex dans son ensemble reprenant les données pharmacologiques, les effets de type centraux, les cas « pouvant faire évoquer un problème qualitatif similaire à celui ayant amené au retrait du marché des anorexigènes fenfluraminiques sérotoninergiques » et a rappelé la non-demande de renouvellement en Espagne et en Italie. **Elle va émettre un avis très argumenté pour demander la réévaluation du bénéfice-risque du benfluorex, certains membres allant jusqu'à se prononcer sur un Bénéfice/Risque défavorable.** La commission d'AMM ne proposera pas le retrait du produit.

Même en 2009, le nombre de notifications de cas graves ne suffira pas à lui seul à remettre en cause l'AMM d'un produit au bénéfice pourtant très discuté.

La CNPV du 7 juillet 2009 va se prononcer pour l'attente de résultats de l'ensemble des études envisagées, dont l'une termine au mieux en 1 an plus tard. La mission souligne qu'en l'occasion, le doute a profité au médicament et non au malade. **La CNPV du 29 septembre 2009 va enfin considérer le signal comme inacceptable, alors que le laboratoire continue à plaider pour le maintien du MEDIATOR®.**

Le 27 octobre 2009 un rapport préliminaire sur benfluorex et valvulopathies cardiaques est adressé au directeur général de l'AFSSAPS et au directeur général de la santé par le Médecin conseil national, adjoint au directeur général de la CNAMTS. Ce rapport préliminaire sera accompagné d'un courrier précisant que les conclusions d'une l'étude réalisée par la CNAMTS suggèrent fortement l'existence d'un effet indésirable sévère lié à l'utilisation du benfluorex, comme en attestent les risques relatifs très élevés calculés.

La mission, compte tenu du délai imparti s'est surtout focalisée sur la période qui va de la commercialisation de benfluorex à son retrait. Elle a néanmoins tenu à évoquer les décès attribuables au benfluorex. Deux études de la CNAMTS ont été réalisées en 2010 sur « benfluorex et décès ». Puis des travaux complémentaires ont été réalisés par C Hill. Les débats scientifiques qui ont suivi sur l'estimation du nombre de morts, conduisent la mission à recommander que le

ministre prenne les dispositions pour établir les faits. Cette mesure ne remet en rien en cause la gravité de la situation et ne doit en aucun cas être interprétée comme une sous-estimation des faits.

La mission a eu connaissance de pressions exercées par des personnes appartenant aux laboratoires Servier ou ayant des liens d'intérêt avec eux sur des acteurs ayant participé à l'établissement de la toxicité du MEDIATOR[®]. La mission ne qualifie pas les pressions ainsi relatées. Elle procédera à un signalement de ces pratiques à l'autorité judiciaire en lui transmettant les pièces justificatives dont elle dispose.

La mission estime qu'aucun des directeurs généraux qui se sont succédés à la tête de l'Agence n'a été informé de manière correcte sur le sujet du MEDIATOR[®], ni sur ses caractéristiques pharmacologiques, ni sur la réalité des effets indésirables et ce, jusqu'à la fin de l'année 2010. Le 28 avril 2006, l'actuel directeur général signera même, de façon incompréhensible, une réponse à la Cour des comptes en 2006 faisant état du retrait de la commercialisation du MEDIATOR[®]. Cette situation ne saurait exonérer ces directeurs généraux de la responsabilité qui était la leur de maîtriser les risques de gestion de l'Agence et de prendre les décisions de ressources humaines nécessaires, notamment dans le secteur de la pharmacovigilance dont les rapports d'audit externes (IGAS/IGF, Cour des Comptes, rapport « Girard ») avaient souligné les faiblesses.

De même, il semble qu'aucune information sanitaire sur le risque du MEDIATOR[®] n'a été portée à la connaissance des ministres avant que la décision de suspension ne soit imminente. L'éclatement entre les différents acteurs publics de la chaîne du médicament et un système de commissions foisonnant, chronophage et donnant l'illusion de la transparence des dossiers a contribué à la difficulté de cette information des ministres. Néanmoins, dûment avertis par les trois rapports d'audit externes précédemment cités sur les faiblesses de la pharmacovigilance, **ces ministres successifs auraient dû être attentifs à la nécessité de renforcer et de rendre plus efficace ce dispositif.**

4 LES VICISSITUDES DE LA REEVALUATION DU MEDIATOR

A partir du milieu de la décennie 2000, le MEDIATOR[®] va faire l'objet de deux types de réévaluation globale : une réévaluation de son bénéfice-risque par l'AFSSAPS, une réévaluation de son service médical rendu par les ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé, après avis de la Commission de la transparence, adossée à partir de 2004 à la Haute autorité de santé.

A la demande de la Commission nationale de pharmacovigilance, la réévaluation du MEDIATOR[®] intervient en 2007 sur la base d'une nouvelle très importante étude dirigée par le Pr Moulin qui tend à démontrer l'efficacité du Médiateur dans la stratégie thérapeutique du diabète. De nouveau, comme pour l'étude Del Prato, l'Agence en critique la méthode et les résultats. Elle décide le 25 juillet 2007 de supprimer la première indication du MEDIATOR[®], celle relative aux troubles du métabolisme des lipides, compte tenu par ailleurs des alternatives thérapeutiques qui existent sur ce sujet ; mais elle maintient l'indication du traitement dans le diabète avec surcharge pondérale, estimant que le MEDIATOR[®] conserve un effet minimal sur cette pathologie. La Commission d'AMM rend à ce moment néanmoins un avis inexplicable compte tenu de l'analyse de la Commission nationale de pharmacovigilance qui lui avait été transmis et qui concluait majoritairement à un bénéfice-risque négatif compte tenu de l'importance des signaux de sécurité d'emploi.

De nouveau, comme précédemment, cette décision de restriction des indications, n'aura pas de portée sur les prescriptions réelles, dès lors qu'elle n'est pas accompagnée d'un avis aux médecins. Les prescriptions hors AMM exploseront dès lors pour se situer à environ 70%.

Un nouvel acteur dans l'évaluation du Médiateur va intervenir tout au long de la décennie 2000. Lorsque qu'un médicament reçoit une AMM, il doit pour être remboursé par l'assurance maladie être inscrit sur une liste. Celle-ci est établie par les ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé après avis d'une Commission dite de la transparence, associant selon un équilibre variable dans la période analysée, les administrations, les organismes d'assurance maladie et des personnalités choisies pour leur compétence scientifique. Le MEDIATOR[®] avait reçu un avis positif de cette commission en 1976, avait été inscrit sur la liste des médicaments remboursables et était remboursé au taux de 70% baissé à 65% en 1993.

En 1999 interviennent deux réformes fondamentales. Le décret du 27 octobre 1999 précise les critères d'appréciation du service médical rendu (SMR) au vu duquel les médicaments sont inscrits sur la liste des médicaments remboursables. L'AFSSAPS évalue un médicament en soi ; la Commission de la transparence évalue un médicament par rapport à d'autres et SMR « insuffisant » ne veut pas dire nécessairement inefficace, voire dangereux, mais moins prioritaire.

Ce même décret prévoit par ailleurs la réévaluation du SMR du « stock » des médicaments, engagé à la demande des ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé par lettre du 13 avril 1999 adressée au président de la Commission de la transparence.

Les résultats du travail de la Commission de la transparence s'échelonnent de 1999 à 2001. Sur 4490 spécialités étudiées, 835 sont classés avec un SMR insuffisant. Lors de sa séance du 19 novembre 1999, le SMR du MEDIATOR[®] est classé comme insuffisant ; si son efficacité est analysée comme faible pour les hypertriglycémies et moyenne pour le diabète, ce sont fondamentalement les alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses existant par ailleurs qui justifient la décision de la Commission.

Le déremboursement réel des médicaments à SMR insuffisant ne va s'engager dans les faits qu'en 2003, les gouvernements préférant engager au préalable des baisses de prix et de taux de remboursement. Dans ce cadre, le prix du MEDIATOR[®] est baissé de 23,5% entre 2000 et 2002. Un projet de baisse de son taux de remboursement, parmi d'autres médicaments, de 65 à 35% n'aboutira pas, malgré des relances successives de la DSS, en 2002/2003.

Le déremboursement des médicaments à SMR insuffisant est organisé en trois vagues qui interviendront respectivement en septembre 2003, janvier 2006 et décembre 2006. Le Médiateur qui fait partie de la 3^{ème} vague fait l'objet d'un avis de la Commission de la transparence du 10 mai 2006. Cet avis confirme l'avis de SMR insuffisant pour l'indication hypertriglycémies. Il sursoit à statuer sur l'indication diabète, constatant que celle-ci est en cours de réévaluation à l'AFSSAPS compte tenu de la production de l'étude Moulin. Sur cette base, le ministre ne pouvait pas prendre une décision de déremboursement du MEDIATOR[®], ni juridiquement (puisqu'il n'avait pas un avis formellement motivé de la Commission de la transparence), ni techniquement, le déremboursement d'une indication sur deux ne pouvant être ni géré par les médecins, ni contrôlé par les caisses d'assurance maladie.

Lorsque l'AFSSAPS se prononce en 2007 (cf. ci-dessus), elle supprime l'indication relative aux hypertriglycémies (le dossier n'a alors plus à repasser en Commission de la transparence), mais elle maintient un bénéfice-risque positif pour l'indication relative au diabète dans l'attente des résultats de l'inspection de l'étude Moulin et des réponses aux études complémentaires demandées à la firme. Il était difficile à la Commission de la transparence de reprendre l'examen du caractère remboursable ou non du Médiateur dans ces conditions.

En 2009, la firme fournit les premiers résultats d'une 3^{ème} grande étude, dite Regulate, dont l'investigateur principal est de nouveau le Pr Moulin. Cette étude ne démontre pas d'efficacité du Médiateur par rapport au nouveau médicament de référence contre le diabète qu'est la pioglitazone. Elle montre par contre l'émergence d'anomalies valvulaires fonctionnelles significatives. La firme

propose dans ces circonstances de réserver la prescription du Médiateur aux médecins spécialistes et d'accompagner son traitement d'une surveillance écho-cardiographique.

L'AFSSAPS, si elle continue à trouver une efficacité minimale du MEDIATOR[®] quant aux paramètres glucidiques, prend enfin en compte les résultats de sécurité très défavorables tels qu'ils ont été démontrés par l'étude Regulate et par l'étude cas témoins menée à Brest. Le MEDIATOR[®] est suspendu à date d'effet du 30 novembre 2009 puis retiré définitivement du marché le 20 juillet 2010 après l'avis conforme des instances européennes.

CONCLUSION

Parvenue au terme de son travail, la mission, avant même de présenter quelques enseignements et pistes de réflexion, tient à mettre en avant les éléments les plus importants du constat dressé dans ce rapport :

- Le déroulement des événements relatés dans ce rapport est très largement lié au comportement et à la stratégie des laboratoires Servier qui, pendant 35 ans, sont intervenus sans relâche auprès des acteurs de la chaîne du médicament pour pouvoir poursuivre la commercialisation du MEDIATOR[®] et pour en obtenir la reconnaissance en qualité de médicament anti-diabétique. Pour reprendre une expression revenue à plusieurs reprises dans les témoignages recueillis par la mission, elle a « *anesthésié* » ces acteurs de la chaîne du médicament et même, selon deux anciens présidents de commission d'AMM, elle les a « *roulés dans la farine* » ;
- A aucun moment pendant cette longue période, aucun des médecins experts pharmacologues, internes ou externes à l'Agence, n'a été en mesure de conduire un raisonnement pharmacologique clairvoyant et d'éclairer ainsi les choix des directions générales successives ;
- Surchargée de travail, empêtrée dans des procédures juridiques lourdes et complexes, en particulier à cause de l'articulation de ses travaux avec l'Agence européenne, bridée par la crainte des contentieux avec les firmes, l'Agence est apparue à la mission, dans le cas étudié, comme une structure lourde, lente, peu réactive, figée, malgré la bonne volonté et le travail acharné de la plupart de ses agents, dans une sorte de bureaucratie sanitaire ;
- Un certain nombre d'anomalies majeures de fonctionnement ont été identifiées, en particulier la confirmation à la firme d'une autorisation de mise sur le marché en 1997, contraire à la décision prise quelques mois auparavant, notification qui n'a pu être prise que sur l'instruction d'un des responsables de la direction de l'évaluation ;
- Le dispositif de pharmacovigilance a failli à sa mission, qui est d'identifier et d'instruire, dans un délai raisonnable, et afin d'éclairer la décision des responsables sanitaires, les cas d'effets indésirables graves liés à l'usage du médicament. La raison principale de cet échec collectif est à rechercher dans l'insuffisance de culture de santé publique et en particulier dans un principe de précaution fonctionnant à rebours ;
- Dans ces conditions, il n'est guère surprenant que l'alerte dans cette affaire soit venue de l'extérieur : de la revue Prescrire, du Dr Irène Frachon, de Catherine Hill et du Dr Alain Weil, pour ce qui concerne la dangerosité du médicament, ce qui a permis son retrait ; et de Flore Michelet et du Dr Gérard Bapt, pour ce qui concerne l'impact en termes de mortalité ;
- La multiplicité des instances sanitaires chargées du médicament, leur cloisonnement et la complexité de leur fonctionnement rendent le système lent, peu réactif et contribuent à une dilution des responsabilités ;
- Quant à la politique de remboursement des médicaments dont sont responsables les ministres, elle apparaît sous un jour paradoxal : c'est pour des raisons telles que la défense des prescripteurs et des patients que la politique de déremboursement a été étalée sur presque une décennie. La réalité veut, dans le cas présent, que cet objectif allégué ait conduit au résultat inverse.

Même si la seconde partie de son travail sera consacrée à définir et à présenter les grandes lignes d'un système de pharmacovigilance rénovée, la mission tient d'ores et déjà à mettre l'accent sur quelques enseignements qui lui paraissent essentiels :

- La sécurité sanitaire est un métier difficile et exigeant. La vigilance sanitaire est une responsabilité fatigante, usante, qui conduit à travailler chaque jour sous la pression. Être vigilant suppose d'être informé, d'être réactif, d'avoir la disponibilité d'esprit nécessaire, de savoir entendre et écouter les opinions minoritaires et d'être capable d'admettre que l'on s'est trompé ou que l'on se fourvoie dans un raisonnement convenu. C'est pourquoi la mobilité des personnes est indispensable dans ce domaine ;
- L'exercice de ce métier est fortement influencé par l'environnement intellectuel et médiatique. Or, depuis plusieurs années se sont multipliées les prises de position publiques pour dénoncer une hypothétique « *tyrannie du principe de précaution* ». Dans cette affaire comme dans d'autres passées et malheureusement à venir, ce n'est pas l'excès de principe de précaution qui est en cause mais le manque de principe de précaution ;
- La chaîne du médicament fonctionne aujourd'hui de manière à ce que le doute bénéficie non aux patients et à la santé publique mais aux firmes. Il en va ainsi de l'autorisation de mise sur le marché qui est conçue comme une sorte de droit qu'aurait l'industrie pharmaceutique à commercialiser ses produits, quel que soit l'état du marché et quel que soit l'intérêt de santé publique des produits en question. La réévaluation du bénéfice/risque est considérée comme une procédure exceptionnelle. La prise en compte du risque nécessite de fortes certitudes scientifiques, l'existence d'un bénéfice étant, elle, facilement reconnue. Dans ces conditions, le retrait d'une AMM est perçu comme une procédure de dernier recours et comme une sorte de dédit pour la commission qui a accordé l'autorisation ;
- L'Agence est trop souvent caractérisée dans son fonctionnement, par, pour reprendre une expression entendue plusieurs fois, une « *accoutumance au risque* ». Cette accoutumance est incompatible avec l'exercice d'une mission de sécurité sanitaire ;
- Le fonctionnement des commissions de l'AMM et de la pharmacovigilance est marqué par la recherche d'un consensus scientifique, ce qui conduit en l'occurrence à un allongement des délais nécessaires à la prise de décision. Le rôle des demandes successives d'études pour alimenter ce processus a des effets pervers graves. C'est particulièrement frappant dans le cas du MEDIATOR® où les laboratoires Servier ont multiplié ce type de démarches. A ceci s'ajoute un légalisme qui, concernant une agence qui prend 80 000 décisions par an, conduit à un enlèvement de trop de dossiers ;
- S'ajoute à ceci, malgré les progrès accomplis dans ce domaine depuis 1993, le poids des liens d'intérêt des experts contribuant aux travaux de l'AFSSAPS (annexe n°). Il s'agit des liens d'intérêts financiers ou d'autres natures tels qu'ils devraient être signalés à l'Agence, ce qui n'est pas à l'heure actuelle systématiquement le cas, selon les déclarations mêmes de l'actuel président de la commission d'AMM. Or ces règles procédurales ont été établies dès 1993 lors de la création de l'Agence. Il n'est que temps de les faire appliquer « *sans faille et sans exception* » pour reprendre l'expression de Jean Marimbert, directeur général de l'AFSSAPS. Aux yeux de la mission, cette conception des liens d'intérêt doit être élargie. Elle doit d'abord être envisagée dans le temps. Deux des responsables les plus importants de l'Agence, au moins, ont ainsi contracté, après avoir quitté leurs fonctions respectives, des liens financiers avec les laboratoires Servier. Dans ces 2 cas, il s'agissait de professeurs des universités-praticiens hospitaliers, médecins dont le statut les met pour l'heure à l'abri de la commission de déontologie, qui s'est déclarée en 2000 incompétente en la matière. Ceci souligne, et c'est la seconde priorité, la nécessité d'élargir le champ actuel des situations imposant la déclaration de liens d'intérêt. La mission pense souhaitable que tous les agents publics ayant à connaître des questions liées aux médicaments soient tenus de déclarer de tels liens. Il doit en être en particulier ainsi pour les membres des cabinets ministériels. C'est là un point important que devra traiter la Commission de réflexion pour la prévention des conflits d'intérêts dans la vie publique. De manière plus globale, l'AFSSAPS, qui est une agence de sécurité sanitaire, se trouve à l'heure actuelle

structurellement et culturellement dans une situation de conflit d'intérêt. Pas en raison de son financement qui s'apparente à une taxe parafiscale, mais par une coopération institutionnelle avec l'industrie pharmaceutique qui aboutit à une forme de coproduction des expertises et des décisions qui en découlent. A cet égard, la présence encore aujourd'hui d'un représentant institutionnel du LEEM (Les entreprises du médicament) dans les commissions, et parfois les groupes de travail, paraît inacceptable.

- Toutes ces considérations ne doivent pas faire oublier la place décisive qui est celle des diverses communautés scientifiques et médicales dans la construction des décisions publiques. Toutes les décisions prises au sein de l'Agence, mais aussi par la Haute autorité de santé, sont préparées par des experts qui rendent leurs avis. Tous ces médecins sont associés très étroitement au processus de décision. Là aussi de très graves défaillances, pour certaines d'entre elles incompréhensibles, ont été relevées par la mission. Pour prendre l'exemple du MEDIATOR[®], il est inadmissible d'avoir programmé en décembre 2010 une table ronde sur « *benfluorex et valvulopathies* », dans le cadre des journées européennes de cardiologie, présidée par les Prs. G. Derumeaux et B. Iung. Ces deux experts, un an auparavant, avaient été mandatés pour représenter les laboratoires Servier au sein de la Commission nationale de pharmacovigilance et de la commission d'AMM de l'AFSSAPS portant sur le MEDIATOR[®] (benfluorex). Les présidents de cette table ronde ont depuis décidé de ne pas y participer.

La mission à l'issue de cette première phase, malgré ses critiques sévères à l'égard du système de gestion du médicament, élaborées encore une fois à partir d'un cas particulier, tient à souligner que le système de notification des cas par les professionnels de santé aurait pu permettre le retrait du MEDIATOR[®] dès 1999 si le principe de précaution s'était appliqué. A ce stade, la mission insiste sur le rôle essentiel des professionnels de santé et des patients qui doivent être davantage associés à ces démarches, pas seulement en ce qui concerne la déclaration des cas. Rappelons que dans d'autres domaines de la santé publique, les patients sont représentés au niveau des conseils d'administration des institutions. La mission s'attachera également, dans sa deuxième étape à mieux caractériser et fiabiliser notamment les outils de la pharmacovigilance, avec une attention particulière apportée aux bases de données disponibles. Malgré les très lourds constats de cette première étape, elle espère pouvoir contribuer à la mise en œuvre d'un système entièrement tourné vers les intérêts du patient et de la santé publique.

Sommaire

INTRODUCTION.....	7
1 PREMIERE PARTIE : DES L'ORIGINE, UNE STRATEGIE DE POSITIONNEMENT DU MEDIATOR® PAR LES LABORATOIRES SERVIER EN DECALAGE AVEC LA REALITE PHARMACOLOGIQUE DE CE MEDICAMENT	10
1.1 <i>L'invention du benfluorex.....</i>	10
1.1.1 Des anorexigènes en général et du benfluorex en particulier.....	10
1.1.2 Le benfluorex (S992 ou SE780) : un anorexigène puissant.....	16
1.1.3 Benfluorex : un nom embarrassant.....	21
1.1.4 Le benfluorex : un précurseur de la norfenfluramine.....	26
1.2 <i>Le MEDIATOR® échappe à la mise à l'écart des anorexigènes et des fenfluramines en 1995.....</i>	29
1.2.1 La montée continue des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) liés aux fenfluramines.....	29
1.2.2 Des fenfluramines placées sous une surveillance constante.....	32
1.2.3 L'International primary pulmonary hypertension study (IPPHS).....	34
1.2.4 1995 : une première occasion manquée.....	37
2 DEUXIEME PARTIE : L'INCOMPREHENSIBLE TOLERANCE DE L'AGENCE A L'EGARD DU MEDIATOR®.....	44
2.1 <i>1974 : une autorisation inquiète et incohérente.....</i>	44
2.1.1 L'AMM d'origine.....	44
2.1.2 La mise effective du médicament sur le marché.....	46
2.1.3 Le renouvellement de l'AMM d'origine.....	46
2.2 <i>1987-1997 : Une validation restrictive et non suivie d'effet.....</i>	47
2.2.1 L'admission du MEDIATOR® à une nouvelle vague de validation.....	49
2.2.2 La confirmation de la non validation initiale.....	50
2.2.3 1997 : le retournement complet de la décision de l'Agence.....	51
2.3 <i>1998-2000 : l'extension refusée.....</i>	53
2.3.1 La demande d'extension de la firme.....	53
2.3.2 L'évaluation et la réponse de l'agence : un refus non définitif en 4 actes.....	53
2.3.3 Le non respect par la firme de la nouvelle AMM dans sa publicité.....	57
3 TROISIEME PARTIE : LES GRAVES DEFAILLANCES DU SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE.....	57
3.1 <i>Dix ans perdus : entre mai 1995 et novembre 2005, il faut attendre 17 CTPV avant que le Benflorex ne figure parmi les points d'ordre du jour de la CNPV.....</i>	58
3.2 <i>Des réunions de pharmacovigilance qui évoluent : des réunions de concertation entre l'AFSSAPS et les laboratoires Servier et pas de mobilisation du CTPV.....</i>	60
3.3 <i>A partir de mai 1995 : une enquête sur la dangerosité potentielle du MEDIATOR® au regard de sa parenté structurale avec les fenfluramines, sans analyse autre que celle du laboratoire pour y répondre.....</i>	61
3.4 <i>De 1998 à 2003 : l'enlisement européen.....</i>	63
3.4.1 La pharmacovigilance au niveau européen.....	63
3.4.2 La mobilisation du CPMP initiée par l'agence italienne.....	64
3.5 <i>Des alertes répétées sur le mésusage du benfluorex non prises en compte malgré tous les débats sur la parenté du benfluorex avec les fenfluramines.....</i>	71

3.6	<i>Un « principe de précaution » qui ne profite pas aux malades mais aux laboratoires</i>	74
3.7	<i>De 1999 à 2005 : un progrès dans les connaissances scientifiques et une montée des cas qui rend incompréhensibles l'inertie puis les propositions inadaptées de la pharmacovigilance</i>	79
3.8	<i>De 2007 à 2009 : un sursaut ponctuel de la pharmacovigilance et un retour rapide à la culture du scepticisme</i>	83
3.8.1	Des avis divergents entre la CNPV qui souhaite en mars 2007 le retrait du produit et la commission d'AMM	83
3.8.2	Même en 2009, le nombre de notifications de cas graves ne suffira pas à lui seul à remettre en cause l'AMM d'un produit au bénéfice pourtant très discuté.....	87
3.8.3	La CNAMTS réalise, à la demande de Catherine Hill, une étude qui vient renforcer la position de la CNPV	94
3.9	<i>Des pressions exercées sur certains acteurs du dossier</i>	97
3.10	<i>Le nombre de décès</i>	97
3.11	<i>Une réponse gravement erronée à la Cour des comptes concernant la pharmacovigilance et le MEDIATOR®</i>	98
3.12	<i>Des directions générales mal informées et ne s'étant pas donné les moyens de gérer convenablement les risques.</i>	99
3.13	<i>Des ministres ne disposant pas d'information sur le risque sanitaire du MEDIATOR®, mais alertés sur la situation de la pharmacovigilance</i>	100
4	QUATRIEME PARTIE : LES VICISSITUDES DE LA REEVALUATION DU MEDIATOR®	101
4.1	<i>La réévaluation du bénéfice/risque du médicament par l'AFSSAPS</i>	102
4.1.1	La révision des effets indésirables.....	102
4.1.2	2006-2007 : la réévaluation globale du bénéfice-risque.....	102
4.1.3	2007 une délibération de la commission d'AMM incompréhensible.....	103
4.1.4	La modification de la codification ATC.....	104
4.1.5	Les génériques.....	105
4.2	<i>La réévaluation du service médical rendu</i>	105
4.2.1	Le cadre général	105
4.2.2	En 1999, la Commission de la transparence classe comme insuffisant le service médical rendu du MEDIATOR®	110
4.2.3	Le MEDIATOR® fait l'objet de baisses de prix et d'une tentative de baisse du taux de remboursement en 2000-2002.....	112
4.2.4	Le MEDIATOR®, classé dans la 3 ^{ème} vague de déremboursement, voit son évaluation différée.	114
4.2.5	La réévaluation du bénéfice/risque du MEDIATOR® par la Commission d'AMM ne conduit pas à un nouvel avis de la Commission de la transparence.....	118
4.3	<i>2009-2010 : la suspension et le retrait.</i>	119
4.3.1	La firme fournit une 3 ^{ème} grande étude qui argumente en faveur de l'efficacité du médicament, mais propose d'en restreindre la prescription compte tenu des risques.	119
4.3.2	L'agence admet l'efficacité modérée du médicament mais estime <i>in fine</i> que les risques sont supérieurs aux bénéfices, ce qui la conduit à suspendre puis à retirer le MEDIATOR® du marché.....	120
	CONCLUSION	121
	LETTRE DE MISSION	125
	PROCEDURE CONTRADICTOIRE DU RAPPORT PROVISOIRE RELATIF A L'ENQUETE DE L'INSPECTION GENERALE DES AFFAIRES SOCIALES SUR LE MEDICAMENT MEDIATOR ET LES AMELIORATIONS DU DISPOSITIF FRANÇAIS DE PHARMACOVIGILANCE	127

OBSERVATIONS DE L'AFSSAPS SUR LE RAPPORT COMMUNIQUE LE 13 JANVIER 2011.....	127
PIECES JOINTES DE L'AFSSAPS	137
PROCEDURE CONTRADICTOIRE DU RAPPORT PROVISoire RELATIF A L'ENQUETE DE L'INSPECTION GENERALE DES AFFAIRES SOCIALES SUR LE MEDICAMENT MEDIATOR ET LES AMELIORATIONS DU DISPOSITIF FRANÇAIS DE PHARMACOVIGILANCE	239
OBSERVATIONS DU PR JEAN-MICHEL ALEXANDRE SUITE A L'ENTRETIEN DU 13 JANVIER 2011	239

Introduction

- [1] Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé a saisi le 29 novembre 2010 l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) d'une mission d'enquête et d'évaluation relative au MEDIATOR® et à la réforme de la pharmacovigilance en France. Cette mission doit se dérouler en deux temps :
- Le premier s'attache à reconstituer la succession des événements et des choix qui sont allés de l'autorisation au retrait du marché du médicament ;
 - Le second doit proposer les réformes susceptibles d'améliorer le suivi des médicaments, une fois ceux-ci autorisés, notamment par une meilleure organisation de la pharmacovigilance.
- [2] Le chef de l'IGAS a désigné pour accomplir cette mission Mme Anne-Carole Bensadon, M. Etienne Marie et M. Aquilino Morelle ; il a confié à ce dernier la coordination de la mission.
- [3] Le présent rapport constitue la première partie de la mission demandée.
- [4] Son élaboration appelle les observations suivantes.
- [5] La mission a travaillé dans la limite très contrainte des 6 semaines qui lui étaient assignées, à partir de l'audition d'une centaine de personnes (annexe n°1) et du dépouillement de dossiers administratifs et de littérature scientifique s'échelonnant sur 40 ans. Jusqu'à la remise de son rapport, la mission a continué à recueillir des documents nouveaux, pour certains importants, sans qu'elle soit de ce fait certaine d'avoir disposé de la totalité des données nécessaires à ses conclusions ;
- [6] Les travaux de la mission se sont déroulés dans un contexte difficile et parfois tendu compte tenu de la gravité du dossier : ce fut notamment le cas au début dans ses relations avec l'AFSSAPS. Celle-ci, dans un second temps, sous l'impulsion de son directeur général, M. Jean Marimbert, a renoncé à sa ligne de défense initiale pour coopérer au travail de la mission ;
- [7] Pour des raisons liées à son statut légal, l'IGAS n'a pas pu contrôler les laboratoires Servier. Elle s'est néanmoins attachée à exploiter ses documents publics et ses correspondances avec les administrations ;
- [8] La mission a conduit une enquête sur un médicament. Même si elle s'efforce en conclusion d'expliquer par un certain nombre de raisons de fond les défaillances constatées, la mission met en garde contre toute généralisation de ses analyses ;
- [9] La mission rappelle le difficile métier qu'assument tous les acteurs de la sécurité sanitaire ; non pour minimiser leurs responsabilités, mais pour appeler à un débat public serein ;
- La mission, tout au long de son travail, a eu en permanence à l'esprit les malades qui ont pris du MEDIATOR® et les personnes décédées du fait de ce médicament. La technicité du rapport ne doit pas faire oublier cette réalité humaine dramatique, la seule qui sera en définitive juge des débats que ce rapport se propose d'éclairer.
- [10] Dans la Grèce ancienne, le mot *pharmakôn* désignait indistinctement un remède ou un poison. Ainsi, dans son dialogue « *Phédon* », Platon, relatant la mort de son maître Socrate, écrit-il que ce dernier, injustement condamné par le tribunal d'Athènes, choisit d'obéir à la loi de sa Cité, même inique, et but impassiblement le *pharmakôn* (en l'occurrence la ciguë). Dès l'Antiquité, il était ainsi admis que tout médicament était intrinsèquement dangereux.

- [11] A la Renaissance, le médecin suisse Paracelse, le « *Luther de la médecine* », énonça la loi qui porte depuis son nom : toute substance est potentiellement nocive et seule la dose ingérée distingue ses effets : à dose normale, elle peut guérir ; mais à dose plus élevée, elle peut se révéler mortelle.
- [12] Non seulement tout médicament est dangereux, mais un médicament qui ne serait pas dangereux n'en serait pas un.
- [13] C'est pourquoi la prescription d'un médicament est normalement une prérogative médicale. Et dans l'exercice de cette prérogative, le médecin doit respecter la règle fondamentale énoncée par Hippocrate, véritable « *principe de précaution* » avant l'heure : *primum non nocere*, « *d'abord ne pas nuire* ».
- [14] Ces très rapides considérations historiques afin d'écartier ici en préalable toute éventuelle remarque sur « *l'inévitable dangerosité des médicaments* », toute velléité de dénonciation « *d'une dérive vers la société du risque zéro* », toute critique de « *la tyrannie du principe de précaution* » et autres figures rhétoriques, dont le principal objet n'est que de chercher à disqualifier par avance la recherche de responsabilités lors de crises sanitaires.
- [15] Car la vérité en la matière est simple : la prise en compte du rapport entre les bénéfices escomptés d'un traitement et les risques qui lui sont inhérents est l'impératif moral et juridique qui s'impose à toute personne –médecin ou administrateur- en situation de décider du sort à réserver à ce traitement. Cette évaluation des bénéfices et des risques est particulièrement nécessaire dans le cas du médicament.
- [16] Le médicament a connu en effet depuis une soixantaine d'années un essor sans précédent. Jusqu'au début du XXème siècle, la médecine était une activité essentiellement attentiste et descriptive : les capacités de soigner étaient très limitées, celles de guérir encore davantage. Avec la découverte de la pénicilline (1928), une nouvelle ère s'est ouverte : celle de la « *révolution thérapeutique* », qui a donné naissance, en quelques décennies, à une médecine nouvelle, active et efficace, permettant de soigner et de guérir des maladies jusque-là hors de portée.
- [17] Cette médecine nouvelle, la « *biomédecine* », est celle que nous connaissons, qui nous semble naturelle alors qu'elle n'est, historiquement, qu'une exception. Depuis 1945, la médecine a fait plus de progrès que de la Préhistoire jusqu'à la seconde guerre mondiale. Dans les années soixante, l'industrie pharmaceutique a découvert chaque année plus de cent médicaments nouveaux et importants.
- [18] Qui dit industrie dit science, recherche, investissement et progrès. Mais aussi marché, commerce, rentabilité, goût du profit. La nécessité de concilier le dynamisme de l'industrie pharmaceutique et la protection de la santé publique justifie par conséquent un encadrement du marché du médicament³.
- [19] Aucun médicament ne peut être commercialisé s'il n'a reçu une autorisation à cette fin. Cette autorisation de mise sur le marché (AMM)⁴ est demandée par le laboratoire pharmaceutique souhaitant exploiter une molécule sur le fondement d'un dossier scientifique, technique et médical comportant notamment des essais cliniques. L'AMM est accordée, ou pas, par l'autorité sanitaire après un examen de la qualité pharmaceutique du produit, de sa sécurité d'emploi et de son efficacité.

³ L'article L. 5111-1 du code de la santé publique (CSP) définit le médicament comme « (...)toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ».

⁴ L'AMM est prévu et décrite à l'article L. 5121-8 du CSP.

- [20] Jusqu'en 1993, l'AMM était attribuée, après avis favorable de la commission d'AMM, par le service central de la pharmacie et du médicament, puis par la direction de la pharmacie et du médicament créée en 1977.
- [21] En 1993, après le séisme de « *l'affaire du sang contaminé* », cette direction d'administration centrale a été remplacée par l'Agence du médicament⁵. Il s'agissait alors pour les pouvoirs publics de renforcer, de moderniser et de doter de la capacité d'expertise nécessaire une administration très faible. Dans le même esprit de promotion de la sécurité sanitaire, et dans le prolongement de cette première réforme, la loi du 1^{er} juillet 1998 transformait l'agence du médicament en agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).
- [22] Comme son nom l'indique à dessein, l'AFSSAPS a la responsabilité de la sécurité sanitaire dans le domaine des médicaments et, plus largement, des produits de santé. Parmi ses missions figure notamment « (...) *l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation* » des produits de santé, et cela « (...) *à tout moment opportun et notamment lorsqu'un élément nouveau est susceptible de remettre en cause l'évaluation initiale* » de ces produits⁶.
- [23] Cette appréciation, tout au long de la durée d'utilisation d'un médicament, du rapport entre ses bénéfices et ses risques, est une prérogative exclusive de l'AFSSAPS. L'évaluation des risques d'un médicament une fois celui-ci commercialisé se fonde en particulier sur le recueil, l'identification et l'analyse de ses effets indésirables⁷.
- [24] Cette surveillance dans le temps et la prévention qui en résulte définissent la pharmacovigilance, et sont les missions centrales du système national de pharmacovigilance piloté par l'AFSSAPS.
- [25] Garante de la sécurité sanitaire des médicaments, l'AFSSAPS « (...) *prend ou demande aux autorités compétentes de prendre les mesures de police sanitaire nécessaires lorsque la santé de la population est menacée (...)* ».
- [26] Pour accomplir ses missions, l'AFSSAPS « (...) *procède ou fait procéder à toute expertise et à tout contrôle techniques relatifs* » aux médicaments, « (...) *recueille les données scientifiques et techniques nécessaires à l'exercice de ses missions* » et « (...) *fournit au ministre chargé de la santé l'expertise qui lui est nécessaire* »⁸.
- [27] Les décisions prises par le directeur général de l'AFSSAPS le sont au nom de l'Etat et ne sont pas susceptibles de recours devant le ministre de la santé. Celui-ci, ainsi que le ministre chargé de la sécurité sociale, ont par contre la responsabilité de l'inscription du médicament sur la liste des médicaments remboursables, en fonction de leur Service médical rendu (SMR) après avis de la Haute autorité de santé (HAS).
- [28] C'est à l'aune de ces responsabilités à l'égard de la population et de la santé publique qu'ont été conduites les analyses qui suivent.

⁵ Loi du 5 janvier 1993.

⁶ Missions énumérées à l'article L. 5311-1 du CSP.

⁷ On désigne par cette expression les incidents ou accidents liés à l'utilisation d'un médicament.

⁸ Selon l'article L. 5311-2 du CSP.

1 PREMIERE PARTIE : DES L'ORIGINE, UNE STRATEGIE DE POSITIONNEMENT DU MEDIATOR® PAR LES LABORATOIRES SERVIER EN DECALAGE AVEC LA REALITE PHARMACOLOGIQUE DE CE MEDICAMENT

1.1 L'invention du benfluorex.

1.1.1 Des anorexigènes en général et du benfluorex en particulier.

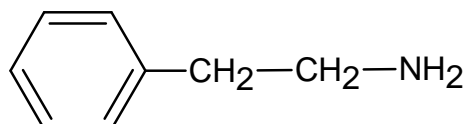
[29] La régulation de la prise de nourriture se fait au niveau des structures nerveuses centrales, principalement l'hypothalamus. Il existe deux types de centres nerveux impliqués :

- Les centres de la faim (hypothalamus latéral) : leur stimulation provoque la prise de nourriture ;
- Les centres de la satiété (noyaux paraventriculaires et ventromédians de l'hypothalamus) : leur stimulation entraîne une inhibition de la prise alimentaire.

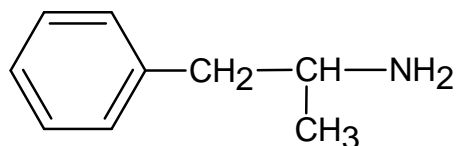
[30] Les médicaments anorexigènes centraux visent à diminuer la prise de nourriture, soit en retardant la sensation de faim, soit en accélérant la survenue de la satiété. Ils agissent par le biais de neurotransmetteurs (dopamine, noradrénaline, sérotonine) dont ils augmentent la sécrétion ou dont ils ralentissent la destruction.

[31] Freinant la prise alimentaire et donc l'apport calorique, les anorexigènes ont été conçus et initialement utilisés pour le traitement de l'obésité. Par la suite, et jusqu'à leur retrait progressif, ils ont été fréquemment déviés de cette indication médicale dans le cadre de cures d'amaigrissement.

[32] Tous les anorexigènes centraux ont pour structure chimique de base celle de la phényléthylamine :



[33] Plus précisément, ils dérivent pour la plupart d'entre eux de l'amphétamine :

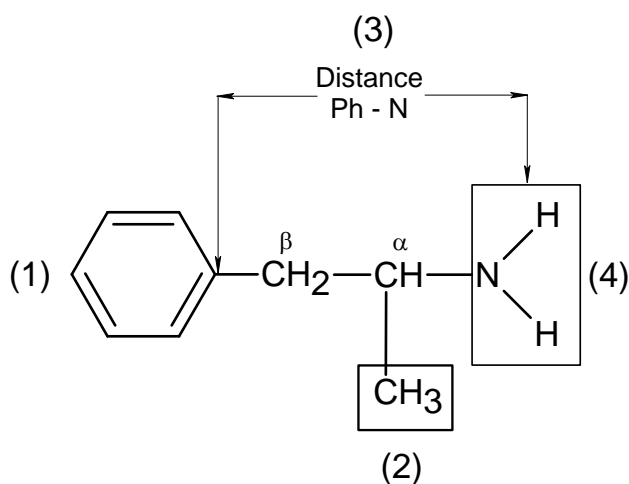


- [34] Synthétisée en 1920, l'amphétamine est un nooanaleptique très puissant, c'est-à-dire qu'elle stimule très fortement le système nerveux central. Ses principaux effets sont la perte de sommeil, l'accélération du rythme cardiaque, la dilatation des pupilles (mydriase), la diminution de la prise alimentaire. Découvertes en 1937, ses propriétés anorexigènes (ou anorexiantes) et stimulantes chez l'homme ont conduit à son usage militaire pendant la seconde guerre mondiale. Toutefois, la gravité de ses effets toxiques (notamment psychiatriques, de l'excitation à la psychose) et la dépendance et l'accoutumance qu'elle suscite, à l'instar d'une drogue, ont rapidement entraîné l'abandon de son emploi.
- [35] A partir de la fin des années 50, à mesure que l'obésité devient un problème de santé publique - notamment aux Etats-Unis-, mais aussi que les considérations esthétiques et culturelles sur la minceur parviennent sur le devant de la scène publique, naissent l'idée et l'ambition de mettre au point des substances qui conserveraient le pouvoir anorexigène de l'amphétamine (effet « *coupe-faim* », dans le langage courant) tout en se débarrassant de ses graves effets secondaires. L'objectif des travaux alors engagés est de parvenir à dissocier les propriétés anorexigènes des amphétamines de leurs effets stimulants potentiellement dangereux.
- [36] Pour atteindre ce résultat, la technique qui sera utilisée est classique dans l'industrie pharmaceutique : à partir de la molécule « mère » -l'amphétamine, dans le cas présent- on cherche, en lui ajoutant des groupements chimiques divers, à obtenir une modulation de ses effets.

Mécanismes d'action des médicaments

- [37] L'effet de tout médicament découle d'une modification de l'activité cellulaire. Le plus souvent, en agissant sur plusieurs sites de l'organisme, un médicament entraîne plusieurs effets pharmacologiques dont l'un, recherché et attendu, est l'effet thérapeutique, les autres (effets secondaires) étant inutiles dans cette indication, voire nuisibles (effets indésirables).
- [38] On sait désormais que la très grande majorité des médicaments agissent en se fixant sur un site cellulaire précis appelé récepteur. La fixation du médicament sur le récepteur modifie l'activité des cellules concernées et induit l'effet pharmacologique. Cette interaction médicament / récepteur est caractérisée par deux paramètres :
- la propension du médicament à se fixer sur le récepteur, que l'on appelle l'affinité ;
 - et le type de modification qu'induit cette fixation, que l'on appelle l'activité.
- [39] On distingue ainsi :
- les agonistes qui stimulent le récepteur ;
 - les antagonistes ou bloquants qui, en se fixant sur le récepteur sans le stimuler, empêchent son activation ;
 - et les agonistes inverses qui, en modifiant la configuration spatiale du récepteur, induisent un effet opposé de celui des agonistes.
- [40] L'affinité et l'activité d'un médicament dépendent en effet avant tout de la configuration spatiale, en trois dimensions, de la molécule du principe actif. La fixation du médicament sur le récepteur exige un arrangement spatial correspondant précisément à la configuration du récepteur, à l'image d'une clef introduite dans une serrure. Une modification de la formule chimique du médicament pouvant paraître minime sur le papier -par exemple le rajout d'un radical ou son changement de place- peut, en induisant un réarrangement spatial, modifier notablement l'affinité et l'activité de la substance.

- [41] L'objectif de la chimie pharmaceutique est donc de trouver une « *clef* » capable de faire jouer la « *serrure* » visée. A l'époque, mais c'est encore souvent le cas aujourd'hui, cette recherche se faisait à tâtons, à partir d'une molécule connue pour son activité et que l'on transformait en lui ajoutant des groupements, comme dans un jeu de Lego. Les nouvelles molécules ainsi obtenues étaient testées chez l'animal et leurs effets identifiés, ce qui permettait de retenir celles qui paraissent douées de propriétés intéressantes : c'est le passage au crible (« *screening* »), consistant à essayer toutes les clefs fabriquées.
- [42] Aujourd'hui, grâce aux biotechnologies qui permettent souvent d'identifier la configuration spatiale du récepteur cible, il est possible de « *tailler sur mesure* » une molécule correspondant à ce récepteur, de fabriquer avec précision une clef pour la serrure et non plus de la chercher au hasard dans un trousseau.
- [43] Un autre facteur important de l'activité d'un médicament à considérer est la ou les transformation(s) qu'il peut connaître dans l'organisme, c'est-à-dire son métabolisme. Un certain nombre de substances sont éliminés telles quelles dans les urines ; mais la plupart subissent des modifications de leur formule chimique donnant naissance à un ou plusieurs métabolites.
- [44] Si la modification aboutit à une molécule conservant l'activité pharmacologique, on parle de métabolite actif ; dans le cas inverse, de métabolite inactif. Parfois, les effets réels de la substance considérée n'apparaissent qu'après sa transformation dans l'organisme en une autre molécule : on parle alors de médicament précurseur ou « *pro-drug* ».
- [45] A cet égard, l'amphétamine représente un archétype : celui d'une molécule très simple dans sa structure au regard de la variété de ses effets biologiques. Cette particularité en a fait un cas d'école pour tous les pharmacologues désireux d'obtenir des effets nouveaux ou d'en abolir certains par des manipulations moléculaires.
- [46] La structure de l'amphétamine, dite « *en β phényléthylamine* », est cruciale pour comprendre ses propriétés :



- [47] Les quatre éléments principaux de cette structure sont essentiels aux propriétés de l'amphétamine⁹ :
- la disparition du noyau phényl (1) en position β provoque la disparition de tout effet central ;

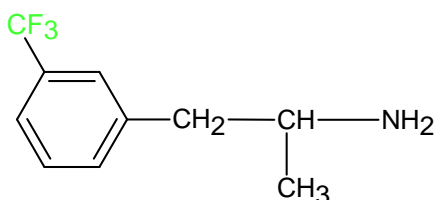
⁹ John Biel, « *Structure-activity relationships of amphetamine and derivatives* », in International symposium on amphetamines and related compounds, Proceedings of the Mario Negri Institute for pharmacological research, 1969, Milan, Italy, Raven Press, New York, 1970, pp.3-20.

- le groupement méthyl (CH₃) (2) en position α est responsable de l'affinité de l'amphétamine pour la membrane des neurones ; son déplacement en position β annihile tout effet central, notamment anorexiant ;
- la distance (3) entre le groupe amine (4) et le groupe phényl (1) doit rester constante ;
- quant à la méthylation progressive du groupe amine ou de la chaîne carbonée, elle abolit progressivement les effets centraux.

[48] En ajoutant tel ou tel groupement chimique à tel ou tel endroit de la molécule, en procédant ainsi à des substitutions, on obtient des molécules dérivées ou composées (« *compounds* » en anglais) dont les propriétés varient elles aussi en fonction des transformations opérées. L'essentiel est de ne pas toucher à la structuration en β phényléthylamine.

[49] En 1960, puis en 1961, deux chercheurs américains mettent en évidence, chacun de son côté, une nouvelle molécule anorexigène, dérivée directement de l'amphétamine par halogénéation¹⁰, dotée d'un fort pouvoir anorexigène et présentant peu d'effets secondaires centraux chez l'animal (annexes première partie n°2 et n°3).

[50] **Cette substance est la norfenfluramine**, même si elle ne porte à l'époque pas encore ce nom, et sa formule chimique est :



[51] Il s'agit donc de la molécule d'amphétamine, modifiée seulement par l'ajout d'un groupement trifluoré (CF₃) indiqué en vert sur le schéma ci-dessus.

[52] Cette découverte a ouvert la voie à un vaste programme d'études, centré sur les dérivés de l'amphétamine par substitution trifluorée, auquel le groupe Servier va consacrer plus de dix ans de recherches. Le groupe de recherche des laboratoires Servier cherchait en effet à découpler les propriétés anorexigènes de l'amphétamine de ses effets stimulants et, ainsi, à mettre au point de nouveaux anorexigènes débarrassés des effets secondaires graves de l'amphétamine.

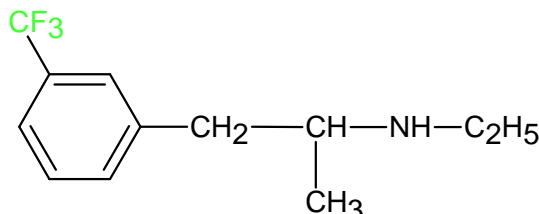
[53] Une réunion pharmacologique de portée internationale, consacrée à cette question des molécules dérivées de l'amphétamine, s'est tenue à Milan en 1969, sous l'égide du « Mario Negri Institute for pharmacological research » dirigé par le Pr. Garattini.. Les actes de ce symposium, financé par les laboratoires Servier, furent publiés l'année suivante¹¹.

[54] Dans le recueil de ces actes, une étude signée par L.G. Beregi, P. Hugon, J.-C. Le Douarec, M. Laubie et J. Duhault (groupe de recherches des laboratoires Servier) passe en revue, au regard de leurs propriétés pharmacologiques, les très nombreuses molécules obtenues par eux à partir de l'amphétamine (annexe première partie n°4).

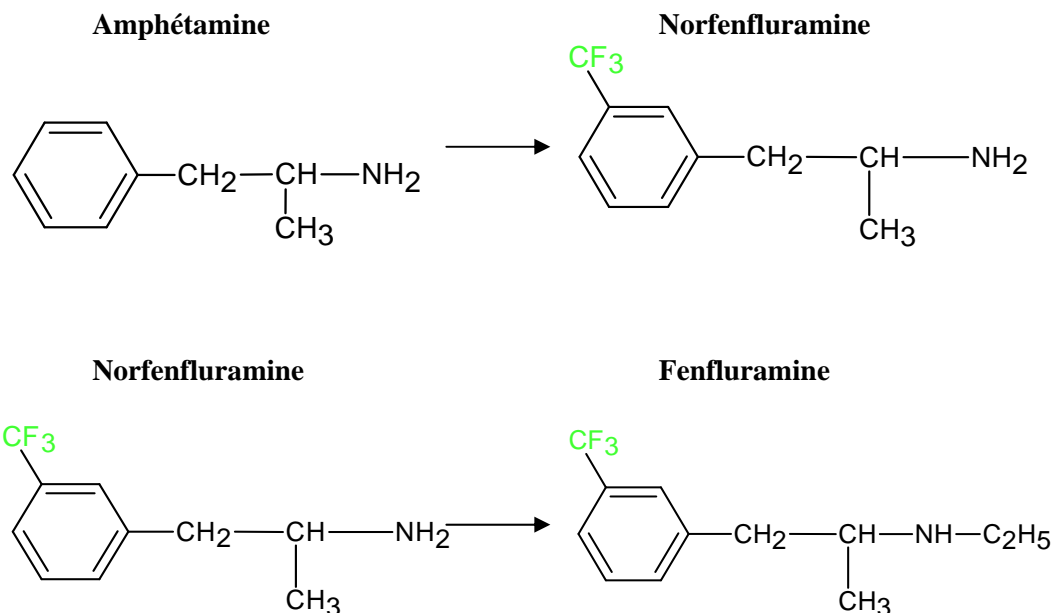
¹⁰ Les dérivés halogénés sont des composés qui possèdent une liaison carbone-halogène, l'halogène pouvant être le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

¹¹ International symposium on amphetamines and related compounds, Proceedings of the Mario Negri Institute for pharmacological research, 1969, Milan, Italy, Raven Press, New York, 1970 .

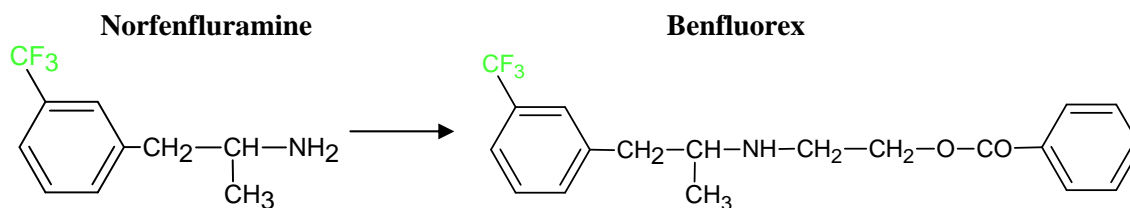
- [55] Ce sont en effet plus de 280 molécules qui furent inventées et testées, dont plus de 50 présentaient, selon les auteurs, l'intérêt d'être anorexigènes.
- [56] Parmi celles-ci, figuraient au premier rang la fenfluramine et le benfluorex (S992), repéré par l'équipe Servier en 1966 pour son fort pouvoir anorexigène et la faiblesse apparente de ses effets secondaires.
- [57] En 1961, L. Bérégi et P. Hugon, avaient en effet déposé le brevet d'un dérivé fluoré de l'amphétamine, la fenfluramine¹² :



- [58] L'halogénéation de la molécule initiale, l'amphétamine, avait été obtenue, comme pour la norfenfluramine, avec du fluor : c'est pourquoi cette nouvelle molécule était appelée initialement « *phen(fen)fluoroamine* ».
- [59] Cette nouvelle molécule sera commercialisée en France par les laboratoires Servier deux ans plus tard, en 1963, sous le nom de marque PONDERAL®, en 1973 aux Etats-Unis sous celui de PONDIMIN® et au Royaume-Uni en 1967 sous le nom de PONDERAX® par Selpharm Laboratories Ltd.
- [60] **On le comprend, les trois molécules en question –norfenfluramine, fenfluramine et benfluorex- sont pharmacologiquement, méthodologiquement et chronologiquement liées.** Elles dérivent les unes des autres selon le schéma suivant :



¹² B.S.M. n°1658M, du 04/05/1961.



- [61] L'article des chercheurs du groupe Servier explique clairement cette démarche d'étude systématique des dérivés trifluorés de l'amphétamine et la priorité historique et méthodologique qui est celle de la découverte de la norfenfluramine.
- [62] A noter que cette substance n'est pas nommée dans l'article ; seule sa formule chimique est présentée.
- [63] Cette démarche systématique se concrétise par le dépôt d'un brevet d'invention¹³. Ce brevet, propriété de L. Beregi, P. Hugon et J.-C. Le Douarec, porte sur l'ensemble des « dérivés trifluorométhylés du phényl-amino propane », parmi lesquels on reconnaît le benfluorex (annexe première partie n°5).
- [64] Cet article très important se conclut sur une conviction exprimée par ces chercheurs : cet ensemble de dérivés trifluorés de l'amphétamine représentent une classe pharmacologique en soi (« *an independant class of compounds* »), distincte de l'amphétamine et de ses dérivés.
- [65] Cette conviction deviendra très vite la ligne défendue par les laboratoires Servier, ligne qu'ils chercheront par la suite à étayer et à faire partager par toute une série d'études.
- [66] Cette position se lisait déjà en filigrane dans la thèse pour le doctorat en pharmacie soutenue le 1^{er} juillet 1963 par J.-C. Le Douarec et consacrée à « *La prise de nourriture. Etude physiologique, action pharmacologique des médicaments* » (annexe première partie n°6). Dans ce travail, l'auteur apporte une contribution notable à l'étude des anorexigènes, en explorant les méthodes expérimentales permettant d'étudier leurs effets, en étudiant la pharmacologie de l'amphétamine et de 6 de ses dérivés, parmi lesquels la fenfluramine, et en analysant leurs modes d'action.
- [67] En 1964, ce même auteur, en compagnie du Pr. Henri Schmitt, avait publié un article synthétisant et complétant sa thèse. La comparaison pharmacologique des 7 mêmes substances anorexigènes qui y était présentée avançait que la fenfluramine avait moins d'effets secondaires (excitation, hypertension artérielle) que les 6 autres médicaments, tout en conservant une activité anorexigène réelle (annexe première partie n°7).
- [68] Des travaux ultérieurs du Dr. Le Douarec, de 1965 à 1969, accrédièrent cette forme de supériorité de la fenfluramine en lui accordant des effets indésirables (propriétés sympathomimétiques indirectes) « *10 à 15 fois* » moindres que ceux de l'amphétamine¹⁴.
- [69] A partir de 1971, les recherches porteront sur le mécanisme d'action de la fenfluramine et, progressivement, l'hypothèse d'une singularité de cette substance au regard de l'amphétamine va prendre consistance. Au début des années 70, bien qu'encore controversé, le mécanisme d'action de la fenfluramine paraît distinct de celui de l'amphétamine : contrairement à cette dernière qui agit par libération de catécholamines (dopamine, noradrénaline), la fenfluramine agirait par stimulation des récepteurs sérotoninergiques¹⁵ (la sérotonine est le troisième grand neurotransmetteur chez l'homme).

¹³ Brevet d'invention n°1.517.587, demandé le 05 avril 1967 à 14h56 à Paris, et délivré par arrêté du 05 février 1968. Une demande de brevet avait été déposée en Grande-Bretagne le 15 avril 1966, sous le n°16.660/1966.

¹⁴ Voir H. Schmitt, *Thérapie*, 1979, 34, p.160.

¹⁵ Voir Souliariac, « The adrenergic and cholinergic control of food and water intake », *Ann. N.Y. Acad.Sci.*, 157, 934-961, 1969 ; Jespersen et Scheel-Kruger, « Antagonism by methysergide of the 5-hydroxy-tryptamine like action of toxic doses of fenfluramine in

- [70] Toutefois, dans le même temps où cette thèse est avancée, d'autres auteurs minimisent cette spécificité de la fenfluramine et rappellent que cette molécule reste un dérivé de l'amphétamine, dont elle conserve globalement les effets centraux et la toxicité.
- [71] Ainsi, en 1973, Taylor, Goudie et Williams, dans une étude financée par les laboratoires Servier (Servier Laboratories Limited, England) et publiée dans la revue *Psychopharmacologia*, indiquent : « *All these reports indicate that the description of fenfluramine as a non-addictive anorexiant may be an oversimplification of its pharmaceutical properties* ». Et de conclure : « (...) *the behavioural effects of fenfluramine and amphetamine may not be as different as have been suggested in the past* » (annexe première partie n°8).
- [72] En 1974, dans la même revue, les mêmes auteurs comparent « 3 anorexigènes bien connus » (amphétamine, diéthylpropion et fenfluramine) à 4 dérivés de la fenfluramine (dont la norfenfluramine et le benfluorex) et à 1 dérivé indolique. Tous ces composés, à l'exception du dernier, sont des dérivés de la phényléthylamine. Ils rappellent que si la fenfluramine est généralement considérée comme ayant des effets sédatifs, ce qui la distinguerait de l'amphétamine, ceux-ci sont variables et dépendent des doses prescrites comme de la durée du traitement. Utilisée au long cours, la fenfluramine aurait elle aussi des propriétés stimulantes (annexe première partie n°9).
- [73] **Bref, la distinction entre fenfluramine et amphétamine au regard de leurs effets centraux, paraît pour le moins discutable.**
- [74] Dans le recueil de grande importance indiqué plus haut [54] et paru en 1970, un article (annexe première partie n°10) est entièrement consacré à la molécule qui ne porte pas encore le nom de benfluorex mais le code S992¹⁶.

1.1.2 Le benfluorex (S992 ou SE780¹⁷) : un anorexigène puissant.

- [75] Désigné par les noms de code S992 ou SE780, ou par sa formule chimique (meta-trifluoromethyl-phenyl)-1-[β-(benzyloxy) ethyl] amino-2-propane, le benfluorex y est présenté comme un composé nouveau, dérivé fluoré de la fenfluramine, possédant les mêmes propriétés que cette dernière mais « *dix fois moins toxique* » qu'elle (« *but 10 times less toxic* »).
- [76] Faisant l'objet de cette étude particulière, les propriétés du SE992 au regard du métabolisme des lipides et des glucides -une mobilisation des acides gras circulants- conduisent les auteurs à juger cette molécule digne d'intérêt, en dépit d'un mécanisme d'action inexplicable.
- [77] **Apparaît ainsi une discordance surprenante et frappante : publiés dans le même recueil, rédigé par des scientifiques appartenant au même groupe de recherche -celui des laboratoires Servier- et comportant la signature d'une même personne (J. Duhault), ces deux articles offrent deux visages différents du SE992.**
- [78] D'un côté, un anorexigène assurément puissant et présenté comme tel : « (...) *clearly a potent anorexic* ».
- [79] De l'autre, une substance disposant d'une éventuelle action sur le métabolisme des lipides et des glucides : « *It is suggested that S992 may decrease body weight by changing the metabolic pattern, particularly with respect to lipids and carbohydrates. The available data do not permit us, however, to work out a precise hypothesis* ».

dogs", *J. of Pharm. and Pharmacol.*, 22, 637-638, 1970 et Funderbunk et alli, "Is 5-hydroxy-triptamine involved in the mechanism of action of fenfluramine ?", *J. of Pharm. and Pharmacol.*, 23, 468-469, 1971.

¹⁶ J. Duhault et C. Malen, « *Effect of a fenfluramine derivative (S992) on lipid and sugar metabolism* ».

¹⁷ Ces deux noms de code sont indifféremment utilisés par les laboratoires Servier pour désigner la molécule de benfluorex (annexe n°11)

- [80] Commercialisant depuis 1963 un anorexigène (la fenfluramine, sous le nom de PONDERAL®), les laboratoires Servier vont privilégier cette hypothèse d'une action du benfluorex sur le métabolisme des lipides et des glucides. Progressivement, la « *spécificité* » du benfluorex par rapport au groupe des dérivés fenfluraminiques va être mise en avant.
- [81] On trouve là les prémices d'une doctrine qui sera celle des laboratoires Servier à partir de la commercialisation du benfluorex (MEDIATOR®) en 1976, jusqu'au retrait de son AMM en 2009, et sur laquelle nous reviendrons : « *l'originalité* » pharmacologique du benfluorex.
- [82] Pourtant, les résultats des études, même financées par Servier, sont là.
- [83] Ainsi, du 22 au 26 février 1971, un séminaire financé par les laboratoires Servier (Servier Laboratories, UK) se tient à Nassau (Bahamas) ; il est consacré à la question de « *La fenfluramine et l'obésité* » (annexe première partie n°12). Trois communications y sont consacrées au benfluorex et les trois portent sur les aspects métaboliques : une sur le métabolisme propre de la substance, deux sur ses effets métaboliques. Or l'une de ces deux communications porte sur la comparaison entre fenfluramine, benfluorex, diéthylpropion et phenformin : elle conclut à des effets métaboliques partagés par ces quatre substances (mobilisation des acides gras, en particulier).
- [84] Aucune particularité du benfluorex au regard de ses effets métaboliques n'est mise en avant.
- [85] En 1974, paraissent dans la revue *Psychopharmacologia* les résultats d'une étude¹⁸ financée par le groupe Servier (annexe première partie n°13) et consacrée au benfluorex.
- [86] **Les conclusions en sont claires. Le benfluorex est un anorexigène très puissant** (« (...) *a highly potent anorexiant* »), en particulier parce que ses effets se font sentir plus longtemps que ceux des autres dérivés de la phényléthylamine (au premier rang desquels la fenfluramine). Son pouvoir anorexigène est tel chez le rat, que les chercheurs ont dû interrompre l'expérience au bout de 35 jours de traitement, tant les animaux étaient faibles et avaient perdu du poids. De surcroît, cet impressionnant effet anorexiant est accompagné de peu d'effets de stimulation du système nerveux central, ce qui confirme l'intérêt de la substance et la nécessité de poursuivre les essais chez l'homme (« (...) *further study of its anorexic properties in humans is merited* »).
- [87] La même année, du 11 au 16 mars 1974, est organisée par l'Institut de Recherche Servier, à Marbella (Espagne), un symposium ayant pour thème « *La fenfluramine et ses dérivés* » (annexe première partie n°14). Une étude du département « *Recherche et développement* » de Servier Laboratories (UK) y est présentée : elle conclut à des effets sur le métabolisme des lipides et des glucides comparables pour la fenfluramine, la norfenfluramine et le benfluorex.
- [88] Au cours de ce même symposium organisé à Marbella, plusieurs communications présentées sont des comparaisons entre norfenfluramine, fenfluramine et benfluorex (désigné cette fois par le code SE780).
- [89] Il y est rappelé que ces composés sont issus de l'amphétamine par substitution d'un groupe trifluorométhyl, qu'ils appartiennent à la même famille pharmacologique et qu'ils ont des effets sympathomimétiques directs, mais moindres que ceux de l'amphétamine.
- [90] Leurs effets respectifs sur le système nerveux central sont comparables, la norfenfluramine étant jugée globalement plus puissante. Toutefois, le SE780 (benfluorex) est considéré parmi les trois comme la substance disposant des propriétés anorexigènes les plus élevées et il est indiqué que, pour cette raison, elle mérite des études cliniques supplémentaires.

¹⁸ M. Taylor et A.J. Goudie, « *Chronic anorexic and behavioural effects of the fenfluramine derivative SE780 in rats* » (received June 6, 1973).

- [91] Leur mécanisme d'action commun (stimulation des récepteurs 5HT) est considéré comme différent de celui de l'amphétamine.
- [92] **Au vu de ces diverses études, la seule « originalité » du benfluorex est la puissance de ses effets anorexigènes.**
- [93] L'insistance ultérieure des laboratoires Servier à valoriser des indications thérapeutiques qui seraient propres au benfluorex -dont on verra plus loin qu'elles n'ont pourtant jamais été réellement validées- contribuera à faire oublier au plus grand nombre ces données pharmacologiques de base.
- [94] Ainsi, en 1977, dans un courrier adressé au directeur de la pharmacie et du médicament (annexe première partie n°15), le Dr.Servier affirme-t-il :
- [95] « (...)nous nous devons de rappeler à votre haute attention les qualités profondément originales du MEDIATOR® qui constituent une véritable découverte sur le plan thérapeutique(...) Malgré la parenté relative de sa structure avec celle de la FENFLURAMINE, le BENFLUOREX est une molécule originale douée de propriétés métaboliques et cliniques fondamentalement distinctes de cette substance et, par voie de conséquence, dénuée des actions anorexigènes et amphétaminiques reprochées aux autres produits visés par l'arrêté du 1/9/77. En tout état de cause, il a été prouvé que les deux substances donnent naissance à des produits de dégradation différents ».
- [96] De même, en 1979, le Dr. Le Douarec¹⁹ contribue à un numéro spécial de la revue *Thérapie*, consacré aux anorexigènes. Dans son article, « *Les anorexigènes. Méthodes expérimentales d'étude, structures chimiques, structures chimiques et classification* », il donne un schéma (p.148, annexe première partie n°16) dans lequel il présente les anorexigènes de la famille des fenfluramines. Alors qu'il nomme la fenfluramine, il ne le fait pas pour le benfluorex, qu'il désigne par son nom de code SE780 : il est vrai que le benfluorex est alors commercialisé depuis 3 ans sous le nom de MEDIATOR®, qu'il est présenté comme un médicament du métabolisme des lipides et des glucides et non comme un anorexigène.
- [97] Encore aujourd'hui (communiqué de presse du 03 décembre 2010), c'est ainsi que les laboratoires Servier présentent ce médicament : « *MEDIATOR® est un antidiabétique oral mis à la disposition du corps médical depuis 1976 (...) Bien que les principes actifs de MEDIATOR® et ISOMERIDE® soient différents, tant en termes de structures chimiques que d'effets biologiques (en pharmacologie et en clinique) ou en termes de métabolisme, l'existence d'un métabolite commun entre la fenfluramine et le benfluorex avaient conduit sur décision de l'AFSSAPS, dès 1998, à rechercher la possible émergence d'HTAP et de valvulopathies* ».
- [98] Une de ces données pharmacologiques élémentaires va néanmoins poser un problème récurrent aux laboratoires Servier : le rôle et la place particuliers de la norfenfluramine.

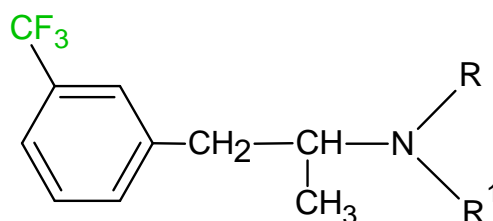
Le rôle central de la norfenfluramine.

- [99] Dès 1966, il est établi dans des revues spécialisées que la fenfluramine est transformée rapidement dans l'organisme (chez l'homme comme chez l'animal) et que son métabolite principal est la norfenfluramine²⁰.
- [100] En 1967, à l'occasion d'un surdosage médicamenteux, une grande revue médicale publie une observation qui témoigne de ce que la fenfluramine est transformée dans l'organisme humain en norfenfluramine, que l'on retrouve dans les urines²¹.

¹⁹ Le Dr. Le Douarec signe cet article en tant que membre de l'Institut de recherche MSD Chibret.

²⁰ Voir les travaux d'Opitz et Weischer (1966), de Becket et Brookes (1967) et de Bruce et Maynard (1968), en particulier.

- [101] Au début des années 70, alors que les laboratoires Servier poursuivent leur programme de recherches sur la pharmacologie de la fenfluramine, le lien entre fenfluramine et norfenfluramine est abordé fréquemment comme l'un des points importants du dossier scientifique de la fenfluramine.
- [102] Ainsi, lors du séminaire financé de 1971 à Nassau (Bahamas) cité plus haut, le Dr. Le Douarec présente une brève communication intitulée « *Le rôle de la norfenfluramine dans l'activité de la fenfluramine* » (annexe première partie n°17). Il y rappelle la démarche de passage au crible pharmacologique engagée dix ans plus tôt, le très grand intérêt suscité par les dérivés fluorométhylés de l'amphétamine et le fait que la norfenfluramine a fait partie des premières molécules alors synthétisées.
- [103] Après avoir ensuite rappelé la puissance anorexigène de la norfenfluramine, mais aussi ses nombreux et importants effets indésirables qui ont valu à cette substance d'être écartée des essais cliniques en France quelques années auparavant, il souligne qu'il n'existe qu'une différence de niveau et non de nature entre les effets de la norfenfluramine et ceux de la fenfluramine.
- [104] Enfin, il affirme l'implication de la norfenfluramine dans l'activité de la fenfluramine, affirmation étayée par le fait que la norfenfluramine est le principal métabolite actif de la fenfluramine.
- [105] Lors de ce même séminaire, une autre communication est présentée, portant sur les métabolismes comparés de la fenfluramine et du benfluorex.
- [106] En 1972, cette communication est reprise dans une étude financée par les laboratoires Servier, portant sur le métabolisme et l'élimination du benfluorex chez l'homme et publiée dans le *Journal of pharmacy and pharmacology* (annexe première partie n°18).
- [107] De façon significative, le benfluorex y est désigné comme le N-(2-benzoyloxyethyl) norfenfluramine.
- [108] Surtout, un schéma, reproduit ci-dessous, indique clairement que la molécule de base, la plus simple, est la norfenfluramine et que c'est d'elle que dérivent aussi bien la fenfluramine que le benfluorex.



R=R ₁ =H	→	Norfenfluramine
R=H; R ₁ = C ₂ H ₅	→	Fenfluramine
R=H; R ₁ = C ₂ H ₄ OH	→	N-2-Hydroxyethylnorfenfluramine
R=H; R ₁ = C ₂ H ₄ OHCO ₆ H ₅	→	N-(2-Benzoyloxyethyl) norfenfluramine (SE992)
R= COC ₆ H ₅ ; R ₁ = C ₂ H ₄ OH	→	N-(2-Hydroxyethyl)-N-benzoylnorfenfluramine (Forme recomposée du SE992)

²¹ White, Beckett and Brookes, *British Medical Journal*, 1967, 1, 740.

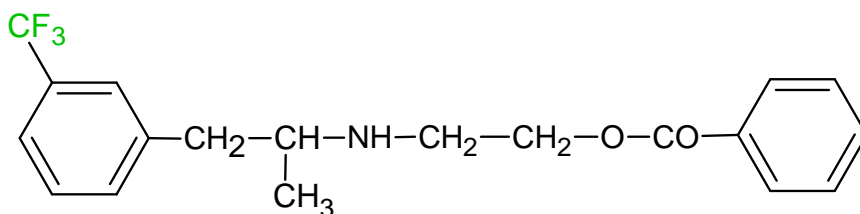
- [109] C'est donc sans surprise que les auteurs, après avoir indiqué que le benfluorex était rapidement et complètement transformé dans l'organisme, établissent que le métabolisme du benfluorex conduit, directement et indirectement, entre autres métabolites, à la norfenfluramine, excrétée ensuite dans l'urine.
- [110] En 1974, paraît dans la revue *Psychopharmacologia* une étude financée par le laboratoire Servier, imputant à la norfenfluramine une large part des effets anorexigènes de la fenfluramine, en particulier lors des traitements au long cours (annexe première partie n°19). Ce dernier point conduit les auteurs à estimer que la fenfluramine, administrée de façon suivie, pourrait avoir des effets stimulants.
- [111] Ce point de vue est conforté par une communication faite devant la British Pharmaceutical Conference en septembre 1975, et sponsorisée par le groupe Servier, attribuant elle aussi à la norfenfluramine le rôle de médiateur principal dans les effets anorexigènes de la fenfluramine (annexe première partie n°20).
- [112] Deux ans plus tard, un article paru dans *Psychopharmacology* juge lui aussi le pouvoir anorexigène de la norfenfluramine plus grand que celui de la fenfluramine (annexe première partie n°21 - 1977).
- [113] Et lorsqu'en 1985 le Pr. Garattini souhaite comparer la pharmacocinétique des deux formes de la fenfluramine, c'est bien à travers les concentrations de norfenfluramine obtenues qu'il les apprécie (annexe première partie n°22).
- [114] En 1991, une étape est franchie par une étude comparant les effets respectifs de la fenfluramine et de la norfenfluramine chez trois espèces animales (souris, rat et cochon d'Inde) : pour la première fois, la norfenfluramine y est considérée pour l'une d'entre elles (le cochon d'Inde) comme la substance active, la fenfluramine n'agissant que parce qu'elle est transformée en norfenfluramine (annexe premières parties n°23 et n°24).
- [115] Enfin, en 1996, l'équipe du Pr. Garattini établit que la norfenfluramine provoque une libération *in vitro* de dopamine plus forte que celle induite par la fenfluramine²².
- [116] **L'importance de la norfenfluramine au regard de l'histoire du benfluorex est capitale. Elle tient à trois données :**
- par sa proximité moléculaire évidente avec l'amphétamine, la norfenfluramine signe la continuité qui existe entre l'amphétamine et le groupe des fenfluramines ;
 - par son rôle avéré de métabolite actif de la fenfluramine, elle souligne encore cette proximité, d'un point de vue pharmacologique cette fois ;
 - par sa place de métabolite du benfluorex, elle arrime cette substance au sein de la famille des fenfluramines.
- [117] Métabolite commun à la fenfluramine et au benfluorex, la norfenfluramine va devenir un élément gênant lorsqu'il sera établi, en 1995, que la fenfluramine est une molécule dangereuse et qu'elle sera, pour cette raison, restreinte drastiquement dans sa prescription.
- [118] **En effet, si la fenfluramine, toxique, agit principalement par l'intermédiaire de la norfenfluramine, comment ne pas suspecter le benfluorex qui agit, lui aussi, par le biais de la norfenfluramine ?**
- [119] Question centrale, à laquelle il sera répondu plus loin.

²² Pharmacological and biochemical behaviour, 1996, 53: 155-161.

- [120] Reste qu'au milieu des années 70, comme cela a été indiqué, le lien entre norfenfluramine et fenfluramine est publiquement débattu entre chercheurs.
- [121] La mission n'a retrouvé qu'une seule étude, celle de 1972, décrivant la norfenfluramine comme étant un métabolite du benfluorex, excrété dans les urines.
- [122] Dix ans plus tard, ce débat est épuisé et c'est le mécanisme d'action de cette famille pharmacologique qui fait l'objet de l'attention des spécialistes ; les publications se succèdent alors sur les effets sérotoninergiques des fenfluramines.
- [123] Même public, le débat n'aura jamais été posé en des termes clairs et corrects, ni par les laboratoires Servier –qui détenaient pourtant des informations privilégiées-, ni par la succession de pharmacologues qui auront eu, en 35 ans de temps, à connaître de ce dossier.
- [124] Au moment où le benfluorex va être mis sur le marché (1976), la préoccupation des laboratoires Servier est de présenter ce nouveau médicament comme ce qu'il est peut-être –un adjuvant au traitement des hyperlipidémies et du diabète de type 2-, et non comme ce qu'il est à coup sûr –un puissant anorexigène.
- [125] C'est pourquoi cette firme va tenter d'effacer une trace très visible : le nom même de la substance.

1.1.3 Benfluorex : un nom embarrassant

- [126] La désignation d'une substance active par sa formule chimique soulève un problème de taille : plusieurs appellations chimiques peuvent être utilisées pour désigner une même substance. Seule sa formule chimique dite « développée » est sans équivoque.
- [127] L'exemple du benfluorex permet de comprendre cet écueil. On trouve ci-dessous sa formule chimique développée, sa formule chimique synthétique, les principaux noms qui peuvent lui être attribués selon la façon dont on « lit » sa structure chimique et les noms de code attribués par le fabricant²³ (annexe première partie n°25) :



$C_{19}H_{20}F_3NO_2$;

2-[[1-Methyl-2-[3-(trifluoromethyl) phenyl]ethyl]amino]ethanol benzoate (ester);

2-[[α -methyl-m-(trifluoromethyl) phenethyl]amino]ethanol benzoate (ester);

1-(m-trifluoromethylphenyl)-2-(β -benzoyloxyethyl) aminopropane ;

N-(2-benzoyloxyethyl) norfenfluramine;

Benfluramate ;

S-780 ;

SE-780.

- [128] Seuls les chimistes et les pharmacologues avertis peuvent s'y retrouver.

²³ *The Merck Index, an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals*. Fourteenth edition, Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, NJ, USA, 2006, page 172.

- [129] C'est pourquoi, afin d'harmoniser au niveau international les noms des médicaments, de disposer d'un langage commun et de prévenir toute forme de confusion, l'OMS a institué en 1950 un programme de création de dénominations communes internationales (DCI)²⁴.
- [130] Plus simples, plus claires, plus courtes, plus lisibles et surtout sans équivoque, les DCI permettent d'identifier une substance donnée. Leur usage est devenu la règle dans le milieu médical et scientifique et ce sont les DCI qui donnent leurs noms aux médicaments génériques²⁵.
- [131] En pratique, tout inventeur ou exploitant d'une substance active s'adresse à l'OMS pour lui soumettre une demande de DCI. Le dossier de demande comporte le(s) nom(s) chimique(s), la formule développée, la dénomination suggérée, les indications principales du produit, sa posologie, son nom de marque. L'OMS soumet alors le dossier à un groupe d'experts qui l'examinent. Lorsqu'un accord unanime entre ces experts est atteint, la DCI retenue est publiée dans la chronique OMS.
- [132] Pour la formation des DCI, l'OMS suit certaines directives qu'elle a énoncées. Trois d'entre elles sont particulièrement importantes :
- Les DCI doivent être, dans la mesure du possible, courtes et se distinguer les unes des autres par leur consonance et leur orthographe ;
 - La DCI de chaque substance doit, chaque fois que possible, indiquer sa parenté pharmacologique ;
 - Cette parenté entre substances d'une même famille est signalée, chaque fois que faire se peut, par l'emploi de « segments-clés » (« common stems ») établis par l'OMS.
- [133] Toutefois, il faut savoir que, pour des raisons pragmatiques, il arrive à l'OMS de ne pas attribuer à une molécule un nom portant le segment clé de sa famille pharmacologique ; c'est en particulier le cas quand la substance était bien connue avant même le lancement du programme DCI. Ainsi en va-t-il de l'amphétamine (amfétamine), qui devrait porter le suffixe « orex » et s'appeler, par exemple, « *amphétaminorex* » ; l'OMS a préféré conserver un nom déjà entré dans le langage courant.
- [134] Mais il faut savoir aussi qu'un tel résultat est parfois atteint pour des raisons plus surprenantes. Ainsi, en 2001, l'OMS a remplacé sa DCI amfébutamone par bupropion, dénomination usuelle de la substance dans le monde anglo-saxon²⁶.
- [135] C'est pourquoi dans les listes récapitulatives de ses segments clés, l'OMS a prévu un codicille (c) regroupant pour chaque segment clé les substances « (...) *which belong to the same group of pharmaceutical substances and in which no preferred stem has been used* », c'est-à-dire qui appartiennent à la même classe pharmacologique mais pour lesquelles le segment clé correct n'a pu être utilisé.
- [136] **Le suffixe « -orex » est le segment-clé retenu par l'OMS pour désigner les agents anorexigènes²⁷.**
- [137] Le code BAN (*British Approved Names*) précise que cette famille correspond aux dérivés de la phénéthylamine et le code USAN (*United States Adopted Names*) qu'il s'agit d'anorexigènes (*anorexants*). Dans la liste des substances actives concernées, on trouve le benfluorex, mais aussi l'aminorex, le clobenzorex, le mefenorex ou le fenproporex.

²⁴Programme on International Nonproprietary Names (INN). La première liste de DCI a été publiée par l'OMS en 1953.

²⁵ Voir Jean-Paul Giroud, *Pharmacologie clinique*, Expansion scientifique française, 2^{ème} édition, 1988, pp.279-283.

²⁶ Voir *La Revue Prescrire*, "Les amphétaminiques "cachés" : du sevrage tabagique au diabète", octobre 2003, tome 23, n°243, page 677.

²⁷ World Health Organization, *The use of common stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances*, Geneva, 2002, (pp. 89-90).

- [138] Sont placées en codicille (c), entre autres substances, la fenfluramine, mais aussi l'amfetamine (amphétamine), l'amfepramone ou la phentermine (annexe première partie n°26).
- [139] C'est-à-dire que -pour des raisons qui ne sont pas précisées dans le document, que la mission n'a pas eu la possibilité de rechercher²⁸, mais qu'il serait intéressant de connaître- la fenfluramine ne porte pas le suffixe « -orex », suffixe qui aurait pourtant dû être le sien, conformément aux vœux de l'OMS.
- [140] L'OMS a attribué la DCI « *benfluorex* » au composé SE780 des laboratoires Servier et a publié cette dénomination dans sa chronique OMS volume 25, n°3 de mars 1971 (annexe première partie n°27).
- [141] Ce choix s'explique sans doute par la présence dans cette molécule d'un noyau benzène, portant un groupement fluoré et par les propriétés anorexigènes de la molécule.
- [142] Parfaitement logique au regard de la pharmacologie, ce choix n'est pas, ou n'est plus, du goût des laboratoires Servier.
- [143] En témoigne le courrier de cette firme, daté du 30 août 1973 et enregistré le 03 septembre 1973 au service central de la pharmacie et du médicament, qui demande le changement de nom de DCI du benfluorex (annexe première partie n°28) :

« En effet, lorsqu'en juin 1970 nous avons demandé une DCI pour ce composé chimique, nous pensons que la principale indication thérapeutique serait l'obésité.

C'est ainsi que la dénomination commune BENFLUOREX a été retenue et publiée par la commission de la Pharmacopée Française (Additif n°13 à la Pharmacopée 1965 et à son premier supplément paru au L.O. du 28 juillet 1971) et par l'OMS (liste des DCI proposées n°25 parue dans la chronique OMS, volume 25, n°3 de mars 1971).

Or, à la lumière des nombreux travaux d'expertises cliniques, l'activité anorexiant alors revendiquée s'est avérée en réalité très faible et tout à fait accessoire par rapport aux propriétés métaboliques de ce produit.

Les indications désormais retenues sont les suivantes :

- troubles métaboliques athérogènes ;
- troubles du métabolisme des lipides ;
- troubles du métabolisme des glucides ;
- troubles nutritionnels.

Le suffixe OREX étant, selon les directives générales pour la formation des DCI, réservé aux agents anorexigènes, nous pensons donc nécessaire que la dénomination commune soit changée afin qu'elle ne soit pas en opposition avec les activités cliniques de notre produit.

Par ailleurs, nous vous signalons que la dénomination commune BENFLUOREX a été frappée d'antériorité par une marque autrichienne et, de ce fait, ne pourra jamais être recommandée par l'OMS.

Nous nous permettons de vous suggérer de nouvelles dénominations :

- BENZAFLUMINE
- BENFLURATE

Formule de politesse ».

²⁸ La mission a saisi officiellement l'OMS par l'intermédiaire du représentant permanent de la France auprès des Nations Unies à Genève ; elle est en attente de la réponse de l'organisation (annexe n°).

- [144] **Ce courrier est une tentative de désinformation de l'administration**, puisqu'il affirme, à l'encontre de toutes les données pharmacologiques établies et colligées par le laboratoire Servier lui-même, que le benfluorex aurait une activité anorexigène « (...) *en réalité très faible et tout à fait accessoire par rapport aux propriétés métaboliques de ce produit* », ce qui est faux.
- [145] Instruite par l'administration, cette demande de changement de DCI suscite, le 29 novembre 1973, une note dont le contenu est clair (annexe première partie n°29) :
- « La Commission de nomenclature, saisie de ce problème, s'est étonnée de l'expression « les indications désormais retenues... » employée dans la lettre précitée ; la Commission considère que les nouvelles propriétés thérapeutiques et indications cliniques n'ont pas annulé le risque d'utilisation de ce médicament par les toxicomanes.*
- Cependant, l'OMS ayant attribué à un produit voisin la dénomination FENFLURAMINE, la Commission souhaite avoir l'avis des Experts de cet organisme et propose FENFLURAMATE par analogie ».*
- [146] Huit mois plus tard, une nouvelle note, datée du 25 juillet 1974 (annexe première partie n°30), fait part de la réponse de l'OMS.
- « Il a été décidé de retenir la DCI BENFLUOREX, car selon les experts de cette organisation, « le suffixe OREX utilisé pour les agents anorexigènes évoque aussi les substances amphétaminiques puisque la presque totalité des substances anorexigènes sont des dérivés de la phénéthylamine », en conséquence de quoi « (...) les propositions du laboratoire SERVIER ont été écartées ». Et, à une date indéterminée, une note indique :*
- « La volonté du laboratoire d'écartier cette dénomination officielle a déjà fait l'objet d'un échange de notes entre le bureau PH.4 et le Service Central de la Pharmacie. Cette dénomination devrait être imposée par le bureau PH.11 » (annexe première partie n°31).*
- [147] Le 14 novembre 1975, une note rédigée « (...) *pour suite à donner* », est adressée au chef du service de la pharmacie et du médicament (annexe première partie n°32) ; elle reprend cette même appréciation :
- « La volonté du laboratoire d'écartier cette dénomination officielle a déjà fait l'objet d'un échange de notes entre le bureau PH.4 et le Service Central de la Pharmacie ».*
- [148] Ayant perdu cette bataille du nom, les laboratoires Servier soutiendront toujours le fait que le benfluorex n'est pas « *classé comme anorexigène* » en excipant à l'occasion d'une autre classification : the Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC).
- [149] Il s'agit là d'une classification des médicaments issue du travail de chercheurs norvégiens, développée à partir de 1975 afin de faciliter les études statistiques sur l'usage des médicaments. Depuis 1996 ce groupe de recherche est devenu un centre collaborateur de l'OMS (WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway).
- [150] Cette classification est fondée sur le ou les usage(s) thérapeutique(s) principal (aux) fait(s) de chaque médicament, un médicament pouvant ainsi détenir plusieurs codes ATC, alors qu'une seule DCI est accordée par substance. A l'inverse, un même code ATC peut correspondre –et correspond souvent- à plusieurs médicaments.
- [151] L'usage thérapeutique des médicaments évoluant continûment, les codes ATC sont régulièrement révisés (annexe première partie n°33).
- Le benfluorex a été d'abord classé en ATC : C10AX04. Ce code correspond à la rubrique :
« hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant ».

- [152] Les laboratoires Servier ont demandé à changer de code ATC en juin 2007, à l'occasion de la modification de l'AMM du benfluorex survenue le 29 mai 2007. Celle-ci, en effet, va retirer l'indication d'adjuvant au traitement des hypertriglycéridémies et ne conserver que celle « *d'adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale* ».
- [153] L'AFSSAPS, suite à ce rectificatif de l'AMM, va proposer un nouveau code ATC : A16AX, correspondant à la rubrique « *Divers médicaments des voies digestives et du métabolisme* ».
- [154] En retour, la firme fait une contre-proposition pour son médicament : le code A10X correspondant à « *autres médicaments du diabète* ».
- [155] Les échanges de courriels internes à l'AFSSAPS, évoquant la position à adopter par l'agence, témoigne de l'activisme de la firme comme du désarroi des agents chargés du suivi du dossier. On peut ainsi lire sous la plume (courriel du 28/06/07 à 09h02) du médecin responsable de l'unité PTC2, qui suit le dossier du MEDIATOR® :
- « Le code ATC A10X tel que proposé ne correspond pas au contexte passé, présent et futur de ce dossier. De ce fait, d'un commun accord avec l'évaluation et la pharmacovigilance nous ne pouvons à ce stade avaliser ce que souhaite la firme.*
- A ce stade du dossier et de la procédure (...), la question est de savoir si –indépendamment de notre avis « scientifique »- QUELLE MARGE DE MANŒUVRE NOUS DISPOSONS (sic) ? Ou en quelques mots, l'AFSSAPS peut elle s'opposer à la contre-proposition de la firme ? (...) La firme souhaite déposer une demande auprès de l'OMS et proposer un nouveau code ATC ? Est-ce la procédure normale ? Pouvons-nous nous y opposer auparavant (si la firme n'a pas déjà effectué cette démarche ?) » (Annexe première partie n°34).*
- [156] Conformément à la réglementation en vigueur, la firme demande à l'OMS le 3 août 2007 une création de code (A10X) ; celle-ci le valide à peu de choses près la demande de la firme et attribue au MEDIATOR®, le 29 novembre 2007, le code A10BX06, « *autres antidiabétiques sauf insuline* », qui est publié officiellement quelques mois plus tard (*WHO Drug Information*, vol.22, n°1, 2008, annexe première partie n°35).
- [157] L'AFSSAPS à laquelle cette décision est notifiée, et qui peut faire des observations, décide d'en rester là et modifie l'AMM en conséquence.
- [158] La mission a pu mesurer combien, encore aujourd'hui, était présente dans les esprits l'idée que le benfluorex « *n'était pas un anorexigène* ». Cette observation vaut y compris pour la plupart des médecins, même pharmacologues, rencontrés ou interrogés. Ainsi, interrogé par la mission, le Pr. Alexandre, qui fut directeur de l'évaluation des médicaments de 1993 à 2000, a-t-il soutenu que le benfluorex « *n'était pas un anorexigène* », mais, selon lui « *un antidiabétique mal étudié* ».
- [159] A de nombreuses reprises, il aura fallu à la mission rappeler des données pharmacologiques élémentaires à ses interlocuteurs.
- [160] IC'est en particulier le cas d'une d'entre elles, qui était pourtant sous les yeux de tous.

1.1.4 Le benfluorex : un précurseur de la norfenfluramine.

- [161] La thèse qui sera défendue par les laboratoires Servier tout au long de la commercialisation des fenfluramines (PONDERAL®, ISOMERIDE®) et du benfluorex (MEDIATOR®) comprend deux volets, distincts mais liés :
- la fenfluramine et ses dérivés constituent une famille pharmacologique distincte de celles des amphétaminiques : il s'agit de substances certes anorexigènes comme l'amphétamine, mais sans les effets indésirables graves de celle-ci ;
 - le benfluorex est lui-même une molécule spécifique au sein des fenfluramines : il possède des propriétés sur le métabolisme des graisses et des sucres qui en font l'originalité et l'intérêt.
- [162] Pour le dire autrement : le MEDIATOR® ne serait pas un anorexigène, il n'appartiendrait pas à proprement parler à la classe pharmacologique des fenfluramines, il s'agirait d'un médicament efficace dans le traitement des hypertriglycéridémies et du diabète de type II (diabète dit « gras », car associé à la surcharge pondérale).
- [163] Comme il a déjà été indiqué, la présence d'un « *métabolite* » commun à la fenfluramine et au benfluorex –la norfenfluramine- et qui plus est un métabolite actif, venait fragiliser cette construction intellectuelle.
- [164] C'est pourquoi à compter de 1995, date à laquelle la dangerosité des fenfluramines est établie, ce qui entraîne une restriction très stricte de leur prescription (mai et octobre 1995), puis la suspension de leurs AMM (15/09/1997), la place de la norfenfluramine dans le métabolisme du benfluorex sera minimisée.
- [165] Seront ainsi reprises, de compte-rendus en procès verbaux, de réunions de pharmacovigilance en communiqués officiels, des phrases lénifiantes comme « *la norfenfluramine est un des neuf métabolites de benfluorex* » ou « *la norfenfluramine n'est retrouvée que pour 2% dans les urines* ». Autant de formules sans valeur sur le plan pharmacologique et spécieuses dans leur finalité.
- [166] Ces formules, provenant des laboratoires Servier, auront été reproduites fidèlement par une administration du médicament qui, pendant trois décennies, se sera montrée incapable de raisonner par ses propres moyens.
- [167] Cette répétition des mêmes arguments, jamais remis en cause ; des mêmes discours, jamais analysés ; des mêmes sophismes, jamais démontés, a très vite attiré l'attention de la mission. Celle-ci s'est alors engagée dans une sorte d'archéologie de ce dossier, notamment par une recherche bibliographique qui lui paraissait indispensable. Elle a ainsi retrouvé des études, des articles scientifiques, des documents que plus personne n'avait lus depuis très longtemps.
- [168] C'est à partir de ces éléments que la mission a demandé à l'AFSSAPS d'établir une note détaillant la pharmacologie du benfluorex (annexe première partie n°36).
- [169] **Les principales conclusions de cette note sont les suivantes.**
1. Les fenfluramines (fenfluramine, d-fenfluramine et benfluorex) ont été initialement développées par les laboratoires Servier pour séparer les effets anorexigènes des effets stimulants du système nerveux central qui sont ceux de l'amphétamine.
- [170] Il s'agit de composés trifluorés, dérivés de la molécule de base de tous les anorexigènes : la phényléthylamine.

[171] Leur effet principal anorexigène passe par des mécanismes sérotoninergiques, soit centraux (inhibition du recaptage de la sérotonine par les terminaisons nerveuses sérotoninergiques et stimulations des récepteurs sérotoninergiques centraux), soit périphériques (stimulation des récepteurs sérotoninergiques). Les complications pulmonaires et valvulaires cardiaques observées lors des traitements au long cours par les fenfluramines sont dues à la stimulation des récepteurs sérotoninergiques 5HT1B (pour l'artère pulmonaire) et 5HT2B (pour les valves cardiaques).

[172] Ils possèdent aussi des effets périphériques sur le métabolisme lipidique et glucidique.

[173] Une partie au moins de leurs effets provient de l'activité de leurs métabolites et en particulier de leur métabolite principal la d-nor-fenfluramine.

2. Le benfluorex, lui, est complètement métabolisé et ne circule dans le plasma qu'à des concentrations indétectables, car il est immédiatement transformé en son métabolite S422, puis en métabolite S1475 et en norfenfluramine (S585).

[174] Cette caractéristique métabolique du benfluorex, connue depuis au moins 1971, a conduit les laboratoires Servier à écrire, en 1998, que le benfluorex est un précurseur (« *a pro-drug* ») de son métabolite S422.

[175] Or l'activité pharmacologique de ce métabolite S422 avancée par les laboratoires Servier n'a été retrouvée qu'*in vitro*. Aux concentrations plasmatiques obtenues lors de l'administration des doses thérapeutiques (450 mg/j en trois prises), ce métabolite est inactif. De plus sa demi-vie est beaucoup plus courte (4h) que celle de la norfenfluramine (20h), cette dernière atteignant ainsi des niveaux de concentrations à l'équilibre trois fois supérieurs à celles du S-422 (en termes d'AUC 0-24h).

[176] En soi, le métabolite S422 est donc inactif. Sa seule activité est liée au fait qu'il est transformé partiellement en norfenfluramine.

[177] Quant au métabolite S1475, il est inactif.

[178] Or, comme il a été précisé plus haut, la norfenfluramine a des propriétés anorexigènes puissantes et représente l'amine de base qui a servi au développement des autres composés, notamment les fenfluramines.

[179] Un fait grave doit ici être signalé.

[180] **Cet « *aveu* » de ce que le benfluorex ne serait qu'un précurseur, c'est-à-dire une molécule n'ayant en elle-même aucune activité pharmacologique, les laboratoires Servier ont cherché, après l'avoir reconnu, à le faire oublier.**

[181] En effet, cette mention se trouve en pages 5 et 9 d'un document intitulé « *Pharmacokinetics and metabolism. Clinical studies* » (annexe première partie n°37) :

Page 5: « *As previously reported, benfluorex could not be detected in the various body fluids. It should be therefore considered to be a prodrug. In humans, at least nine metabolites were detected in the urine. Four main steps are: (...)* ».

Page 9: « *Benfluorex is rapidly metabolised and it can be considered to be a prodrug of S422. This is then (sic) metabolised into at least eight other metabolites (...)* ».

[182] Ce document est l'annexe II d'un rapport, rédigé en français, et a été communiqué le 23 décembre 1998 au ministère de la santé italien (*dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza*) par les laboratoires Servier, qui l'ont envoyé pour information à l'AFSSAPS.

[183] Or, six mois plus tard, lorsque ces mêmes laboratoires font parvenir à l'AFSSAPS, faisant suite à sa demande du 18/06/1999, le rapport en français accompagné de ses mêmes annexes, ces deux phrases ont été supprimées (annexe première partie n°38) :

Page 5: « *In humans, at least nine metabolites were detected in the urine. Four main steps are: (...)* ».

Page 8: « *Benfluorex is rapidly metabolised to form an alcohol derivative S422. This compound is then metabolised into at least eight other metabolites (...)* ».

[184] Après administration de dexfenfluramine (ISOMERIDE®), de fenfluramine (PONDERAL®) ou de benfluorex (MEDIATOR®) aux doses préconisées en thérapeutique, les niveaux des concentrations plasmatiques de la norfenfluramine (exposition : Cmax et AUC) sont similaires : 50 ng/ml.

[185] Les différentes doses préconisées pour les trois médicaments (dexfenfluramine 30 mg/j, fenfluramine 60 mg/j et benfluorex 450 mg/j) correspondent en réalité aux doses nécessaires pour atteindre une même concentration plasmatique de norfenfluramine (environ 50ng/ml) et, ce faisant, pour obtenir un effet anorexigène comparable.

[186] **Le benfluorex doit donc être considéré comme le précurseur de la seule substance véritablement active : la norfenfluramine.**

[187] **Pour le dire autrement : pendant 33 ans (1976-2009), tous les patients traités par le MEDIATOR® ont en réalité absorbé de la norfenfluramine à des doses efficaces.**

[188] Ce fait, central, était accessible à la condition de raisonner librement, sans préventions ni entraves.

[189] Ainsi, la revue « *Pratiques ou les cahiers de la médecine utopique* », dans son numéro 13 de février 1977 a consacré un article au MEDIATOR® et aux laboratoires Servier dont le contenu est éloquent (annexe première partie n°39), comme en témoigne le court extrait suivant : « *Mais pourquoi donc ne nous dit-il (Servier) pas que son MEDIATOR®, sur le plan chimique, est un dérivé de l'amphétamine, et un dérivé d'un autre produit de son laboratoire, l'anorexigène PONDERAL® ? (...) Alors... dissimulation volontaire ?* ».

[190] De même, un an plus tard, Henri Pradal, dans son « *Dictionnaire critique des médicaments.1978-1979* » indiquait-il à l'entrée MEDIATOR® (annexe première partie n°40) : « *Pour qui sait examiner une formule développée –mais encore faut-il avoir l'occasion de tomber dessus- le benfluorex, principe actif du MEDIATOR®, est un dérivé de la molécule du PONDERAL®, coupe-appétit bien connu commercialisé par le même laboratoire. « Il arrive qu'un nouveau médicament soit une découverte », comme on peut lire sur les publicités du MEDIATOR. C'est reconnaître que bien des médicaments « nouveaux » n'apportent rien : phrase dangereuse, surtout lorsqu'on veut vendre une amphétamine modifiée par l'adjonction d'un radical organique en en faisant « le traitement logique des surcharges lipido-glucidiques athérogènes »... ».*

[191] Ceci rappelle la leçon que nous ont donnée le philosophe et l'écrivain, Ludwig Wittgenstein et Edgar Allan Poe : ce qui compte, c'est de voir le visible.

Une des études consacrées à la norfenfluramine en 1974 considérait ainsi la norfenfluramine « *as a mediator of the actions of fenfluramine* ». On ne saurait mieux dire.

[192] Ainsi, au moment d'engager sa longue trajectoire –elle durera 35 ans- le benfluorex (MEDIATOR®) est un médicament dont le fabricant a choisi de mettre en avant l'« *originalité* » thérapeutique en oubliant ses caractéristiques pharmacologiques.

- [193] Dans un entretien tout récemment accordé au quotidien *Le Monde* (21-22 novembre 2010) le Dr. Jacques Servier, à la question posée sur la parenté entre dexfenfluramine (ISOMERIDE®) et benfluorex (MEDIATOR®), répondait encore : « *Dans les articles, on confond l'Isoméride et le Mediator. C'est la même famille, mais deux molécules différentes. Pour donner un exemple, il y a plus de différences entre le Mediator et l'Isoméride qu'entre la testostérone et les oestrogènes, et pourtant, dans ce dernier cas, il s'agit de la différence entre un homme et une femme* ».
- [194] Et au journaliste qui le relançait sur l'existence d'un effet commun aux deux molécules, il rétorquait : « *Non. Il y a un métabolite commun, en effet. Mais il est présent à 40% dans l'Isoméride, et à 2% dans le MEDIATOR®* ».
- [195] Cette stratégie de communication va permettre, en dépit d'alertes nombreuses et répétées –que nous allons maintenant détailler-, au MEDIATOR® de franchir sans encombre les divers barrages qu'auraient dû être les commissions d'AMM, les comités techniques, les commissions nationales de pharmacovigilance, les commissions de la transparence, les vagues successives de remboursements.
- [196] Seule la direction générale de la santé (DGS) saura, en 1995, prendre la mesure qui s'imposait en interdisant cette substance. Mais elle ne le fera que dans le champ de responsabilité qui était le sien selon les dispositions de la loi : celui des préparations magistrales.
- [197] Le benfluorex pourra ainsi poursuivre son chemin de spécialité pharmaceutique pendant encore 14 ans.
- [198] Il échappera, en particulier, à la mise à l'écart des anorexigènes et des fenfluramines en 1995.
- [199] C'est à analyser ce parcours littéralement extraordinaire que s'attachent les développements qui suivent.

1.2 *Le MEDIATOR® échappe à la mise à l'écart des anorexigènes et des fenfluramines en 1995.*

- [200] Dans la deuxième partie de sa vie comme dans la première, le sort du benfluorex (MEDIATOR®) est lié à ceux de la fenfluramine (PONDERAL®) et de son isomère dextrogyre, la dexfenfluramine (d'où le nom de marque ISOMERIDE®), ces deux dernières substances étant désignées fréquemment sous le terme global de « *fenfluramines* ».

1.2.1 *La montée continue des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) liés aux fenfluramines.*

- [201] Certaines molécules de la chimie organique²⁹ possèdent une propriété physique découverte par Louis Pasteur en 1848 : la chiralité (du grec *chiros*, main). Ces molécules se présentent alors dans la nature sous deux formes à la fois identiques et différentes : elles possèdent certes la même formule chimique synthétique, mais ont deux configurations spatiales inverses appelées isomères, à l'image des deux mains d'une même personne qui sont deux symétriques inversés l'une de l'autre dans un miroir et ne peuvent par conséquent être superposées. Les deux isomères sont appelés dextrogyre ou lévogyre selon qu'ils dévient la lumière à droite ou à gauche.
- [202] Dans la nature, ces composés chimiques sont présents sous forme de mélange dit « *racémique* », c'est-à-dire comportant une moitié d'isomère dextrogyre et une moitié d'isomère lévogyre : ils ne dévient donc pas la lumière.

²⁹ La chimie organique est la branche de la chimie qui traite des molécules hydrocarbonées, c'est-à-dire possédant une formule du type C_nH_m, que l'on rencontre dans le domaine des organismes vivants.

- [203] La dexfenfluramine correspond à l'isomère dextrogyre de la fenfluramine ; l'isomère lévogyre de la fenfluramine, bien qu'ayant la même formule chimique synthétique (C₁₂H₁₈NF₃), mais parce que possédant une configuration spatiale inverse, n'a pas d'activité pharmacologique ; quant à « *la fenfluramine* », sans autre précision, elle correspond au mélange racémique (50 /50) des deux isomères.
- [204] A noter qu'il existe également deux isomères de la norfenfluramine, la d-norfenfluramine (d pour dextrogyre) et la l-norfenfluramine (l pour lévogyre).
- [205] La fenfluramine (mélange racémique) a été commercialisée en France en 1963 par les laboratoires Biopharma (groupe Servier) sous le nom de marque PONDERAL®.
- [206] Dans les années 70, il est établi scientifiquement que, dans le mélange racémique, seule la dexfenfluramine est efficace. Les laboratoires Servier décident par conséquent de commercialiser une spécialité pharmaceutique contenant seulement de la dexfenfluramine et présentant ainsi l'avantage de ne nécessiter qu'une dose journalière de traitement moitié moindre (30 mg/jour) de celle utilisée avec la fenfluramine (60 mg/jour), avec la même efficacité.
- [207] L'AMM est accordée (commission d'AMM du 1^{er} février 1985) le 08 mars 1985³⁰ et notifiée le 18 avril 1985 aux laboratoires Ardix, appartenant au groupe Servier, pour leur médicament ISOMERIDE® (dexfenfluramine)³¹.
- [208] Dans son avis, la commission d'AMM indique : « *Le produit est fortement métabolisé avec formation de d-norfenfluramine qui participe à l'activité globale du produit. Aucun dérivé de l'amphétamine n'a été mis en évidence(...)* La d-fenfluramine a un mécanisme d'action sérotoninergique qui sous-tend son activité pharmacodynamique. Elle inhibe la recapture, et augmente la libération de la sérotonine ».
- [209] Cette AMM sera renouvelée deux fois, le 08 mars 1990 (notification le 10 avril 1990) et le 08 mars 1995 (notification le 24 mars 1995).
- [210] Très vite, le lien entre l'usage de la dexfenfluramine et l'apparition de cas HTAP sera suspecté.
- [211] L'HTAP est une maladie rare. Dans la grande majorité des cas, elle est secondaire à une pathologie pulmonaire (embolie pulmonaire, en particulier) ou à des anomalies cardiaques congénitales. Se manifestant à son début principalement par un essoufflement inhabituel ou une gêne respiratoire (dyspnée), l'HTAP est une maladie mortelle.
- [212] Dans un très faible pourcentage des cas, aucune cause n'est retrouvée : on considère alors que l'HTAP est « *primitive* », « *essentielle* » ou « *idiopathique* ». C'est là une affection extrêmement rare (1 cas / 500.000 habitants / an).
- [213] Au second semestre de l'année 1967, les médecins d'une clinique de Berne (Suisse) notent une augmentation considérable des cas d'HTAP « *primitives* » ; mais l'incidence (nombre de nouveaux cas enregistrés) est 20 fois supérieure à la fréquence normale. Des données comparables parviennent des autres cliniques du pays. Très vite, des résultats analogues sont rapportés en Autriche et en Allemagne.

³⁰ Le même jour, une AMM est accordée également sur la base du même dossier à la spécialité Dexfenfluramine Servier 15mg.

³¹ Suite à la fusion-absorption (assemblée générale du 29 mars 1996) d'Ardix par les laboratoires Servier et à la demande présentée par ces mêmes laboratoires le 12 avril 1996, l'AMM de la spécialité leur est transférée le 05 juin 1996.

- [214] Tous les pays concernés par cette soudaine épidémie d'HTAP sont ceux où un anorexigène, l'aminorex (MINOCIL®), est commercialisé. De surcroît, les malades frappés par l'HTAP sont pour beaucoup des femmes, en surpoids ou pas, traitées par ce médicament. Ainsi, sur les 70 cas (62 femmes et 8 hommes) étudiés à Berne entre janvier 1967 et mars 1970, 55 avaient consommé de l'aminorex. A Bâle, cette proportion était de 32 des 40 malades observés entre 1968 et 1970. La responsabilité de ce dérivé de l'amphétamine étant hautement suspectée, le médicament est retiré du marché en octobre 1968 ; aussitôt l'épidémie d'HTAP cesse.
- [215] La convergence des arguments cliniques (proportion des patients atteints d'HTAP ayant été traités par l'aminorex), géographiques (apparition de l'épidémie dans les seuls pays où l'aminorex a été commercialisé) et temporels (arrêt de cette épidémie après que le médicament a été retiré) est frappante.
- [216] Cette épidémie d'HTAP liée à l'usage de l'aminorex comme traitement de l'obésité ou dans le cadre de cures d'amaigrissement est une sorte de répétition générale de ce qui va se passer 15 ans plus tard avec les fenfluramines. Il s'agit d'une histoire bien connue³², que ne pouvaient ignorer les experts médicaux ou institutionnels des années 80.
- [217] Comme devait leur être connue une donnée issue de l'observation clinique de ces patients : le caractère fréquemment réversible de cette forme nouvelle d'HTAP liée au traitement par l'anorexigène aminorex.
- [218] A la fin du mois de février 1971, lors du symposium organisé par les laboratoires Servier à Nassau (Bahamas) déjà mentionné, le Dr. Le Douarec -du groupe de recherches de ces mêmes laboratoires- présente, nous l'avons vu, une communication sur « *Le rôle de la norfenfluramine dans l'activité de la fenfluramine* » (annexe première partie n°12, déjà citée).
- [219] Dans la discussion qui s'ensuit, la question lui est posée de savoir si la fenfluramine a des effets sur la pression artérielle pulmonaire, chez l'homme ou chez l'animal.
- [220] Le chercheur des laboratoires Servier répond sans ambages qu'il y a des preuves d'hypertension artérielle pulmonaire chez l'animal, mais que les études cliniques ayant été interrompues il y a plusieurs années, aucune information n'est disponible (« *In animals there is evidence of pulmonary hypertension, but the clinical work stopped years ago, and we have no data* »).
- [221] **Ainsi, à la fin des années 60 environ, les laboratoires Servier disposaient de la preuve expérimentale que la fenfluramine provoquait de l'hypertension artérielle pulmonaire chez l'animal.**
- [222] Cela n'empêchera pas cette même firme d'affirmer, 25 ans plus tard : « *Par ailleurs, il est significatif de souligner que l'HTAP n'a jamais pu être reproduite expérimentalement avec les anorexigènes* » (communiqué de presse officiel des laboratoires Servier, dépêche APM, 19/12/1996).
- [223] Ce fait doit être conservé à l'esprit pour apprécier correctement l'attitude des différents acteurs de l'époque.

³² Voir en particulier *British Medical Journal*, 30 janvier 1971, pp.265-266, « Drug-induced pulmonary hypertension ? » ; *Thorax*, vol.26, 1971, pp.262-270, « Aminorex and the pulmonary circulation » ; et *Circulation*, 1999, 99, pp.156-161, « Aminorex to Fen/Phen : an epidemic foretold ».

- [224] Dix ans plus tard, le 03 octobre 1981, paraît dans le *British Medical Journal* un article (« *Pulmonary hypertension and fenfluramine* ») relatant deux observations de femmes traitées par la fenfluramine -dans le cadre d'une cure d'amaigrissement pour la première (poids : 61 kgs) et d'une obésité pour la seconde (98,4 kgs)- et ayant développé une HTAP (annexe première partie n°41).
- [225] Après l'interruption du traitement, les symptômes disparurent. Chez l'une de ces deux patientes, ils réapparurent à la reprise du médicament incriminé. Cette réversibilité des signes cliniques à l'arrêt du traitement et leur retour, à l'inverse, lors de sa reprise sont des éléments très significatifs et c'est pourquoi les auteurs de la publication concluent à un lien fort entre fenfluramine et HTAP (« *These findings are strong evidence that fenfluramine may cause pulmonary hypertension* »).
- [226] Le 15 février 1992, paraissent dans la grande revue internationale *Lancet* deux articles relatant chacun une observation d'HTAP liée au traitement par la dexfenfluramine (annexe première partie n°42). Dans le second cas, l'arrêt du traitement avait fait rapidement régressé la maladie.
- [227] A la fin de l'année 1993, une équipe française (Dr. Brénot et Pr. Simonneau, service de pneumologie du Pr. Duroux, hôpital Antoine Bécclère à Clamart, centre de référence des HTAP), fait paraître une publication scientifique importante.
- [228] Analysant rétrospectivement les 73 cas d'HTAP recensés dans leur service, les auteurs les associent dans 15 cas à l'usage de la fenfluramine. Constatant que 10 de ces 15 cas sont apparus depuis 1991, ils établissent un lien avec la montée en puissance commerciale des fenfluramines. Ils soulignent enfin la gravité de l'HTAP liée à l'usage de cette classe de médicaments, jusque-là jugée moins sévère.

1.2.2 Des fenfluramines placées sous une surveillance constante

- [229] La dexfenfluramine (ISOMERIDE®) sera très vite placée sous surveillance par le dispositif de pharmacovigilance.
- [230] Dès le 20 mai 1987, le comité technique de pharmacovigilance (CTPV) décide de l'ouverture d'une enquête officieuse sur la dexfenfluramine (ISOMERIDE®), pour des effets indésirables divers ; elle est confiée au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Besançon auquel est associé le centre de Montpellier.
- [231] Ses premiers résultats sont rapportés deux ans plus tard, au cours du CTPV du 18 mai 1989 : 123 observations d'effets indésirables sont rapportées, dont certains de type amphétaminique (mydriase).
- [232] Le 23 septembre 1991, le Pr. Duroux, chef du service de pneumologie de l'hôpital Antoine Bécclère, alerte par lettre recommandée le Pr. Royer, président de la CNPV, sur la survenue d'une épidémie d'HTAP (annexe première partie n°43).
- [233] Au cours de la période 1980-1991, 127 cas de cette maladie ont ainsi été recensés et explorés dans le centre de référence des HTAP qu'il dirige. Une large majorité de ces personnes (79/127) suivaient un traitement médicamenteux. Parmi celles-ci, 20 avaient utilisé des anorexigènes et 9 d'entre elles de la fenfluramine et/ou de la dexfenfluramine. L'ensemble de ces observations avait été signalé aux laboratoires Servier par le Pr. Duroux.

- [234] Ce dernier indiquait en conclusion que, même si ces faits ne lui permettaient pas d'établir « *scientifiquement une relation de cause à effet* », il avait souhaité les porter à la connaissance de la CNPV et qu'il était disponible pour « *participer à toute action que les organismes publics voudraient entreprendre sur ce sujet* ».
- [235] Le directeur de la recherche et du développement de Servier s'était, peu de temps auparavant (18 septembre 1991), lui-même manifesté auprès du Pr. Royer pour minimiser la portée de l'étude à paraître du Pr. Duroux (annexe première partie n°44).
- [236] A la suite du courrier du Pr. Duroux, une enquête nationale de pharmacovigilance au sujet de la dexfenfluramine est officiellement mise en place le 24 octobre 1991.
- [237] Quatre mois plus tard, le 27 février 1992, le Pr. Simonneau, assistant du Pr. Duroux, lance une nouvelle alerte (courrier au Pr. Lagier, bureau de la pharmacovigilance du ministère de la santé).
- [238] Il fait part de son inquiétude : en 4 ans (1988-1991), 80 cas d'HTAP ont été étudiés dans son service et, parmi ces cas, 12 d'entre eux étaient liés à la prise de dexfenfluramine. Estimant qu'il est « (...) *difficile de ne pas suspecter une relation de cause à effet entre la prise de dexfenfluramine et de fenfluramine et la constitution ou l'aggravation de l'hypertension pulmonaire* », et considérant que le problème lui apparaît « (...) *relativement sérieux du fait de la gravité de cette maladie et de la fréquence de la prise de ces médicaments actuellement en France* », il envisage, si le médicament n'était pas retiré du marché, de lancer une étude épidémiologique cas / témoins (annexe première partie n°45).
- [239] Le 31 mars 1992, l'AMM de la dexfenfluramine est rectifiée pour tenir compte de ces éléments nouveaux : « *Des observations d'HTAP ont été rapportées chez des patients généralement obèses ayant reçu un traitement par la dexfenfluramine. En dehors de la coïncidence chronologique, aucun lien de causabilité (sic) n'a été établi entre cette pathologie et la prise de médicament. Cependant, par précaution, toute augmentation inhabituelle d'un essoufflement (sic) à l'effort doit faire évoquer cette possibilité et arrêter le traitement* ».
- [240] Le 14 mai 1992, le CTPV se déclare « (...) *informé de nouvelles données concernant la survenue d'HTAP associée à la prise d'Isoméride* » et lance par conséquent une enquête officielle de pharmacovigilance concernant la fenfluramine (PONDERAL®), enquête confiée au CRPV de Reims.
- [241] Le 21 août 1992, intervient un nouveau rectificatif de l'AMM de la dexfenfluramine : « *Des observations d'HTAP ont été rapportées chez des patients généralement obèses ayant reçu un traitement par la dexfenfluramine. En dehors de la coïncidence chronologique, aucun lien certain de causalité n'a actuellement été établi entre cette pathologie et la prise de médicament. Cependant, par précaution, toute augmentation inhabituelle d'un essoufflement (sic) à l'effort doit faire évoquer cette possibilité et arrêter le traitement* ».
- [242] Le CTPV du 21 janvier 1993 enregistre 1 cas d'HTAP sévère chez une personne ayant pris de l'ISOMERIDE® pendant 4 ans et du MEDIATOR® pendant 6 ans.
- [243] La commission nationale de pharmacovigilance CNPV du 17 juin 1993 prend connaissance des effets secondaires de type amphétaminique (mydriase, notamment) de la dexfenfluramine et rappelle qu'en 1991 a été mentionnée dans l'information médicale, au titre de « *mesures conservatoires* », la possibilité de survenue d'une HTAP. Elle note qu'à la date du 1^{er} décembre 1992, ont été recensées 28 observations d'HTAP concernant la dexfenfluramine et 11 concernant la fenfluramine.
- [244] Le CTPV du 18 novembre 1993 enregistre 1 nouveau cas d'HTAP à Marseille.

- [245] Le 20 décembre 1993, nouveau rectificatif de l'AMM de la dexfenfluramine, mentionnant la toxicité cardio-vasculaire et les effets secondaires de type amphétaminique de la molécule.
- [246] Le 08 novembre 1993, le Pr. Simonneau et le Dr. Brénot écrivent au Pr. Imbs, président de la CNPV, pour lui signaler qu'environ 20% de leurs cas d'HTAP sont liés à l'usage de fenfluramine.
- [247] Le CTPV du 24 mars 1994 examine 9 nouveaux cas d'HTAP associés à la prise de dexfenfluramine.
- [248] Au CTPV du 26 mai 1994, sont rapportés 2 nouveaux cas d'HTAP associés à la dexfenfluramine et 1 à la fenfluramine.

1.2.3 L'International primary pulmonary hypertension study (IPPHS).

- [249] Au mois d'octobre 1991, le groupe Servier soumet au Dr. Lucien Abenhaïm, professeur d'épidémiologie à l'Université Mac Gill de Montréal, 7 cas d'HTAP possiblement associés à l'usage des fenfluramines. Ce dernier confirme alors la suspicion existant quant à la responsabilité de ces deux substances dans l'apparition des HTAP et valide le principe d'une étude épidémiologique rétrospective du type « cas/témoins ».
- [250] Au printemps suivant (mars-avril 1992), un groupe d'experts piloté par le Pr. Abenhaïm se réunit sous la houlette de Servier pour envisager la réalisation d'une telle étude. Le protocole établi (annexe première partie n°46) prévoit que cette étude porte sur la recherche des facteurs de risque de cette maladie mal connue et examine en particulier l'implication des anorexigènes, dont les fenfluramines.
- [251] Au mois de septembre 1992, cette vaste étude épidémiologique « cas/témoins » internationale est lancée sous le nom d'*International primary pulmonary hypertension study* (IPPHS), sous la direction du Pr. Lucien Abenhaïm (celui-ci a communiqué à la mission une lettre détaillant l'histoire de cette étude et livrant son analyse de l'enchaînement des faits et décisions qui s'ensuivront, annexe première partie n°47).
- [252] Il s'agit d'une étude multicentrique à large échelle (220 centres collaborateurs), conduite dans 5 pays d'Europe (France, Royaume-Uni, Belgique, Pays-Bas et Suisse), cherchant à élucider les facteurs de risque associés à l'HTAP (un éventuel lien entre la prise de fenfluramines et l'apparition d'HTAP).
- [253] A son conseil scientifique siègent en particulier le Pr. Bernard Bégaud, membre et futur vice-président de la CNPV et le Pr. William Dab, futur directeur général de la santé.
- [254] Si elle reçoit l'appui logistique des autorités sanitaires des 5 pays impliqués, cette étude est quasi exclusivement financée par le groupe Servier (Institut de Recherches Internationales Servier, IRIS), qui en a pris l'initiative.
- [255] Cette étude est connue des responsables de la pharmacovigilance française, qui en attendent des informations à leurs yeux importantes pour statuer sur le sort des fenfluramines (annexe première partie n°48).
- [256] Ce travail de pharmaco-épidémiologie novateur va structurer la période 1993-1995 au regard des décisions scientifiques et administratives prises alors.
- Une réunion d'information sur cette enquête (réunion intitulée « *Dexfenfluramine, Fenfluramine et HTAP* ») se tient à l'agence du médicament le 31 janvier 1994.

- [257] Elle met d'abord à jour l'enquête officielle de pharmacovigilance : aux 28 et 11 cas recensés le 18 novembre 1993, viennent alors s'ajouter respectivement 10 et 5 nouveaux cas, pas encore expertisés. Puis a lieu la présentation de l'état d'avancement de l'enquête IPPHS : malgré l'effectif encore incomplet, le principe d'une analyse intermédiaire au printemps 1994 est retenu car « (...) *le nombre de cas d'HTAP survenant en France pose un réel problème de santé publique* » (annexe première partie n°49).
- [258] Le 24 mars 1994, le CTPV se réunit ; au chapitre ISOMERIDE® (dexfenfluramine), il mentionne que les résultats intermédiaires de l'étude IPPHS seront bientôt disponibles et relève 9 nouveaux cas d'HTAP liés à l'usage de dexfenfluramine.
- [259] Le 05 avril 1994, un premier rapport, confidentiel, de l'étude IPPHS est donc transmis au Pr. J.-L. Imbs, président de la CNPV (annexe première partie n°50).
- [260] Ce document indique d'emblée que le recrutement des dossiers n'est pas terminé : dans le groupe des « *cas* », la moitié seulement de l'effectif prévu a été obtenue, soit 50/100 ; dans le groupe des « *témoins* », ce ratio atteint à peine le tiers (129/400).
- [261] Toutefois, comme l'indique l'introduction, le principe de la communication des résultats intermédiaires était inscrit dans le protocole de l'étude (annexe première partie n°), protocole qui prévoyait une telle communication dès lors que 50 cas seraient enregistrés et analysés, ce qui était alors le cas. De surcroît, cette communication avait été demandée par les autorités françaises au cours de la réunion du 31 janvier citée plus haut.
- [262] Le Pr. Abenhaïm avance donc ses premiers résultats :
- Le risque relatif associé à l'exposition aux fenfluramines est de 4 et de 2,7 dans le cas des anorexigènes amphétaminiques (la différence entre ces deux types d'exposition n'est pas jugée significative) ;
 - L'exposition combinée aux fenfluramines et aux amphétaminiques fait grimper le risque relatif à 8,7.
- [263] **C'est pour examiner ces premières conclusions que se tient une réunion extraordinaire de la CNPV, le 10 mai 1994.**
- [264] Consacrée à ce seul sujet, elle a été précédée d'une réunion de concertation préparatoire, le 05 mai 1994, avec les représentants des fabricants concernés (laboratoires Biopharma et Ardix, groupe Servier). Y participent en particulier le Pr. Begaud, membre de la CNPV et du comité scientifique de l'IPPHS, et le Pr. Jean-Michel Alexandre, directeur de l'évaluation des médicaments à l'Agence du médicament, ainsi que deux experts ayant un lien d'intérêt avec les laboratoires Servier et n'étant pas mentionnés comme tels, dont celui ayant représenté officiellement les laboratoires Ardix (groupe Servier) lors de la CNPV du 17 juin 1993.
- [265] Après la présentation des résultats de l'enquête officielle de pharmacovigilance, vient donc l'analyse des résultats intermédiaires de l'enquête IPPHS :
- « Elle (la commission) a estimé qu'il existe une association entre l'HTAP primitive et la prise de fenfluramine ou de dexfenfluramine. Ce risque est faible mais porte sur une pathologie grave. Il semble aussi concerner les autres médicaments anorexigènes, les résultats intermédiaires de l'étude épidémiologique indiquant une augmentation, mais non significative du risque relatif ».*
- [266] La commission exprime ensuite son souhait de voir encadrées les conditions de prescription des médicaments concernés (indication réservée au seul traitement de l'obésité vraie avec morbidité associée, respect strict de l'indication, des posologies et de la durée de traitement limitée à 3 mois). Elle demande que le risque d'HTAP soit mentionné dans la rubrique « *Mise en garde* » et que les prescripteurs soient informés de ces dispositions.

- [267] Elle décide aussi qu'une « *réévaluation des conditions d'utilisation des anorexigènes, en tenant compte du rapport bénéfice/ risque* » doit être conduite par un groupe de travail composé des différents spécialistes concernés par le traitement de l'obésité. « *Il est notamment attendu une définition de la durée optimale du traitement* », ajoute-t-elle. Elle étend enfin l'enquête officielle de pharmacovigilance à l'ensemble des classes d'anorexigènes (annexe première partie n°51).
- [268] Conformément à cet avis, la commission d'AMM du 20 mai 1994 demande la mention du risque d'HTAP dans la rubrique « *Mise en garde* » et l'encadrement des conditions de prescription : indication réservée au seul traitement de l'obésité morbide, durée de traitement limitée à 3 mois.
- [269] Ainsi, disposant des premiers résultats de l'enquête IPPHS qui corroborent les données de la pharmacovigilance –une montée continue des cas « suspects » d'HTAP, à savoir 47 pour la dexfenfluramine et 16 pour la fenfluramine- la CNPV ne décide pas de saisir la commission d'AMM pour une réévaluation du bénéfice/risque des deux médicaments incriminés, comme elle aurait pu et dû le faire, mais confie à un groupe de travail *ad hoc* la responsabilité de préparer l'avis de la commission d'AMM.
- [270] A noter que dans le relevé de conclusions effectué par l'unité de pharmacovigilance de la direction de l'évaluation, le risque d'HTAP lié à l'usage des fenfluramines est qualifié d'« *extrêmement faible* », alors que le compte-rendu de la CNPV indiquait qu'il était « *faible* » (annexe première partie n°).
- [271] Le 26 mai 1994, le CTPV, reprenant les conclusions de la CNPV du 10 mai, indique que ces mesures seront « *étendues à la fenfluramine (PONDERAL® et PONDERAL® Longue durée d'action)* ».
- [272] **Le groupe de travail *ad hoc* « Stratégie thérapeutique de l'obésité », prévu par la CNPV du 10 mai 1994, mis en place par le Pr. Jean-Michel Alexandre, se réunit le 31 mai 1994 sous sa présidence.**
- [273] Président de la commission d'AMM de 1985 à 1993, le Pr. Alexandre cumule à l'époque les fonctions de directeur de l'évaluation des médicaments à l'Agence du médicament et de président du Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) de la Commission européenne.
- [274] Au regard de ses responsabilités scientifiques et administratives très importantes, comme de ses compétences pharmacologiques reconnues et de son aura personnelle, il est un acteur central des événements et des décisions prises entre 1993 et 2000, date à laquelle il quittera ses fonctions à l'AFSSAPS. Il entamera alors une activité de consultant pour l'industrie pharmaceutique, notamment pour les laboratoires Servier.
- [275] Après présentation des premiers résultats alarmants de l'IPPHS, l'avis des experts est sollicité. Celui des spécialistes en nutrition du groupe est qu'il s'agit de médicaments « *efficaces et utiles. Ils les prescrivent en moyenne chez moins de 10% de leurs patients* ».
- [276] Dans la liste des 21 participants ou personnes consultées, on ne retrouve les noms que de 2 experts en nutrition : l'un a un lien d'intérêt avec les laboratoires Ardix (groupe Servier) qu'il avait représentés lors de la CNPV du 17 juin 1993 ; l'autre avait réalisé une des études cliniques préalables à l'AMM du MEDIATOR® en 1973.

- [277] L'avis des 19 autres spécialistes (internistes, pneumologues, diabétologues, endocrinologues, gynécologues, cardiologues, spécialiste de l'HTA), parmi lesquels un diabétologue ayant participé à l'évaluation clinique du MEDIATOR® en 1974, est foncièrement différent : ils en estiment l'efficacité « *mineure, voire marginale, ou même inexistante. A long terme, ce traitement est jugé comme ayant un taux constant d'échec sur l'obésité. Au plus, il est considéré par certains, comme une aide psychologique à l'adhésion au traitement diététique* ».
- [278] Les conclusions de ce groupe seront pourtant « *de façon unanime* » de restreindre l'indication de ces deux médicaments (PONDERAL® et ISOMERIDE®) au « *traitement de 2^{ème} intention, après échec d'un traitement diététique adapté, d'obésité patente ayant un indice de masse corporelle supérieure à 30* », de limiter la durée de traitement à 3 mois et de le contre-indiquer chez l'enfant.
- [279] Cette position sera validée par la commission d'AMM (avis du 03 juin 1994) et deux rectificatifs d'AMM seront pris dans la foulée : le 08 juillet 1994 et le 25 octobre 1994.
- [280] **A la fin de l'année 1994, la situation des fenfluramines en termes de santé publique peut être résumée comme suit :**
- les laboratoires Servier savent depuis la fin des années 60 que la fenfluramine provoque expérimentalement des hypertensions artérielles pulmonaires chez l'animal ;
 - fenfluramine (PONDERAL®) et dexfenfluramine (ISOMERIDE®) sont suspectées dans l'apparition de cas d'HTAP chez l'homme respectivement depuis 1981 et 1992 ;
 - ces deux substances sont sous surveillance officielle de la pharmaco-vigilance depuis le 24 octobre 1991 pour la dexfenfluramine et depuis le 14 mai 1992 pour la fenfluramine ;
 - cette surveillance a recensé un nombre important de cas d'HTAP (47 et 16) associés à l'usage de ces deux médicaments ;
 - dans le même temps, la littérature scientifique internationale s'est étoffée, grâce, en particulier à une importante étude française parue en novembre 1993 ;
 - afin d'éclaircir ce qui apparaît alors comme un problème sérieux de santé publique, une vaste étude pharmaco-épidémiologique (étude IPPHS) a été lancée en septembre 1992 ;
 - la commission d'AMM n'a pas été saisie pour une réévaluation du bénéfice/risque des deux médicaments, comme cela aurait dû être le cas ;
 - cette « *évaluation* » a été faite par un groupe ad hoc placé sous la responsabilité du directeur de l'évaluation, le Pr. Alexandre ;
 - dans l'attente des conclusions de l'étude IPPHS, des restrictions à l'indication de ces deux médicaments ont été décidées.
- [281] Pendant que ces deux molécules, avec lesquelles il partage une parenté structurale et un effet anorexigène puissant, sont sous les feux de l'actualité médicale et administrative, le benfluorex poursuit un parcours qui, pour être discret, n'en est pas moins chaotique.

1.2.4 1995 : une première occasion manquée.

- [282] L'année 1995 est une année importante : elle est en effet le moment où les trajectoires des fenfluramines et du benfluorex, restées jusque-là parallèles, vont enfin se croiser.
- [283] **La situation scientifique et administrative va se cristalliser autour des résultats de l'étude IPPHS, communiqués de façon confidentielle le 07 mars 1995** (annexe première partie n°52).
- [284] Ses conclusions sont les suivantes :
- le risque relatif de survenue d'une HTAP associé à l'usage d'au moins un anorexigène est de 3,8 et passe à 5,3 si l'on considère la seule année écoulée ;

- ce risque relatif est sans différence significative entre le cas de l'exposition récente aux fenfluramines (fenfluramine et/ou dexfenfluramine) où il atteint 5,8 et celui de l'exposition aux anorexigènes amphétaminiques (risque relatif de 6,4) ;
- ce risque relatif dépend de la durée de traitement : il n'est que de 1,9 pour les expositions de moins de 3 mois, mais monte à 9,1 au-delà de ce délai.

[285] Une première CNPV est consacrée à l'analyse de ces résultats, le 28 avril 1995. Sont présents, outre les membres de la commission, des « *experts à la commission* », parmi lesquels le même nutritionniste qui représentait le groupe Servier deux ans plus tôt. Assistent également à la séance les représentants des laboratoires concernés.

[286] La CNPV prend acte du risque d'HTAP associé à l'usage de « (...) *tout anorexigène (fenfluramine, dexfenfluramine, amphétaminiques)* » lorsque « (...) *la durée d'exposition est supérieure à 3 mois* ». Elle ajoute que : « *La gravité de l'atteinte pulmonaire dont l'évolution est souvent mortelle a conduit la CNPV à considérer le risque d'HTAP lié à la prise d'anorexigène comme un problème de santé publique* ».

[287] Du côté du bénéfice, les choses sont beaucoup moins nettes. La CNPV se contente de rappeler les débats du groupe de travail *ad hoc* (réunion du 31 mai 1994) à propos des fenfluramines.

[288] Au regard de l'évaluation du bénéfice/risque, les experts pneumologues (Pr. Duroux, Pr. Simonneau) soulignent « (...) *l'insuffisance des mesures prises au vu des résultats intermédiaires, prises sur les seules fenfluramine et dexfenfluramine* » et demandent « (...) *un contrôle étroit des prescriptions ainsi qu'une information pertinente mettant en exergue le risque vital* ».

[289] Du côté des firmes auditionnées, « *Toutes sont convaincues qu'il s'agit d'un effet de classe, que le risque est important et qu'il faut limiter les indications à l'obésité vraie morbide* ».

[290] Après avoir envisagé 5 possibilités -de « *la prescription laissée aux généralistes* », *a minima*, à la « *suspension de tous les anorexigènes* », *a maxima*- la CNPV décide de reporter sa décision à sa prochaine réunion, prévue le 03 mai 1995.

[291] **Le 03 mai 1995, nouvelle réunion de la CNPV.** Elle a été précédée et préparée par un document de travail de la direction de l'évaluation, classé « *Confidentiel* » (annexe première partie n°53).

[292] Estimant ne pas disposer d'informations suffisantes sur le bénéfice des anorexigènes, la CNPV décide :

- De demander aux firmes, sous huitaine, « *les informations nécessaires à l'évaluation du bénéfice éventuel* » ;
- De faire réaliser une bibliographie exhaustive ;
- De réévaluer le bénéfice/risque au plus tard lors de la prochaine CNPV.

[293] Dans cette attente, elle décide également d'étendre à « *tous les anorexigènes* » les restrictions d'indications prises en 1994 pour les seules fenfluramines (traitement de 2^{ème} intention, après échec d'un traitement diététique adapté, d'obésité patente ayant un indice de masse corporelle supérieure à 30, limitation de la durée de traitement à 3 mois et contre-indication chez l'enfant).

[294] **Il est important de noter que par « *tous les anorexigènes* » la CNPV et la direction de l'évaluation (DEV) entendent tous les anorexigènes disposant d'une AMM et non l'ensemble de la classe au sens pharmacologique du terme.**

[295] Ainsi, le dossier technique « *Enquête nationale de pharmacovigilance et anorexigènes* » (annexe première partie n°54) établi par la DEV le 09 mai 1995 indique-t-il que les anorexigènes visés par cette extension et qui sont désignés improprement comme « *l'ensemble de la classe* » sont : la dexfenfluramine, la fenfluramine, le clobenzorex, le mefenorex et l'amfépramone.

- [296] **Cette erreur de raisonnement pharmacologique va emporter des conséquences graves.**
- [297] Les 12 et 16 mai, un courrier à l'attention des médecins signé par le Pr. Alexandre, puis un avis aux prescripteurs sous les timbres de la direction de l'évaluation de l'Agence du médicament et de la DGS sont diffusés ; ils rendent publique cette extension « à tous les anorexigènes » de la restriction dans leur indication (annexe première parties n° et n°). Dès le 17 mai, quatre spécialistes de l'obésité, dont le même médecin qui a représenté les laboratoires Servier en 1993 lors d'une CNPV puis a participé à d'autres travaux organisés par l'AFSSAPS, mais cette fois en tant qu'expert, émettent des réserves publiques sur cette décision (dépêche APM, 17/05/1995).
- [298] Enfin, la CNPV propose « une limitation voire une interdiction » des préparations magistrales contenant des anorexigènes.
- [299] Les préparations magistrales sont des préparations prescrites par un médecin, destinées à un patient particulier, prenant en compte son état pathologique précis, et qui peuvent comporter des substances actives ne bénéficiant pas de l'AMM. Elles sont exécutées par le pharmacien dans son officine. Leur existence traduit le pouvoir du médecin de prescrire ce qu'il estime être bon pour soigner son patient.
- [300] Conformément à la recommandation de la CNPV, le 10 mai 1995, le directeur général de la santé signe, pour le ministre et par délégation, un arrêté interdisant l'exécution et la délivrance de préparations magistrales à base de : dexfenfluramine, fenfluramine, amfépramone, fenproporex, clobenzorex, mefenorex (annexe première partie n°55). On retrouve là la liste des anorexigènes bénéficiant d'une AMM et commercialisés sous forme de spécialité pharmaceutique.
- [301] Le 17 mai 1995, l'Allemagne saisit le CSP de la question du risque d'HTAP associé à l'usage d'anorexigènes, estimant qu'il s'agit là d'un sujet d'intérêt communautaire (procédure dite « de l'article 12 »). La France est désignée comme pays rapporteur du dossier.
- [302] **Le 29 mai 1995, un nouveau groupe de travail ad hoc sur le « bénéfice thérapeutique » se réunit sous la direction du Pr. Alexandre et en présence du président de la CNPV.**
- [303] Par rapport au groupe qui s'était réuni un an plus tôt, il ne comporte plus que des experts nutritionnistes ou endocrinologues (annexe première partie n°56) ; sur les 8 experts retenus, on retrouve une des personnes qui avaient réalisé le dossier clinique du MEDIATOR® lors de son AMM en 1974. Le groupe entend les firmes le 30 mai, conformément au vœu de la CNPV. Et il conclut que l'obésité sévère étant un facteur de risque cardio-vasculaire avéré, elle doit être traitée dans la durée, en proscrivant les traitements dits « starter ». Les fenfluramines, grâce à une étude fournie par le groupe Servier leur accordant une certaine efficacité (étude Index), se voit créditée d'une appréciation favorable.
- [304] Cet avis est transmis le lendemain au groupe de travail « pharmacovigilance » du CSP à Londres, qui le reprend à son compte.
- [305] C'est ce même avis qu'à Paris la CNPV du 19 juin 1995 va suivre fidèlement (annexe première partie n°57).
- [306] A noter qu'assistent à cette réunion la personne qui avait représenté le laboratoire Ardix (groupe Servier) lors de la CNPV du 17 juin 1993, conviée cette fois comme expert, et deux experts ayant un lien d'intérêt avec les laboratoires Servier. Après avoir entendu les spécialistes de l'HTAP (Pr. Duroux et Dr. Brénot), qui rapportent les 326 cas d'HTAP répertoriés entre 1984 et 1995 dans leur centre, dont 67 associés à la prise d'un anorexigène, puis auditionné les représentants des firmes, la commission propose :
- la suspension des anorexigènes « amphétamine-like » ;

- la réservation de la prescription aux fenfluramines, dans le cadre de la prise en charge globale de l'obésité, en milieu hospitalier, après échec du régime, pour des durées supérieures à 3 mois chez les patients répondant favorablement au traitement ;
- l'extension de l'interdiction des préparations magistrales (arrêté du 10 mai 1995) à l'ensemble des principes actifs figurant sur la liste 3 (anorexigènes) du décret du 25 février 1982 pris en application de la loi dite « *Talon* »³³.

[307] La liste 3 du décret « *Talon* » cité ci-dessus, récapitulant l'ensemble des anorexigènes, comprend de façon fort logique le benfluorex, puisque ce dernier est et a toujours été un anorexigène, quoi qu'en disent certains encore aujourd'hui.

[308] **Mais au sein de cette liste d'anorexigènes, le benfluorex est le seul qui bénéficie d'une AMM. Ce point capital va échapper à la DEV.**

[309] Pendant ce temps, la procédure européenne engagée le 17 mai suit son cours.

[310] Sous la présidence du Pr. Alexandre, le CSP se réunit à Londres les 11, 12 et 13 juillet ; cette instance décide de prolonger la procédure « *article 12* » de 60 jours pour obtenir des informations complémentaires de la part des firmes pharmaceutiques. Les débats sont animés et contradictoires, plusieurs représentants d'Etats-membres n'étant pas convaincus de la distinction entre « *fenfluramines* » et « *amphétamine-like* » opérée par la France. Le principe d'un délai de réflexion jusqu'au 17 octobre est retenu, date à laquelle le CSP devra rendre son avis³⁴ (note manuscrite du Pr. Alexandre, datée du 16/07/95, annexe première partie n°58).

[311] Sans attendre cet avis, et après avis de la commission d'AMM (15/09/95), le directeur général de l'agence du médicament décide le 25 octobre 1995 de prendre des « *mesures conservatoires* ».

[312] Compte tenu des débats européens encore en cours, il ne s'agit plus de la suspension des AMM des anorexigènes de type amphétaminique initialement prévue par la CNPV du 19 juin 1995, mais seulement de la restriction sévère de leur prescription :

- Prescription initiale hospitalière, réservée aux seuls spécialistes hospitaliers ;
- Pour une durée maximale de un an ;
- Avec possibilité de renouvellement en ville sur présentation de l'ordonnance de l'hôpital ;
- Mais pour une durée de traitement qui ne peut excéder 3 mois.

[313] Quant à la prescription des fenfluramines, elle reste, dans les mêmes conditions que celles indiquées ci-dessus, possible au-delà de 3 mois chez les patients répondant favorablement au traitement.

[314] **Le benfluorex, qui n'est pas considéré par la DEV comme un anorexigène, n'est donc pas concerné par ces mesures.**

[315] Dans le même temps, suivant les recommandations de la CNPV du 19 juin, la DGS élargit le champ de l'interdiction posée le 10 mai à tous les anorexigènes, c'est-à-dire aux 42 anorexigènes de la liste 3 du décret Talon du 25/02/1982, avec parmi eux le benfluorex.

³³ La loi dite « *Talon* » (loi du 07 juillet 1980) comportait deux articles : le premier donnait les fondements légaux à l'organisation de la pharmacovigilance en France ; le second permettait l'interdiction de la prescription et de l'incorporation de substances vénéneuses dans les préparations. Deux décrets de ce second article ont été publiés en 1982. Le second (25/02/1982) interdisait l'incorporation au sein d'une même préparation de substances vénéneuses appartenant à l'un des 4 groupes différents annexés : groupe 1 (32 diurétiques), groupe 2 (66 psychotropes), groupe 3 (42 anorexigènes dont le benfluorex), groupe 4 (extraits thyroïdiens).

³⁴ En fait, suite à des demandes de compléments d'informations, le CSP ne rendra son premier avis que le 15 février 1996, avis qui sera l'objet d'un appel de la part de certaines firmes pharmaceutiques, dont Servier, en avril 1996. Son avis final ne sera rendu que le 17 juillet 1996...

- [316] Personne ne relève à la DEV le fait que le benfluorex, qui figure dans la liste des anorexigènes bannis par la DGS des préparations magistrales, est, dans cette liste, la seule spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une AMM. Cela aurait conduit logiquement à interdire également le benfluorex en tant que spécialité pharmaceutique : MEDIATOR®.
- [317] En témoigne un échange de courrier très éclairant.
- [318] Le 19 octobre, la DGS (sous-direction de la pharmacie) écrit au directeur général de l'agence de médicament pour lui demander des éclaircissements : elle s'étonne que l'Agence du médicament ait :
- [319] - dans un premier temps, lors de la CNPV du 19 juin 1995, demandé une interdiction des principes actifs figurant dans la liste 3 annexée au décret « Talon » du 16 mars 1982 (liste exhaustive dans laquelle figure le benfluorex) ;
- [320] - dans un second temps (le 12 octobre 1995), demandé le retrait dans les préparations magistrales des seules substances anorexigènes en cours d'évaluation au niveau européen (« *article 12* »).
- [321] Elle demande donc que soient précisées les raisons pour lesquelles « *l'Agence a limité cette demande aux seuls principes actifs précités, sans englober les autres principes actifs figurant dans le groupe III de l'annexe au décret de 1982 précité* ».
- [322] Le lendemain, le directeur général, Didier Tabuteau, dans un courrier sous le timbre de la DEV, confirme la recommandation de la CNPV du 19 juin 1995 d'interdire dans les préparations magistrales tous les anorexigènes inscrits dans la liste annexée au décret « Talon » du 16 mars 1982, en invoquant à nouveau le risque de « *reports de prescription* » sur ces substances, celles-ci « *ayant les mêmes particularités que les anorexigènes inclus dans l'article 12* ».
- [323] L'Agence du médicament a donc insisté auprès de la DGS pour que l'ensemble des anorexigènes (et *de facto* le benfluorex présent dans la liste du décret précité) soient retirés des préparations magistrales (annexe première partie n°59).
- [324] Si l'on se souvient que le benfluorex appartient aux substances du groupe 3, on mesure l'étrange aveuglement de la DEV qui a préparé cette réponse.
- [325] Et c'est ainsi que, le 25 octobre 1995, le directeur général de la santé, Jean-François Girard, interdit, par arrêté, la préparation et la délivrance des préparations magistrales contenant quelque anorexigène que ce soit, dont le benfluorex.
- [326] **Dans le même temps où le benfluorex est interdit dans les préparations magistrales par la DGS parce qu'il est un anorexigène, sa commercialisation reste autorisée sous forme de spécialité pharmaceutique par l'agence du médicament parce que celle-ci ne le considère pas comme un anorexigène.**
- [327] Les raisons ayant conduit à cette grave incohérence sont les suivantes :
- D'abord, et bien entendu, la forme d'aveuglement qui a conduit à ne pas considérer le benfluorex comme l'anorexigène qu'il a toujours été, mais comme un médicament ayant des propriétés sur le métabolisme des lipides et des glucides. Aveuglement qui s'explique en particulier parce qu'il a toujours été présenté comme tel par les laboratoires Servier ;
 - Puis, la dilution du problème qui a consisté à évoquer en premier lieu la responsabilité des seules fenfluramines (mai 1994), puis à pointer aussi celle des anorexigènes amphétaminiques un an plus tard (mai 1995), ce qui aboutira au paradoxe suivant : ne pouvant d'abord être prescrites plus de 3 mois (mai 1994), les fenfluramines seront finalement les seuls anorexigènes à pouvoir l'être pour plus de 3 mois (octobre 1995) ;

- L'incapacité, face à un risque avéré, celui de l'HTAP, à appréhender correctement le bénéfice réel des médicaments en question. Les diverses conclusions du groupe de travail *ad hoc* sont particulièrement édifiantes à cet égard. Ce sont elles qui ont suscité le malaise européen et les débats confus et retardés du CSP ;
- Le cloisonnement de la réflexion et du fonctionnement, malgré la tentative de la DGS, qui va conduire les deux administrations sanitaires (DGS et agence du médicament) à prendre le même jour (25/10/1995) deux décisions incohérentes pour le benfluorex.

[328] En ce sens, les décisions prise en mai et en octobre 1995 représentent une occasion manquée : celle de n'avoir pu traiter la question du benfluorex en même temps que celle des fenfluramines auxquelles il est pourtant pharmacologiquement apparenté.

[329] Le constat est d'autant plus consternant que, dans le même temps, le 18 mai 1995, une enquête officieuse de pharmacovigilance va être ouverte sur le benfluorex et ce en raison même de cette parenté structurale.

[330] **En 1996, la mise à l'écart des fenfluramines est remise en question, heureusement sans succès.**

[331] Les conditions très strictes posées tant pour les indications (mai 1994) que pour la prescription (octobre 1995) des fenfluramines avaient certes abouti, en divisant le nombre de boîtes d'ISOMERIDE® et de PONDERAL® vendues par 10, à une forme de retrait *de facto* du marché de ces deux médicaments.

[332] Mais cette marginalisation dans les faits n'était pas, *de jure*, un retrait d'AMM.

[333] En 1996, cette mise à l'écart sera remise en question.

[334] Trois événements survenus pendant cette année ont failli faire basculer la situation.

[335] D'abord, à la surprise générale, la *Food and drug administration* (FDA) américaine accorde le 30 avril 1996 une autorisation à la dexfenfluramine (REDUX®). Au-delà du bénéfice escompté (entre 5 et 15 milliards de francs de l'époque, compte tenu de la taille du marché américain et du nombre d'obèses), les laboratoires Servier vont voir là une forme de réhabilitation de leur molécule. On apprendra plus tard que cette décision avait été acquise, après un premier vote indicatif négatif, lors d'un second scrutin particulièrement discuté.

[336] Ensuite, le 29 août 1996, la publication dans la célèbre revue *New England Journal of Medicine* des résultats définitifs de l'étude IPPHS (rapport du 26 juillet 1996), confirmant l'association du risque d'HTAP à l'usage des anorexigènes (et en particulier la dexfenfluramine), est accompagnée d'un éditorial polémique contestant ces résultats. L'affaire tourne au scandale lorsque l'on découvre que les deux auteurs de cet éditorial ont des liens d'intérêt avec le groupe Servier.

[337] Enfin, le 09 décembre 1996, la commission européenne, reprenant l'avis du CSP du 17 juillet 1996, annonce sa décision : celle-ci se limite à la recommandation de mener le traitement par anorexigène sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'obésité, de ne prolonger le traitement par fenfluramines au-delà de 3 mois que chez les patients « *répondeurs* » et de mettre en garde clairement sur les risques liés à l'apparition d'HTAP.

[338] Aussitôt démarre une vive campagne de presse, selon laquelle la position de la commission européenne serait en contradiction avec les décisions prise par l'agence du médicament en octobre 1995.

- [339] Les titres et les contenus de ces articles évoquent la « *réhabilitation* » de l'ISOMERIDE® et, dans le même temps, le Dr. Jacques Servier remet en question les études ayant conduit à la décision de 1995, et en particulier l'IPPHS : « *J'ajoute qu'il n'y a jamais eu de travail contrôlé sur ce sujet mais seulement des impressions de tel ou tel professeur, et un travail remarquable, mais faussé, du professeur Lucien Abenhaïm (...) publié dans le New England Journal of Medicine* » (Le Monde, 21/12/1996). S'ensuivra une polémique avec les Pr. Abenhaïm et Simonneau.
- [340] Ceci justifie que, le 20 décembre 1996, le directeur général de l'Agence du médicament établit, sous le timbre de la DEV, une longue note pour le directeur du cabinet du ministre du travail et des affaires sociales, M. Jacques Barrot, et celui du secrétaire d'Etat à la santé et à la sécurité sociale, M. Hervé Gaymard, justifiant les décisions prises et se concluant par : « *Dans ces conditions, le maintien des mesures prises par la France dès 1995 est une nécessité de santé publique* » (annexe première partie n°60).
- [341] C'est à cette époque que le directeur général de cette agence, Didier Tabuteau, sera l'objet de pressions diverses. Se multiplient alors les « *conseils de prudence* », puis les coups de téléphone nocturnes. Ces derniers événements l'amèneront à s'ouvrir au directeur de cabinet du ministre du travail et des affaires sociales. La tension baissera dans les semaines qui suivent.
- [342] Le 10 janvier 1997, à l'instigation du secrétaire général du Conseil économique et social, il déjeune avec le Dr. Servier. Le message est clair : l'agence entrave le développement de l'industrie pharmaceutique française.
- [343] Les choses sont rentrées dans l'ordre lorsque, dans le *New England Journal of Medicine* daté du 28 août 1997, paraît un article retentissant rapportant 24 cas de valvulopathies associées à la dexfenfluramine (seule ou en association avec la phentermine) chez des femmes ayant pris ces médicaments dans le cadre de cures d'amaigrissement. Huit de ces patientes présentaient aussi une HTAP (annexe première partie n°61).
- [344] Dès le 12 septembre, la FDA demande aux laboratoires américains commercialisant la dexfenfluramine (REDUX®) et la fenfluramine (PONDIMIN®) de retirer leurs produits.
- [345] Le 15 septembre 1997, les laboratoires Servier retirent leurs deux médicaments du marché « *par extrême précaution* ». L'Agence du médicament suspend le même jour les AMM de la fenfluramine (PONDERAL®) et de la dexfenfluramine (ISOMERIDE®). Reconduite trois fois (le 10 septembre 1999, le 28 décembre 2000 et le 21 février 2002), cette suspension débouche le 04 juin 2004 sur le retrait de ces autorisations.
- [346] Le benfluorex (MEDIATOR®) va rester sur le marché encore 12 ans.

2 DEUXIEME PARTIE : L'INCOMPREHENSIBLE TOLERANCE DE L'AGENCE A L'EGARD DU MEDIATOR®.

2.1 1974 : une autorisation inquiète et incohérente

[347] Durant cette période, l'autorité chargée de la police du médicament (au sens de son autorisation, sa modification, son renouvellement, sa suspension et son retrait de mise sur le marché) est le ministre chargé de la santé appuyé par une administration spécialisée, le service central de la pharmacie et du médicament transformé en direction de la pharmacie et du médicament en 1977 (DPHM).

2.1.1 L'AMM d'origine

[348] La firme sollicite l'autorisation de mise sur le marché du MEDIATOR® le 29 novembre 1973 (annexe deuxième partie n°62) pour trois indications thérapeutiques:

- Troubles métaboliques glucido-lipidiques athérogènes ;
- Troubles du métabolisme des lipides ;
- Troubles du métabolisme des glucides.

[349] La firme produit dans son dossier une expertise pharmacologique, une expertise toxicologique, une expertise tératologique, 8 expertises cliniques, une expertise analytique. Les expertises cliniques ont concerné 151 patients traités de 3 à 18 mois.

[350] Conformément à la réglementation en vigueur (annexe deuxième partie n°63), le médicament est examiné par l'administration au regard des critères de qualité pharmaceutique, de sécurité dans les conditions normales d'emploi et d'effet thérapeutique.

[351] Son analyse est que le médicament a un effet mineur comme hypocholestérolimiant, un effet plus marqué sur les triglycérides et qu'il ne doit pas être considéré comme une thérapeutique contre l'obésité sauf hospitalisation et contrôles biologiques.

[352] Son analyse conduit à une rectification de la saisine par la firme ; alors que sa demande initiale disposait « *qu'aucun effet secondaire n'a été signalé au cours des essais* », ce que démentaient les expertises jointes au dossier, les observations de l'administration conduisent à préciser qu'en fonction de susceptibilités individuelles et plus particulièrement aux posologies supérieures à 3 comprimés par jour, les effets secondaires suivants ont été observés : digestifs (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée), asthénie, somnolence ou effet vertigineux.

[353] Le dossier de présentation à la commission chargée de l'autorisation de mise sur le marché est établi en date du 30 janvier 1974 (annexe n°64). Il rend compte à la commission du dossier présenté par le laboratoire. Il ne présente pas d'observations sur les indications thérapeutiques demandées par la firme et valide les analyses produites. Il conclut : « *la présente demande relative à un nouveau médicament de la famille de la fenfluramine ayant des propriétés métaboliques anti-athéromateuses me paraît recevable en ce qui concerne le plan toxico-pharmaco-clinique* ».

[354] Un débat va en revanche avoir lieu sur la qualification de la molécule et sa sécurité d'emploi.

- [355] La commission chargée de l'autorisation de mise sur le marché du 22 mars 1974 demande à ce que le dossier soit complété :
- « 1) par une étude métabolique de la molécule étant donné ses liens de parenté chimique avec la fenfluramine
 - « 2) par une exploration plus approfondie de la tolérance biologique et clinique à long terme, cette spécialité étant en effet réservée à des traitements au long cours ».
- [356] Cette demande est notifiée à la firme le 1er avril 1974 (annexe deuxième partie n°65).
- [357] Le 11 juin 1974, l'expert mandaté par l'administration rend compte des compléments versés au dossier par le laboratoire (non disponibles dans le dossier transmis à la mission):
- Concernant l'étude métabolique, le laboratoire décrit une voie principale (la débenzoylation puis la sulfo et la glycoconjugaison) et une voie secondaire plus complexe (une séquence de débenzoylation, désalkylation, désamination oxydative et conjugaison à la glycine conduisant à l'acide m-trifluorométhyl-hippurique, terme du métabolisme hépatique). Les mots suivants sont rajoutés **manuscritement** (manifestement pas par le rapporteur) : « le métabolisme de MEDIATOR® ne passe donc pas par le stade fenfluraminique » ;
 - Concernant l'acceptabilité clinique et biologique à long terme, le laboratoire renvoie à l'évaluation initiale et transmise avec le dossier d'AMM et ne faisant état que de troubles cliniques mineurs, sans troubles biologiques et sans interactions avec d'autres médicaments.
- [358] Le rapporteur juge ces compléments recevables et la Commission donne un avis favorable à la demande et aux indications souhaitées le 27 juin 1974.
- [359] L'arrêté d'autorisation est pris le 16 juillet 1974 (annexe deuxième partie n°66) et signé par délégation du ministre de la santé par le Chef du service central de la pharmacie et du médicament, de façon donc incohérente par rapport à ses inquiétudes et son sentiment que le médicament est un anorexigène (cf. 1ère partie).
- [360] A cette même date, l'administration écrit à un expert de la faculté de pharmacie de Paris, lui demandant « (...) s'agissant d'une molécule nouvelle, s'il ne juge pas opportun que ce produit fasse l'objet d'une surveillance au titre de la pharmacovigilance ». Le dossier transmis à la mission ne comporte pas de réponse à cette lettre du 16 juillet 1974 (annexe deuxième partie n°67).
- [361] Enfin à ce même 16 juillet 1974, l'administration notifie à la firme que conformément à la réglementation des substances vénéneuses le MEDIATOR® sera soumis au régime du tableau C, soit la liste II des substances à risque actuelles exigeant une prescription médicale initiale obligatoire mais permettant un renouvellement de l'ordonnance lorsque le prescripteur ne l'a pas expressément interdit (annexe deuxième partie n°68).
- [362] Le 23 septembre 1974, l'autorisation initiale est rectifiée (annexe deuxième partie n°69) en qualifiant le principe actif du médicament selon la dénomination commune française et internationale de Benfluorex, aboutissement de la longue partie de bras de fer entre la firme et l'administration (cf. plus haut).

2.1.2 La mise effective du médicament sur le marché

.2.1.2.1 Le marché français

[363] La mise sur le marché intervient à compter du 1^{er} septembre 1976.

[364] Pour être opérationnelle, celle-ci a nécessité :

- La fixation du prix du nouveau médicament. La mission n'a disposé d'aucun élément sur ce point qui renvoyait à l'époque à une négociation directe entre l'administration et la firme. La première donnée disponible est un prix fabricant hors taxes de 26,70 francs en 1991.
- L'inscription du médicament sur la liste des spécialités remboursables par la sécurité sociale : celle-ci intervient en août 1976 et dans le cadre des dispositions prévalant à l'époque, celles du décret du 5 juin 1967 : ne peuvent être inscrits que les médicaments qui présentent une efficacité et qui sont présumés apporter une amélioration de la thérapeutique ou une économie sur le coût du traitement.
- La fixation du taux de remboursement aux assurés sociaux. Le MEDIATOR® est remboursé comme tous les autres médicaments au taux de 70%, puis à 65% en 1993.

[365] La mission n'a pas non plus disposé d'éléments sur la marge totale que fait la firme sur le médicament. Elle fait l'hypothèse, à considérer le prix modéré du médicament puis le combat permanent de la firme sur ses indications, que cette marge dépend plus du volume que des prix.

.2.1.2.2 Les marchés étrangers

[366] Lors de sa demande du 29 novembre 1973, le laboratoire prévoyait comme exploitation à l'étranger « tous les pays où un brevet a été délivré » soit 24 d'entre eux. Sont notamment formellement cités: Allemagne, Angleterre, Australie, Autriche, Belgique, Canada, Danemark, Espagne, Etats-Unis, Finlande, Grèce, Hollande, Irlande, Japon, Norvège, Nouvelle Zélande, Portugal, Suède, Suisse, URSS.

[367] Le MEDIATOR® ne sera mis réellement sur le marché entre 1976 et 1980 que dans les quatre pays développés ci-dessus soulignés et l'Italie, le Luxembourg et Chypre, sans que la mission ait pu vérifier si la firme a, dans les autres pays, soit renoncé à une demande (et pour quelles raisons ?) soit essuyé un refus.

2.1.3 Le renouvellement de l'AMM d'origine.

[368] L'AMM est juridiquement accordée pour 5 ans. Le MEDIATOR® obtient régulièrement son renouvellement, toujours à date d'effet du 16 juillet :

.2.1.3.1 En 1979 (lettre du 13 août 1979).

[369] L'on rappelle à cet égard qu'à l'époque n'existait pas de résumé des caractéristiques du produit qui sera créé par le décret du 30 octobre 1985 en application des directives européennes. Ce qui en tient lieu est la monographie destinée aux dictionnaires des spécialités pharmaceutiques validée par une commission de contrôle, après échanges entre experts de la commission et ceux des firmes. Cette commission est connue sous le nom de « Commission Alexandre », du nom du professeur Jean-Michel Alexandre qui la préside et va ensuite présider la Commission d'autorisation de mise sur le marché placée auprès du ministre puis va devenir en 1993 lors de la création de l'Agence du médicament et jusqu'en 2000 le directeur chargé de l'évaluation du médicament.

- [370] La monographie rectifiée établie le 29 octobre 1979 (annexe deuxième partie n°70) prévoit deux indications :
- Hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées ou associées, lorsqu'un régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant ou lorsque la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risques associés ; la poursuite d'un régime est toujours indispensable
 - Adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale.
- [371] Il est par ailleurs indiqué que l'efficacité pour la prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose n'est pas prouvée.
- [372] Dans les effets indésirables figure l'indication qu'en raison de la nouveauté de ce produit, ces effets à long terme n'ont pu encore être appréciés par des études contrôlées.
- [373] Il est indiqué qu'en association avec le régime, MEDIATOR® constitue un traitement symptomatique devant être très prolongé et régulièrement surveillé.
- [374] Le MEDIATOR® est classé dans le tableau A des substances vénéneuses, soit les substances ou préparations et médicaments présentant des risques pour la santé et nécessitant pour un renouvellement après la prescription initiale que le prescripteur ait explicitement mentionné sur l'ordonnance le nombre de renouvellement et la durée du traitement..
- [375] Ce classement au tableau A, en 1977, avait du reste donné lieu à un échange de courrier entre les laboratoires Servier et la DPHM, les laboratoires Servier demandant l'abrogation du paragraphe classant le MEDIATOR® au tableau A et la réinscription de cette spécialité au tableau C des substances vénéneuses.
- [376] C'est à ce moment que pour la première fois et pour une seule de ses indications, le MEDIATOR® est qualifié « d'adjuvant », terme qui correspond dans la classification établie par « la Commission Alexandre » à des substances « utilisées dans » une situation donnée, c'est-à-dire non à un intérêt thérapeutique mais à une situation de fait.

.2.1.3.2 En 1984 (par lettre de juin 1984).

2.2 1987-1997 : Une validation restrictive et non suivie d'effet.

- [377] Au cours de cette période, l'autorité chargée de la police du médicament change profondément avec la constitution en 1993 de l'Agence du médicament. C'est son directeur général qui prend les décisions d'autorisation, de modification, de renouvellement, de suspension et de retrait de mise sur le marché d'un médicament, sans qu'il y ait un pouvoir d'évocation auprès du ministre.
- [378] Aux termes de l'article 39-2 de la directive 75-319 CEE du 20 mai 1975, les autorisations de mises sur le marché délivrées antérieurement au 1^{er} décembre 1976 devaient faire l'objet d'une validation dans un délai de 15 ans à compter de sa notification, soit avant juin 1990.
- [379] L'administration organise cette validation en 9 classes pharmaco-thérapeutiques échelonnées entre 1985 et 1990.

- [380] L'objectif affiché (note de la DPHM du 30 janvier 1985 ; annexe deuxième partie n°71) est de mettre à jour les dossiers de fabrication et de contrôle de la qualité des produits ainsi que de les réévaluer en fonction de la progression des connaissances toxicologiques, pharmacologiques et cliniques et de l'apport des connaissances médicales nouvelles. L'issue de cette réévaluation devait être le maintien sur le marché des médicaments à efficacité démontrée ou suffisamment justifiée et ayant un rapport bénéfice/risque positif. Trois niveaux d'indications thérapeutiques étaient acceptés :
- Les indications pleinement reconnues
 - Les indications suffisamment justifiées, précédées de deux mentions possibles : « proposée dans » lorsque le dossier montre un rapport efficacité/tolérance favorable ; « appartient à la classe des...traditionnellement utilisé dans » pour les classes ainsi identifiées.
- [381] L'administration le reconnaît : les médicaments actuellement sur le marché seront validés (c'est bien ainsi que se nomme la procédure et non procédure de réévaluation) ; ils ne seront retirés que si leur sécurité n'est pas assurée au regard des connaissances actuelles, si leurs principes actifs sont mal définis, s'il existe des associations illogiques. C'est aussi la position prise par les autres pays européens.
- [382] Dans ce cadre, chaque firme est invitée à fournir une proposition de résumé des caractéristiques du produit et un document de synthèse mentionnant les éléments du dossier primitif et les actualisant.
- [383] Dans cette note, il n'est pas prévu de passage par la commission chargée de l'autorisation de mise sur le marché ; en disposant que le processus utilisera les acquis de la Commission de contrôle des dictionnaires des spécialités pharmaceutiques (qui a en effet travaillé dans cet esprit de validation), la mission suppose que les travaux de l'administration mobilisent les experts de cette commission. L'agence du médicament décidera pour sa part lors de sa création de soumettre tous les dossiers de validation à la Commission d'AMM.
- [384] Le processus de validation qui concerne quelques 6000 médicaments démarre en 1985 et prendra beaucoup de retard ; il ne sera achevé qu'à la fin de 1997. Il est piloté du début à la fin par le Pr. Alexandre.
- [385] Le MEDIATOR® est appelé lors de la 1ère tranche en juin 1985 qui concerne notamment les médicaments utilisés en médecine cardiovasculaire, les hypolipémiants étant formellement cités.
- [386] La firme dépose son dossier le 26 juin 1985. L'administration donne le 16 juin 1986 un avis favorable à la complétude du dossier thérapeutique, mais non au dossier pharmaceutique (manquent notamment : le schéma de synthèse du ou des principes actifs). La firme complète alors son dossier et la validation de fond peut être engagée.
- [387] Le 22 avril 1987 (annexe deuxième partie n°72), le MEDIATOR® est validé comme « adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies » et donc avec une double restriction par rapport à la monographie précitée du 29 octobre 1979 :
- Il n'y a plus qu'une seule indication (les hypertriglycéridémies)
 - Dans cette indication, ce qui n'était pas le cas en 1979, le médicament est qualifié d'adjuvant.
- [388] L'on maintient par contre l'action sur le métabolisme glucidique dans la rubrique « propriétés pharmacologiques » du résumé des caractéristiques du produit (RCP).
- [389] La décision est signée par délégation du ministre par le chargé de la sous-direction des affaires techniques et scientifiques à la direction de la pharmacie et du médicament.

[390] Il n'y a pas d'ambiguïté dans la décision de l'administration sur le fait que la seconde indication d'adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale a été étudiée et écartée :

- la décision du ministre du 22 avril 1987 dispose que « l'autorisation de mise sur le marché octroyée le 16 juillet 1974 est abrogée par la présente décision »
- Le directeur de la pharmacie et du médicament dans un courrier à la firme qui a protesté (cf. ci-dessous) écrit le 1^{er} septembre 1987 : « l'indication (relative au diabète) a été examinée mais n'a pas été retenue. Elle n'a pas été reprise dans l'annexe 1 (soit le RCP) de l'autorisation de mise sur le marché ». (annexe deuxième partie n°73).

[391] Il n'y a d'ailleurs pas non plus d'ambiguïté dans l'esprit de la firme sur le fait que les deux indications ont été étudiées. Elle met par contre sur le compte d'une erreur le fait d'avoir validé une seule indication. Elle répond ainsi le 7 juillet (annexe deuxième partie n°74) à la lettre de l'administration du 22 avril 1987. « *La lecture de ce dernier (le RCP annexé à la lettre) nous surprend... Les indications thérapeutiques (y) figurant sont réduites à « adjuvant adapté dans les hypertriglycéridémies(...) Ceci correspond à une très importante réduction des indications thérapeutiques telles qu'elles figurent dans la monographie validée par la Commission de contrôle des dictionnaires des spécialités pharmaceutiques puisque l'indication « adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale » a disparu(...). Ne voyant pas ce qui aurait pu justifier... une telle réduction, nous pensons qu'il s'agit là d'une erreur et qu'ont été omises les indications concernant le diabète(...)* ».

[392] Ce qui est clair dans la décision de l'administration du 22 avril 1987, **ne va pas être appliqué pendant une décennie.**

[393] L'on regroupera autour de trois moments la non application de cette décision.

2.2.1 L'admission du MEDIATOR® à une nouvelle vague de validation.

[394] Le plan de validation des spécialités pharmaceutiques autorisées avant le 1^{er} décembre 1976 prévoit l'examen en décembre 1989 d'une 8^{ème} tranche concernant notamment l'endocrinologie, avec formellement cités « les antidiabétiques et hyperglycémiantes ».

[395] La firme va utiliser cette perspective et demander un passage de l'indication écartée « adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale » dans cette tranche. Elle évoque dès sa lettre précitée du 7 juillet 1987 cet argument (« pour cette indication, des travaux sont en cours pour être soumis à la Commission lors de la validation des hypoglycémiantes oraux en juin 1989 »).

[396] Cette perspective va être validée par le président de la Commission d'AMM, le Pr Alexandre. La firme peut alors écrire dans une lettre personnelle au directeur de la pharmacie et du médicament le 29 juillet 1987 (annexe deuxième partie n°75) : « (...) *après entretien avec le professeur Alexandre (qui a la lettre en copie), le 3 juillet 1987, il me confirme que conformément à l'article 39-2 de la directive 75/319/CEE, la validation porte sur les indications thérapeutiques et donc que des spécialités revendiquant plusieurs indications appartenant à différentes classes pharmaco-thérapeutiques devront faire l'objet d'une demande de validation pour chaque classe concernée au plan des indications.*

« L'indication adjuvant du régime dans le diabète...sera à valider lors de l'examen de la classe thérapeutique des antidiabétiques en 1989.

« La monographie actuelle du MEDIATOR® doit donc logiquement conserver l'ancienne indication concernant le diabète.

« En conséquence, nous vous serions reconnaissants de bien vouloir attirer l'attention de vos services de manière à apporter les corrections souhaitables et de nous adresser un RCP modifié de telle façon que nous puissions l'adresser au dictionnaire Vidal dans les meilleurs délais ».

- [397] Le directeur de la pharmacie et du médicament répond le 1er septembre 1987 (annexe deuxième partie n°73) que l'indication concernant le diabète *« a été examinée mais n'a pas été retenue... »* (cf. ci-dessus). Il admet néanmoins la position du Pr Alexandre : *« Si vous souhaitez conserver cette indication, vous pourrez déposer un dossier complet lors de l'appel de la 8^{ème} tranche (endocrinologie) ».*
- [398] Même si les deux indications avaient été étudiées en avril 1987 et si la suite de l'histoire du MEDIATOR® va montrer les conséquences de cette décision de réexamen, celle-ci ne peut être qualifiée d'illégale ; en droit en effet, le 3^{ème} avis de l'administration aux fabricants du 5 juillet 1985 dispose *« il est rappelé que la validation porte sur les indications thérapeutiques ; donc une spécialité revendiquant plusieurs indications appartenant à différentes classes pharmacothérapeutiques sera étudiée avec chacune des classes concernées au plan des indications ».*
- [399] Cette position est entérinée juridiquement : là où la décision du 22 avril 1987 abrogeait l'AMM du 16 juillet 1974, l'AMM est renouvelée le 2 août 1989 (annexe deuxième partie 76), la décision rappelant que le renouvellement de l'AMM ne saurait tenir lieu de validation au regard des règles européennes, sous-entendu l'indication *« adjuvant au régime du diabète »* est maintenue dans l'attente de sa validation éventuelle dans la tranche endocrinologie.

2.2.2 La confirmation de la non validation initiale

- [400] La firme dépose le 19 janvier 1990 (annexe deuxième partie n°77) son dossier dans le cadre de la 8^{ème} tranche de validation.
- [401] Le 1^{er} février 1991 (annexe deuxième partie n°78) un groupe de travail (4 membres de l'administration, 4 experts, un représentant du Syndicat national de l'industrie pharmaceutique (SNIP) que la mission ne peut situer dans le champ des acteurs de l'époque donne un avis favorable à la qualité thérapeutique du MEDIATOR® dans l'examen de la classe endocrinologie/diabétologie. Le compte rendu de cette réunion sera régulièrement utilisé par la firme au cours des années suivantes pour montrer que le MEDIATOR® a été validé. Or la validation de la qualité thérapeutique n'était que la première étape de la procédure de validation. Il y avait ensuite à prendre position sur le dossier toxicologique et pharmaceutique. (notamment l'analyse du principe actif). De nouveau donc, comme en 1985, le dossier fourni par la firme sur ce point est insuffisant.
- [402] Vraisemblablement pour combler ce manque, la firme transmet un dossier complémentaire le 21 mai 1992 (annexe deuxième partie n°79), avec trois rapports en pharmacologie animale (études Portha, Storlien, Duhault) et 2 rapports cliniques (études Bolli et Brunetti, Erkelens). Le 1^{er} août 1994 (annexe deuxième partie n°80) elle rappelle cet envoi. Le 11 janvier 1995 (annexe deuxième partie n°81), elle transmet trois nouvelles études de pharmacologie clinique (Velussi, Pontiroli, Erkelens).
- [403] La commission d'AMM sur la base d'une note interne de l'Agence estime dans sa réunion du 3 février 1995 (annexe deuxième partie n°82) que *« le bénéfice thérapeutique n'est pas établi dans l'indication concernée :*
- Les essais ne sont pas contrôlés
 - Le bénéfice observé (sur la glycémie et l'hémoglobine glycosylée) est incomplet
 - Le bénéfice ne concerne qu'une faible partie des patients traités ».

- [404] La Commission d'AMM donne donc un avis défavorable (annexe deuxième partie n°83) à l'indication et aux propriétés pharmacologiques revendiquées en matière d'adjuvant au régime du diabète, confirmant 8 années plus tard l'avis du 22 avril 1987.
- [405] Ce refus est notifié à la firme par le directeur de l'évaluation de l'Agence, le Pr Alexandre, le 16 mars 1995 (annexe deuxième partie n°84). « *Vous m'avez adressé une demande de rectificatif d'AMM(...) Après avis de la Commission d'AMM, je ne suis pas en mesure de réserver une suite favorable à cette modification du libellé des propriétés pharmacologiques et par conséquent à l'indication qui s'y rapporte(...)* ».
- [406] La décision de l'Agence est contestée par la firme et une réunion de concertation a lieu le 22 septembre 1995 (annexe deuxième partie n°85). L'agence réaffirme ses analyses : « *l'indication ne semble plus justifiée ni adaptée à la prise en charge du diabète ; elle ne repose que sur des études anciennes, non contrôlées pour la plupart et incluant un très petit effectif (67 au total dans les études en aveugle)* ».
- [407] Les experts de la firme commentent les données disponibles. L'expert de l'Agence en montre toutes les limites méthodologiques
- [408] La firme présente ensuite son programme d'études à venir qui va aboutir à la première grande étude dite Del Prato. Le 26 janvier 1996, une lettre de l'Agence signée par le Dr Abadie (non disponible dans les dossiers transmis à la mission) semble valider le protocole de cette étude.
- [409] Il est à noter à ce stade du compte rendu de la réunion du 22 septembre 1995 ce NB : « bien qu'apparenté aux amphétamines, le benfluorex n'a jamais été associé à la survenue d'hypertension artérielle pulmonaire primitive ». Cette phrase est mise sous les propos de la firme (l'Agence a manifestement posé la question).
- [410] « *En conclusion, le benfluorex pourrait avoir une place dans la stratégie thérapeutique du diabète (ie, intolérance à la metformine) mais celle-ci reste entièrement à démontrer. Dans l'intervalle, l'indication chez le diabétique n'est pas maintenue* ».
- [411] En cohérence, le Groupe de travail interne du 5 décembre 1995 (n° 53) propose de rejeter le recours de la firme pour insuffisance de données d'efficacité (annexe deuxième partie n°86).
- [412] Un point juridique fondamental doit être ici noté : l'Agence a refusé par lettre du 16 mars 1995 la modification de l'AMM proposée par la firme ; **mais elle n'a pas modifié l'AMM initiale qui comporte toujours l'indication « adjuvant au régime du diabète »** :
- ni à la suite de cette décision ; le groupe de travail du 5 décembre 1995 le remarque ingénument : « actuellement la firme dispose toujours de l'AMM de cette indication »
 - ni à la suite du rejet du recours.
- [413] De 1987 à 1995, soit pendant 8 ans, la promesse d'étude nouvelle est plus forte que le rejet par toutes les instances de l'administration puis de l'Agence.

2.2.3 1997 : le retournement complet de la décision de l'Agence.

- [414] La firme demande le renouvellement de l'AMM le 24 janvier 1997 (annexe deuxième partie n°87). Elle considère toujours l'indication adjuvant au diabète comme étant en attente et de fait comme on l'a vu, l'agence n'a pas modifiée son AMM.
- [415] Elle dépose le 27 janvier 1997 un projet de nouvelle notice (annexe 2 de l'AMM) et de nouvel étiquetage (annexe 3 de l'AMM) dans le cadre général de la mise en conformité avec les prescriptions de la directive CEE du 31 mars 1992.

- [416] Pour la bonne appréciation des décisions et des responsabilités ensuite analysées, l'on précisera que Mme North est adjointe du directeur chargé de l'évaluation du médicament, le Pr Alexandre, chargée sous sa subordination directe des affaires réglementaires, donc chargée selon les témoignages reçues par la mission de la mise en droit des décisions de fond du directeur de l'évaluation.
- [417] Le 16 avril 1997 (annexe deuxième partie n°88), l'Agence, sous la signature par délégation du directeur général de Mme Arielle North, adjointe chargée au sein de la direction de l'évaluation de la coordination des affaires réglementaires, notifie à la firme la modification de l'AMM découlant de l'avis de la Commission d'AMM du 3 février 1995 et au-delà de la décision initiale du 22 avril 1987 :
- confirmant donc la validation de l'indication adjuvant au régime adapté dans les hypertriglycémies
 - écartant l'indication adjuvant au régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale : « *La démonstration d'efficacité est insuffisante. En effet le dossier clinique transmis ne permet pas d'établir l'efficacité du benfluorex dans l'indication revendiquée. Les résultats des études contrôlées contre placebo qui seules pourraient être retenues n'ont pas fait l'objet de comparaison statistique entre le groupe traité et le groupe placebo mais uniquement intra-groupe. Il n'y a pas d'études menées contre produit de référence. L'insuffisance de données d'efficacité ne permet donc pas de définir un bénéfice clinique pertinent chez les patients diabétiques en surcharge pondérale* ». En cohérence les propriétés sur le métabolisme glucidique sont écartées de la rubrique propriétés pharmacologiques.
- [418] Le 28 avril 1997, l'Agence notifie ses observations sur le projet de notice/étiquetage ; la nouvelle notice qui ne comprend plus en cohérence que l'indication relative aux hypertriglycémies (annexe deuxième partie n°89)
- [419] Mais cette opération de mise au net juridique, dix ans après la décision de non validation du 22 avril 1987, est aussitôt remise en cause, de façon non motivée et non précédée d'une nouvelle consultation éventuelle de la Commission d'AMM, donc pour la mission de façon illégale.
- [420] • une lettre du 5 juin 1997 (annexe deuxième partie n°90) continue de renouveler l'AMM (réponse à la lettre de la firme du 24 janvier 1997) avec la formule « *je vous rappelle que les spécialités dont les AMM ont été délivrées antérieurement au 1^{er} décembre 1976 sont soumises à une validation dont le présent renouvellement ne saurait tenir lieu* », ce qui sous-entend que l'indication « *adjuvant au régime du diabète* » est toujours valable. Cette lettre est de nouveau signée par Mme North ;
- [421] • une lettre du 4 août 1997 (annexe deuxième partie n°91), toujours sous la signature de Mme North, écrit à la firme en faisant allusion à un entretien préalable: « *je vous informe que vous pouvez maintenir l'indication thérapeutique du diabète* » et valide l'annexe 2 de l'AMM (information destinée au public). Les nouvelles observations de l'Agence sur le projet de notice/étiquetage sont jointes au courrier.
- [422] Contrairement à la notice établie en avril, la nouvelle notice :
- Complète la classe pharmaco-thérapeutique hypolipémiant par l'indication antidiabétique hypoglycémiant oral ;
 - Complète l'indication thérapeutique hyperlipidémies par l'indication traitement du diabète avec surcharge pondérale.
- [423] Apparaît enfin pour la première fois l'indication : « *Sportifs : attention cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles anti-dopage* ».

[424] La mission a interrogé les deux protagonistes de ce retournement complet, le Pr Alexandre et Mme North. Ni l'un, ni l'autre ne se rappellent des faits.

[425] Une note de l'Agence établie le 24 mars 2000 (annexe deuxième partie n°92), par la responsable du processus de validation durant la décennie 1990 donne l'explication suivante à ce retournement de position: « la firme rapporte à l'agence l'original de la notification du 28 avril. Après accord avec AN (ie Arielle North) et JMA (ie Jean Michel Alexandre, directeur de l'évaluation) Cf Note manuscrite d'AN ». Cette note manuscrite n'est pas disponible, bien qu'elle ait été recherchée. Sur la note du 24 mars 2000 est de fait indiqué : « C. Rey-Quinio (évaluateur en charge du MEDIATOR® depuis 1998) ne retrouve pas ce document ».

2.3 1998-2000 : l'extension refusée

2.3.1 La demande d'extension de la firme.

[426] La firme dépose entre décembre 1997 et mai 1998 (annexe deuxième partie n°93) une très volumineuse étude clinique de phase III (29 volumes, 11 153 pages) dirigée par le Pr Del Prato de l'Université de Padoue, qualifié par l'un des rapporteurs de la Commission de la transparence (cf. ci-après) comme l'un des médecins d'un des plus célèbres services de diabétologie d'Europe.

[427] Cette étude est menée dans 316 centres (294 en France, 20 en Italie, 2 aux Pays-Bas) entre le 1^{er} juillet 1996 et le 4 mars 1998 ; elle concerne 500 patients diabétiques de type 2 mal contrôlés par le régime seul.

[428] Elle consiste, selon les standards, à mesurer l'efficacité et la sécurité du benfluorex par rapport :

- A un placebo, soit une substance chimiquement inactive. Il s'agit là de démontrer que le médicament fait mieux que rien.
- A la metformine, molécule de référence du traitement de l'insulino-résistance. Il s'agit là de démontrer que le médicament n'est pas inférieur au médicament de référence.

[429] Cette étude sera publiée en mars 2003 dans Acta Diabetologia.

[430] Aux termes de cette étude, la firme demande le 9 juin 1998 :

- Non pas de valider l'indication initiale de simple adjuvant concernant le diabète
- Mais de la remplacer par celle, évidemment beaucoup plus large, de vrai antidiabétique qualifié ainsi : « diabète de type II (non insulino-dépendant), en association au régime adapté, lorsque ce régime n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique ».

2.3.2 L'évaluation et la réponse de l'agence : un refus non définitif en 4 actes.

[431] Ainsi qu'on va le voir et sauf exception notées, la Commission d'AMM va forger son refus sur des éléments relatifs au bénéfice de ce médicament et non à ses risques et à son mésusage dont les premières données datent de 1998.

[432] Tout au cours de ses débats, les membres de la Commission d'AMM et de ses groupes préparatoires ont toutefois présents à l'esprit la première enquête de pharmacovigilance présentée devant le Comité technique de pharmacovigilance le 10 septembre 1997 et résumée en ces termes.

[433] « Cette mise au point s'était avérée nécessaire en raison de la nature de l'un des métabolites du benfluorex (norfenfluramine) et en raison de la constatation d'une dérive de la prescription comme anorexigène. Les conclusions ont été les suivantes :

- Les concentrations sanguines de norfenfluramine sont identiques pour des doses équivalentes de fenfluramine et de Benfluorex (60 ng/l). Mais à partir de la fenfluramine, la norfenfluramine produite n'est plus biotransformée et se retrouve dans les urines à 7,4% ; à partir du benfluorex, la norfenfluramine est transformée en un produit désaminé et oxydé et la dose excrétée ne serait que de 2%
- La réévaluation n'a pas permis d'écarter un passage de la barrière hémato-méningée de la norfenfluramine produite par le benfluorex. Les études pharmacodynamiques n'ont cependant pas mis en évidence d'effet anorexigène du benfluorex ».

[434] **Le 2 octobre 1998**

[435] Une note interne d'évaluation de l'Agence préparatoire à la Commission d'AMM du 2 octobre 1998 reconnaît que l'étude met en évidence une action significative et favorable du benfluorex versus placebo sur le contrôle de la glycémie de sujets diabétiques de type II, mais elle multiplie les réserves tant sur le plan méthodologique concernant les deux bras de l'étude que sur l'interprétation des résultats versus metformine.

[436] C'est aussi l'analyse des experts externes consultés par l'Agence, que d'être défavorables à la demande du laboratoire. A noter dans une note d'expertise du 1^{er} octobre 1998 (annexe deuxième partie n°94) : « *Un dernier commentaire concerne les métabolites du benfluorex. Il est indispensable que la contribution du benfluorex à la production éventuelle de dérivés de type fenfluramine soit discutée, en particulier dans le contexte des études récentes sur l'impact de ces molécules sur le risque d'anomalies valvulaires cardiaques* ».

[437] Le rapporteur devant la Commission d'AMM, propose pour sa part :

- De donner un avis favorable à la demande d'extension d'AMM demandée par le laboratoire
- Mais de supprimer la première indication d'adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies car les études actuelles n'ont pas montré de résultat significatif.

[438] L'avis de la Commission d'AMM est un premier sursis à statuer dans l'attente d'une réévaluation du dossier au plan méthodologique. (annexe deuxième partie n°95)

[439] La Commission d'AMM relève de plus en NB « *l'absence d'efficacité du benfluorex sur l'hypertriglycéridémie qui est la première indication du médicament* ». Ce sujet ne reviendra en discussion que 10 ans plus tard, occulté par les débats sur l'effet du MEDIATOR® en matière de diabète ; or il concerne, pour situer les idées, une moitié des prescriptions du MEDIATOR®.

[440] **Le 8 juillet 1999.**

[441] Le 18 mars 1999, une réunion interne a lieu à l'Agence (annexe deuxième partie n°96). Celle-ci dispose d'une expertise méthodologique supplémentaire qui confirme toutes les réserves méthodologiques précédentes. C'est aussi l'avis des équipes de l'Agence.

[442] L'Agence établit toutes les questions nécessitant des réponses et un avis complémentaire sur le plan méthodologique, la qualité de l'essai, les résultats. Compte tenu d'autres données de pharmacovigilance (notification récente d'une hypertension artérielle pulmonaire chez une patiente de 51 ans traitée par benfluorex depuis 4 à 5 ans ; évaluation au niveau du groupe de travail européen de pharmacovigilance), une mise à jour des données de tolérance, des données de pharmacocinétique du benfluorex et de ses métabolites et une étude comparative de ces données avec celles des fenfluramines sont demandées à la firme.

[443] La Commission d'AMM du 8 juillet 1999 (annexe deuxième partie n°97) prononce un 2^{ème} sursis à statuer dans l'attente des conclusions de l'inspection sur la qualité de l'essai, de l'évaluation des données de pharmacovigilance disponibles, de l'avis de l'expert méthodologiste.

[444] La Commission d'AMM redit qu'en tout état de cause le dossier actuel ne permettrait pas de donner l'indication « *traitement de diabète de type II, compte tenu de la faible efficacité hypoglycémisante observée, de l'absence de nombreuses données chez les diabétiques ayant une hémoglobine glyquée élevée, en association aux antidiabétiques, en l'absence de données de long terme, enfin de la difficulté de positionner le benfluorex dans la stratégie de prise en charge du diabète* ».

[445] **Le 6 décembre 1999**

[446] Le 25 août 1999 (annexe deuxième partie n°98) la direction chargée de l'inspection répond à la direction de l'évaluation du médicament de façon critique : « *l'inspection a mis en évidence plusieurs limites et insuffisances concernant le protocole de l'essai et l'analyse des résultats. Par ailleurs les premières inspections réalisées ont mis en évidence une erreur dans la formule de calcul de l'hémoglobine glyquée (soit la marqueur principal en termes de résultats) utilisée par le laboratoire centralisé en charge de cette analyse* ».

[447] La Commission d'AMM du 6 décembre 1999 (annexe deuxième partie n°99), sur la base d'une note interne de l'Agence, donne un avis défavorable à la demande d'extension présentée par la firme.

- Au plan de l'efficacité, compte tenu des défauts de qualité de l'étude au plan méthodologique et de la réalisation de l'essai
- Au plan de la tolérance, estimant qu'il n'y pas de différence significative avec la metformine, encore une fois molécule de référence de traitement du diabète.

[448] La Commission relève ensuite :

- Qu'aucune efficacité sur les triglycérides n'a été montrée
- Que les données cliniques sont insuffisantes pour placer le benfluorex dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 ; pour évaluer l'efficacité du benfluorex en association avec d'autres antidiabétiques oraux ; pour indiquer le benfluorex chez les patients chez qui d'autres antidiabétiques oraux sont contre-indiqués ou mal tolérés (insuffisant rénal, sujet âgé).

[449] Cette décision est notifiée à la firme le 25 avril 2000 soit 5 mois après (annexe deuxième partie n°100) :

- De son côté, la firme a suscité une réunion auprès du Président de la Commission d'AMM qui se tient le 14 mars et où elle s'engage à transmettre dans un délai d'un mois l'ensemble des éléments cliniques manquants (annexe deuxième partie et annexe deuxième partie)
- De son côté, l'Agence procède à une longue élaboration du compte rendu et s'interroge sur les conséquences du refus de considérer le MEDIATOR® comme antidiabétique sur l'indication adjuvant au régime du diabète. Une note manuscrite d'un membre de la direction de l'évaluation à son directeur en date du 6 avril (annexe deuxième partie n°) dit ceci : « Vu avec EA (Eric Abadie) : notification avis défavorable à l'indication diabète. Etes vous OK pour notification ce qui laisse la possibilité de recours gracieux qui pourrait permettre un accord sur indication « minimale » dans diabète ».

[450] **L'année 2000**

- [451] La firme va présenter le 29 juin 2000 un recours gracieux, en soumettant à l'Agence des tableaux d'analyse complémentaire en sous-groupes, une revue de littérature sur les activités pharmacologiques de MEDIATOR® chez l'animal ainsi que l'efficacité antidiabétique de la molécule à différents stades de la maladie, en exposant le programme d'études cliniques mis en place en même temps que des études de clamp pour vérifier le mécanisme d'action du produit chez l'homme.
- [452] Tout au long de l'année 2000, les experts consultés par l'Agence vont critiquer ces nouvelles études :
- Pour un premier expert, le résultat des études cliniques permet de confirmer un effet minime mais significatif du MEDIATOR® sur cette indication. Mais il reste ferme dans son avis négatif contre le qualificatif « antidiabétique »
 - L'expert plus particulièrement chargé de la critique méthodologique renouvelle ses critiques : sur l'analyse par sous-groupe ; sur les réponses très insuffisantes aux questions méthodologiques posées, aucune nouvelle donnée démonstrative n'a été apportée.
 - Un autre expert critique les résultats d'analyse par sous-groupe. « La littérature accumulée ne remplace pas une étude bien faite ».
 - Enfin, un dernier expert note que le laboratoire n'apporte pas de réponse à la question essentielle posée, à savoir que l'étude ne permet pas conclure à la non infériorité du benfluorex comparé à la metformine.
- [453] Le groupe de travail interne de l'agence préparatoire à la Commission d'AMM synthétise et reprend le 21 septembre 2000 (annexe deuxième partie) les avis des experts. Les études et analyses complémentaires souffrent des mêmes limites méthodologiques que l'étude initiale et sont donc insuffisantes pour une demande d'extension d'AMM. Aucune conclusion ne peut être formulée sur la taille de l'effet hypoglycémiant du benfluorex versus placebo et metformine. De plus, le dossier ne permet pas de situer le benfluorex dans la stratégie de prise en charge du diabète.
- [454] En conséquence, le groupe :
- Maintient sa position défavorable à l'extension de l'indication du MEDIATOR® comme médicament antidiabétique
 - Donne un avis favorable aux termes d'adjuvant au régime diabétique qui était contesté depuis 1987
 - Ouvre une porte à de nouvelles études : « en vue de l'obtention d'une indication dans le diabète de type 2, la firme devrait (conditionnel) fournir des études évaluant l'efficacité du benfluorex en monothérapie et en association avec d'autres antidiabétiques oraux. L'efficacité devrait également être étudiée chez les patients chez qui d'autres antidiabétiques oraux sont contre-indiqués ou mal tolérés (insuffisants rénaux, sujets âgés). Ce sera les bases de l'étude Moulin.
- [455] L'agence notifie cette décision à la firme le 11 décembre 2000 (annexe deuxième partie).
- [456] Il ne reste plus qu'à revoir l'ensemble des annexes à l'AMM, en stand by depuis 1987, ce qui sera fait le 12 juin 2001 (annexe deuxième partie) :
- Le RCP comporte désormais les 2 indications : adjuvant du régime adapté chez les hypertriglycéridémies ; adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale et non plus adjuvant au régime du diabète asymptomatique avec surcharge pondérale : il s'agit d'un élargissement de l'indication au sein de la catégorie néanmoins limitée des adjuvants ;
 - Apparaît comme contre-indication, à côté de pancréatites chroniques avérées : hypersensibilité au chlorhydrate de benfluorex ou à l'un de ses composants.

- [457] Il est à noter que lors de cette actualisation le groupe « grossesse » de l'AFSSAPS, s'il est d'accord avec la firme sur la nécessité de ne pas prescrire le MEDIATOR® pendant la grossesse et la période d'allaitement (ce qui existait dès l'origine) souhaite en expliciter les raisons, c'est-à-dire « les propriétés amphétaminiques » du médicament.
- [458] La firme ne va cesser de s'opposer à ce commentaire, notamment par lettre du 6 mars et du 15 mai 2001 (lettres non disponibles). Les mentions manuscrites qu'elle porte sur le projet de RCP sont par contre disponibles (annexe deuxième partie). La firme écrit : « l'allusion à des propriétés amphétaminiques ne se justifie pas :
- Propriétés non retrouvées avec benfluorex.
 - Classification ATC différente de benfluorex
 - Ne correspond pas à la réalité clinique
 - Pourrait en outre susciter des déviations d'usage ».
- [459] La firme obtiendra gain de cause et cette allusion ne figurera pas dans le RCP.

2.3.3 Le non respect par la firme de la nouvelle AMM dans sa publicité.

- [460] Le 25 août 1998, l'Agence avait déjà été conduite à obliger la firme à modifier ses différents supports de publicité mettant en avant l'efficacité du médicament dans le traitement du diabète, présentée comme équivalente à la metformine.
- [461] Le directeur général de l'AFSSAPS est conduit le 28 octobre 2002 (annexe deuxième partie) à interdire (et publier cette interdiction au Journal officiel) de nouvelles publicités de la firme mettant en avant l'efficacité et la tolérance du MEDIATOR® chez les patients diabétiques (le médicament est significativement supérieur au placebo, non inférieur à la metformine) et son intégration dans des recommandations (qui se révèlent erronées) pour le traitement des hypertriglycémies.
- [462] En 2004 enfin, l'Agence devra encore faire respecter l'AMM attribuée dans des supports de publicité, la firme ayant supprimé les termes « l'efficacité pour la prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose n'est pas prouvé ».

3 TROISIEME PARTIE : LES GRAVES DEFAILLANCES DU SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE.

- [463] **Un système de pharmacovigilance national, inscrit dans un contexte européen, qui s'appuie sur les centres régionaux de pharmacovigilance.**
- [464] A ce stade, le rapport ne vise pas une analyse détaillée et critique du système de pharmacovigilance, ce qui demanderait un temps nettement plus long que celui imparti à la mission dans cette première phase. Néanmoins, il est impossible d'analyser les différentes séquences qui ont conduit au retrait du benfluorex sans comprendre les modes d'organisation et de fonctionnement de la pharmacovigilance en France.
- [465] Le département de pharmacovigilance de l'Agence du médicament puis de l'AFSSAPS s'appuie sur la commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) et le comité technique de pharmacovigilance (CTPV) ainsi que sur les 31 centres régionaux de pharmacovigilances (CRPV). Les CRPV sont informés par les professionnels de santé des effets indésirables des médicaments. Les industriels constituent également des vecteurs d'information.

- [466] Le CTPV est composé de 6 membres de droit et d'un représentant de chaque CRPV. Les membres de droit sont les mêmes pour le CTPV et la CNPV : Direction générale de la santé (DGS), Direction générale de l'organisation des soins (DGOS)³⁵, Agence française du médicament devenue ensuite AFSSAPS, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire et Commission nationale des stupéfiants et psychotropes) et d'un représentant de chaque CRPV.
- [467] Les réunions du CTPV ont lieu une fois par mois. Elles comportent l'adoption du procès verbal de la réunion du CTPV précédent, un tour de table des cas marquants (présentation par le CRPV où le cas a été notifié de l'effet indésirable) et/ou un tour de table de la littérature et parfois une présentation de l'actualité européenne en lien avec les dossiers suivis par le CTPV.
- [468] Les CRPV notifient les cas dans la base de données nationale de pharmacovigilance. Le tour de table des cas marquants permet, à partir des observations signalées aux CRPV, de décider des éventuelles alertes à présenter au niveau national. En 2001, une formalisation du déroulement des CTPV a été réalisée. Tout cas marquant signalé au tour de table par un CRPV doit s'accompagner, avant le CTPV, d'une interrogation systématique de la base de données nationale et, si possible, d'une revue de la littérature. Les cas signalés par un CRPV doivent être résumés dans un tableau joint, envoyé si possible avant le CTPV ou remis le jour du CTPV.
- [469] Le CTPV a également pour mission de coordonner et évaluer les informations relatives aux effets indésirables des médicaments et produits. Il propose, met en place et évalue les enquêtes demandées aux centres régionaux de pharmacovigilance et aux industriels. Le CTPV prépare également les réunions bimestrielles de la CNPV.
- [470] Outre les membres de droit précités, la CNPV comporte 33 membres nommés pour 3 ans, après un appel à candidature par le ministre chargé de la santé. La CNPV émet notamment un avis consultatif sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et accidents liés à l'emploi des médicaments et produits. Le décideur est le directeur général de l'AFSSAPS. Elle propose les enquêtes et travaux utiles à l'exercice de la pharmacovigilance.
- [471] Le système de pharmacovigilance français s'inscrit dans une organisation européenne de la pharmacovigilance avec l'agence européenne du médicament (EMA) chargée de l'évaluation du médicament et le groupe de travail européen de pharmacovigilance (pharmacovigilance working party PhWP)
- [472] Le système tel que décrit sur le site de l'AFSSAPS figure en annexe.

3.1 Dix ans perdus : entre mai 1995 et novembre 2005, il faut attendre 17 CTPV avant que le Benflorex ne figure parmi les points d'ordre du jour de la CNPV.

- [473] La CNPV et surtout les CTPV vont aborder le benfluorex au cours de très nombreuses réunions, principalement sous 4 angles :
- sa dangerosité potentielle compte tenu de sa parenté structurale avec les fenfluramines ;
 - l'existence d'un mésusage;
 - l'actualité européenne ;
 - ses effets indésirables.

³⁵ Selon les périodes, direction des hôpitaux, direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins puis direction générale de l'organisation des soins.

[474] Le tableau ci-dessous présente, de façon schématique, les dates des CTPV et CNPV où il a été question du benfluorex et les motifs répartis selon la classification définie ci-dessus. Seuls les effets indésirables analogues à ceux observés avec des fenfluramines ont été retenus pour cocher la case effets indésirables: manifestations neurologiques ou psychiatriques, valvulopathie, HTAP. Lors des CTPV où le Benfluorex est abordé sous l'angle des effets indésirables, il s'agit soit d'un point d'ordre du jour spécifique, soit d'effets indésirables présentés par un CRPV lors du tour de table des cas marquants ou encore d'un effet indésirable du Benfluorex relevé dans la littérature internationale (tour de table de la littérature).

Tableau 1 : Chronologie des CTPV et CNPV traitant du Benfluorex

	CTPV	CNPV	Parenté structurale avec les fenfluramines	Mésusage	Actualité européenne	Effets indésirables
18 mai 1995	X		X			
11 juillet 1995	X		X			X
30 avril 1998	X		X			X
10 septembre 1998	X		X			
22 octobre 1998	X				X	
17 décembre 1998	X		X		X	
23 février 1999	X					X
22 juin 1999	X				X	
7 juillet 1999		X	X		X	X
29 juillet 1999	X annulé					
7 décembre 1999	X				X	
13 février 2001	X			X		
15 mai 2001	X			X		
10 avril 2002	X					X
4 novembre 2003	X					X littérature
9 décembre 2003	X					X
7 décembre 2004	X				X	X
11 janvier 2005	X					X
8 mars 2005	X					X
7 juin 2005	X					X
29 novembre 2005		X		X		X

Source : AFSSAPS, CRPV de Besançon, CRPV de l'hôpital européen Georges Pompidou - APHP

[475] Le Benfluorex (MEDIATOR®) va être abordé au cours de 8 CTPV entre septembre 1995 et juin 1999 avant d'être traité, mais seulement en « questions diverses », à la CNPV du 7 juillet 1999. Le CTPV du 29 juillet 1999 qui devait traiter du Benfluorex comme en témoigne un document préparatoire élaboré par le CRPV de Besançon, sera annulé (annexe troisième partie).

[476] Entre décembre 1999 et novembre 2005, le Benfluorex sera encore traité lors de 10 CTPV avant d'être abordé le 20 novembre 2005 à la CNPV et pour la première fois en point d'ordre du jour.

La mission s'interroge sur les raisons qui ont conduit à attendre 18 passages du benfluorex en CTPV et une durée de près de 10 ans avant qu'il ne soit abordé comme un sujet en tant que tel à la CNPV. Le fait que, pendant une large part de cette période, le benfluorex ait fait également l'objet de très nombreux échanges entre la France et l'Agence européenne du médicament peut constituer une explication. Pour un des présidents de la CNPV « l'opinion européenne et les actions européennes sont prépondérantes » et « à partir du moment où un problème est saisi par l'Europe, c'est l'Europe qui pilote ce problème ». Cette affirmation convient d'être nuancée s'agissant d'un produit qui n'était commercialisé ni Angleterre, ni en Allemagne, ni en Suède, pays alors considérés avec la France comme en pointe dans le domaine de la pharmacovigilance. En outre, même un pilotage par l'Europe ne dispensait pas d'une information du CTPV et de la CNPV et nous verrons que ces informations n'ont été que partielles.

La mission estime que le sujet du benfluorex aurait dû figurer bien avant le 20 novembre 2005 comme un point d'ordre du jour de la CNPV.

3.2 Des réunions de pharmacovigilance qui évoluent : des réunions de concertation entre l'AFSSAPS et les laboratoires Servier et pas de mobilisation du CTPV

[477] Le tableau ci-dessous présente la typologie des réunions entre la CNPV du 20 novembre 2005 et la CNPV précédant la commission d'AMM qui va proposer la suspension du Benfluorex.

Tableau 2 : Typologie des réunions

	Réunion
20 novembre 2005	CNPV
13 octobre 2006	Concertation avec le laboratoire
13 mars 2007	Concertation avec le laboratoire
27 mars 2007	CNPV
4 mars 2008	CTPV
5 mai 2009	CTPV
3 juin 2009	Groupe de pharmaco-épidémiologie
7 juillet 2009	CNPV
29 juillet 2009	CNPV

Source : AFSSAPS

[478] Entre la CNPV du 29 novembre 2005 et la CNPV du 27 mars 2007 qui aboutissent toutes deux à une demande de réévaluation du bénéfice/risque du MEDIATOR®, il n'y pas de CTPV sur le sujet mais 2 « réunions de concertation » entre l'AFSSAPS et le laboratoire Sevier.

[479] La réunion du 13 octobre 2006 a pour objectif « l'examen des modalités pratiques de mise en œuvre des études demandées (courrier AFSSAPS du 16 mars 2003) suite au rapport de la CNPV du 29 novembre 2005. Outre les membres de l'AFSSAPS et les représentants du laboratoire Servier, le président de la CNPV y participe ainsi que le CRPV de Besançon, rapporteur sur ce dossier. Lors de la réunion de concertation du 13 mars 2007, le CRPV de Besançon présente les nouveaux cas d'HTAP survenus. Nous reviendrons sur le contenu détaillé de ces réunions de concertation dans le paragraphe 3.7 consacré aux effets indésirables du benfluorex.

La CNPV du 27 mars 2007 n'a été « préparée » que par les réunions de concertation entre l'AFSSAPS et le laboratoire, le dernier CTPV sur benfluorex remontant à juin 2005.

La CNPV du 27 mars 2007 demandera pourtant une ré-évaluation du Bénéfice/Risque, certains membres allant même au-delà des prérogatives de la CNPV pour se prononcer sur bénéfice risque défavorable.

[480] Après la CNPV du 27 mars 2007, le Benfluorex sera abordé en CTPV du 4 mars 2008 lors du tour de table des cas marquants avec la présentation du CRPV de Brest d'un cas d'insuffisance mitro-aortique, puis au CTPV du 5 mai 2009 avec un point du CRPV de Besançon reprenant notamment 30 cas de valvulopathies. C'est ensuite le groupe de pharmacoépidémiologie qui se réunira le 3 juin 2009 puis la CNPV à 2 reprises les 7 et 29 juillet 2009. Nous reviendrons ultérieurement sur les effets indésirables du Benfluorex et leurs modalités d'analyse.

[481] Au total, il aura fallu attendre 24 réunions des CTPV- CNPV s'étirant de septembre 1995 à septembre 2009 avant le retrait de ce produit. Nous allons voir qu'un faisceau d'arguments en faveur de ce retrait existe pourtant dès 1999, mais il n'a fait que s'accroître par la suite.

3.3 A partir de mai 1995 : une enquête sur la dangerosité potentielle du MEDIATOR® au regard de sa parenté structurale avec les fenfluramines, sans analyse autre que celle du laboratoire pour y répondre

[482] Dès le **18 mai 1995**, le CTPV confie une enquête officieuse³⁶ au CRV de Besançon sur l'ensemble des effets indésirables du MEDIATOR® à la suite d'interrogation sur les potentialités anorexigènes du MEDIATOR® et de la possibilité de l'utiliser dans des préparations magistrales à la place des anorexigènes interdits (annexe troisième partie). Le choix du CRPV de Besançon s'explique car il est également chargé de l'enquête sur les effets indésirables cardiovasculaires et pulmonaires des anorexigènes.

[483] Les terme d'enquête « officieuse » signifie que l'enquête de pharmacovigilance reste interne à l'AFSSAPS qui se fonde sur les notifications reçues dans les CRPV et non sur celles reçues par les laboratoires pharmaceutiques qui, à ce stade, ne sont pas contactés.

[484] Lors du CTPV du **11 juillet 1995**, le CRPV de Besançon présente les premières données issues de l'enquête officieuse de pharmacovigilance (annexe troisième partie). Il précise que le benfluorex possède une structure voisine de celle des anorexigènes.

[485] Le **30 avril 1998**, le CRPV de Besançon fait un nouveau point et rappelle que le Benfluorex est inscrit depuis le 10 mai 1995, comme les anorexigènes, sur la liste des substances interdites dans l'exécution et la délivrance des préparations magistrales (annexe troisième partie). Il précise « le benfluorex n'est pas classé dans les anorexigènes mais lors de l'enquête sur les effets indésirables et les restrictions de délivrance de ces produits, le CTPV a craint une déviation de l'utilisation du benfluorex comme anorexigène ».

[486] La pharmacocinétique du benfluorex est précisée et le CRPV insiste sur les métabolites principaux du benfluorex retrouvés dans les urines, la norfenfluramine représentant 2% de la dose. Il précise que les métabolites principaux retrouvés dans le plasma sont :

- le 1-(3-trifluorométhylphényl)-2-N-(carboxyméthyl)aminopropane
- le 1-(3-trifluorométhylphényl)-2-N-(hydroxyéthyl)aminopropane

[487] et note « on ne retrouve pas de benfluorex inchangé dans le plasma ».

³⁶ Le compte rendu du CTPV du 18 mai 1995 parle d'enquête « officielle » de même que celui du CTPV du 11 juillet 1995. Le CRPV de Besançon précise qu'à ce stade il s'agissait d'une enquête « officieuse »

- [488] Le CTPV, en étudiant les effets indésirables (cf infra) et notamment les cas d'HTAP, souligne alors que « la métabolisation du benfluorex dans l'organisme entraîne la formation de norfenfluramine, elle-même impliquée dans l'apparition d'HTAP graves ».
- [489] Le laboratoire est informé de la mise en enquête officielle le **10 mai 1998** (annexe troisième partie).
- [490] Le **10 septembre 1998**, le CRPV de Besançon présente au CTPV des données portant notamment sur la cinétique et le métabolisme du benfluorex (annexe troisième partie). Il souligne que les concentrations sanguines de norfenfluramine sont identiques pour des doses équivalentes de fenfluramine et de benfluorex. Les concentrations urinaires de norfenfluramine excrétée à partir du benfluorex sont elles très inférieures à celles issues du métabolisme de la fenfluramine et le CRPV ne trouve pas d'explication à cette différence. Le CRPV note en outre qu'on « ne peut pas exclure un passage à travers la barrière hémato-cérébrale de la norfenfluramine produite à partir de benfluorex » mais que les études pharmacodynamiques n'ont jamais mis en évidence un effet anorexigène de Benfluorex. Le CTPV précise notamment « Il est surprenant de constater que les concentrations sanguines de Norfenfluramine sont identiques pour des doses équivalentes de Fenfluramine et de Norfenfluramine (60mg/ml) ». Il juge que « ces informations sont insuffisantes et ne permettent pas d'être entièrement rassuré ». En outre, une question est posée sur la parenté chimique du Benfluorex avec les amphétamines.
- [491] Lors du CTPV du **22 octobre 1998**, il est précisé que lors du groupe de travail de pharmacovigilance de l'agence européenne des 7 et 8 octobre 1998 concernait les anorexigènes articles 15a, l'Italie a posé le problème du benfluorex en raison de l'analogie structurale avec la fenfluramine et craint la survenue de vavulopathies associées à l'utilisation de ce médicament. Il est noté que ce point sera discuté au groupe de travail de pharmacovigilance de l'agence européenne des 24 et 25 novembre 1998. (annexe troisième partie)
- [492] Le **17 décembre 1998**, le CRPV présente au CTPV des données portant notamment sur le métabolisme de ce médicament (annexe troisième partie). Il note que le benfluorex produit au moins 9 métabolites et que des données récentes utilisant des méthodes de détection spécifiques et sensibles ont permis de montrer qu'il existait 2 métabolites principaux :
- le 1-(3-trifluorométhylphényl)-2-N-2-(carboxyméthyl)aminopropane (S1475) ;
 - la norfenfluramine (S585).
- [493] Le CRPV donne les résultats d'une étude réalisée chez 6 volontaires sains qui ont reçu pendant 14 jours une dose quotidienne de 3 fois 150mg de benfluorex. Cette étude provient des laboratoires Servier. Il est noté qu'au bout des 14 jours, la concentration plasmatique du norfenfluramine ne dépassait pas 30ng/ml. Il n'y a pas de données sur la concentration plasmatique de norfenfluramine issue du métabolisme de la fenfluramine. Le CRPV insiste ensuite sur les faibles concentrations urinaires de norfenfluramine issues du métabolisme du benfluorex par rapport à celles issues du métabolisme de la fenfluramine.
- [494] Le CTPV n'a pas d'éléments comparatifs sur les taux plasmatiques de norfenfluramines issues du métabolisme de la fenfluramine et du benfluorex, alors même que la comparaison de ces données, malgré des taux urinaires très différents, avait été jugée surprenante. Seuls les taux urinaires semblent alors compter. Le CTPV précise « il paraît peu probable que le benfluorex induise les mêmes effets que la fenfluramine ».
- [495] Lors de ce CTPV, les membres sont informés que l'Italie propose que le benfluorex soit inclus dans l'article 15a européen relatif aux fenfluramines et propose une enquête sur cette molécule. Les échanges européens sur le benfluorex font l'objet d'un paragraphe spécifique, ils se poursuivent au-delà de ce que permettent de retracer les compte rendus de CTPV et/ou CNPV (cf. paragraphe 3.4 consacré aux échanges avec l'Europe).

La mission s'est interrogée sur la différence de tonalité entre le compte-rendu du 10 septembre 1998 et celui du 17 décembre 1998, l'un semblant mettre l'accent sur les risques liés au métabolisme du Benfluorex alors que le suivant apparaît rassurant. Elle a demandé au CRPV de Besançon de produire une analyse comparative. Celui-ci estime que « *la conclusion d'ordre pharmacodynamique : « il paraît peu probable que le benfluorex induise les mêmes effets que la fenfluramine » est sans lien avec les données de pharmacocinétiques fournies et présentées plus haut ».*

Ce document figure en annexe.

En outre, la mission estime qu'une enquête sur la parenté structurale entre le benfluorex et les fenfluramines ne peut se résumer à des analyses pharmacologiques fournies par le laboratoire et nécessite une revue de la littérature. Cette analyse n'a pas été réalisée alors que l'enquête lancée en 1995 ne présente des premiers résultats que trois ans après son lancement, ce qui aurait permis de faire des recherches bibliographiques du même type que celle que la mission a mené dans le temps imparti pour l'ensemble de ses travaux.

- [496] La parenté structurale du benfluorex avec les anorexigènes amphétaminiques sera encore soulignée lors de la CNPV du **7 juillet 1999** (annexe troisième partie).
- [497] Ensuite, à l'exception de la CNPV du 27 mars 2007 sur laquelle nous reviendrons, cette mise en perspective se fera de façon plus implicite, notamment au travers des alertes concernant le mésusage du Benfluorex. Après 1999, il faudra en effet attendre 2007 pour que le benfluorex soit abordé sous l'angle de sa parenté avec les fenfluramines.
- [498] **Dans un tel contexte, l'hypothèse d'une demande de retrait de ce médicament aurait pu être formulée, sur la seule base de cette parenté chimique étayée. Les fenfluramines ont été retirés du marché depuis 1997. Tous les anorexigènes, à l'exception du benfluorex, seront retirés du marché en septembre 1999. En tout état de cause, l'existence d'un cas grave de la nature de celui qu'on peut attendre avec les fenfluramines aurait du suffire à retirer le benfluorex du marché, à fortiori pour un produit dont l'efficacité a fait l'objet de nombreux débats.**

3.4 De 1998 à 2003 : l'enlisement européen

3.4.1 La pharmacovigilance au niveau européen

- [499] Le comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) devenu ensuite Comity for proprietary medicinal product (CPMP) a été créé par la commission européenne qui siège de 1978 à 1995 à Bruxelles. Jean-Michel Alexandre fera un premier mandat de président du CPMP. Avec la création de l'agence européenne du médicament (EMA) en 1995, le CPMP est transféré à Londres. Il a en charge les procédures centralisées (AMM et postAMM) et tout ce qui concerne les arbitrages, quels qu'ils soient.
- [500] L'agence européenne doit mettre en place les règles de fonctionnement par rapport à la directive qui a créé l'EMA. Le CPMP devient CHMP (Comity for human medicinal product) car il existe également une commission qui traite de la médecine vétérinaire.

- [501] Le CHMP créé 4 groupes de travail : biologie, pharmacovigilance, efficacité, sécurité (safety). Seul le CHMP a une existence légale. Les groupes de travail « efficacité » et « sécurité » traitent des guidelines Ils se réunissent environ 2 fois par an. Les groupes de travail de pharmacovigilance et de biologie se réunissent tous les mois et travaillent en parallèle du CHMP. Dans ces groupes de travail, les Etats-membres ont la possibilité de venir mettre leurs problèmes en discussion
- [502] Le CHMP reçoit donc toutes les doléances des Etats-membres quand il y a nécessité d'aboutir à une position identique et centralisée.
- [503] A côté du CHMP, le comité de coordination, abrité par l'agence européenne avec un représentant de chacun des Etats membres, instruit les aspects de l'évaluation des médicaments hors procédure centralisée (maintenant même nationale).
- [504] Le groupe de travail de pharmacovigilance (pharmacovigilance working party) se réunit depuis le 1^{er} janvier 1995 et comprend un délégué représentant chaque Etat-membre. Le secrétariat est assuré par l'agence européenne, un représentant de la commission de Bruxelles y participe. Depuis 2005, ont été rajoutés aux représentants des Etats membres, des experts ayant des compétences qui manquent au groupe de travail de pharmacovigilance.
- [505] Une partie de l'activité est dédiée au CHMP : problèmes de produits centralisés ou d'arbitrage vus en pharmacovigilance, à la demande du CHMP uniquement
- [506] Une autre partie de l'activité correspond aux autres procédures dites nationales ou de reconnaissances mutuelles, vues à la demande des états-membres

Ce groupe de travail comporte un président et un vice-président. Le Dr Anne Castot a été représentante pour la France jusqu'à mi 99. La représentante de la France à partir de mi 1999 a été le Dr Carmen Kreft-Jaïs. Le Dr Anne Castot a elle été nommée vice chairman (vice-présidente) pour la 2^{ème} partie de 99, l'année 2000 et les 6 premiers mois de 2001 puis elle a été chairpersonn (présidente) des 6 premiers mois de 2001 jusqu'à fin 2005.

- [507] Les arbitrages sont de différents types :
- article 12 (devenu art 31) : procédure d'arbitrage en raison d'un problème de santé publique d'intérêt communautaire. Cette procédure peut être initiée par un état membre
 - article 15, procédure d'arbitrage demandé par la commission de Bruxelles qui souhaite un positionnement contraignant pour les Etats membres
- [508] Dans les premières années, le recours à l'arbitrage concerne surtout l'article 12.

3.4.2 La mobilisation du CPMP initiée par l'agence italienne

- [509] **Par fax en date du 25 septembre 1998** ref art 15a, le Pr Garattini attire l'attention de l'EMA sur le benfluorex et pose la question de savoir si le Benfluorex doit être considéré comme une fenfluramine. Il note que l'indication du benfluorex est celle du traitement de l'obésité et qu'elle est basée sur les propriétés hyperlipoprotéiniques et non sur un quelconque effet anorexigène, mais que cependant la structure chimique du benfluorex est reliée à celle des fenfluramines qui peuvent être générés in vivo par la dégradation métabolique du benfluorex. Le Pr Garattini joint un schéma à ce courrier (annexe troisième partie)

- [510] Lors des travaux de **novembre 1998** du groupe européen de pharmacovigilance (PhVWP), il est précisé que les investigations en France n'ont pas montré de problème de sécurité et qu'en Italie, un problème de mésusage pourrait exister. (annexe troisième partie) Nous reviendrons ultérieurement sur les effets indésirables. La France connaît également des problèmes de mésusage sur lesquels l'agence du médicament a été alertée. (cf. paragraphe 3.5)
- [511] **Le 14 décembre 1998**, le ministère de la santé italien, chef de l'unité de pharmacovigilance demande à l'agence du médicament le rapport d'évaluation français sur la pharmacocinétique et le métabolisme du benfluorex. (annexe troisième partie).
- [512] **Le 12 janvier 1999**, les laboratoires Servier adressent à l'agence du médicament une copie des documents transmis le 23 décembre 1998 au ministère de la santé italien.
- [513] Il s'agit du rapport périodique de pharmacovigilance (Periodic safety update report, PSUR) relatif à la période du 1^{er} janvier 1992 au 31 décembre 1998, d'un addendum couvrant la période du 1^{re} janvier 1997 au 15 décembre 1998 ainsi que d'un résumé de la cinétique et du métabolisme. (annexe troisième partie)
- [514] Le rapport du CRPV de Besançon est adressé à l'Italie le 21 janvier 1999 (annexe troisième partie).
- [515] **Le 12 février 1999**, l'Agence répond à l'Italie qu'elle souhaite voir les fiches CIOMS³⁷ (fiches Comity international OMS) produites par le laboratoire Servier (annexe troisième partie).
- [516] **Le 19 février 1999**, la France envoie le listing des cas français, Ce listing comprend l'ensemble des cas dont certains pour lesquels il n'y a pas de fiche CIOMS. Cette note mentionne explicitement un cas de valvulopathie (celui notifié au CRPV de Marseille cf. paragraphe 3.6) (annexe troisième partie).
- [517] **Le 3 mars 1999**, dans les minutes du groupe de travail de pharmacovigilance, il est précisé que l'Italie présente son rapport d'évaluation. Ces 2 éléments figurent annexe.
- [518] Le rapport précise notamment que le niveau de norfenfluramine plasmatique est du même ordre avec le benfluorex qu'avec la fenfluramine. Il note que la fenfluramine et la norfenfluramine sont toxiques dans l'expérimentation animale et que le potentiel toxique de la norfenfluramine semble plus élevé que celui de la molécule mère. Les éléments de discussion précisent que le premier élément à prendre en compte pour évaluer le profil global du benfluorex est qu'on ne peut pas écarter que la norfenfluramine soit responsable des effets sur le système nerveux et cardiovasculaire. Il est souligné que les réactions sont aussi observées avec la fenfluramine et qu'il est connu que la norfenfluramine est neurotoxique chez l'animal et qu'il est possible qu'elle le soit aussi chez l'homme. De plus il mentionne que des réactions indésirables comme des troubles psychiatriques, des atteintes sanguines, des chocs anaphylactiques, des hépatites et des complications cardiovasculaires ont été rapportés plusieurs fois et ne sont pas dans les résumés de caractéristiques du produit.
- [519] Le rapport conclut qu'il est raisonnable de proposer un arbitrage au titre de l'article 12 pour une évaluation complète du Bénéfice/Risque et que pour cela, le laboratoire doit répondre au préalable aux 3 points suivants :
- soumettre l'ensemble des cas signalés, cérébro-vasculaires, neurologiques, pulmonaires et cardiaques ;
 - fournir des éléments sur la pertinence du taux plasmatique de norfenfluramine après doses répétées de benfluorex ;
 - fournir des données sur l'efficacité long terme d'un traitement par benfluorex.

³⁷ Il s'agit de fiches types sur les déclarations d'événements indésirables élaborées par l'OMS

[520] Les minutes de PhVWP précisent que la France est le pays le plus consommateur de benfluorex avec comme indication l'hyperlipidémie. Le groupe de travail de pharmacovigilance conclut qu'il n'y a pas d'inquiétude majeure concernant le bénéfice/risque du produit. L'Italie souhaite revoir son résumé des caractéristiques du produit afin de supprimer l'indication dans l'obésité et inclure le risque de cardiotoxicité. Il est convenu que l'Italie et la France doivent préparer un rapport d'évaluation révisé prenant en compte l'ensemble des effets indésirables rapportés en France. En effet, la partie du rapport consacrée à la pharmacovigilance est basée sur les rapports périodiques sur la sécurité des médicaments (Periodic safety update report PSUR) transmis par le laboratoire et ne comporte pas d'éléments sur les cas notifiés en France.

La mission constate que malgré les éléments contenus dans le rapport du 3 mars 1999 préparé par l'Italie, en particulier les taux plasmatiques de norfenfluramines du même ordre pour fenfluramines et benfluorex, la proposition d'arbitrage au titre de l'article 12 ne sera pas reprise par le groupe de travail de pharmacovigilance européen. Aucun Etat-membre, en particulier ni l'Italie, ni la France n'a saisi le Comité d'une demande d'arbitrage.

[521] A ce moment les discussions sur anorexigènes et atteintes des valves cardiaques sont très présentes en Europe, le CTPV du 12 mai 1999 rapporte les éléments issus du groupe de travail européen de pharmacovigilance des **15 et 16 avril 1999** sur ce point. Il est noté que l'opinion du CSP concernant les anorexigènes est attendue pour le **20 avril 1999** et que pour fenfluramine / dexfenfluramine, l'opinion sera probablement en faveur d'un retrait définitif des AMM de ce produit car le rapport bénéfice/risque reste négatif en raison des effets indésirables. Pour les amphétaminiques, il est précisé que les nouveaux textes concernant les traitements de l'obésité recommandent des effets sur la perte de poids cliniquement significatifs et prolongés. Il est mentionné que ces effets prolongés faisant défaut aux amphétaminiques, le CSP devrait considérer que les anorexigènes amphétaminiques, dont les effets indésirables sont par ailleurs bien connus, doivent être retirés du marché.

[522] Un **premier rapport révisé du 6 mai 1999** est présenté (cf annexe troisième partie). Il comporte à nouveau l'analyse du métabolisme du benfluorex où il est également précisé que le niveau de norfenfluramine plasmatique est du même ordre avec benfluorex qu'avec fenfluramine. Dans ce rapport, il est fait état des 11 cas d'HTAP pour des patients traités par benfluorex en association avec un ou des anorexigènes mais pas du cas de valvulopathie pour lequel un courrier a été envoyé par la France le 19 février 1999. Les éléments de discussion sont les mêmes que le 3 mars 1999

[523] En conclusion, le rapport est d'accord avec la France sur le fait qu'il n'y a pas de certitude (évidence définitive) de neurotoxicité et de cardiotoxicité chez l'humain. Le rapport conclut sur l'existence d'éléments de suspicion suffisants pour adopter des précautions en termes de surveillance et de prévention. Le rapport propose un panel d'actions :

- « un arbitrage art 12 sur benfluorex par l'Italie et la France
- des demandes au laboratoire de soumettre des études cliniques et précliniques notamment sur la cardiotoxicité et des études toxicologiques sur la neurotoxicité et tout élément sur les données cérébrovasculaires, cardiovasculaires, neurologiques, pulmonaires et cardiaques ainsi que la pertinence des taux de norfenfluramines obtenues après doses répétées de benfluorex
- la réduction des indications du benfluorex, la mise à jour des effets indésirables, des contre-indications et des mises en garde du RCP avec une attention particulière à la surveillance cardiaque, possiblement par échographie cardiaque en cas d'utilisation prolongée et la contre-indication en cas d'hypertension, de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires préexistantes. »

[524] Pour Anne Castot, la demande d'arbitrage ne se fera pas car ce dossier concerne très peu de pays. En particulier, ni l'Angleterre, ni l'Allemagne, dont le poids est fort en pharmacovigilance, ne sont concernés.

- [525] **Le 27 mai 1999**, l'Agence du médicament écrit à l'Italie qu'elle est globalement d'accord avec le rapport d'évaluation révisée. Il rappelle que sur la base des cas notifiés en France, il n'est pas possible de faire une évaluation correcte de la neurotoxicité et de la cardiotoxicité. Elle conclut sur l'intérêt de demander au laboratoire une étude pharmacocinétique sur le benfluorex et ses métabolites, spécialement la norfenfluramine après une dose unique et plusieurs jours de traitement. (annexe troisième partie).
- [526] **Le 2 juin 1999 est envoyé le rapport italien du 31 mai 1999** (annexe troisième partie) modifié notamment suite aux demandes de la France avec en conclusion:
- demande d'arbitrage (art 12) au CPMP par l'Italie et la France ;
 - demande au laboratoire de fournir des études cliniques et précliniques sur les effets cardiovasculaires de doses répétées de Benfluorex et des études toxicologiques sur sa neurotoxicité, sur les effets indésirables cérébrovasculaires, nerveux, pulmonaires et cardiaques s'ils existent, les seuils des taux plasmatiques de norfenfluramine près des doses répétées de benfluorex ainsi que des données sur l'efficacité à long terme du benfluorex ;
 - demande au laboratoire, « ainsi que le suggèrent les collègues français » une étude pharmacocinétique sur le benfluorex et ses métabolites, en particulier la norfenfluramine après une dose unique et après plusieurs jours de traitement ;
 - réduction des indications du benfluorex, la mise à jour des effets indésirables, des contre-indications et des communications des résumés de caractéristiques du produit avec une attention particulière à la surveillance cardiaque, éventuellement par échographie cardiaque en cas d'utilisation prolongée et enfin la contre indication en cas de d'hypertension, de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires préexistantes.

La mission note que la demande d'arbitrage est à nouveau mentionnée dans le rapport du 31 mai 1999 et que l'une des études demandées correspond dans sa démarche à l'étude Regulate qui ne sera initiée qu'en 2006 soit 7 ans plus tard.

- [527] **Le 10 juin 1999**, le rapport révisé est présenté au groupe européen de pharmacovigilance. Les italiens informent les membres qu'ils vont demander des éléments complémentaires au laboratoire et qu'ils feront un rapport révisé avec les français pour septembre 1999. Le **30 septembre 1999**, l'Italie informe le groupe européen de pharmacovigilance qu'une liste de questions préparées par la France et l'Italie va être envoyée et que les résultats seront présentés en novembre 1999 ou janvier 2000. Ces éléments figurent en annexe.
- [528] **Le 18 juin 1999 la France envoi à l'Europe un infofax** de pharmacovigilance concernant le Benfluorex au sujet du cas d'Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) survenu chez une femme traitée depuis 4 ans par Benfluorex. Les 11 cas d'HTAP survenus auparavant pour des patients traités par Benfluorex et dexfenfluramine dans 10 de ces cas et par Benfluorex, amfepramone et clobenzorex sont également mentionnés (annexe troisième partie).
- [529] **Le CTPV du 22 juin 1999** rend compte du groupe de travail européen de pharmacovigilance des 10 et 11 juin 1999 (annexe troisième partie). Il est notamment précisé que le rapport rédigé par l'Italie en collaboration avec la France a été distribué aux Etats membres et que les données disponibles ne permettant pas de conclure sur une possible neurotoxicité ou cardiotoxicité du benfluorex, le groupe de travail a souhaité que les pays rapporteurs (France et Italie) proposent des modifications de RCP et adressent une liste de questions au laboratoire en demandant une mise à jour des données de tolérance et la réalisation d'une étude de pharmacocinétique du benfluorex et de ses métabolites.
- [530] En outre, il est précisé qu'un premier cas d'HTAP d'allure primitive a été rapporté avec le benfluorex utilisé sans association de médicament anorexigène et qu'auparavant 11 cas avaient été rapportés lors d'un traitement associant le benfluorex à de la dexfenfluramine dans 10 cas et à de l'amfepramone et du clobenzorex dans 1 cas.

[531] Le CTPV est également informé de la demande formulée par l'agence aux laboratoires Servier leur demandant de verser, avant le 28 juin 1999 différents éléments (cf supra).

La mission constate que, lors de ce CTPV de juin 1999, il n'est pas fait mention du cas de valvulopathie aortique notifié pourtant en février 1999. Nous reviendrons sur ce cas dans le paragraphe concernant les effets indésirables.

[532] Par ailleurs, lors de ce même CTPV, s'agissant des anorexigènes (article 15 de la directive 75/319/CEE), il est précisé que la plupart des laboratoires ont fait appel à l'opinion du CSP rendue en avril 1999. De nouveaux pays rapporteurs et co-rapporteurs ont été nommés :

- Angleterre et Pays-Bas pour la fenfluramine, dexfenfluramine
- Italie et Espagne pour la phentermine, amfépramone
- Belgique et Portugal pour les autres anorexigènes. Il est précisé que l'opinion définitive du CSP est attendue pour la fin juillet 1999.

[533] Les échanges se poursuivent entre la France et l'Italie et le rapport d'évaluation révisé du **12 octobre 1999** est finalement envoyé (annexe troisième partie)

[534] Il rappelle le cas d'HTAP survenu en France, le fait que le niveau de norfenfluramine plasmatique est du même ordre avec benfluorex qu'avec fenfluramine pour une exposition de 450mg/j de Benfluorex et de 60mg/j pour la norfenfluramine. Il mentionne un essai clinique sur 29 semaines réalisé par le laboratoire où le Benfluorex est comparé au placebo et à la metformine et pour lequel la perte de poids n'est pas significative dans les 3 groupes. L'Hb A1C diminue avec Benfluorex par rapport au placebo mais moins qu'avec la metformine.

[535] S'agissant d'une étude menée dans le cadre d'un rapport interne au laboratoire, les experts ne peuvent pas dire si cette diminution est significative en l'absence de données sur les intervalles de confiance. Ils soulignent que concernant l'hyperlipidémie, il n'y a pas de données portant sur des traitements durant plus d'un mois et que plusieurs thérapeutiques alternatives sont disponibles. De plus, ils notent que le laboratoire n'a fourni aucune donnée quantitative sur la réduction des lipides sériques. Il est mentionné que le cas d'HTAP est toujours en cours d'évaluation.

[536] La valvulopathie n'apparaît toujours pas.

[537] La conclusion du rapport revient sur les points majeurs :

- les patients traités sont exposés potentiellement à un niveau toxique de norfenfluramine,
- le médicament est moins efficace que la metformine dans la prise en charge des patients obèses avec un diabète de type 2,
- il n'y a pas de données de sécurité et d'efficacité fournies sur les traitements de plus de 6 mois,
- des réactions indésirables comme des troubles psychiatriques, des atteintes sanguines, des chocs anaphylactiques, des hépatites et effets cardiovasculaires ont été rapportés plusieurs fois et ne sont pas dans le RCP.

[538] Il est finalement décidé d'envoyer une liste de questions au laboratoire Servier (cf infra) dont la demande de l'étude qui ressemble fortement l'étude Regulate menée ultérieurement (cf infra).

[539] Un échange téléphonique entre le directeur du CRPV de Besançon et un membre de l'unité de pharmacovigilance aura lieu sur ce rapport le 22 octobre 1999. Il évoque un retrait possible du médicament par le laboratoire plutôt que la réalisation de l'étude, concluant ainsi : « Le fait de demander cette étude au long cours permettra au laboratoire de se positionner : peut être préférera-t-il retirer le produit plutôt que de mettre en place l'étude ? » (annexe troisième partie)

La mission s'étonne qu'un rapport aussi tranché que celui du 12 octobre 1999 soulignant

- une exposition potentielle des patients à un niveau toxique de fenfluramine
- l'absence de données de sécurité et d'efficacité sur un traitement de plus de 6 mois
- des effets indésirables non mentionnés dans le RCP
- un médicament alternatif plus efficace sur le marché
- un cas d'HTAP

aboutisse seulement à l'envoi d'une liste de questions et même pas à la demande d'arbitrage européen qui ne figure plus dans les conclusions de cette dernière version du rapport.

Enfin, la mission souligne que le cas de valvulopathie n'est pas mentionné dans les effets indésirables.

[540] Le **22 novembre 1999**, une liste de questions est envoyée par la France au laboratoire Servier ainsi qu'une demande de mise à jour des RCP. (annexe troisième partie)

[541] La mission note que ce courrier signé du Dr Eric Abadie (chef de la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques DEMB à l'AFSSAPS) rappelle en introduction que la norfenfluramine peut être à l'origine de la survenue d'HTAP ou d'atteinte des valves cardiaques. Dans ce contexte, elle trouve d'autant plus préoccupant que la valvulopathie notifiée en février 1999 par le CRPV de Marseille n'ait été prise en compte ni Europe, ni en France (cf. paragraphe 3.6).

[542] Ces questions sont les suivantes :

- Quelles sont les valeurs des paramètres pharmacocinétiques chez l'animal et les humains après un traitement à long terme de Benfluorex ?
- Est-ce que les effets neurologiques et cardiovasculaires du benfluorex sur l'animal ont été évalués après une exposition de plus de 6 mois au Benfluorex ?
- Est-ce qu'une évaluation d'efficacité dans la baisse des lipides sériques a été réalisée dans des études versus les thérapeutiques alternatives (fibrates et statines)
- Est-ce que l'efficacité dans le contrôle des paramètres glycémiques a été évaluée dans des études comparatives ?

[543] Il est noté que si les données ne sont pas disponibles, le laboratoire devra faire une étude de plus d'un an avec échocardiographie, contrôle des paramètres lipidiques et glycémiques et mesure des paramètres pharmacocinétique.

[544] Enfin, il est mentionné que le RCP doit être modifié avec notamment comme mention « le benfluorex devra être utilisé avec précautions en cas de maladies cardio-vasculaires pré-existantes ».

[545] Le CTPV du **7 décembre 1999** aborde le benfluorex dans le cadre du **point sur le groupe de travail des 23 et 24 novembre 1999** (annexe troisième partie). Le paragraphe s'intitule : Benfluorex/hypertension pulmonaire primitive et valvulopathie. Il est précisé qu'il a été demandé à la firme de réaliser une synthèse sur les données d'efficacité du médicament et sur la tolérance préclinique et clinique à long terme et de déposer une demande de modification de l'information dans tous le pays où le produit est autorisé. Il n'est pas fait mention des rapports rédigés par l'Italie et qui ont donné lieu à de nombreux échanges avec la France.

- [546] Le **24 janvier 2000**, le groupe européen de pharmacovigilance (annexe troisième partie) est informé que la France et l'Italie attendent les réponses aux questions posées.
- [547] Le laboratoire répond à l'agence le **18 février 2000** (annexe troisième partie) en proposant un rendez-vous pour discuter des caractéristiques à inclure dans l'étude à long terme demandée.
- [548] Le **19 juillet 2000**, l'Italie informe le groupe européen de pharmacovigilance qu'elle a reçu le projet de protocole de la firme et qu'elle transmettra à la France pour commentaires. La France informe le groupe européen de pharmacovigilance du fait que les indications sont en cours de révision au niveau national. L'Espagne indique avoir initié une réévaluation du bénéfice/risque. Le **11 octobre 2000**, l'Italie précise que l'évaluation du protocole du laboratoire n'est pas finalisée et que l'Italie et la France organiseront une réunion en marge du groupe de pharmacovigilance de novembre 2000. Par ailleurs, l'Espagne pose le problème des préparations magistrales contenant du benfluorex dont la consommation a très fortement augmenté ces derniers mois (annexe troisième partie).
- [549] Le **25 octobre 2000**, l'AFSAPSS adresse à nouveau un courrier aux laboratoires Servier rappelant le courrier qui date de près d'un an et invite le laboratoire à une réunion à l'EMEA le 30 novembre 2000, en présence des rapporteurs italiens et français afin de déterminer à nouveau les questions auxquelles une réponse est attendue. (annexe troisième partie)
- [550] Le **28 novembre 2000** une réunion préparatoire a lieu entre l'AFSSAPS et les laboratoires Servier. (annexe troisième partie). Lors de cette réunion il est mentionné notamment que les laboratoires Servier ont rencontré récemment les autorités italiennes qui maintiennent leur souhait de mentionner dans le RCP les réactions allergiques, les atteintes hépatiques et les confusions. Il est également noté que concernant l'échocardiographie, une étude contrôlée sur 12 mois serait proposée. Enfin, il est précisé que la commission espagnole de pharmacovigilance s'est réunie le 23 novembre au sujet des préparations magistrales utilisant le benfluorex.
- [551] Le **29 novembre 2000**, au groupe européen de pharmacovigilance, l'Italie et la France annoncent la réunion 30 novembre 2000 avec le laboratoire et présentent notamment les éléments sur les indications thérapeutiques (annexe troisième partie).
- [552] Lors de la réunion du **30 novembre 2000**, il est convenu que le laboratoire Servier déposera début 2001 un protocole d'étude clinique comparative sur 12 mois incluant une étude cinétique des principaux métabolites et la réalisation d'une échocardiographie chez les patients inclus (annexe troisième partie).
- [553] Le protocole est adressé à l'AFSSAPS le 1^{er} février 2001. Il s'agit d'une étude proche de celle demandée dans le rapport d'octobre 1999 puis dans le courrier de novembre 1999, proche de ce que sera l'étude Regulate en 2006 (annexe troisième partie).
- [554] Les membres du groupe de pharmacovigilance sont informés le **6 mars 2001** que le protocole et son évaluation ne seront pas disponibles avant juin 2001. (annexe troisième partie).
- [555] Le **13 mai 2001**, le CRPV de Besançon adresse à l'agence ses remarques sur le protocole. Il note que le protocole sera à même de répondre aux questions sur l'efficacité au long cours de benfluorex sur le niveau des lipides sériques et sur le contrôle de la glycémie et de l'HbA1C. Le protocole permet également de répondre aux effets cardiovasculaires de benfluorex administré au long cours chez l'homme (échocardiographie et ECG répétés) (annexe troisième partie)

- [556] Il précise que le protocole ne permettra pas de répondre sur les effets neurologiques de benfluorex ni sur la comparaison de l'effet hypolipémiant de benfluorex par rapport aux hypolipémiants classiques. Il souligne que l'étude pharmacocinétique de benfluorex et de ses métabolites doit être effectuée sur un échantillon de 40 malades inclus dans l'étude à M6 et M12 par exemple.

La mission souligne que le protocole de cette étude, déjà demandée aux laboratoires en 1999, est adressé à l'Agence le 1^{er} février 2001 et que sa durée prévisionnelle est d'un an. 700 patients devaient être inclus, il est très probable que, si l'étude avait alors été réalisée, un signal de cardiotoxicité aurait été mis en évidence en 2002, compte tenu des données de l'étude Regulate dont les résultats n'ont été disponibles qu'en 2009 (cf infra).

- [557] Le 3 octobre 2003, l'agence du médicament espagnole envoie une information non urgente informant d'un cas de valvulopathie cardiaque (annexe troisième partie). La firme va demander le retrait du benfluorex en Espagne et le laboratoire va demander également le retrait du benfluorex en Italie. Ces 2 demandes figurent en annexe.

- [558] Le Président de la CNPV de juillet 1998 à juillet 2001, a réalisé une chronologie des événements (annexe troisième partie) dans laquelle il souligne notamment l'importance du rapport italien de 1999 dont il n'a pas eu connaissance et qui n'a pas été transmis à la CNPV ainsi que l'importance de l'étude envisagée par les laboratoires Servier pour répondre à la demande de l'Europe qui comportait un volet sur la cardiotoxicité.

La mission note qu'entre 1998 et 2003, le sujet du benfluorex est abordé de façon soutenue par le groupe européen de pharmacovigilance. Elle constate que le rapport de 1999 émet des conclusions très précises notamment sur le métabolisme du benfluorex, la toxicité potentielle du benfluorex et la nécessité de surveillance de sa cardiotoxicité. Ces éléments ne sont pas transmis au CTPV qui a pourtant eu beaucoup de réunions sur le sujet du benfluorex mais ne sera pas destinataire de ce rapport essentiel.

La mission souligne que si l'étude prévue en 2001 avait été réalisée, la cardiotoxicité du benfluorex aurait très probablement été mise en évidence de cette manière.

Elle insiste sur le fait que le retrait du benfluorex en Espagne en 2003 est bien compris comme faisant suite à l'information non urgente de l'Agence du médicament espagnole informant du cas de valvulopathie cardiaque ; même si, comme c'est le cas fréquemment, le laboratoire va lui-même demander le retrait du médicament en Espagne. Elle s'étonne que cette information n'ait été communiquée en ces termes ni au CTPV ni à la CNPV.

3.5 Des alertes répétées sur le mésusage du benfluorex non prises en compte malgré tous les débats sur la parenté du benfluorex avec les fenfluramines

- [559] L'hypothèse d'un mésusage du benfluorex est évoquée dès le lancement de l'enquête officielle 1995 et constitue une de ses motivations, avec la crainte de report de prescription vers ce produit. La question du mésusage du benfluorex est en fait sous-jacente à plusieurs des débats des CTPV, en particulier ceux portant sur la parenté du benfluorex avec les fenfluramines, sur les effets anorexigènes du benfluorex ou encore sur l'évolution des chiffres de vente du benfluorex. En outre, le mésusage sera abordé de façon spécifique à 5 reprises en CTPV entre septembre 1998 et décembre 2004.

- [560] Le **10 septembre 1998**, le compte rendu du **CTPV** souligne que l'agence est « régulièrement interrogée par des pharmaciens inspecteurs de santé publique sur la possibilité d'usage détourné de ce produit ». Lors du CTPV du 7 décembre 1999, le centre de pharmacovigilance de Marseille signale un mésusage du Benfluorex avec une augmentation de 50% des ventes en pharmacie, souvent hors AMM.
- [561] Le **13 février 2001**, lors du **CTPV**, la Présidente du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens de Basse Normandie attire l'attention sur des préparations magistrales à base de metformine, hormone thyroïdienne et MEDIATOR® (benfluorex) (annexe troisième partie). Or à cette date, le benfluorex est interdit dans les préparations magistrales. Il est prévu qu'une note soit adressée aux Affaires Réglementaires de l'AFSSAPS afin de leur signaler ce mésusage.
- [562] Lors du **CTPV du 15 mai 2001**, la présidente du conseil de l'Ordre des pharmaciens de Basse Normandie a « *de nouveau attiré l'attention sur certaines ordonnance à visée amaigrissantes associée à la prescription de MEDIATOR®.* » (annexe troisième partie)
- [563] Enfin, le **CTPV du 7 décembre 2004** est l'occasion de noter, suite à un cas de bouffées délirantes sous MEDIATOR® (cf infra), que cette spécialité fait l'objet d'un large mésusage comme anorexigène. (annexe troisième partie)
- [564] Par ailleurs, les alertes sur le mésusage de ce produit ne se résument pas aux échanges en CTPV et CNPV et l'agence sera alertée à 3 reprises entre 1997 et 1998 mais ces alertes ne seront pas repercutées devant les CTPV et/ou CNPV.
- [565] Ainsi, un courrier du **24 février 1997** de l'**assurance maladie - service médical** de Saint-Etienne alerte le département de pharmacovigilance sur le mésusage du Benfluorex : « *Il apparaît clairement que le benfluorex est utilisé dans la majorité des cas comme coupe faim ou amaigrissant chez des patients n'ayant ni hypercholestérolémie ni DNID* ». Ce même courrier précise « *le MEDIATOR® benfluorex paraît apparenté aux amphétamines anorexigènes* » et demande si une parenté est établie au plan biochimique et pharmacologique. L'agence du médicament répond le 12 mars 1997 qu'en raison de sa parenté structurale, ce médicament fait l'objet d'un suivi de pharmacovigilance et que son utilisation dans des préparations magistrales a été interdite. Elle note : « *néanmoins les dérives d'utilisation sont difficiles à appréhender et nous sommes vivement intéressés par les résultats de votre enquête de prescription* ». Ce courrier et la réponse figurent en annexe.
- [566] Le 20 juillet 1998, l'unité de pharmacovigilance adresse une note signée par JM Alexandre concernant le Benfluorex et le détournement d'usage à F.Fleurette, direction des études et de l'information pharmaco-économiques de l'Agence du médicament (annexe troisième partie). Le contexte concernant le Benfluorex est rappelé :
- l'enquête officieuse mise en place en 1995 suite aux mesures prises sur la classe des médicaments anorexigènes ;
 - la formation de norfenfluramine par métabolisation du benfluorex ;
 - la norfenfluramine étant apparenté à la fenfluramine impliquée dans la survenue d'HTAP ;
 - le risque de déviation d'utilisation du benfluorex comme anorexigène ;
 - les cas de déviation de l'utilisation du benfluorex comme anorexigène identifiés notamment par la CRAM de Bourgogne.
- [567] Il est précisé que le CTPV a souhaité que l'observatoire de la prescription soit interrogé sur les conditions d'utilisation du Benfluorex et de leur évolution depuis ces dernières années (annexe troisième partie).

- [568] En octobre 1998, Frédéric Fleurette répond au Pr Alexandre sur l'évolution de la consommation et des prescriptions de MEDIATOR[®]. Il est précisé que les données au cours de ces dernières années ne permettent pas de mettre en évidence un détournement d'usage de ce médicament. Il souligne que si la rubrique « effets attendus du « DOREMA » est correctement renseignée, les mesures prises en 1995 pour restreindre la prescription d'anorexigènes n'ont pas entraîné de reports en faveur de MEDIATOR[®]. Cette note figure en annexe.
- [569] Entre le courrier initial du Pr Alexandre et la réponse de F.Fleurette, une autre alerte sur le mésusage du benfluorex est survenue. Il s'agit d'un courrier du **11 septembre 1998** émanant des trois médecins conseils nationaux des principales caisses d'assurance maladie (CNAMTS, CANAM et MSA). Ce courrier fera l'objet d'une dépêche AFP que le conseiller médical en charge du médicament au cabinet du ministre de la santé adressera au directeur de l'Agence du médicament avec copie à l'adjointe du directeur général de la santé et à la direction de la sécurité sociale en annotant : « pour suite éventuelle à donner en AMM et en transparence. Me tenir informé SVP ».
- [570] Ce courrier des médecins conseils nationaux adressé au directeur de l'agence du médicament, l'informe qu'une enquête de l'Union régionale des caisses d'assurance maladie de (URCAM) de Bourgogne montre qu'environ un tiers des prescriptions de MEDIATOR[®] se situent hors du champ des indications thérapeutiques prévues par l'autorisation de mise sur le marché. Ils alertent l'agence sur « l'utilisation non contrôlée d'un produit de structure amphétaminique, dans un but anorexigène » ajoutant « il est en effet assez paradoxal de constater que la prescription de MEDIATOR[®] est tout à fait libre tandis que celle des médicaments du groupe des amphétaminiques est strictement encadrée depuis mai 1995. Le courrier précité, la dépêche AFP et l'étude de l'URCAM de Bourgogne figurent en annexe.
- [571] La mission dispose de la **copie d'une réponse non datée, non signée** (annexe troisième partie) sous le timbre de l'unité de pharmacovigilance, Direction de l'évaluation. L'Agence explique que les conditions de prescription de cette spécialité n'ont pas été restreintes puisque ce médicament n'est pas indiqué dans la prise en charge de l'obésité mais que, compte tenu de la parenté structurale du benfluorex avec les amphétamines, l'agence a décidé, dès les mesures prises à l'encontre des anorexigènes en octobre 1995, la mise en place d'une enquête de pharmacovigilance et le suivi des chiffres de vente de cette spécialité. Elle note que sur le plan de la pharmacovigilance, cette spécialité commercialisée depuis 1974 n'a pas fait l'objet d'une alerte particulière. Enfin elle souligne que les conditions d'utilisation de cette spécialité apparaissent comme une préoccupation européenne et qu'une enquête a été mise en place sous la responsabilité de l'Italie.
- [572] **Le 5 décembre 1998**, un médecin de Montpellier interroge le service de pharmacovigilance du CHU de Montpellier sur le benfluorex. Il en « *confirme l'utilisation massive, hors AMM, comme anorexigène en ville* », (ces termes sont soulignés). Ce médecin, précise qu'il sait que l'Agence du médicament ne classe pas le benfluorex parmi les anorexigènes, ce qui contredit le classement de l'organisation mondiale de la santé et demande que l'OMS soit interrogée ou que des coordonnées lui soit transmis afin qu'il puisse les interroger. Le service de pharmacovigilance envoie copie de son courrier à l'agence du médicament en vue d'obtenir la « position de l'agence », le médecin ayant écrit plusieurs fois. Ces échanges figurent en annexe.
- [573] Nous ne disposons pas d'une éventuelle réponse de l'Agence.
- [574] Le mésusage du benfluorex pose notamment la question de l'information fournie aux médecins.

Ces alertes répétées sur le mésusage du benfluorex montrent que, malgré la stratégie officielle du laboratoire qui consiste à éviter à tout prix de faire un lien public entre benfluorex et anorexigène, une partie des prescriptions se font hors AMM avec une utilisation du benfluorex comme anorexigène.

3.6 Un « principe de précaution » qui ne profite pas aux malades mais aux laboratoires

[575] **La mission constate de nombreuses anomalies au cours de l'année 1999 et conclut qu'un faisceau d'éléments aurait dû conduire dès cette année au retrait du MEDIATOR®**

[576] Le **11 juillet 1995**, 10 notifications spontanées concernent des HTAP d'allure primitive, pour toutes le benfluorex est associé avec des anorexigènes. Le CTPV prend note qu'il n'existe aucun cas d'HTAP d'allure primitive résultant d'une monothérapie au MEDIATOR® et souhaite que l'enquête reste ouverte.

[577] Le CRPV de Besançon adresse à l'unité de pharmacovigilance un rapport pour un groupe technique qui se doit se tenir le **2 octobre 1998** sur le MEDIATOR® (annexe troisième partie). Il s'agit d'une analyse des données de pharmacovigilances relevées lors des études cliniques de benfluorex, réalisées en vue de la validation du produit dans l'indication « diabète de type 2 ».

[578] Il conclut en particulier que tous les effets indésirables rapportés au traitement sont des effets connus et que les effets indésirables les plus fréquents concernent la sphère digestive avec notamment des diarrhées, « ce qui est parfaitement conforme avec ce que la pharmacovigilance connaît de ces médicaments ». Ce rapport figure en annexe.

Reprenant les données dont disposait à l'époque le rapporteur, la mission ne partage pas son constat d'une conformité avec ce que la pharmacovigilance connaît de ces médicaments (insistance sur la seule sphère digestive).

D'une part, 10 notifications d'HTAP ont déjà été mentionnées. Or, même si elles sont survenues chez des patients traités par benfluorex en association avec des anorexigènes, il n'est pas pertinent de les ignorer. Du reste, le CTPV a souhaité que l'enquête reste ouverte.

D'autre part, le rapport du CRPV de Besançon rédigé pour le CTPV de décembre 1998 permet de distinguer précisément les notifications qui existaient lors de la présentation de l'enquête officieuse de juillet 1995 sur la base des notifications émanant des CRPV et du laboratoire. Outre les atteintes de la sphère digestive, on retrouve des notifications de troubles psychiatriques imputables au benfluorex.

Enfin, la mission souligne que dès mai 1997, la revue Prescrire analysait les effets indésirables du benfluorex et précisait qu'outre les effets indésirables mentionnés par les laboratoires Servier, les essais réalisés avec la dose thérapeutique de 450 mg/j montraient une somnolence chez 7 à 10 % des patients sous benfluorex. Dans un autre essai 5 patients sur 34 avaient arrêté le benfluorex pour effets indésirables (contre 2 patients sur 34 sous placebo). En décembre 1997 cette revue publie un nouvel article consacré au benfluorex qui souligne que ni le profil des effets indésirables du benfluorex, ni leur fréquence ne sont connus avec précision et conclut « Il n'y a actuellement aucune raison de traiter les patients ayant une hypertriglycéridémie avec le benfluorex. Le maintien sur le marché et la prise en charge de MEDIATOR® par l'assurance maladie doivent être reconsidérés. » Ces articles figurent en annexe.

[579] La prise en compte des effets indésirables fera l'objet d'un paragraphe spécifique.

- [580] Dans la mise au point du CRPV de Besançon du **30 avril 1998**, 13 observations concernant des troubles psychiatriques sont mentionnées avec comme commentaire « Les troubles psychiatriques sont divers : la responsabilité de la pathologie et des nombreux traitements associés ne peut être exclue ». Parmi les atteintes respiratoires, on note 2 cas d'hypertension artérielle pulmonaire pour lesquels il existe un traitement anorexigène associé (PP890081 traitement associé Dinintel, Tenuate Dospan et Fringanor ; NC9300007 traitement associé Isoméride).
- [581] Le **17 décembre 1998**, le CTPV comprend la présentation par le CRPV de Besançon des résultats de l'enquête sur le MEDIATOR®. Le compte rendu du CTPV mentionne sous le bilan des effets indésirables « La possibilité d'effets cutanés et/ou allergiques pourrait être rajoutée dans le RCP » et le rapport du CRPV est joint. 268 notifications ont été rapportées 163 aux CRPV, 105 au laboratoire dont un doublon. La mission s'est surtout attachée aux effets indésirables pouvant suggérer un effet anorexigène. Il n'y a pas de nouveau signal d'HTAP. S'agissant des effets neuropsychiatriques, 48 notifications ont été rapportées, 30 par les CRPV, 18 par le laboratoire. Pour ce qui concerne les troubles psychiatriques, 3 cas sont imputés « vraisemblables » et 5 « plausibles ».
- [582] Le **10 février 1999**, un cas de valvulopathie aortique est notifié au CRPV de Marseille qui l'inclut dans la base nationale le 16 février 1999.
- [583] Malgré la masse de données à traiter, l'importance de ce cas ne va pas échapper à l'unité de pharmacovigilance de l'AFSSAPS. Le **19 février 1999**, elle rédige une **note interne à l'attention du Pr Alexandre sur ce cas de valvulopathie aortique**. Le contexte clinique est décrit en particulier les résultats de la coronarographie en 1992 (lésion interventriculaire antérieure et insuffisance mitrale minime) et le fait que ni l'échocardiographie, ni la coronarographie, ni le cathétérisme ne montraient d'insuffisance aortique. Il est également précisé qu'il n'y avait pas de souffle aux examens cliniques pratiqués en mars et juin 1993 et que l'épreuve d'effort réalisée en juin 1993 ne montrait aucune anomalie. Le patient a été traité de juillet 1992 à octobre 1998 par Benfluorex. En octobre 1998, l'échocardiographie met en évidence une insuffisance aortique nette. Il est noté que le patient n'a jamais pris d'anorexigènes ou d'amphétamines. La note mentionne que les laboratoires Servier ont été avertis afin qu'ils prennent contact directement avec le CRPV de Marseille. Elle précise que l'AFSSAPS adresse ce jour à l'agence italienne suite à leur demande un line listing accompagné des fiches CIOMS des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et neurologiques graves rapportés en France avec le Benfluorex et que l'observation d'insuffisance aortique sera jointe à cet envoi. La note n'est pas signée. Elle figure en **annexe**.
- [584] Lors du **CTPV du 23 février 1999**, le CRPV de Marseille signale cette insuffisance aortique découverte chez un homme de 43 ans traité par Benfluorex depuis 6 ans sans prise d'anorexigène ou d'amphétamines (annexe troisième partie). Il est précisé que « le benfluorex qui se métabolise en norfenfluramine, fait l'objet d'une discussion au sein du groupe de travail de pharmacovigilance européen. L'Italie envisage de saisir le CSP en vertu de l'article 12 et va rédiger un rapport sur le métabolisme et les données de sécurité de ce produit en collaboration avec la France. Ce cas apparaît sur le tableau des cas marquants préparé par le centre de pharmacovigilance de Marseille avec comme cotation : imputabilité I2, cas grave oui, cas nouveau oui, faisant l'objet d'une enquête oui, « pb Europe » 1^{er} cas. L'imputabilité est cotée « I2 plausible » (C2 S2 Plausibilité chronologique /sémiologie plausible) par le CRPV de Marseille.
- [585] Le médecin du CRPV de Marseille déclare avoir organisé le 26 mars 1999, à la demande du laboratoire, une réunion dans ses locaux à laquelle elle a assisté entre le laboratoire et le médecin qui a déclaré le cas, le Dr Chiche, après avoir obtenu son accord.

La mission estime que cette réunion mettant en présence le médecin qui a notifié le cas et les laboratoires Servier n'aurait pas dû être organisée, même si le médecin avait donné son accord.
--

- [586] En outre, la mission a rencontré le Dr Chiche qui a décrit avec beaucoup de précision son implication dans la notification de la valvulopathie et a fourni copie de tous les documents qu'il avait transmis à l'époque au CRPV. Il ne se souvient pas de cette rencontre tripartite et n'en a gardé aucune trace.
- [587] Le Dr Chiche relate à la mission un premier épisode pour lequel il n'a pas de témoin dans lequel un membre des laboratoires Servier, dont le nom ne lui est pas resté, lui aurait expliqué « avec vigueur » que le MEDIATOR[®] ne posait vraiment pas de problème.
- [588] Il précise ensuite qu'il a eu un appel téléphonique à son cabinet du Pr Roger Luccioni, alors adjoint au maire de Marseille et qui avait exercé comme professeur de cardiologie au CHU de la Timone de Marseille. Le Dr Chiche se rappelle avoir « fait l'objet de vives remontrances concernant le cas précis de valvulopathie » qu'il avait notifié au CRPV de Marseille, il lui a également été reproché d'avoir pu écrire de telles inepties.
- [589] Son collègue cardiologue, le Dr. Dolla, qui exerce dans le même cabinet médical, a confirmé la teneur de cet appel téléphonique à la mission, le Dr Chiche ayant mis le haut-parleur dès que le standard de la mairie lui a passé l'appel.
- [590] L'ensemble des éléments joints au formulaire de notification des cas pour le CRPV de Marseille figurent en annexe.
- [591] Le médecin du CRPV explique avoir fourni ces documents au laboratoire lors de la réunion qu'elle a évoquée. Elle regrette que le laboratoire n'ait pas apporté de précision sur le métabolisme du benfluorex en précisant en particulier la concentration plasmatique de norfenfluramine produite.
- [592] Le **17 juin 1999, une note interne à l'AFSSAPS** non signée, émanant de l'unité de pharmacovigilance et destinée au Pr Alexandre, rapporte que l'unité de pharmacovigilance vient d'être contactée par le Pr Simoneau de l'hôpital Antoine Béchère qui s'étonne de ne pas avoir été informé que le benfluorex se métabolisait en norfenfluramine (métabolite de la fenfluramine) et qu'il pouvait induire des HTAP. Cette note précise que l'observation a été rapportée au CRPV de Saint-Antoine. Le rédacteur rappelle que le benfluorex a fait l'objet d'une enquête officieuse qui est devenue officielle en mai 1998, l'un des motifs étant la métabolisation du benfluorex en 9 métabolites dont le principal est la norfenfluramine qui est également le métabolite de la fenfluramine. Le rédacteur note qu'à la demande de l'agence italienne, le benfluorex fait également l'objet d'une évaluation au niveau du groupe de travail européen de pharmacovigilance (l'Italie et la France sont rapporteurs du dossier). Il note également « les données de notification spontanée et de pharmacocinétique disponibles ne permettent pas de conclure sur une possible neurotoxicité ou cardiotoxicité du benfluorex ». Le rédacteur conclut : « **Au vu de ce nouveau cas d'HTAP qui vient s'ajouter au cas d'insuffisance aortique rapporté en février 1999 (cf note jointe³⁸) et compte tenu de l'inquiétude des cliniciens, devons-nous accélérer l'évaluation de ce dossier ?** »
- [593] Cette note figure en **annexe**. La mission n'a pas retrouvé pas de réponse à cette note.

³⁸ Il s'agit très probablement de la note mentionnée précédemment qui signale au Pr Alexandre le cas d'insuffisance aortique

- [594] **La CNPV du 7 juillet 1999** aborde la question du benfluorex dans le cadre des « questions diverses », les éléments portant sur les questions diverses sont préparées par l'unité de pharmacovigilance. Il est précisé que le benfluorex a fait l'objet d'une enquête officielle dès 1995 en raison de sa parenté structurale avec les anorexigènes amphétaminiques, que l'enquête est devenue officielle en 1998 et que depuis septembre 1998, à la demande des autorités sanitaires italiennes, le benfluorex fait l'objet d'une évaluation au niveau du groupe de travail européen de pharmacovigilance. La métabolisation du benfluorex en norfenfluramine (un des 3 métabolites principaux), métabolites appartenant à la classe des fenfluramines est souligné. Il est également mentionné que « les données disponibles issues de l'enquête officielle de pharmacovigilance ne permettent pas de conclure sur une possible neurotoxicité ou cardiotoxicité du benfluorex » et que la réalisation par les laboratoires Servier d'une étude de pharmacocinétique du benfluorex ou de ses métabolites permettrait de lever ces doutes.
- [595] Lors de cette CNPV, **seul est mentionné le cas d'HTAP** d'allure primitive chez une femme de 51 ans traitée par benfluorex depuis 4 à 5 ans. Il s'agit du 1^{er} cas d'HTAP rapporté avec le benfluorex, utilisé sans association de médicament anorexigène. Ce cas a été notifié par le CRPV de Saint-Antoine le 9 juin 1999
- [596] Alors que le point qui est fait pour la CNPV ne mentionne pas l'insuffisance aortique, le **résumé élaboré par l'unité de pharmacovigilance pour la commission d'AMM du 8 juillet 1999** mentionne les **11 observations d'HTAP** rapportées, avec une association benfluorex et anorexigènes et le cas d'HTAP en monothérapie. En outre, il est précisé qu'en février 1999, une observation d'**insuffisance aortique** est rapportée sans association avec un anorexigène et que « l'imputabilité reste douteuse ». Cette note figure en **annexe**.
- [597] Une **note manuscrite du 19 juillet 1999** qui semble émaner de l'unité de pharmacovigilance mentionne que d'après le médecin responsable du CRPV de Marseille, il n'y pas d'élément nouveau permettant d'exclure l'observation. Cette note explique également que le médecin qui a signalé le cas a été contacté par un cardiologue hospitalier qui travaille avec le laboratoire en essayant de « démonter l'observation » (**note en annexe troisième partie**).
- [598] Par ailleurs, le CRPV de Besançon a fourni à la mission un document intitulé MEDIATOR[®] (benfluorex) Enquête officielle (mise à jour du rapport de décembre 1998) qu'il a préparée pour un **CTPV qui devait se tenir le 20 juillet 1999** (annexe troisième partie). Dans cette mise à jour, les cas d'HTAP pour lesquels le MEDIATOR[®] était prescrit en association avec un ou plusieurs anorexigènes sont rappelés ainsi que le cas récent d'HTAP et le cas d'insuffisance aortique. Ce cas d'insuffisance aortique est mentionné dans la rubrique concernant les atteintes cardiovasculaires qui comportent d'autres notifications qui elles seront qualifiées d'imputabilité douteuse. La date du 20 juillet est bien prévue dans le calendrier prévisionnel des CTPV et des CRPV envoyé par l'unité de pharmacovigilance de l'AFSSAPS le 21 juin 1999. Cette réunion n'aura pas lieu. Le sommaire de la réunion du CTPV du 7 septembre 1999 contient l'adoption des PV des séances du 12 mai 1999 et du 22 juin 1999, ce qui signifie que la **réunion de septembre est la première à se tenir depuis l'annulation de la réunion du 20 juillet 1999**. Le benfluorex ne fait pas partie de l'ordre du jour.
- [599] Le **4 octobre 1999** un point sur le MEDIATOR[®] est réalisé par l'unité de pharmacovigilance. Il reprend globalement les éléments présentés lors de la CNPV du 7 juillet 1999 et ne mentionne pas le cas de valvulopathie. Le contexte européen est rappelé et notamment le projet de courrier que l'Italie prépare pour demander des éléments aux laboratoires Servier. Cette note figure en annexe.

- [600] Enfin, la revue de la littérature du **CTPV du 12 octobre 1999** préparé sur ce point par le CRPV de Saint-Etienne relate plusieurs articles relatifs à la survenue de valvulopathies chez des patients sous anorexigènes. A noter tout particulièrement l'article de Rothman RB : circulation 1999, qui explique le mécanisme de survenue de ces valvulopathie et celui de RYAN DH dans le journal of obesity qui mentionne la fréquence des régurgitations.

La mission insiste sur les nombreuses anomalies que comporte cette séquence de 1999.

L'unité de pharmacovigilance de l'AFSSAPS appelle très clairement l'attention du Pr Alexandre sur la nécessité d'accélérer l'évaluation du dossier benfluorex dans une note où elle fait bien le lien entre parenté avec les fenfluramines, inquiétudes des cliniciens, HTAP et insuffisance aortique³⁹. Il n'est pas retrouvé de réponse à cette note.

Dans ce contexte, le benfluorex aurait dû figurer à « l'ordre du jour » de la CNPV du 7 juillet 1999 et non en « questions diverses ». La mission ne comprend pas que les éléments préparés par l'agence pour cette CNPV ne comportent pas le cas d'insuffisance aortique alors même que l'unité de pharmacovigilance a réalisé une note un mois plus tôt en juin 1999.

Cette lacune s'explique d'autant moins qu'une note spécifique préparée par l'unité de pharmacovigilance pour une commission d'AMM qui se tient un jour après la CNPV mentionne, de son côté, l'HTAP et le cas d'insuffisance aortique.

En outre, le cas de valvulopathie aortique, mentionné pour la commission d'AMM, est requalifié en « imputabilité douteuse » de façon unilatérale par l'unité de pharmacovigilance, sans avis du CTPV, sans même que les documents très complets envoyés par le médecin qui a notifié le cas ne soient demandés au CRPV de Marseille⁴⁰.

La mission s'interroge sur l'origine des anomalies constatées alors que les notes internes écrites à cette période témoignent de la conscience de la gravité des signaux de pharmacovigilance reçus.

- [601] **La mission estime que la CNPV réunie le 7 juillet 1999 n'a pas eu en sa possession les éléments lui permettant de porter un jugement éclairé sur le dossier benfluorex, alors même que l'agence en disposait.**

- [602] **Toutefois, il eût été possible de proposer une suspension du benfluorex, sans connaître le cas de valvulopathie aortique, sur ce premier cas d'HTAP rapporté avec le benfluorex utilisé sans anorexigène. Dans la mesure où l'HTAP est une pathologie très rare, sa valeur prédictive positive était forte. Le traité de pharmacologie du Pr Giroud comporte un article sur la pharmacovigilance signé du Pr Bégaud et précisant qu'en pharmacovigilance, « Un seul cas peut à la limite suffire à démontrer la capacité que possède un médicament de produire un effet donné. » Il s'agit ici d'un cas clinique, validé par l'expert mandaté par le CRPV de Besançon comme imputable au benfluorex et non d'une opinion d'expert. S'agissant justement d'un signal grave de pharmacovigilance, la mission estime que l'utilisation des critères d'évaluation utilisée par la « médecine fondée sur les preuves » n'a pas sa place ici.**

³⁹ Le terme d'insuffisance aortique est plus précis que celui de valvulopathie aortique qu'il englobe. L'insuffisance aortique est une valvulopathie touchant les valves aortiques qui entraîne une régurgitation du sang. Elle se distingue de l'autre valvulopathie aortique : le rétrécissement aortique.

⁴⁰ Ce n'est qu'en 2009 que ces documents seront demandés.

[603] Dans le cas du **MEDIATOR®**, les différents entretiens menés par la mission témoignent de la culture partagée par nombre d'acteurs de la pharmacovigilance, internes et externes à l'AFSSAPS, qui conduit à acquérir des certitudes avant de proposer le retrait d'un médicament. Dans les autres domaines de la santé publique et de la sécurité sanitaire, le principe de précaution vise à protéger le patient. Dans ce champ, d'après ce que la mission a pu observer sur le dossier du **MEDIATOR®**, il semble que le doute profite au maintien d'un médicament sur le marché. Dans ce cas, cette culture différente du reste du champ de la santé publique peut-elle s'expliquer par le fait que dans le secteur du médicament, il existe beaucoup d'interactions entre experts et laboratoires ? C'est une des pistes à creuser.

[604] Au total, compte tenu de la balance bénéfice/risque, la mission pense que le retrait du **MEDIATOR®** aurait dû être décidé dès 1999. En outre, ce médicament était sous surveillance compte tenu de sa parenté avec les fenfluramine et il avait été démontré l'existence d'un métabolite commun : la norefenfluramine.

3.7 De 1999 à 2005 : un progrès dans les connaissances scientifiques et une montée des cas qui rend incompréhensibles l'inertie puis les propositions inadaptées de la pharmacovigilance

[605] L'Agence avait lancée une enquête officieuse en 1995 puis officielle en 1998 de pharmacovigilance sur le benfluorex en 1998, compte tenu de sa parenté structurale les fenfluramines. En septembre 1999, l'agence européenne du médicament se prononce pour le retrait des anorexigènes : amfepramone, phentermine, clobenzorex, fenproporex, mefenorex, norpseudophedrine et phendimetrazine. La fenfluraminet et la dexfenfluramine ont déjà fait l'objet d'un retrait. Seul le benfluorex va rester autorisé.

[606] Les revues de la littérature vont comporter à plusieurs reprises des références aux effets indésirables des anorexigènes et comporteront en 2003 la mention de la revue de cardiologie espagnole portant sur Benfluorex et atteintes cardiaques.

[607] Ainsi, la revue de la littérature du CTPV **du 4 janvier 2000** mentionne un article du Journal of american journal of cardiology qui traite des atteintes valvulaires cardiaques chez les patients traités par fenfluramine phentermine. Les membres du CTPV débattent sur anorexigènes et atteintes cardiaques.

[608] La revue de la littérature du CTPV **du 7 mars 2000** mentionne l'article de Hensrud DD, Conolly HM, Grogan M, Miller FA, Bailey KR et al de décembre 1999 concernant la prise de fenfluramine /phentermine et l'existence de lésions valvulaires et d'HTAP.

[609] Le **CTPV du 4 novembre 2003** comprend une revue de la littérature dans laquelle est cité l'article de la revue espagnole de cardiologie avec comme mots clés « Benfluorex et atteintes valvulaires cardiaques » et en commentaires « 1^{er} cas rapporté ».

[610] S'agissant des effets indésirables, le CRPV de Toulouse rapporte au **CTPV du 16 avril 2002** un cas de valvulopathie (TO020331) survenu le 20 janvier 2002 chez un patient de 60 ans traité par **MEDIATOR®** (imput 1,1,0). (annexe troisième partie) Lors de ce même CTPV, le CRPV de Lyon note 3 cas de manifestations psychiatriques survenues après l'arrêt du traitement par **MEDIATOR®** sous la forme d'une psychose (cas 1 LY02000), d'un état maniaque (cas 2 LY02000) ou de troubles paniques (cas 3 LY0203). Il est noté en commentaires « Dans le RCP, pas de mention de précautions particulières chez les patients ayant des antécédents psychiatriques ».

- [611] La méconnaissance des effets indésirables centraux du MEDIATOR® (benfluorex) par les professionnels de santé est abordée au **CTPV du 9 décembre 2003** (annexe troisième partie). Le CRPV de Reims signale les cas de deux patientes de 79 et 66 ans traitées par MEDIATOR® (benfluorex) et qui ont présenté des effets indésirables centraux (asthénie, somnolence, malaise, désorientation, stupeur) qui ont disparu en quelques jours à l'arrêt du traitement. Le CRPV conclut à une méconnaissance des effets indésirables centraux par les prescripteurs de MEDIATOR®.
- [612] **Le 7 décembre 2004**, lors du tour de table des cas marquants du CTPV, le CRPV de Toulouse signale un cas de vision floue et malaise et un cas de bouffée délirante sous MEDIATOR® (benfluorex), alors qualifié de « *produit amphétaminique* » (annexe troisième partie). Il est souligné que cette spécialité fait l'objet d'un large mésusage comme anorexigène. Il est noté qu'une mise à jour de l'enquête MEDIATOR® sera effectuée par le CRPV de Besançon et qu'une relance sera effectuée auprès de l'Italie sur ce sujet. Le CRPV de Besançon et laboratoire sont informés de la mise à jour de l'enquête (annexe troisième partie).
- [613] Lors du **CTPV du 11 janvier 2005**, le CRPV de Montpellier mentionne une triple valvulopathie (MP0500076) survenue en 1995 pour un patient traité par isoméride 30mg/j du 05/07/85 à mars 1986 puis de juillet 1988 à mai 1989 (annexe troisième partie). Ce patient présente une dyspnée en 1990. Il est hospitalisé en mars 1997 pour HTAP avec fuite mitrale grade 2 et aortique grade 1-2. MEDIATOR® est prescrit en décembre 1997. Le bilan du 28 avril 2004 montre une fuite mitrale grade 3, aortique grade 2 et tricuspide grade 3. Dans la rubrique commentaires, on retrouve l'annotation suivante « responsabilité dans l'aggravation de sa cardiopathie du MEDIATOR® ?? » La référence de la revue espagnole de cardiologie comportant la valvulopathie associée au Benfluorex figure sur cette fiche du CRPV de Montpellier distribuée au CTPV du 11 janvier 2005.
- [614] En **CTPV du 8 mars 2005**, le CRPV de Montpellier signale un cas d'hypertension artérielle pulmonaire d'évolution fatale chez une patiente de 55 ans traitée par MEDIATOR® comme anorexigène (annexe troisième partie). Il est précisé que quatre autres cas d'hypertension pulmonaire sont signalés dans la base nationale de pharmacovigilance. La mise à jour de l'enquête officielle sur les effets neuropsychiatriques sous MEDIATOR® décidée lors du comité technique de décembre 2004 sera lors étendue aux cas d'hypertension pulmonaire.
- [615] **Le 7 juin 2005, le CTPV** rappelle que le CTPV du 7 décembre 2004 a été l'occasion de plusieurs notifications d'effets indésirables pouvant évoquer un effet de type amphétaminique et qu'une actualisation relative aux effets neuropsychiatriques du benfluorex a été décidée (annexe troisième partie). Le cas d'HTAP rapporté lors du CTPV du 8 mars 2005 est également rappelé ainsi que l'extension de l'enquête aux HTAP. L'historique du dossier est rappelé et le CRPV de Besançon présente les résultats de son enquête qui porte sur HTAP et troubles neuropsychiatriques observés avec le MEDIATOR®. S'agissant des troubles neuropsychiatriques pendant le traitement, 35 cas ont été rapportés dont 10 déclarés depuis l'enquête présentée en juillet 1999. 10 notifications de troubles psychiatriques apparaissant lors du sevrage et 12 notifications concernant d'autres effets neurologiques ont été rapportées.
- [616] Concernant les HTAP, les 11 cas pour lesquels le MEDIATOR® était associé à un anorexigène sont rappelés. 5 notifications ont été rapportées chez des femmes. Le CRPV n'en retiendra que 2 soit une incidence de 1 cas pour 55 346 666 boîtes vendues, 1 cas pour 22 757 675 mois de traitement. Le CTPV note que les résultats de cette enquête officielle seront présentés en CNPV.
- [617] **En septembre 2005, la revue Prescrire** publie un numéro de rentrée comportant un éditorial sur l'agence et des articles sur différents médicaments dont le MEDIATOR®. Prescrire note la décision espagnole de 2005 d'interdire les préparations magistrales, ajoute que les espagnols ont retiré l'autorisation de mise sur le marché 2003 et conclut que les autorités françaises devraient regarder ce problème.

- [618] Jean Marimbert demande à l'unité de pharmacovigilance des éléments de réponse et diffuse largement le projet de réponse par messagerie.

La mission note que les éléments de réponse transmis au directeur général sont incomplets.

Alors qu'une revue espagnole de cardiologie a publié en novembre 2003 un article sur valvulopathie et benfluorex et qu'une information non urgente sur ce point a été envoyée aux Etats-membres (cf supra), ce point n'est pas mentionné dans la note transmise au directeur général de l'Agence. Aucun cas des valvulopathie survenues en France n'est noté. A cette date, 3 cas de valvulopathies ont pourtant déjà été notifiés. Enfin la note ne comporte aucun élément pharmacologique, elle ne mentionne pas la parenté structurale avec les fenfluramines qui aurait permis d'éclairer l'importance d'effets de type amphétaminiques de type neuropsychiatriques. L'article de la revue prescrire, la note transmise à Jean Marimbert comportant les éléments de réponse figurent en annexe.

- [619] Le **29 novembre 2005, lors de la CNPV**, le CRPV de Besançon présente l'enquête officielle sur les troubles neuropsychiatriques et HTAP. Les points nouveaux concernent surtout les HTAP (annexe troisième partie). Une HTAP supplémentaire est notifiée pour un patient sous benfluorex sans traitement anorexigène associé.

- [620] S'agissant des HTAP, le CRPV va procéder à « l'élimination » des HTAP post-emboliques (2) et post-capillaires (5), et conserver 10 cas d'HTAP idiopathique. Parmi ces 10 cas, il n'en gardera que 2, en excluant les cas associés aux anorexigènes et les antécédents d'embolie pulmonaire et de valvulopathie. Le CRPV trouve une incidence de 2 cas soit 1 cas notifié pour 55 346 666 boîtes vendues ; 1 cas notifié pour 22 757 675 mois de traitement. Compte tenu de l'incidence des HTAP idiopathiques (1 à 2 de cas par million et par an), il est noté que le nombre de cas d'HTAP idiopathique rapportés dans l'enquête ne constitue pas un signal significatif de toxicité du MEDIATOR® dans la classe organe cardio-vasculaire.

- [621] Pour les troubles neuro-psychiatriques, cette enquête confirme la réalité du risque de survenue de « confusions » en présence de MEDIATOR®. Il est proposé que cet effet, déjà mentionné dans le RCP soit détaillé comme suit :

– « troubles des fonctions cognitives : désorientation temporo-spatiale, troubles du comportement : agitation, délire, troubles de la perception : hallucinations. »

- [622] Lors de cette réunion, il est mentionné que les ventes de MEDIATOR® en Europe sont réalisées en quasi totalité en France. Les membres de la CNPV craignent un mésusage, en particulier dans l'obésité.

- [623] La CNPV note que le renouvellement quinquennal du produit intervient dans 2 ans et que des données d'efficacité dans le diabète de type 2 existent mais restent limitées et mériteraient d'être réévaluées.

- [624] Afin d'évaluer au mieux les risques potentiels de l'utilisation de MEDIATOR®, la CNPV la demandé la réalisation de :

- une étude d'utilisation / prescription de MEDIATOR® ;
- une étude expérimentale sur un modèle animal permettant d'évaluer le potentiel de MEDIATOR® à engendrer des HTAP ;
- une étude au niveau des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) afin d'évaluer un éventuel problème de pharmacodépendance. A ce titre, une saisine de la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes sera effectuée.

- [625] La mission note que la proposition d'une étude expérimentale sur un modèle animal permettant d'évaluer le potentiel du MEDIATOR® à engendrer des HTAP, 10 ans après l'ouverture de l'enquête officielle, ne paraît pas du tout adaptée compte tenu des signaux de toxicité du produit et de sa parenté avec les fenfluramines.
- [626] Enfin, il a été proposé d'étudier la possibilité d'interroger les registres d'HTAP existant dans 17 centres, afin de rechercher, dans une étude rétrospective cas-témoins, le rôle éventuel du benfluorex.
- [627] Devant les différentes questions posées par l'enquête de pharmacovigilance, plusieurs membres de la commission ont souhaité une réévaluation du rapport bénéfice/risque du produit. Cette réévaluation a été décidée par 13 voix pour, 10 voix contre et 5 abstentions.

La mission constate que l'enquête officielle lancée en 1998 porte sur l'ensemble des effets indésirables et qu'en 2004 le zoom effectué sur les effets indésirables neuropsychiatriques élargis ensuite aux HTAP va conduire à occulter les autres effets indésirables du benfluorex. Ainsi alors que le benfluorex est surveillé dès 1998 pour sa parenté avec les fenfluramines, les points suivants ne seront pas récapitulés pour la CNPV du 20 novembre 2005 :

- l'insuffisance (valvulopathie) aortique de 1999 ;
- la valvulopathie aortique d'avril 2002 ;
- le cas de valvulopathie associé au benfluorex de la revue espagnole de cardiologie présentée au CTPV de novembre 2003 et rappelée au CTPV de janvier 2005 ;
- la triple valvulopathie présentée le 11 janvier 2005 avec comme mention « responsabilité dans l'aggravation de sa cardiopathie du MEDIATOR® ?? ».

S'agissant des HTAP, la mission trouve problématique « l'élimination » des cas d'HTAP par les experts mandatés pour expertiser les cas. Ce tri relève de la même démarche que celle qui conduit les évaluateurs à rejeter des cas inclus dans un essai clinique. S'agissant de pharmacovigilance et de la suppression de signaux péjoratifs pour le médicament, la suppression des cas profite au médicament et non au malade. En partant de 11 HTAP notifiés pour des malades traités par benfluorex et anorexigènes auxquelles s'ajoutent et 10 HTAP idiopathiques, seuls 2 cas seront retenus.

Les bonnes pratiques de pharmacovigilance prévoient un calcul du taux de notification. « Il doit être estimé de préférence par rapport au « nombres de traitements vendus exprimés en jours de traitement » ou dans une autre unité adaptée. Si nécessaire cette estimation est complétée en fonction des différents degrés d'imputabilité et de gravité ».

Le calcul du taux de notification pose problème.

D'une part il ne prend pas compte de la sous-notification des cas. Cette sous-notification est très importante. Un article du JAMA estime que moins de 5% des effets indésirables, même graves sont notifiés (Bégaud B, Martin K et Al, JAMA October 2, 2002-Vol 288 n°13). En outre, cette sous-notification est ici majorée par le fait que l'HTAP n'est pas mentionnée dans les effets indésirables potentiels du Vidal et que la classification OMS du benfluorex en anorexigène ne figure pas dans le Vidal. La sous-notification est mentionnée de façon qualitative par la CNPV (l'évaluation du signal doit « cependant être interprété par rapport à la sous-notification ») mais non prise en compte dans les calculs alors qu'il aurait été possible d'appliquer un coefficient modificateur (cf paragraphe 3.8.2.2). Elle n'est pas non plus prise en compte dans la conclusion sur la validité du signal.

D'autre part, alors que la valeur prédictive positive des cas d'HTAP est forte compte tenu du fait que l'HTAP est une pathologie très rare, accepter la pertinence un tel calcul suppose implicitement qu'il est préférable de s'assurer de l'hypothèse d'une toxicité grave avec un risque vital en attendant la survenue d'autres cas, donc de majorer le risque pour le malade afin de minorer de risque de légitimité de la prise de décision.

Ainsi que l'écrit le 5 mars 1990 le Dr Françoise Haramburu, dans un article publié par l'Association pour la recherche méthodologique en pharmacovigilance intitulé *Notification spontanée ? Notification rémunérée ?*, « si le bénéfice thérapeutique du produit n'est pas démontré, quelques cas certifiés de complications graves ou mortelles peuvent malheureusement suffire à la prise de décision ; par ailleurs, il n'est pas toujours possible, ni éthique d'attendre les résultats d'une étude, toujours longue, pour prendre une mesure de santé publique si le risque paraît important. ».

Cette notion d'imputabilité est maintenant utilisée presque exclusivement en France. (Pharmacolepidemiology and drug safety, vol 1:87-97 (1992) Causality classification at pharmacovigilance Centres in European Community RH MEYBOOM MD and R.J. ROYER MD)

L'imputabilité se définit par l'imputabilité intrinsèque (critères chronologiques et critères sémiologiques) et l'imputabilité extrinsèque (bibliographie notamment).

En outre, Bradford Hill a défini en 1965 les critères de causalité⁴¹ et retient :

- la reproductibilité, la force de l'association, la séquence temporelle, la spécificité (facteurs de confusion), la plausibilité biologique et l'efficacité des mesures correctives.

Dans le cas du benfluorex, la plausibilité biologique, bien qu'évoquée à de nombreuses reprises, ne sera pas prise en compte dans l'évaluation des cas.

[628] **La mission note que les signaux graves vont en se renforçant depuis 1999, et que, depuis septembre 1999, l'agence européenne du médicament a retiré du marché les anorexigènes.**

[629] **En 2003, le laboratoire ne demandera de renouvellement d'AMM en Espagne. Il fera de même en 2004 pour l'Italie. Les données disponibles à ce moment en France auraient pu permettre de suspendre le produit.**

[630] **En outre, la mission estime qu'en 2005, les effets indésirables neuropsychiatriques, les cas de valvulopathies et les HTAP auraient du conduire à suspendre l'AMM de ce produit, compte tenu de son bénéfice.**

3.8 *De 2007 à 2009 : un sursaut ponctuel de la pharmacovigilance et un retour rapide à la culture du scepticisme*

3.8.1 *Des avis divergents entre la CNPV qui souhaite en mars 2007 le retrait du produit et la commission d'AMM*

[631] Deux réunions de concertation vont se tenir les 13 octobre 2006 et 13 mars 2007, puis la CNPV se réunit le 27 mars 2007. Les comptes-rendus de ces commissions de concertations figurent en annexe.

⁴¹ Hill AB: the environment and disease: association or causation? Proc R scoc Med 1965; 58 : 295-300

- [632] Dans le compte rendu du 13 mars 2007, il est notamment précisé : « *pas d'éléments nouveaux en termes de pharmacovigilance depuis 2005 : bilan comparable* ».
- [633] La conclusion de la réunion de concertation s'explique probablement par le mode de calcul du signal que nous avons critiqué plus haut, même s'il n'est pas en contradiction avec les « bonnes pratiques de pharmacovigilance ».
- [634] Lors de la CNPV du 27 mars 2007, le CRPV présente l'enquête sur les effets indésirables qui portent essentiellement sur troubles neuropsychiatriques et HTAP. Les conclusions de l'enquête concernant les troubles neuro-psychiatriques confirment la réalité de la survenue de confusions sous MEDIATOR[®] et la nécessité de détailler dans la rubrique « effets indésirables » du RCP, le terme de confusion, comme cela a été proposé à la Commission nationale du 29 novembre 2005.
- [635] **3 nouveaux cas d'HTAP** ont été rapportés depuis la CNPV du 29 novembre 2005. Le nombre de cas notifiés d'HTAP idiopathiques, après expertise et prise en compte des nouveaux cas d'HTAP rapportés depuis 2005, est de 3, soit 1 cas pour 41 841 426 boîtes vendues ou 1 cas pour 17 204 533 mois de traitement. L'incidence naturelle l'HTAP idiopathique est quant à elle de 1 à 2 cas par million d'habitants et par an. Ainsi, selon l'avis du rapporteur et compte tenu de l'incidence naturelle des HTAP idiopathiques, le nombre de cas d'HTAP d'allure idiopathique retrouvés dans l'enquête ne constitue pas un signal significatif de toxicité du MEDIATOR[®] dans la classe organe cardiovasculaire.

Un cas de valvulopathie a été notifié par le **CRPV de Toulouse** depuis l'enquête de 2005. La mission précise que ce cas a été notifié en septembre 2006. La mission souligne que les cas de valvulopathies cités dans l'encadré précédent n'ont toujours pas fait l'objet d'un récapitulatif pour les membres de la CNPV.

- [636] Lors de cette séance, il est rappelé que la CNPV du 29 novembre 2005 avait demandé la réévaluation de la balance bénéfique/risque de MEDIATOR[®], une étude d'utilisation/prescription, une étude expérimentale sur un modèle animal permettant d'étudier le potentiel du benfluorex à engendrer des HTAP et une étude au niveau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) afin d'identifier un éventuel problème de pharmacodépendance. La réalisation de cette dernière étude n'a pas été jugée immédiatement nécessaire à cette étape de l'évaluation du dossier en raison du fondement théorique de cette demande (substance de type amphétaminique) et de l'absence d'un signal clairement identifié dans les données notifiées.
- [637] Concernant le projet de modèle expérimental chez l'animal, le laboratoire a déposé un projet d'étude chez le rat, 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.
- [638] Le Département de l'évaluation thérapeutique des demandes d'AMM de l'AFSSAPS a présenté aux membres de la CNPV une revue des données d'efficacité de MEDIATOR[®], reflet des conclusions du Groupe de Travail Diabétologie/ Endocrinologie/ Urologie/ Gynécologie (GT DEUG) de la Commission d'AMM. Les principaux points figurent ci-dessous en italique.

S'agissant de l'action hypolipémiante, il est précisé que 10 études cliniques ont été soumises :

- *six études versus placebo réalisées entre 1978 et 2006 (au total 394 patients), anciennes à l'exception de l'étude Moulin. Méthodologiquement, il y a un faible nombre de patients, une grande variabilité de la dyslipidémie selon les études et le LDL-cholestérol n'est pas toujours disponible. Dans l'étude Moulin, la plus récente, on observe une diminution de 7% des TG et de 6% du LDL-cholestérol ;*
- *quatre études versus produits de référence, les fibrates, comprenant au total 163 patients avec une dyslipidémie (IIa, IIb et IV).*

Une méta-analyse de l'efficacité de MEDIATOR[®] sur les triglycérides a été réalisée. Elle comporte 6 études (Louvet, Tomassi, Moulin, Velusi, Del Prato et Biancchi), d'effectif varié de 10 à 242 patients, contre placebo avec tirage au sort. L'efficacité du benfluorex est très modeste sur les triglycérides et non démontrée sur les autres paramètres lipidiques.

S'agissant de l'action hypoglycémiante, les études analysées en 1990, lors de la validation de l'indication dans le diabète sont anciennes. L'étude Moulin est la plus récente. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée en double aveugle de 18 semaines qui étudie l'efficacité et la sécurité d'emploi de 450 mg/jour de benfluorex versus placebo chez 325 patients diabétiques de type 2 en surpoids (IMC entre 25 et 40 kg/m²) mal équilibrés (HbA1c entre 7 et 10%) par un sulfamide à dose maximale tolérée depuis au moins 2 mois et intolérants ou ayant une contre-indication à la metformine. Cette étude comporte 2 phases : une période en double aveugle de 18 semaines pour démontrer la supériorité du benfluorex versus placebo sur l'HbA1c et une période en ouvert de 16 semaines centrée sur le profil de sécurité à long terme en association à un sulfamide ou à l'acarbose.

Les résultats ont montré une diminution de l'HbA1c de 0,82% dans le groupe benfluorex par rapport à la valeur de base et de 1% par rapport au placebo ($p < 0,001$). Cette baisse est significative dès la quatrième semaine et est maintenue jusqu'à 6 mois. On observe également une diminution significative de la glycémie à jeun dès la quatrième semaine sous benfluorex par rapport au placebo. Il existe une perte de poids respectivement de 1,3 kg et de 0,7 kg sous benfluorex et placebo avec une efficacité sur l'HbA1c indépendante de l'évolution pondérale. La baisse de l'HbA1c sous benfluorex par rapport à la valeur de base est plus importante pour les patients dont l'HbA1c de base est $> 8\%$ par rapport aux patients dont l'HbA1c $\leq 8\%$. Lors de la phase en ouvert, l'effet est reproductible dans le groupe initialement traité par placebo.

Au total, l'étude est conforme aux recommandations pour le développement des antidiabétiques oraux (EMA 2002), et l'effet hypoglycémiant est notable avec une diminution de l'HbA1c de 1% versus placebo. Ces résultats sont par ailleurs cohérents avec les études antérieures. L'efficacité en seconde intention en association à un sulfamide semble donc démontrée et ceci indépendamment de la perte de poids, mais les experts ont soulevé des réserves méthodologiques. Par ailleurs, l'efficacité en prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose n'est pas démontrée.

En conclusion, le GT DEUG de la Commission d'AMM propose le retrait de l'indication de MEDIATOR[®] dans les dyslipidémies par insuffisance d'efficacité avec maintien de l'indication « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale » dans l'attente de la soumission de résultats complémentaires d'études en cours devant permettre de positionner plus précisément ce produit dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2.

Les laboratoires Servier ont présenté aux membres de la Commission les résultats de l'étude de prescription basée sur l'exploitation de l'observatoire Thalès. Il est notamment précisé qu'il n'y a pas de saisonnalité des prescriptions,

[639] **Les éléments de discussion de la CNPV sont les suivants :**

[640] « Les membres de la CNPV considèrent que le libellé de l'indication retenue par le GT DEUG dans le diabète n'est ni clair, ni conforme aux données des études cliniques.

[641] Ils ont d'autre part tenu à souligner que les laboratoires SERVIER n'ont pas déposé de demande de renouvellement de l'AMM de benfluorex en Espagne et en Italie.

[642] Ils estiment par ailleurs nécessaire, par rapport à une efficacité du produit jugée modeste par certains membres de la commission nationale, et établie sur un critère principal (baisse de l'HdA1c) dans la seule étude méthodologiquement acceptable (étude Moulin), de tenir compte dans la réévaluation du rapport bénéfice risque du MEDIATOR[®] :

- i) du métabolisme du benfluorex, conduisant à la formation d'un dérivé fenfluraminique ;
- ii) de ses effets indésirables neuropsychiatriques ;
- iii) des rares cas d'HTAP et de valvulopathies notifiés ou décrits pouvant faire évoquer un problème qualitatif similaire à celui ayant amené au retrait du marché des anorexigènes fenfluraminiques sérotoninergiques ;
- iv) d'une utilisation du produit essentiellement en France (88% des ventes).

[643] Certains membres de la Commission nationale ont par ailleurs tenu à faire connaître leur opinion en se prononçant pour un rapport bénéfice/risque défavorable du MEDIATOR[®]. »

[644] Les propositions de la Commission d'AMM réunie le 5 avril 2007 figurent ci-dessous :

1. Avis favorable à la mention des effets indésirables neuropsychiatriques tels que proposés par la Commission nationale de pharmacovigilance au niveau de la rubrique 4.8. "Effets indésirables" du RCP et de la notice : « troubles de fonctions cognitives: désorientation temporo-spatiale, troubles du comportement : agitation, délire, troubles de la perception (hallucinations) ».

2. Avis défavorable au maintien de l'indication : « Adjuvant au régime adapté dans les hypertriglycéridémies ». L'efficacité pour la prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose n'est pas prouvée, les données soumises ne montrant en effet qu'une efficacité très modeste et inconstante sur les triglycérides et une absence d'efficacité sur les autres paramètres lipidiques tels que le LDL-cholestérol.

Le maintien de cette indication pourrait conduire à une perte de chance pour les patients puisqu'il existe des hypolipémiants plus efficaces sur les paramètres lipidiques et en particulier les triglycérides, ces hypolipémiants ayant démontré par ailleurs une efficacité en termes de prévention cardiovasculaire.

3. Avis défavorable au maintien de l'indication : « Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale » dans son libellé actuel.

[645] Néanmoins, aucune conclusion définitive ne peut être portée sur cette efficacité compte tenu de certaines réserves émises sur la méthodologie de l'étude MOULIN, étude pivot dans cette indication. De plus, dans l'attente des résultats d'une autre étude en cours sur les paramètres glucidiques (en association avec d'autres antidiabétiques oraux), aucun motif de protection de la santé publique ne s'oppose à ce que l'indication telle que libellée soit maintenue.

4. Compte tenu des éléments versés dans le dossier de réévaluation, proposition d'inspection de l'essai clinique MOULIN (Cf. paragraphe 4.1.3).

5. Les membres de la commission d'AMM souhaitent qu'une communication soit faite sur l'usage hors AMM de ce médicament.

[646] En conséquence, dans le cadre de la procédure contradictoire, un projet de modification de l'AMM du médicament MEDIATOR[®] a été adressé aux laboratoires Servier.

Ainsi, la CNPV a repositionné le dossier benfluorex dans son ensemble reprenant les données pharmacologiques, les effets de type centraux, les cas « pouvant faire évoquer un problème qualitatif similaire à celui ayant amené au retrait du marché des anorexigènes fenfluraminiques sérotoninergiques » et a rappelé la non-demande de renouvellement en Espagne et en Italie.

Sur les seuls éléments du CRPV de Besançon, la CNPV du 27 mars 2007 va émettre un avis très argumenté pour demander la réévaluation du bénéfice-risque du benfluorex, elle dépassera même ses prérogatives en allant jusqu'à porter des jugements sur l'efficacité clinique du benfluorex, certains membres allant jusqu'à se prononcer sur un Bénéfice/Risque défavorable.

En outre, le président de la CNPV va aller lui même présenter les conclusions de la CNPV devant la commission d'AMM mais le positionnement de la commission d'AMM est très en deçà de celui de la CNPV.

Il ressort des entretiens menés par la mission que ce type de divergence entre les commissions est assez rare. Le directeur général de l'AFSSAPS explique que cette divergence avait attiré son attention et qu'il avait souhaité que le benfluorex fasse l'objet d'un suivi. Dans un message adressé à la cheffe d'une unité d'évaluation à l'AFSSAPS au sujet du compte-rendu de cette commission d'AMM, il écrit :

« S'agissant de MEDIATOR[®], la mention... d'un désaccord entre la CNPHV et le GT DEUG quant au libellé de l'indication, mais aussi du fait que le renouvellement de l'autorisation de benfluorex n'a pas été accordé en Espagne et en Italie, rend indispensable de pouvoir compléter le compte rendu avant sa publication par l'exposition de la position prise par la Commission d'AMM et de préférence aussi de la décision de l'Agence, sachant qu'à ce jour je n'ai pas de visibilité sur les termes du choix tel qu'il se présente après la commission d'AMM ». L'échange de mails se poursuit. Une fois que les éléments sur la position de la commission d'AMM seront communiqués au directeur général, il prendra acte de cet avis en soulignant qu'il faut communiquer sur les usages du médicament hors AMM

Sur un sujet sensible, il n'y aura pas à ce stade de note interne au directeur général pour récapituler l'historique de ce produit. En particulier, les antécédents pharmacologiques apparaissent très peu à ce stade dans les comptes-rendus et leur évocation apparaît très elliptique quand on ne dispose pas de l'historique de ce dossier (annexe troisième partie).

[647] **La mission considère que mars 2007 a constitué une nouvelle occasion manquée de retirer le benfluorex** alors même que les signaux de pharmacovigilance étaient de plus en plus forts. Les membres de la CNPV, pourtant conscients de la gravité de cette alerte, n'ont pas été écoutés.

3.8.2 Même en 2009, le nombre de notifications de cas graves ne suffira pas à lui seul à remettre en cause l'AMM d'un produit au bénéfice pourtant très discuté

[648] Un cas de **valvulopathie** a été présenté au tour de table des cas marquants du CTPV du **4 mars 2008 par le CRPV de Brest.** (annexe troisième partie)

[649] L'enquête officielle relative aux HTAP et aux valvulopathies observées avec MEDIATOR[®] est présentée au CTPV du 5 mai 2009 (annexe troisième partie). Les conclusions de la CNPV du 27 mars 2007 sont rappelées.

.3.8.2.1 De la notification d'un cas à son acceptation comme un signal valide : le cas des HTAP

[650] Il est précisé que 28 cas d'HTAP ont été notifiés dont 8 nouveaux depuis la CNPV de mars 2007.

[651] Nous avons souligné, de façon globale, les problèmes posés par le travail sur l'imputabilité des cas qui conduit à une « élimination » régulière de plusieurs des cas notifiés. Nous allons maintenant revenir sur l'ensemble des cas d'HTAP notifiés lors de cette réunion.

- Dans 13 cas, MEDIATOR[®] est associé à un anorexigène

- 11 cas d'HTAP ont été présentés lors de la CNPV du 27 mars 2007, le MEDIATOR[®] est associé à un anorexigène, ces cas ont été expertisés, parmi eux, 7 cas d'HTAP jugés idiopathiques.

[652] A titre d'illustration, l'observation 840B19 n'est pas prise en compte : Le contexte cardiaque est précisé, la patiente présente une insuffisance aortique et une insuffisance mitrale. Le signal aurait du être requalifié d'HTAP en polyvalvulopathies

- 2 nouveaux cas d'allure idiopathique ont été rapportés :

- BR20080383 (publication de Boutet et Al, cas n°5)

- PB0700302 cas rétrospectif de 2002

- Dans 15 cas, MEDIATOR[®] n'est pas associé à un anorexigène

- 9 cas déjà présentés à la CNPV du 27 mars 2007 et expertisés

- Seuls 3 cas avaient été jugés idiopathiques (PS9900385, PN20090105, TO060957)

- Auquel est ajouté un cas incomplet en 2007 (BR0700051) publication Boutet et Al, cas n°4

- 6 nouveaux cas ont été rapportés. Il est précisé que leur analyse ne permet de retenir aucun cas d'HTAP d'allure idiopathique.

[653] Au total, seuls 4 cas vont être retenus sur l'ensemble des 28 cas dont 3 cas sur les 15 notifications où MEDIATOR[®] n'est pas associé à un anorexigène.

La mission souligne le caractère problématique de l'utilisation de l'expertise clinique qui conduit à une attitude très restrictive à l'égard des cas retenus. Elle note que, de même que l'amiante est un puissant cofacteur carcinogène du tabac, l'hypothèse du MEDIATOR[®] comme puissant cofacteur des HTAP avec les dexfenfluramines, les fenfluramines et les anorexigènes méritait d'être explorée.

Elle rappelle que la structure chimique du Mediator et son métabolite commun avec la fenfluramine aurait dû suffire à alerter sur le rôle du seul Mediator dans la survenue des HTAP.

En outre, elle précise après entretien avec un spécialiste des HTAP que même les cas d'HTAP apparemment liées à d'autres pathologies (sclérodémie, broncho-pneumopathie chronique obstructive, hypertension pulmonaire post-embolique..) survenus pour des patients exposés au MEDIATOR[®] interrogent sur l'effet du MEDIATOR[®] dans la survenue de l'HTAP, toutes ces pathologies ne conduisant pas toujours à une HTAP.

Les médecins doivent être informés d'un risque d'HTAP pour les patients qui ont été exposés au MEDIATOR®.**.3.8.2.2 30 notifications de valvulopathies rapportées entre 1998 et 2009**

[654] 19 notifications spontanées et 11 notifications recueillies intensivement par le CRPV de Brest à l'aide des données du PMSI, rapportées en 1998 et 2009, sont présentés au CTPV du **5 mai 2009**. Ces cas sont analysés. Le CTPV considère que l'identification de ces 30 cas de valvulopathies constitue un signal de sécurité d'emploi du MEDIATOR® qui doit être exploré. Il précise *« la rareté de cet évènement et la non-spécificité des données anatomopathologiques et cliniques, conduisent à choisir plutôt une étude rétrospective cas/témoins qu'une étude prospective »*. Il est prévu que le projet soit présenté lors de la 2^{ème} réunion du groupe de pharmaco-épidémiologie du 3 juin 2009.

[655] **Or, la mission souligne que la force du signal doit être majorée par le fait que l'on retrouve un cluster de cas sur Brest pour lequel il est davantage probable qu'il soit lié aux recherches effectuées dans la base de données du PMSI du CHU de Brest qu'à une spécificité environnementale. Sur ces données, il apparaît que le nombre de cas potentiellement notifiables est probablement très supérieur à 30.**

[656] **S'agissant du risque d'HTAP, l'analyse conduite par le Pr Bégaud à la demande de la mission et jointe en annexe, montre qu'en faisant l'hypothèse d'une sous-notification avec un facteur de sous-notification réaliste de 4 ou 5 (20 à 25% des cas survenus étant notifiés), l'estimation du risque d'HTAP serait passée largement au dessus du risque de base. (annexe troisième partie)**

[657] **La mission estime que la force du signal aurait dû conduire dès cette réunion à une suspension du benfluorex afin de protéger « au plus tôt » les patients et d'empêcher qu'ils soient exposés.**

.3.8.2.3 Une surenchère de nouvelles études pour valider des positions qui auraient déjà du être prises

- **Le groupe Plan de gestion des risques et études pharmacologique (PGR PEPI) s'est focalisé sur la définition des témoins alors même que les données issues de la pharmacovigilance suffisaient**

[658] Le 3 juin 2009, le Dr Frachon vient présenter sa série de 15 cas (4 notifications spontanées et 11 par requête du PMSI) à la réunion du groupe de PGR PEPI (annexe troisième partie) et rappelle que le benfluorex possédant un métabolite commun avec la fenfluramine (Isoméride) et la dexfenfluramine (Ponderal).

[659] Afin de mesurer l'association entre risque de valvulopathie et prise de benfluorex, les membres du groupe PGR PEPI proposent d'effectuer une étude cas-témoin rétrospective.

[660] Dans la mesure où les cas sont déjà identifiés, restent à définir les témoins. Lors d'une réunion téléphonique organisée le 15 juin 2009, il a été décidé de mener une étude cas-témoin dans les régions de Brest et d'Amiens, dans lesquelles l'identification des cas est très avancée : la définition des cas est la suivante : insuffisance mitrale inexplicée par diagnostic d'exclusion.

[661] Un des participants à cette réunion, C Hill, épidémiologiste, envoie le 10 juin 2009 un mail au Dr Frachon où elle s'étonne que l'on attende d'autres données compte tenu du signal :

« J'ai continué à penser aux données qui nous ont été présentées sur le risque de valvulopathie chez des patient(e)s sans facteur de risque ayant reçu du MEDIATOR®. Les travaux qui ont été présentés ont été très bien faits, et le signal est particulièrement clair car la maladie est très spécifique. Il me semble très peu prudent d'attendre d'avoir rassemblé des données sur des témoins pour agir. Le médicament a été retiré du marché en Espagne pour la même raison déjà depuis plusieurs années, et le bénéfice rendu n'est pas très important. Si nous étions aux Etats-Unis, le risque de procès serait très élevé. ». Des échanges de courriers électroniques vont se poursuivre avec différents membres du groupe.

C Hill se souvient d'une phrase prononcée par un membre de l'AFSSAPS lors de la réunion précitée que la mission entendra à plusieurs reprises lors d'entretiens « Il en faut plus que ça pour retirer un médicament du marché. » Cette phrase résume l'état d'esprit qui prévaut avec notamment le risque ressenti de contentieux émanant des laboratoires ou de la commission européenne.

[662] Finalement, le Dr Frachon va proposer une démarche novatrice : prendre comme cas les insuffisances mitrales inexpliquées et comme témoins les insuffisances mitrales expliquées. Pour sélectionner les cas (insuffisances mitrales inexpliquées), le tri est effectué sur plus de 600 dossiers d'insuffisances mitrales signalés par la requête PMSI avec une infirmière de recherche et l'expertise de 2 cardiologues du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Brest.

[663] Pour sélectionner les témoins (insuffisances mitrales expliquées), les insuffisances mitrales expliquées sont appariées et prises dans l'ordre chronologique d'admission au CHU (pour 1 cas, 2 témoins sont repérés dans l'ordre chronologique et dans le même service appariés en âge plus ou moins 5 ans et en sexe).

[664] C. Hill soutient cette proposition qui occasionne des réticences. Elle insiste sur le fait que si l'on ne fait intervenir le médicament ni dans la définition des cas ni dans la définition des témoins « la solution proposée a le mérite d'être relativement rapide à mettre en œuvre ». D'autre part C. Hill précise « En fait l'étude de Brest inclut 15 cas depuis 2003, si on extrapole ceci à la France entière, ceci donne beaucoup plus de 30 cas ».

- **Une CNPV qui va encore proposer d'attendre le résultat de nouvelles études, dont celle du laboratoire qui devrait être disponible au mieux un an plus tard**

[665] La CNPV du 7 juillet 2009 va se prononcer pour l'attente de résultats de l'ensemble des études envisagées (dont l'une termine au mieux en juin 2010) avant de proposer d'éventuelles mesures (annexe troisième partie).

[666] Le 7 juillet 2009, la CNPV examine le dossier du MEDIATOR®. Depuis la CNPV du 27 mars, 8 nouveaux cas d'HTAP ont été notifiés. La trentaine de cas de valvulopathies sous MEDIATOR® entre 1998 et 2009 est considéré comme un « signal qu'il convient d'explorer ». Il est noté que le rapporteur souhaite confirmer ce signal par une étude cas-témoin et il souligne que « la pharmacologie du benfluorex et de son métabolite, la norfenfluramine, devra être prise en compte dans l'analyse du mécanisme de cardiotoxicité.

[667] Le Dr Frachon présente la méthodologie appliquée à Brest pour l'identification des cas de valvulopathies associées au benfluorex. Elle explique le schéma de l'étude cas-témoins en cours.

[668] Les représentants du laboratoire Servier présentent lors de la réunion 2 propositions d'études à réaliser :

[669] - une étude anatomopathologique sur un modèle exposé/non-exposé. Ce modèle d'étude a été récusé par la commission ;

- [670] - une étude cas-témoin ayant pour objectif de quantifier un éventuel sur-risque de valvulopathie associé au MEDIATOR® chez des patients atteints de valvulopathie idiopathique comparativement à des patients indemnes de valvulopathie. Il est précisé que cette étude se ferait sur une population de patients diabétiques ayant une échographie cardiaque.
- [671] Le protocole serait disponible début septembre et permettrait dans le meilleur des cas d'avoir des résultats dans un an. Le laboratoire informe en outre la commission que l'étude Regulate est en cours d'analyse et que les résultats de cette étude seraient disponibles début 2010.
- [672] Le responsable du CRPV de Brest informe les membres que les résultats de l'étude brestoise cas-témoin seront disponibles fin juillet 2009. Les membres de la CNPV ont également discuté de l'importance des utilisations hors AMM de ce produit, notamment dans la perte de poids, malgré la restriction d'indication.
- [673] La CNPV se prononce en faveur de l'attente des résultats de l'ensemble des études en cours ou planifiées (laboratoires Servier et CRPV de Brest) avant de proposer d'éventuelles mesures. Elle souhaite qu'une communication soit effectuée auprès des professionnels de santé pour leur rappeler le bon usage du benfluorex dans le cadre de l'AMM.

La mission note que le positionnement de la CNPV change entre le 27 mars 2007 et le 7 juillet 2009. Alors que le 27 mars 2007, la commission avait eu une position très étayée pour demander une réévaluation du bénéfice/risque allant pour certains membres jusqu'à se prononcer sur un bénéfice/risque défavorable, en juillet 2009, la CNPV va se prononcer pour attendre l'ensemble des études disponibles soit 1 an avant de prendre d'éventuelles mesures.

La mission comprend mal ce changement de position alors même qu'une série de nouveaux cas graves viennent d'être notifiés. Elle estime là encore que les données suffisent pour demander le retrait du benfluorex.

- **La CNPV du 29 septembre 2009 va enfin considérer le signal comme inacceptable, alors que le laboratoire continue à plaider pour le maintien du MEDIATOR®**

- [674] Pour cette réunion, une mise à jour des données de pharmacovigilance a été effectuée par le CRPV de Besançon. 11 nouveaux cas de valvulopathie associés au benfluorex sont rapportés, dont 3 issus de la notification spontanée et 8 d'une recherche dans une base de données d'échographie cardiaque provenant d'Amiens. (annexe troisième partie)
- [675] Le Dr Frachon et le Pr Le Gal du centre d'investigation clinique de Brest présentent l'étude cas-témoin rétrospective menée par le CHU de Brest, avec pour objectif la recherche d'une association entre l'exposition au benfluorex et la survenue de cas d'insuffisance mitrale (IM) inexpliquée. La population source est constituée de tous les patients hospitalisés entre 2003 et 2009 dans le département de cardiologie ou le service de chirurgie cardiaque au CHU de Brest et ayant un diagnostic d'IM. Les patients ayant une IM inexpliquée constituent les cas (n=27) et les patients ayant une IM expliquée constituent les témoins (n=54).
- [676] Il est précisé que sur les 27 cas, 19 avaient été exposés au benfluorex contre 3 témoins sur 54⁴² soit un risque relatif très important d'IM en cas d'exposition au benfluorex. D'autres calculs présentés montrent que l'ajustement à différentes variables telles que le poids, le diabète ou l'exposition à la dexfenfluramine, ne modifie pas la significativité du résultat. Le compte rendu conclut ainsi : « *Les résultats de cette étude confortent donc le signal de risque de valvulopathie associée au benfluorex* ».

⁴² p<0.001 soit un odds-ratio (OR) = 40,4 (9,7- 168,3, IC à 95%,

- [677] Les résultats préliminaires des données de l'étude « REGULATE » sont présentés par le Pr Derumeaux qui représente les laboratoires Servier. Le Pr Derumeaux a précisé à la mission qu'elle avait été contactée 48 heures auparavant par les laboratoires Servier pour venir faire cette présentation en CNPV à la place du Pr Moulin, investigateur principal. Elle a souligné que les laboratoires Servier avaient préparé les diapositives et qu'elle assistait à une CNPV pour la première fois. Le Pr Derumeaux est présidente de la Société française de cardiologie.
- [678] L'étude REGULATE est une étude multicentrique, en double aveugle, comparant pendant 52 semaines chez 840 diabétiques l'efficacité et la sécurité de 2 traitements, benfluorex et sulphonylurée versus pioglitazone et sulphonylurée. Deux échographies cardiaques ont été réalisées : avant exposition (T0) et à la 52^{ème} semaine.
- [679] Concernant le profil de tolérance, dans cette étude, ont été observés :
- [680] - 115 patients avec anomalie fonctionnelle détectée : 82 (26,5%) sous benfluorex versus 33 (10,9%) sous pioglitazone ($p < 0,0001$) ;
- [681] - 12 patients avec anomalie morphologique détectée : 8 (2,6%) sous benfluorex versus 4 (1,3%) sous pioglitazone ($p = 0,264$) ;
- [682] - 5 patients avec anomalie fonctionnelle de grade \geq à 2 : 2 sous benfluorex versus 3 sous pioglitazone.
- [683] Lors de cette présentation, il est souligné que « *les anomalies fonctionnelles apparues sous benfluorex n'ont pas de traduction clinique* » ce qui figure dans le compte-rendu.
- [684] La dernière diapositive présentée par le Pr Derumeaux figure en annexe.
- [685] Elle précise notamment :
- [686] Les modifications (fuites triviales) qui apparaissent sont sans signification pathologique. Lors de son audition avec la mission, le Pr Derumeaux a précisé qu'elle avait oralement utilisé les termes « *sans caractère pathologique* ». Elle a également expliqué qu'elle ne s'était pas prononcé pour le maintien ou le retrait du produit car personne ne le lui a demandé et que, du reste, elle intervenait uniquement sur l'étude REGULATE.
- [687] C'est le Pr Ravaud qui va demander des modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit de MEDIATOR[®], ce qui signifie implicitement que les laboratoires Servier que représente le Pr Ravaud ne demandent pas le retrait du produit.
- [688] La présentation du Pr Ravaud comprend :
- [689] - 2 diapositives pour présenter les modifications demandées, elles comportent en bas de page la mention « *Servier* » ;
- [690] - 1 diapositive pour se présenter où figure juste son appartenance au « Département d'épidémiologie biostatistique et recherche clinique GH Bichat-Claude Bernard », sans la mention « *Servier* » ;
- [691] - 3 diapositives de critiques sur l'étude cas-témoin, sans la mention « *Servier* ».
- [692] Le compte rendu précise que les résultats de l'étude cas-témoin de Brest ont été largement débattus par l'AFSSAPS, les membres de la commission, les experts externes sollicités par l'AFSSAPS, les investigateurs et les laboratoires Servier au cours de leur audition.

- [693] Il est mentionné « *les experts ont regretté ne pas disposer du protocole de l'étude* » et que « *Plusieurs biais ont cependant été identifiés* :
- [694] - *le choix des témoins : si la question posée est de savoir si le benfluorex peut ou non être responsable de valvulopathies, les témoins ne devraient alors pas présenter de valvulopathie ;*
- [695] - *le choix des valvulopathies inexpliquées : il est difficile d'être absolument sûr que le diagnostic ne soit pas biaisé ;*
- [696] - *les cas et les témoins ont des caractéristiques très différentes. Une confusion par indication (lien entre caractéristiques des patients témoins et l'absence de traitement par benfluorex) ne peut être exclue. Les témoins ont très peu de chance d'être exposés au benfluorex ;*
- [697] - *le faible nombre de patients exposé ;,*
- [698] - *le choix de l'anomalie valvulaire (limité à la valve mitrale). »*
- [699] Le Pr Philippe Moulin, investigateur principal de l'étude REGULATE, a expliqué à la mission qu'une première version de cette étude prévoyait une que les échographies réalisées pour évaluer la cardiotoxicité du benfluorex soient orientées sur la fonction cardiaque (version de mai 2005). Le Pr G Derumeaux a ensuite demandé que la lecture de ces échographies prenne en compte les insuffisances valvulaires (septembre 2005). Le Pr P. Moulin et le Pr G. Derumeaux précisent que les laboratoires Servier n'ont pas évoqué le protocole de 2001. Ils n'ont eu connaissance de son existence que par la mission IGAS.

La mission constate que, malgré les résultats de l'étude cas-témoin de Brest et de ceux de l'étude Regulate, les laboratoires Servier, représentés par le Pr Geneviève Derumeaux et le Pr Philippe Ravaud, se bornent à demander une modification des résumés de caractéristiques du produit. Elle note que ces modifications sont proches de celles déjà évoquées dans la version de rapport révisé rédigé 10 ans plus tôt par l'Italie en lien avec la France (version du 31 mai 1999), qui soulignait déjà la nécessité de faire modifier les RCP.

La mission note que le compte-rendu ne permet pas de distinguer si les critiques émanant des « *experts* » proviennent ou non d'experts mandatés par le laboratoire. Il serait souhaitable que les comptes-rendus soient davantage transparents pour ce qui concerne les prises de position individuelles, ce qui permettrait en outre une meilleure expression des positions minoritaires.

D'autre part, il est indispensable d'identifier sans ambiguïté l'institution qui mandate les experts. Dans le cas présent, le Pr Ravaud se présente sur une première diapositive comme « *Pr Ravaud. Département d'épidémiologie biostatistique et recherche clinique CH Bichat-Claude Bernard* », ce qui peut prêter à confusion car il n'est pas mandaté par l'APHP mais uniquement par les laboratoires Servier.

- [700] Le compte rendu précise encore : « *Malgré certaines limites méthodologiques de cette l'étude, les experts et les membres de la commission considèrent que le signal d'une relation entre l'exposition au benfluorex et la survenue de valvulopathies se confirme. Ce signal est d'autant plus préoccupant que dans l'étude « REGULATE » une émergence d'anomalies morphologiques et fonctionnelles valvulaires a été observée à la suite d'une exposition d'environ un an au benfluorex (328 jours en moyenne). De plus, une aggravation des anomalies fonctionnelles en cas d'exposition prolongée ne peut être exclue, notamment en raison des données d'utilisation du produit qui montrent une durée moyenne d'exposition d'environ 3 ans. Certains membres de la CNPV ont souligné qu'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* ».

- [701] Les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance considèrent (25 voix pour et 1 abstention) que les nouvelles données présentées confortent le signal d'un risque de valvulopathie associé à l'exposition au benfluorex et ce, malgré certaines limites méthodologiques. De même, ils considèrent (25 voix pour et 1 abstention) que le profil de tolérance du produit dans les conditions actuelles d'utilisation telles que définies dans l'AMM est inacceptable.
- [702] Le compte-rendu souligne que dépôt par le laboratoire du protocole de l'étude cas-témoin, prévu initialement pour début septembre 2009 n'a pas encore été effectué.
- [703] La CNPV a été informée de la transmission de ces données à la Commission d'AMM au plus tard le 23 octobre 2009, afin qu'elle puisse se prononcer sur la balance bénéfice- risque du produit.

3.8.3 La CNAMTS réalise, à la demande de Catherine Hill, une étude qui vient renforcer la position de la CNPV

- [704] Catherine Hill rencontre Alain Weil⁴³ en marge d'un congrès d'épidémiologie et lui demande d'utiliser ses bases de données pour conforter l'existence d'un lien entre apparition de valvulopathies cardiaques et exposition au benfluorex. Le 13 octobre 2009, le Dr Irène Frachon adresse un premier message à A Weil. Les échanges vont se poursuivre et un rapport préliminaire est adressé le 27 octobre 2009 au directeur général de l'AFSSAPS et au directeur général de la santé par le Médecin conseil national, adjoint au directeur général de la CNAMTS. (annexe troisième partie) Ce rapport préliminaire sera accompagné d'un courrier précisant que les conclusions d'une l'étude réalisée par la CNAMTS suggèrent fortement l'existence d'un effet indésirable sévère lié à l'utilisation du benfluorex, comme en attestent les risques relatifs très élevés calculés. Le courrier précise le contexte dans le quel a été réalisée cette étude et la méthode utilisée : enquête de cohorte exposé-non exposé dans une population de personnes diabétiques âgées de 40 à 69 ans, à partir des données chaînées du SNIRAM et du PMSI.
- [705] Les résultats portent sur 1 092 858 diabétiques de 40 à 69 ans dont 43 208 exposés au benfluorex en 2006. Le risque d'hospitalisation en 2007 pour insuffisance valvulaire cardiaque était de 81 pour 100 000 dans le groupe exposé versus 29 pour 100 000 dans le groupe non exposé⁴⁴. Le risque de chirurgie en 2007 avec un remplacement valvulaire sous circulation extracorporelle (CEC) pour une insuffisance valvulaire toutes causes confondues était de 30 pour 100 000 dans le groupe exposé au benfluorex versus 9 pour 100 000 dans le groupe non exposé⁴⁵. Parmi les 13 personnes diabétiques exposées et ayant subi un remplacement valvulaire sous CEC en 2007 une était décédée en milieu d'année 2008. Pour les exposés au benfluorex en 2006, les risques absolus et les risques relatifs étaient en 2008 très proches de ceux observés en 2007. Le risque relatif des exposés au benfluorex de chirurgie valvulaire sous CEC était identique (3,4).
- [706] Cette étude intervient alors qu'il est déjà prévu que la commission d'AMM intervienne, la CNPV ayant conclu à un profil de tolérance inacceptable du produit dans les conditions d'utilisation telles que définies dans l'AMM.
- [707] Pourtant, malgré ces données, plusieurs interlocuteurs ne seront pas encore convaincus du lien entre l'exposition au benfluorex et la survenue des valvulopathies. A titre illustratif : Le 13 décembre 2010, sur le site « heart.org », il était précisé :

Au moment du retrait, donc, nous disposions :

- *De cas erratiques, publiés dans la littérature, indiquant la toxicité potentielle du benfluorex dans la survenue de valvulopathie, dont un cas espagnol avec double atteinte*

⁴³ A Weil est membre de la direction des études et des statistiques de la CNAMTS

⁴⁴ Risque relatif de 2,77 Intervalle de confiance 95[1,7 ; 4,1]

⁴⁵ Risque relatif 3,4 [1,9 ;6,1]

valvulaire. Quelques cas avaient été rapportés par la pharmacovigilance, dont un en 1999 par un cardiologue de Marseille, mais l'imputabilité, non évidente, n'avait pas été retenue.

- De l'étude du CHU de Brest pilotée par **Irène Frachon** qui conduisait à projeter un risque relatif de valvulopathie en cas de prise antérieure de MEDIATOR®. Il s'agissait d'un registre de patients porteurs de valvulopathies mitrales sévères adressés à la chirurgie, à partir desquels était menée une enquête rétrospective sur la prise de MEDIATOR®.

Ce à quoi le Pr Derumeaux répondait « On peut discuter, dans ce travail, du calcul du risque relatif de valvulopathie lié au benfluorex pour des raisons méthodologiques, mais c'est un élément d'alerte important. »

...

- [708] La mission rappelle que le cas de valvulopathie notifié par le Dr Chiche au CRPV de Marseille a été qualifié de plausible par le CRPV de Marseille et notifié comme tel dans la base nationale de pharmacovigilance.
- [709] La mission souligne que l'étude du CHU de Brest ne correspond pas à une projection de risque relatif. Ainsi que l'explique le Pr. Bernard Bégaud, « il ne s'agit pas d'une "projection" d'un risque relatif ce qui signifierait une modélisation ou une extrapolation remplaçant un manque de données réelles. Il s'agit d'une "mesure" ayant comparé (et mis en rapport) la proportion d'expositions antérieures au MEDIATOR® chez des sujets porteur d'une insuffisance mitrale grave (avec indication chirurgicale) inexplicée à la proportion de sujets porteurs du même type de lésion mais d'étiologie connue (expliquée). De plus, et quelles que puissent être les critiques méthodologiques, le pourcentage d'exposition antérieure au MEDIATOR® chez les patients avec insuffisance mitrale grave inexplicée est énorme (70%) et même en l'absence de comparaison à des témoins constitue en lui même un signal très fort. »
- [710] La mission rappelle que l'étude REGULATE menée par les laboratoires Servier a bien participé à la décision du retrait mais que les laboratoires Servier n'ont pas, malgré les résultats de cette étude et de l'étude de Brest, proposé le retrait du produit.
- [711] Dans ce contexte, la mission souligne l'intérêt « pédagogique » de la confirmation apportée par l'étude de la CNAMTS. Les données de l'étude cas-témoin du CHU de Brest et les données de l'étude REGULATE suffisent à établir le lien entre benfluorex et survenue de valvulopathies.
- [712] Lors de la commission d'AMM du 23 octobre 2009, le Pr Bernard Iung présentera un diaporama comprenant 21 diapositives sur l'étude Regulate et résumé en quatre lignes et demi dans le compte-rendu (cf. infra). La dernière diapositive mentionnera un « signal détecté sur les valves cardiaques » et jugera adéquate les propositions du laboratoire de RCP et non de retrait du médicament.
- [713] La mission a auditionné le Pr Iung. Pour lui, lors de cette commission d'AMM, ce qui importait était la présentation du rapport qu'il avait rédigé et adressé au laboratoire Servier le 5 octobre 2009 sur l'analyse des 45 cas de valvulopathies mises en évidence chez des patients traités par benfluorex. (annexe troisième partie) Il avait été sollicité par les laboratoires Servier en juillet 2009 et cette demande d'analyse avait fait l'objet d'un contrat entre le Pr Iung et les laboratoires Servier. Le Pr Iung avait rencontré le Pr Ravaud (cf supra) au sujet du benfluorex en septembre 2009 à l'hôpital Bichat où tous deux exerçaient. Le Pr Iung se rappelle surtout que cet échange a porté sur les critiques méthodologiques formulés par le Dr Ravaud sur l'étude cas-témoin du CHU de Brest.

[714] Sur les 45 cas étudiés, le rapport précité retrouve une imputabilité probable dans 6 cas et possible dans 16, soit au minimum 22 cas sur 45 pour lesquels l'imputabilité est probable ou possible. En outre, l'imputabilité est qualifiée de faible dans 16 autres cas « où la présence de régurgitations valvulaires est difficile à interpréter en l'absence de tout détail concernant l'anatomie valvulaire ».

[715] Le Pr Iung précise dans ce rapport les perspectives d'analyses ultérieures qui comportent notamment « le recours à des modèles animaux avec injection de benfluorex visant à reproduire la survenue de valvulopathies ».

[716] A la mission s'étonnant que l'on propose à ce stade une expérimentation animale compte tenu de la dangerosité potentielle du produit, le Pr Iung a expliqué que cette expérimentation aurait pu être réalisée tout en suspendant le produit.

[717] Le Pr Iung a informé la mission qu'il a eu des échanges avec les laboratoires Servier sans que ceux-ci ne cherchent à l'influencer dans ses analyses. Il précise que le diaporama qu'il a projeté lors de la commission d'AMM n'est pas celui qu'il avait préparé s'agissant de la dernière diapositive. Les 2 versions de diaporama figurent en annexe.

[718] Il précise que sa dernière diapositive était :

- Un signal est détecté sur les valves cardiaques
- Les propositions du laboratoire sont

[719] – contre indication si anomalie valvulaire

[720] – surveillance échographique sous traitement

[721] La surveillance échocardiographique proposée dans le RCP est adéquate

[722] Il informe la mission que les laboratoires Servier auraient modifié comme suit cette dernière diapositive :

- Un signal est détecté sur les valves cardiaques
- Les propositions du laboratoire :
 - contre indications si anomalie valvulaire
 - surveillance échographique sous traitement

sont adéquates.

[723] Le Pr Iung explique qu'il n'a pas rectifié le contenu de cette diapositive lors de la commission d'AMM et qu'il avait l'impression de se prononcer sur le risque et non sur le bénéfice/risque du produit.

La mission souligne que le contenu du rapport du 5 octobre 2009 rédigé par le Pr Iung comporte un signal fort de cardiotoxicité et trouve très peu adapté, compte tenu d'un tel signal, de retrouver parmi les propositions des « études expérimentales animales » qui n'ont pas leur place à un tel stade d'information sur la toxicité du produit chez l'homme.

D'après les auditions, elle observe que 2 experts représentant les laboratoires Servier ont précisé à la mission que le diaporama qu'ils ont eu à commenter avait été « révisé » par les laboratoires Servier, sans qu'ils ne soient informés préalablement.

Elle souligne que, même dans la version élaborée par le Pr Iung pour la commission d'AMM, le fait de proposer d'ajouter une mention supplémentaire sur le RCP revient à maintenir le produit sur le marché ce qui paraît inacceptable compte tenu des résultats présentés.

Le Pr Iung explique n'en avoir pas eu conscience sur le moment.

La commission d'AMM a fort heureusement pris en compte la force du signal de toxicité du benfluorex.

[724] Le Pr. Derumeaux et le Pr. Iung devaient présider une table ronde sur « Benfluorex et valvulopathies » au congrès de la Société européenne de cardiologie du 14 janvier 2011, à laquelle doivent intervenir le Pr Y. Jobic du CHU de Brest, le Pr. G. Habib du CHU de Marseille et le Pr. Derumeaux, elle-même. Cette table ronde avait été programmée mi-décembre 2010 par décision du bureau de la SFC.

[725] A l'issue de son audition avec la mission, le Pr Derumeaux a considéré préférable de ne pas assurer cette présidence. Le Pr Derumeaux a par ailleurs tenu à informer la mission que le nom des laboratoires Biopharma (filiale des laboratoires Servier) avait été supprimé du programme des journées européennes de cardiologie à la demande des laboratoires Servier sans qu'elle n'ait été avertie et qu'elle a demandé que celui-ci soit à nouveau mentionné, dans la mesure où ils participent au financement de ces journées (annexe troisième partie).

[726] Par ailleurs le Pr Iung a également souhaité ne pas présider cette table ronde.

3.9 Des pressions exercées sur certains acteurs du dossier

[727] La mission a relaté dans un paragraphe précédent les événements qui avaient suivi la déclaration de la valvulopathie en 1999.

[728] La mission tient à préciser que l'un des acteurs concernés par ce dossier a relaté avoir subi de fortes pressions en 2010. Il précise que ces pressions émanent d'une personne ayant un conflit reconnu avec le laboratoire Servier (menaces personnelles et familiales) et ont été relayées de façon implicite par un membre du laboratoire Servier.

[729] Il n'appartient pas, dans le cadre de ses pouvoirs, à l'IGAS de qualifier les pressions ainsi relatées. En revanche, la mission procédera à un signalement de ces pratiques à l'autorité judiciaire en lui transmettant les pièces justificatives dont elle dispose.

3.10 Le nombre de décès

[730] La mission, compte tenu du temps imparti s'est surtout focalisée sur la période qui va de la commercialisation de benfluorex à son retrait. Elle a néanmoins tenu à évoquer les décès attribuables au benfluorex.

[731] Le 25 août 2010, le directeur de l'évaluation du médicament demande à la CNAMTS d'interroger la base de données qui a étudié la cohorte des diabétiques français exposés par rapport à ceux non exposés au benfluorex sur le critère « décès toutes causes » au cours du suivi renseigné par la cohorte. Il précise que cette demande fait écho à l'article de journal *Le Monde* où le Député G Bapt « avance une augmentation du nombre de décès (500 à 1000) dûs au benfluorex en France ». Le député G Bapt s'appuyait sur la thèse de doctorat pharmacie de Flore Michelet, soutenue à l'Université de Rennes 1 sur « Utilisation des nouveaux outils en pharmacovigilance à propos du retrait du MEDIATOR® ».

- [732] La CNAMTS adresse le 29 septembre 2010 à l'AFSSAPS un document intitulé « Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès ». (annexe troisième partie) Ce document conclut notamment : « *Le suivi, à partir du SNIRAM, pendant 55 mois de 303 000 patients sous benfluorex en 2006 montre qu'il existait des cas de valvulopathie cardiaque avec décès associés au benfluorex* »
- [733] Une réunion sur les études relative au benfluorex en préparation par la CNAMTS est organisée par le directeur de cabinet de la ministre chargée de la santé le 25 octobre 2010, en sa présence et de celle de deux conseillers de la ministre, du médecin conseil national de la CNAMTS et de la directrice adjointe de l'AFSSAPS le 25 octobre 2010.
- [734] A la demande de l'AFSSAPS, une note complémentaire sur benfluorex et décès réalisée par la CNAMTS est envoyée le 5 novembre 2010 à l'AFSSAPS. Elle traite notamment des décès survenus chez des patients hospitalisés pour valvulopathie cardiaque pour l'ensemble des patients exposés au benfluorex (pas seulement des diabétiques) mais aussi des décès survenus chez des patients hospitalisés pour HTAP pour l'ensemble des patients exposés au benfluorex (diabétiques ou non).
- [735] Le 10 novembre 2010, une nouvelle réunion est organisée par le directeur de cabinet de la ministre de la santé dans la même configuration que la précédente à laquelle assistent également le directeur général de l'AFSSAPS et le directeur général de la CNAMTS. Cette réunion porte notamment sur la réalisation par la CNAMTS d'une l'étude complémentaire sur les décès dans la perspective de recommandations aux médecins et aux patients exposés. A l'issue de cette réunion, il sera décidé que l'AFSSAPS donne une conférence de presse le mardi 16 novembre 2010 (annexe troisième partie). Une réunion entre G Bapt et la ministre chargé de la santé est également programmée pour le 15 novembre 2010
- [736] Une estimation du nombre de décès attribuables au benfluorex sera réalisée par C Hill à la demande de l'AFSSAPS. Il semble qu'une évaluation aboutissant un chiffre supérieur ait été fournie préalablement à l'AFSSAPS par deux autres experts qu'elle avait questionnés préalablement sur le sujet. Le directeur général de l'AFSSAPS n'était pas au courant de l'existence de 2 chiffrements différents au moment de sa conférence de presse sur ce sujet.
- [737] Les débats scientifiques qui ont suivi sur l'estimation du nombre de morts, conduisent la mission à recommander que le ministre prenne les dispositions pour établir les faits. Cette mesure ne remet en rien en cause la gravité de la situation et ne doit en aucun cas être interprétée comme une sous-estimation des faits.

3.11 Une réponse gravement erronée à la Cour des comptes concernant la pharmacovigilance et le MEDIATOR®

- [738] Le relevé de constatations provisoires du 16 janvier 2006 (« Les comptes et la gestion de l'AFSSAPS. Exercices 1999 – 2004 ») proposait d'améliorer « *la réactivité* » en matière de pharmacovigilance. Elle soulignait que la revue Prescrire regrettait l'attentisme de l'Agence sur certains dossiers. Ainsi, prenant notamment l'exemple du MEDIATOR®, elle indiquait : « *Quand des médicaments dont la balance bénéfices/risques est connue depuis longtemps comme défavorable, tels le benfluorex (MEDIATOR) (...) sont retirés du marché espagnol, l'AFSSAPS n'en dit rien et ils continuent à être vendus en France* » (annexe troisième partie)
- [739] A ces constatations, l'AFSSAPS répondait dans le cadre de la procédure contradictoire le 27 avril 2006 que le MEDIATOR® avait été retiré du marché en 2006.

- [740] « Enfin le 3^{ème} point mentionne l'absence du retrait du marché de 2 produits dont la balance bénéfice/risque serait connue pour être défavorable. Ces 2 produits ont fait l'objet d'une enquête approfondie : pour l'un, Agreal[®], il a été considéré que la balance bénéfice/risque était favorable et pour l'autre (note de la mission : il s'agit du MEDIATOR[®]) après un examen des données de sécurité, la commission a demandé une réévaluation du bénéfice/risque et le produit a en définitive cessé d'être commercialisé en avril 2006 (voir PV du 26 novembre 2006⁴⁶)
- [741] La Cour des Comptes rédigeait alors ainsi sa version définitive : « certains médicaments dont la balance bénéfice/risques était controversée ont continué d'être commercialisés, tandis que d'autres médicaments, retirés du marché de pays européens en raison d'une balance bénéfice/risque jugée défavorable, ont mis plusieurs années à être retirés du marché français. »
- [742] Ces pièces figurent en annexe.
- [743] La mission note que la Cour des Comptes, sur la base de la réponse fautive de l'AFSSAPS va considérer que le MEDIATOR[®] a été retiré puisque la critique qu'elle émet porte sur le temps mis pour retirer le médicament par rapport à d'autres pays européens. En 2006, ce n'est pas le cas et ce retrait n'interviendra qu'en 2009
- [744] La mission ne peut que constater que la réponse de l'AFSSAPS à la Cour des Comptes concernant le MEDIATOR[®] est manifestement erronée et ne s'explique pas comment, dans le contexte décrit précédemment dans le rapport, une telle réponse a pu être fournie.
- [745] A noter que, un peu plus d'un an après, dans une réponse à une enquête de la Cour des Comptes sur « la consommation et la prescription des médicaments », la réponse de l'AFSSAPS comporte un passage sur benfluorex relatant de manière exacte le processus de réévaluation du MEDIATOR[®].

3.12 Des directions générales mal informées et ne s'étant pas donné les moyens de gérer convenablement les risques.

- [746] La mission estime qu'aucun des directeurs généraux qui se sont succédés à la tête de l'Agence n'a été informé de manière correcte sur le sujet du MEDIATOR[®] : ni sur ses caractéristiques pharmacologiques, sur la réalité des effets indésirables.
- [747] Alors que, dès 1995 et selon une intensité qui va en se renforçant, la direction de l'évaluation de l'agence, pour l'AMM et pour la pharmacovigilance, traiteront de ce produit à de nombreuses reprises y compris au niveau de l'agence européenne du médicament, aucun report d'information ne semble avoir été fait vis-à-vis du directeur. Même la relecture des comptes rendus de CNPV donneront peu d'éléments jusqu'en 2007 car nous avons vu que le benfluorex a plutôt été examiné en CTPV. La mission a déjà signalé l'absence de note étayée à l'attention du directeur général suite à son interrogation fondée sur la divergence entre la CNPV du 27 mars 2009 et la commission d'AMM qui a suivi.
- [748] Encore à la fin de l'année 2010, les éléments erronés et partiels fournis au directeur général actuel l'ont conduit à des expressions publiques en décalage complet avec la réalité du dossier.
- [749] C'est notamment le cas du point presse du 16 novembre 2010 et de l'ensemble de ses échanges de courriers avec le Dr Gérard Bapt, député de la Haute-Garonne. (courriers adressés en copie à Mme Roselyne Bachelot-Narquin, ministre chargée de la santé) qui le questionnait de façon pertinente sur des points précis et notamment sur la valvulopathie de 1999.

⁴⁶ La référence à ce PV est manifestement erronée s'agissant d'une date postérieure à avril 2006

- [750] Si les directions générales successives n'ont pas disposé d'une information pertinente sur le sujet précis du MEDIATOR[®], elles ne sauraient pour autant être exonérées de leurs responsabilités.
- [751] La mission a ainsi été surprise et frappée de ce que l'actuel directeur général, comme il l'a lui-même reconnu, ne disposait pas des éléments d'information de synthèse indispensables pour évaluer et gérer le dossier du MEDIATOR[®]. Elle n'a pu que constater qu'il ne s'était pas donné les moyens de disposer d'un tel outil de travail.
- [752] De même, il n'existe pas de plan global de gestion des risques.
- [753] La pharmacovigilance est une des missions essentielles de l'agence et, à trois reprises, l'attention des deux dernières directions générales a été attirée sur les difficultés sérieuses rencontrées par ce service dans l'accomplissement de ses missions.
- C'est ainsi qu'un rapport d'audit de l'IGAS et de l'IGF (décembre 2002) regrettait « *la faiblesse du pilotage stratégique* » de l'agence et « *les faiblesses du dispositif de pharmacovigilance* ».
- [754] A l'occasion de son rapport de novembre 2006 sur les comptes et la gestion de l'AFSSAPS, la Cour des Comptes mettait également l'accent sur le manque de réactivité de la pharmacovigilance.
- [755] Enfin, le rapport de la mission d'évaluation et d'expertise de la veille sanitaire en France dit « Rapport Girard » (août 2006) décrivait un dispositif de vigilances « de plus en plus contesté » et indiquait : « *En retirant un produit dont elle a elle-même autorisé la mise sur le marché, l'AFSSAPS se trouve dans l'obligation de se renier. Tout retrait de produit est vécu comme une remise en cause de ses actes et des professionnels qui l'ont prescrit (...). Ceci contribue à une latence parfois reprochée aux agences chargées du médicament en Europe comme aux Etats-Unis* ».
- [756] Il revenait par conséquent aux directions générales d'apprécier, types de médicaments par types de médicaments, les risques que faisaient peser sur le fonctionnement de l'agence la charge extrême de travail des équipes de pharmacovigilance, leur implication considérable au niveau européen, comme le nombre des spécialités commercialisées.
- [757] Il revenait en particulier à l'actuel directeur général de prendre les décisions de gestion des ressources humaines rendues nécessaires par les problèmes rencontrés dans le service de l'évaluation, de la surveillance du risque et de l'information, point soulevé par le directeur général lui-même lors de son audition.
- [758] A ce sujet, le secrétaire général de l'AFSSAPS, entendu par la mission le 11 janvier 2011, à laquelle il a remis deux notes (annexe troisième parties n° et n°) a mis en cause gravement les compétences managériales du directeur général. Sans pouvoir se prononcer sur l'appréciation générale portée, la mission ne peut que constater la crise ainsi ouverte.

3.13 Des ministres ne disposant pas d'information sur le risque sanitaire du MEDIATOR[®], mais alertés sur la situation de la pharmacovigilance

- [759] Il semble qu'aucune information sanitaire sur le risque du MEDIATOR[®] n'a été portée à la connaissance des ministres avant que la décision de suspension ne soit imminente.
- [760] Cette appréciation découle tant des auditions des divers responsables des cabinets ministériels entendus, que de l'analyse des comptes-rendus des réunions de sécurité sanitaire (établis depuis 2002) qui se tiennent chaque semaine depuis 1997.

[761] C'est ainsi que la première mention du MEDIATOR[®] apparaît dans le compte-rendu de la réunion du 28 octobre 2009 (semaine 44) : « *Nouvelles publications et études cas-témoins démontrant un risque accru de valvulopathies dues au benfluorex (MEDIATOR[®], laboratoires Servier). Vote unanime de la CNPV pour le retrait du produit. Procédure contradictoire en cours avec le laboratoire. La commission d'AMM examinera ce dossier le 12 novembre.* »

[762] Le compte-rendu du 2 décembre 2009 (semaine 49) indique la suspension effective du benfluorex avec rappel du produit. C'est donc dans cette période que Mme Roselyne Bachelot-Narquin, alors ministre chargée de la santé, a vraisemblablement été informée du retrait du MEDIATOR[®] par un membre de son cabinet.

[763] Ces deux comptes-rendus figurent en annexe.

[764] Il semble résulter de l'analyse de ces réunions de sécurité sanitaire qu'un véritable dialogue se noue. Encore faut-il que les informations aient été fournies aux directeurs participant afin qu'ils puissent en informer leurs collègues. Dans le cas du MEDIATOR[®], il n'y a pas eu de mention de ce problème avant la phase ultime de la vie de ce médicament.

[765] Par ailleurs, la mission ne peut que constater et regretter le cloisonnement qui existe entre les différentes administrations sanitaires. La présence de représentants de ces diverses administrations dans les différentes commissions, en particulier celle de l'autorisation de mise sur le marché, de la pharmacovigilance et celle de la transparence, ne saurait en rien être considérée comme une garantie à cet égard. Le fonctionnement concret de ces commissions (suppléances fréquentes, complexité des dossiers abordés, rapidité de l'examen de ceux-ci parfois), le départ entre les compétences de chacun, le caractère aléatoire de l'expertise en fonction des sujets traités aboutissent fréquemment à une absence de véritable information.

[766] Si les ministres et leurs services centraux ne disposaient pas d'informations précises sur le problème sanitaire représenté par le MEDIATOR[®], ils disposaient en revanche d'éléments figurant dans trois rapports administratifs. Le rapport conjoint d'audit IGAS-IGF établi en décembre 2002 pointait les faiblesses du dispositif de pharmacovigilance. Le rapport Girard d'août 2006 portait sur l'évaluation et l'expertise de la veille sanitaire en France. De manière un peu ambiguë, après avoir formulé les critiques sur le système de pharmacovigilance indiquées plus haut, précisait néanmoins que ce système représentait un modèle abouti de système d'alerte. Le rapport de la Cour des Comptes avait, à l'occasion d'un audit de la gestion de l'agence, formulé des observations sur la gestion de la pharmacovigilance. Il prenait acte des progrès du système d'information sur les alertes mais soulignait le manque de réactivité de la pharmacovigilance.

[767] Ces trois documents auraient dû attirer leur attention sur les problèmes posés par le dispositif de pharmacovigilance.

4 QUATRIEME PARTIE : LES VICISSITUDES DE LA REEVALUATION DU MEDIATOR[®]

[768] Le Médiateur fait l'objet au cours de la décennie 2000 de deux types de réévaluation globale :

- La réévaluation du bénéfice / risque du médicament à l'initiative de l'Agence et des signaux de sécurité qu'elle enregistre
- La réévaluation du médicament - comme de tous les autres d'ailleurs - du point de vue de son service médical rendu, à l'initiative des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

4.1 La réévaluation du bénéfice/risque du médicament par l'AFSSAPS.

[769] Les signaux de sécurité conduisent en premier lieu à réviser la liste des effets indésirables neuropsychiatriques du médicament ; ils conduisent ensuite à engager une réévaluation totale de son bénéfice/risque qui aboutit à la suppression de l'une des deux indications du MEDIATOR[®] ; c'est pour l'indication subsistante que sont autorisés deux génériques.

4.1.1 La révision des effets indésirables.

[770] Des effets indésirables neuropsychiatriques vont être intégrés dans l'AMM du MEDIATOR[®] à la demande des autorités de pharmacovigilance françaises et européennes (saisies par l'Italie):

- sont ainsi rajoutés comme effets indésirables par modification d'AMM le 2 octobre 2002 (annexe quatrième partie) : « très rares cas de réactions anaphylactiques : hypotension, rash cutané, urticaire, œdème de Quincke ; puis : confusion ; choc ; élévation des enzymes hépatiques, hépatites (très rare) ».
- l'effet indésirable de confusion est ensuite détaillé lors de la modification d'AMM du 25 juillet 2007 (cf. ci-dessous) comme suit : troubles des fonctions cognitives : désorientation temporo-spatiale ; troubles du comportement : agitation, délire ; troubles de la perception : hallucination

[771] La firme discute les modifications d'AMM mot à mot (il faudra deux ans et demi pour faire aboutir la première liste).

4.1.2 2006-2007 : la réévaluation globale du bénéfice-risque.

[772] La demande de réévaluation globale du bénéfice/risque du médicament émane de la CNPV dans sa séance du 29 novembre 2005 à une courte majorité (13 voix pour, 10 voix contre, 5 abstentions).

[773] L'Agence demande par lettre du 16 mars 2006 à la firme de soumettre toute donnée d'efficacité et de sécurité en vue de la réévaluation du rapport bénéfice-risque.

.4.1.2.1 Le dossier de la firme

[774] La réponse de la firme intervient dès le 16 juin 2006. Elle fournit pour décrire le mécanisme d'action et l'efficacité du médicament la référence à une trentaine d'études échelonnées entre 1978 et 2002.

[775] Surtout, ce qui explique son délai de réponse très court, la firme a engagé à l'issue de la notification du 11 décembre 2000 une nouvelle grande étude - et celle-ci est prête en 2006 - confiée au Pr Moulin, chef du service d'endocrinologie de l'hôpital cardiovasculaire de Lyon ; ce service et ses publications font autorité dans le domaine de la diabétologie, de la lipidologie et de la prise en charge du risque cardiovasculaire, aux termes d'une synthèse établie pour la Commission de transparence (cf. ci-dessous).

[776] Cette étude multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 18 + 16 semaines a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du benfluorex par rapport à un placebo chez 325 patients diabétiques de type 2 mal contrôlés par un traitement par sulphonylurées et intolérants ou ayant une contre-indication à la metformine (ce qui n'est pas rare).

[777] Cette étude est publiée dans Diabetes Care en 2006, soit une des principales revues au monde sur le diabète.

[778] Postérieurement seront fournies à la demande de la CNPV une étude sur le modèle animal d'HTAP et une étude d'utilisation-prescription de MEDIATOR® issue des données de l'observatoire Thalès qui montre notamment que environ 20% des patients reçoivent du MEDIATOR® hors indication de l'AMM.

[779] A l'issue de sa démonstration d'efficacité, comme le note avec soulagement l'Agence, « aucune demande de modification de l'indication (adjuvant au régime du diabète) n'a été demandée par la firme dans le cadre de cette réévaluation du bénéfice/risque ». La firme pressent que ce qui se joue n'est plus l'extension de l'indication de son médicament mais la démonstration de son bénéfice dans l'indication minimale qu'il a, pour assurer son maintien.

.4.1.2.2 Les critiques de l'Agence.

[780] Les experts internes et externes de l'Agence, le groupe préparatoire à la Commission d'AMM (le groupe dit Deug pour Diabétologie, endocrinologie, urologie et gynécologie), enfin cette Commission multiplient les réserves (annexe quatrième partie) :

- Sur les méthodes utilisées
- Sur le déroulé de l'étude
- Ce qui est plus nouveau en signalant les alternatives thérapeutiques qui existent désormais (ex : les statines sur l'indication relative aux triglycédiémies) ou les stratégies thérapeutiques (l'Agence en 1999 et l'ANAES en 2000 ont ignoré le MEDIATOR® dans la stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2)
- Enfin sur ses résultats

4.1.3 2007 une délibération de la commission d'AMM incompréhensible

[781] Suite à la réunion de la CNPV du 27 mars 2007, la Commission d'AMM va se prononcer sur le bénéfice/risque du MEDIATOR®. Malgré, la présentation faite par le président de la CNPV à cette occasion et la lecture de l'avis très étayé de la CNPV qui aurait dû, selon la mission, conduire à une proposition de retrait (cf supra), la commission d'AMM va se limiter à supprimer une des indications.

[782] Lors de cette Commission d'AMM, quatre des experts présents avaient un lien d'intérêt avec les laboratoires Servier. L'un d'entre eux en particulier, régulièrement absent aux séances de la commission était précisément présent ce jour là. Il est le seul auquel le président demandera de quitter la salle, les trois autres pourtant identifiés comme tels, assisteront sans délibérer à cette séance, selon le témoignage du président de la Commission d'AMM.

[783] Sur la base de l'avis émis par la Commission d'AMM le 5 avril 2007 (annexe quatrième partie), l'agence modifie le 25 juillet 2007 l'AMM du MEDIATOR® dans les termes suivants éclairés par la citation de ses motifs (annexe quatrième partie) :

[784] 1/ « Dans l'indication du traitement adjuvant du régime adapté dans les hypertriglicéridémies, les données d'efficacité soumises montrent une efficacité très modeste voire inexistante sur les triglycérides, y compris dans l'étude Moulin où l'efficacité sur les autres paramètres lipidiques tels que le LDL - cholestérol n'est pas démontrée ».

[785] Cette indication est en conséquence supprimée, d'autant qu'elle pourrait conduire à une perte de chance pour les patients puisqu'existent des hypolipémiants plus efficaces sur les paramètres lipidiques et en particulier les triglycérides, ces hypolipémiants ayant par ailleurs une efficacité en termes de prévention cardiovasculaire.

- [786] 2/ « Dans l'indication du traitement adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale, les résultats de l'étude Moulin semblent montrer une efficacité sur les paramètres glucidiques, en particulier l'hémoglobine glyquée et ceci indépendamment de la perte de poids. Néanmoins à ce jour, aucune conclusion définitive ne peut être portée sur cette efficacité. Toutefois, dans l'attente de l'analyse des réponses complémentaires apportées sur les aspects méthodologiques de cette étude ainsi que les résultats de l'inspection qui va être diligentée, aucun motif de protection de la santé publique ne s'oppose à ce que l'indication telle que libellée soit maintenue ».
- [787] De façon plus précise, la Commission d'AMM suit l'avis du groupe Deug pour le maintien de l'indication adjuvant au diabète dans ces termes. « En l'attente de données plus complètes sur l'efficacité du benfluorex en association avec les autres antidiabétiques oraux, la Commission d'AMM n'a pas souhaité modifier le libellé actuel. A ce jour, seule l'étude Moulin a permis de montrer une efficacité au benfluorex sur l'hémoglobine glyquée en association à un sulfamide hypoglycémiant. D'autres études sont en cours dont une étude multicentrique, randomisée visant à comparer l'efficacité du benfluorex à la pioglitazone en association à un sulfamide hypoglycémiant ». C'est l'annonce de ce qui sera la 3^{ème} grande étude, l'étude Regulate, publiée en 2009.
- [788] Après un débat sur la robustesse des résultats de l'étude Moulin et ses conséquences, la Commission d'AMM propose une inspection de l'étude, ce qui n'était pas prévu par les experts consultés. Le 21 mai 2007, la direction de l'inspection des essais de l'Agence est saisie (annexe quatrième partie). Ses rapports d'inspection définitifs après contradiction s'échelonnent de septembre 2008 à avril 2009. Dès novembre 2007 toutefois, une note de la direction de l'inspection (annexe quatrième partie) alertera la direction de l'évaluation des fortes réserves que suscitent ces contrôles, donc les résultats qui s'y attachent. De façon précise, si l'inspection ne fait pas remonter de problème majeur quant à la mesure du paramètre hémoglobine glyquée sur lequel reposait le critère d'efficacité dans l'étude, elle fait ressortir sur l'un des sites des incohérences et des anomalies portant principalement sur la réalisation et les résultats des électrocardiogrammes.
- [789] 3/ en matière de données de sécurité, « le bilan de pharmacovigilance réalisé en 2005 et complété en 2007 confirme les données de sécurité d'emploi du benfluorex déjà connues.
- [790] « S'agissant des troubles neuropsychiatriques, les données disponibles confirment la réalité du risque de survenue de confusions. Cet effet indésirable déjà contenu dans le RCP doit donc être détaillé... (cf. ci-dessus)
- [791] « Enfin le faible nombre de cas d'HTAP idiopathique associées au benfluorex (1 cas pour 17 204 533 mois de traitement) ne constitue pas un signal significatif de toxicité du benfluorex mais doit cependant être interprété par rapport à la sous-notification habituelle en pharmacovigilance. »
- [792] En complément, les membres de la Commission d'AMM souhaitent qu'une communication soit faite sur l'usage hors AMM.
- [793] La firme est prévenue du résultat de cette évaluation du bénéfice-risque et, selon un courriel interne en janvier 2007, non surprise de cette évaluation.

4.1.4 La modification de la codification ATC

- [794] Dès lors que ne subsiste plus qu'une seule indication comme adjuvant au diabète, la codification pharmaco-thérapeutique ATC du MEDIATOR[®] doit être changée :
- La firme propose « autres médicaments du diabète »

- L'Agence propose et intègre d'autorité dans la modification de l'AMM mais dans l'attente de la décision de l'OMS la codification : « divers médicaments des voies digestives et du métabolisme »
- Conformément à la réglementation, la firme demande à l'OMS le 3 août 2007 une création de code ; celle-ci valide à peu de choses près la demande de la firme et décide du code « autres antidiabétiques sauf insuline » le 29 novembre 2007. L'Agence à laquelle cette décision est notifiée et peut faire des observations décide manifestement d'en rester là et modifie ensuite l'AMM en conséquence le 29 janvier 2009.

4.1.5 Les génériques

- [795] L'Agence est saisie le 8 décembre 2005 de deux demandes d'AMM de génériques par les laboratoires Merck Génériques (aujourd'hui nommés Mylan) et Qualimed.
- [796] La firme Servier essaie à deux reprises en janvier 2007 et mars 2008 de faire différer la décision de l'Agence sous prétexte de la procédure globale de réévaluation du bénéfice / risque du MEDIATOR[®] puis des études qui en découlent. L'agence écarte cette prétention.
- [797] L'Agence étudie conformément à la réglementation la bioéquivalence de ces génériques avec la spécialité de référence. La Commission d'AMM donne un avis favorable à cette demande le 9 octobre 2006. L'autorisation est accordée en mars 2008, car son octroi était conditionné à l'engagement des firmes sur un plan pour la minimisation des risques et leur mise en place effective (annexe quatrième partie).
- [798] Les génériques sont mis sur le marché en octobre 2009.
- [799] Ils seront remboursés en application de la lettre du ministre au directeur général de la CNAMTS du 12 mars 2007 au taux de remboursement du MEDIATOR[®] soit 65 % (annexe quatrième partie).

4.2 La réévaluation du service médical rendu

- [800] A partir de 1999 apparaît un nouvel acteur dans l'évaluation du MEDIATOR[®], l'autorité chargée du remboursement du médicament, soit les ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé de façon exclusive tout au cours de la période pour l'admission au remboursement, ces mêmes ministres jusqu'à la loi du 13 août 2004 applicable au 1^{er} janvier 2005 puis l'Union nationale des caisses d'assurance maladie depuis cette date pour la fixation du taux de remboursement

4.2.1 Le cadre général

.4.2.1.1 Les ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé doivent répondre à trois questions fondamentales.

- 1) Le médicament doit-il être remboursé et selon quels critères ?
- 2) Si oui, à quel(s) taux et selon quels critères ?
- 3) Si oui, pour quelle durée cette décision est-elle valable ?

- [801] **La première question concerne le champ des médicaments remboursés et ses critères de définition**

[802] La réponse classique est que ne peuvent être remboursés que les médicaments inscrits sur une liste et répondant à deux types de critères (annexe quatrième partie) :

- L'amélioration de l'efficacité thérapeutique

Le décret du 3 octobre 1980 qualifie celle-ci pour la première fois de « service médical rendu » (SMR)

- L'économie dans le coût du traitement

Les ministres s'entourent sur ce point de l'avis d'une Commission dite de la Transparence regroupant les administrations, les organismes d'assurance maladie et des personnalités médicales qualifiées.

[803] **La deuxième question relative au taux de remboursement renvoie à deux sujets.**

- Existe-t-il un ou plusieurs taux de remboursement ?

Sur la durée avait été élaboré un classement dépendant du caractère de gravité de la pathologie traitée :

- un taux de remboursement de 100% pour les médicaments reconnus irremplaçables et coûteux
- un taux de 70% pour les médicaments destinés principalement au traitement de troubles ou affections avec caractère habituel de gravité
- un taux de 40% pour les médicaments destinés principalement au traitement de troubles ou d'affections sans caractère habituel de gravité. Ce taux avait été créé en 1977 et son champ notablement élargi en 1980 et 1985.

En 1993, les taux de 70 et 40% avaient été baissés à 65 et 35%.

- Ce taux de remboursement par l'assurance maladie obligatoire peut il être complété par l'assurance maladie complémentaire ?

[804] La réponse est positive et c'est à l'origine le champ privilégié des assurances complémentaires (et de la CMU) que de compléter la prise en charge du médicament à hauteur de 100%.

[805] **La troisième question vise la durée d'inscription sur la liste des médicaments remboursables**

[806] Il n'existait pas à l'origine de limitation de durée, cette règle n'empêchant pas des déremboursements lorsque les conditions d'inscription initiales ne sont plus remplies. Un certain nombre de médicaments sont ainsi déremboursés en 1976, 1987 et 1991. Par la suite, la durée d'inscription est fixée à 3 ans renouvelables en 1993.

.4.2.1.2 Les mutations de l'année 1999

[807] Nourrie des débats de toute la décennie 1990, intervient en 1999 une réforme très importante de la politique de remboursement des médicaments dans le cadre d'une politique plus générale comportant par ailleurs la promotion des génériques et le bon usage du médicament.

[808] **1/ En premier lieu, le décret du 27 octobre 1999 fixe de façon approfondie les critères d'appréciation du service médical rendu (annexe quatrième partie) :**

« Les médicaments sont inscrits sur la liste (des médicaments remboursables) au vu de l'appréciation du service médical rendu qu'ils apportent indication par indication. Cette appréciation prend en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique. Les médicaments dont le service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles ne sont pas inscrits sur la liste.

« L'inscription ne peut être renouvelée que si le médicament continue de remplir la condition relative au service médical rendu... Dans l'appréciation du service médical constaté dans les conditions habituelles d'utilisation du médicament, il est tenu compte des nouvelles données disponibles sur le médicament et l'affection traitée ainsi que des autres médicaments inscrits sur la liste depuis la précédente appréciation et des autres thérapies devenues disponibles depuis lors ».

[809] Le taux de remboursement des médicaments devient ainsi le suivant :

- 100% pour les médicaments reconnus irremplaçables et particulièrement coûteux
- 65% pour les médicaments principalement destinés au traitement des troubles ou affections présentant un caractère de gravité ou pour ceux bénéficiant d'un niveau de SMR majeur ou important
- 35% pour les médicaments principalement destinés au traitement des troubles et affections sans caractère habituel de gravité ou qui ne bénéficient pas d'un niveau de SMR majeur ou important (celui-ci sera qualifié ensuite de SMR modéré ou faible)
- 0% (non inscription sur la liste) pour les médicaments à SMR insuffisant.

[810] Ces dispositions essentielles appellent deux commentaires pour la bonne compréhension des débats à venir :

- Le travail d'évaluation du SMR est distinct du travail d'évaluation du bénéfice/risque que mène l'AFSSAPS. Celle-ci évalue un médicament en soi ; le SMR conduit à une évaluation du médicament par rapport à d'autres ;
- SMR insuffisant ne veut pas nécessairement dire inefficacité, a fortiori dangerosité. Cela veut dire moins prioritaire dans le cadre d'une politique d'adaptation permanente de la prise en charge collective des soins de santé afin de préserver l'accès de tous au progrès thérapeutique. *« La gestion dynamique du panier des biens et services remboursables implique tout à la fois l'entrée régulière de traitements innovants et souvent coûteux et, par le moyen de réévaluations périodiques, la sortie du remboursement des médicaments les moins performants ou dont la charge n'est pas prioritaire »* (HAS, 18 octobre 2006). Les ministres relèveront à cet égard régulièrement le caractère ambigu du terme insuffisant.

Conséquence fondamentale de ces précisions : un médicament à SMR insuffisant n'est pas pour autant retiré du marché. S'il est déremboursé, on peut escompter qu'il le soit de fait. S'il ne l'est pas, il continue sa vie sans vrai changement.

- [811] **2/ ce même décret passe de 3 à 5 ans la durée d'inscription des médicaments sur la liste.** Il dispose par ailleurs que « la durée de validité de l'inscription des médicaments inscrits ... sans limitation de durée avant le 1er avril 1993 est fixée à 5 ans à compter de la date de publication du présent décret ».
- [812] Cette dernière disposition couvre juridiquement une initiative annoncée en 1998, figurant dans le rapport annexé à la loi de financement de la sécurité sociale pour 1999 (annexe quatrième partie) et qui a fait l'objet de lettres du 13 avril 1999 des ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé, Mme Aubry et M. Kouchner, demandant de réévaluer sur 3 ans le service médical rendu du stock des médicaments remboursables (annexe quatrième partie) :
- au président de la Commission de la Transparence ;
 - au directeur général de l'AFSSAPS à laquelle est confié le secrétariat de la commission. Ce n'est pas la direction de l'évaluation du médicament de l'Agence mais la direction des études et de l'information pharmaco-économique qui va être le bras armé de cette commission. La faiblesse des moyens affectés à ce secrétariat puis la création de la Haute Autorité de Santé en 2004 conduiront à intégrer la Commission de la Transparence à cette nouvelle structure.
- [813] Le travail de la Commission est organisé selon les étapes suivantes :
- le regroupement des spécialités en 17 disciplines thérapeutiques ;
 - l'analyse des données disponibles par des groupes d'experts cliniciens dans chaque discipline thérapeutique et les membres de la cellule réévaluation de l'AFSSAPS (5 médecins et pharmaciens), conduisant pour chaque spécialité à une proposition de niveau de SMR selon l'échelle : majeur ou important, modéré ou faible, insuffisant ;
 - l'examen par la Commission ;
 - la notification du SMR au titulaire de l'AMM.
 - S'il donne son accord, le SMR est définitif ; en cas de désaccord, il peut demander un réexamen. Il y a une nouvelle évaluation par la cellule interne à l'AFSSAPS et un nouvel avis de la Commission. La firme peut enfin demander une audition auprès de la Commission avant qu'elle ne tranche en dernier ressort ;
 - l'avis est ensuite transmis au ministre qui prend sa décision.
- [814] Le travail de la Commission s'échelonne entre juin 1999 et juin 2001 (soit plus rapidement que prévu) avec des résultats intermédiaires régulièrement publiés par classe une fois la totalité de la procédure achevée.
- [815] **Les 4.490 spécialités étudiées par la Commission de la Transparence sont ainsi classées :**
- SMR majeur ou important (devant donc conduire à un taux de remboursement de 65%) : 2815 spécialités ;
 - SMR modéré ou faible (devant donc conduire à un taux de remboursement de 35%) : 840 spécialités ;
 - SMR insuffisant (devant donc conduire à un déremboursement) : 835.
- [816] **Ce dernier résultat, rendu public et largement médiatisé, est, par son ampleur, imprévu pour les pouvoirs publics. Il va leur poser un problème majeur à l'égard :**
- des firmes pharmaceutiques qui défendent leur chiffre d'affaires et leur bénéfice (les 835 médicaments représentent 11, 5% des ventes en officine), donc leur capacité d'emplois et d'innovation. 90% des spécialités en cause sont par ailleurs exploitées par des firmes ayant leur centre de décision en France et représentent environ 30% de leur CA ;
 - des médecins prescripteurs qui pourraient interpréter un déremboursement comme démentant leur pratique professionnelle et auxquels il faut en tout état de cause laisser le temps d'une information adaptée sur les nouvelles possibilités thérapeutiques. Le président de la Commission de transparence le dit aussi en 1999 : « dans un certain nombre de

pathologies sans caractère habituel de gravité et avec des prescripteurs avisés, (les médicaments à SMR insuffisant) peuvent participer à l'établissement d'une relation malade-médecin fructueuse. Certains d'entre eux peuvent trouver leur place en automédication » ;

- des patients qui sont habitués à une thérapeutique qui peut leur être bénéfique et auxquels là encore il faut donner le temps pour modifier leur comportement. Les exemples de patients en cause sont cités à l'envie par la presse, notamment les personnes âgées pour les vasodilatateurs cérébraux et les femmes qui souffrent des jambes (souvent qui travaillent sur des métiers difficiles) pour les veinotoniques ;
- des caisses d'assurance maladie, tout déremboursement pouvant conduire à des reports sur d'autres médicaments coûteux.

Ces difficultés sont enfin complétées par le faible rapport financier des politiques de déremboursement.

[817] Du ministre qui lance la perspective de déremboursement (Mme Martine Aubry) - annexe quatrième partie - au ministre qui la conduit à son terme (M. Xavier Bertrand) - annexe quatrième partie - en passant par le ministre qui l'organise (M. Jean-François Mattéi) annexe quatrième partie - tous vont en ce sens revendiquer leur autonomie de choix par rapport aux avis scientifiques de la Commission de la Transparence (le cas échéant, donc, leur décision de ne pas les suivre) et la responsabilité qui est la leur de tenir compte de l'ensemble des parties prenantes.

[818] **Les ministres vont alors gérer le problème des médicaments à SMR insuffisant de 3 façons :**

- l'étalement du déremboursement dans le temps ;
- la baisse de leur prix ;
- la baisse de leur taux de remboursement.

[819] Cette politique va se dérouler sur une décennie.

.4.2.1.3 Un déremboursement progressif dans le temps.

[820] Le principe d'une politique de déremboursement a été envisagé par Martine Aubry en 1999. Le président du comité économique des médicaments, Noël Renaudin, procède à une consultation de nombreux laboratoires pharmaceutiques concernés. Ses conclusions (annexe quatrième partie) sont que pour des raisons à la fois économiques et médicales, il est souhaitable de procéder à ces déremboursement de manière progressive, mais aussi d'avoir recours à des baisses de prix et à des baisses de taux de remboursement. Cette position est reprise à son compte par le cabinet du ministre qui la formalise dans une note (annexe quatrième partie) et fait l'objet d'une réunion interministérielle informelle le 9 juin 2000. La ministre annonce le principe de ce déremboursement progressif lors de la commission des comptes de la sécurité sociale du 21 septembre 2000 avec un délai précis : les années 2000, 2001 et 2002.

[821] Dans les faits, ce ne sont que les parties baisse de prix et baisse du taux de remboursement qui seront engagées. A noter que ces deux types de mesure sont d'un rendement financier appréciable dans un contexte de flambée des dépenses de médicaments (annexe quatrième partie).

[822] Après de nombreux échanges entre le ministère et l'AFSSAPS, le nouveau ministre, M. Jean-François Mattei organise les 3 vagues autour des critères suivants qui vont du plus facile au plus difficile) :

- La première vague concerne les médicaments dont la Commission de la transparence a décidé en 1999-2001 du SMR insuffisant et (formellement dans son avis) une absence de place dans la stratégie thérapeutique, notamment motivée par l'existence d'autres traitements remboursables, plus adaptés du fait par exemple d'un meilleur rapport

efficacité/effets indésirables ou d'une administration plus facile. 82 médicaments sont déremboursés par arrêté du 24 septembre 2003 ;

- La deuxième vague concerne les médicaments à SMR insuffisant à prescription médicale facultative, c'est-à-dire pouvant être achetées en pharmacie sans ordonnance. 218 médicaments sont déremboursés par arrêté du 17 janvier 2006, dont 62 veinotoniques à échéance du 1^{er} janvier 2008 ;
- La troisième vague concerne tous les autres médicaments à SMR insuffisant ; elle est la plus difficile, puisqu'il n'y a pas de vraie alternative thérapeutique. 41 médicaments sont déremboursés par arrêté du 18 décembre 2006 à effet différé au 1 janvier 2008.

[823] Pour ces trois vagues, le ministre a demandé qu'une nouvelle évaluation de la Commission de la Transparence intervienne aux termes d'une analyse scientifique approfondie (tenant compte des nouvelles données scientifiques disponibles depuis la première évaluation) et que les firmes aient la possibilité de présenter de nouveau leurs observations. Cette décision est justifiée par la volonté de prendre en compte les arrêts du Conseil d'Etat pris notamment à la requête des laboratoires Servier, annulant un certain nombre de décisions antérieures pour manque de motivation. Une tentative de validation législative de ces décisions sera à cet égard annulée par le Conseil Constitutionnel en juillet 2003, à la requête de l'opposition, pour cavalier législatif.

[824] Prévus à l'origine pour se dérouler de 2003 à 2005, les déremboursements s'échelonnent donc de juillet 2003 à janvier 2008. En 2010, les médicaments à SMR insuffisant qui restent remboursés représentent 1,13% des ventes d'officine, fondamentalement les 48 vasodilatateurs jugés insuffisants lors de la 3^{ème} vague mais maintenus au remboursement en l'absence d'alternative thérapeutique.

4.2.1.4 La baisse des prix des médicaments à SMR insuffisant

[825] Cette baisse est soit négociée par le Comité économique des produits de santé, soit en cas d'échec imposée par arrêté. Ces baisses de prix, importantes (de 15 à 20%), interviennent en début (2000/2001) puis en fin de période (2006) de déremboursement.

[826] Ponctuellement, certaines firmes préfèrent opter pour un déremboursement plutôt qu'une baisse de prix (ex : arrêté du 4 septembre 2001 radiant 36 médicaments).

4.2.1.5 La baisse des taux de remboursement des médicaments à SMR insuffisant.

[827] Cette baisse intervient de deux façons :

- En passant les médicaments à SMR insuffisant d'un taux de 65% à un taux de 35%. Ce type de baisse intervient dans les années 2000/2001/2002 ;
- En créant, le cas échéant à titre provisoire, un taux de remboursement à 15%, tel qu'autorisé par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2006. Cette technique du sas de décompression sera utilisée en 2006, dans les 2^{ème} et 3^{ème} vagues.

4.2.2 En 1999, la Commission de la transparence classe comme insuffisant le service médical rendu du MEDIATOR®.

[828] Comme on l'a dit précédemment, le MEDIATOR® est inscrit sur la liste des médicaments remboursables depuis août 1976, au moment donc de sa mise sur le marché. Il est alors remboursé comme tous les autres médicaments au taux de 70% porté à 65% en 1993. La constitution d'une classe de médicament remboursée à 40 puis 35% en 1977, 1980 et 1995 ne l'a pas touché, dès lors qu'il est destiné (même comme adjuvant et pour une seule de ses indications) au traitement d'une affection grave.

- [829] Par ailleurs, comme on l'a rappelé, les médicaments inscrits sur la liste des médicaments remboursables l'étaient en 1976 en principe à titre définitif. Son SMR n'a donc fait l'objet d'aucune réévaluation avant 1999.
- [830] A cette date, le MEDIATOR® est classé dans la catégorie métabolisme-nutrition qui est examinée dans la première vague d'avis de la Commission de la transparence.
- [831] L'analyse des experts (annexe quatrième partie) est la suivante, critique car notamment mise en alerte par les articles de la revue Prescrire en 1997 et ses nombreuses références bibliographiques :
- [832] « Pour ce qui est de l'indication Adjuvant du régime adapté dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale »
- [833] « Caractère habituel de gravité de l'affection traitée : l'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications »
- [834] « Efficacité/sécurité d'emploi de la spécialité : cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif. (Son) efficacité est faible. »
- [835] « Place dans la stratégie thérapeutique : cette spécialité est un médicament d'appoint. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses ».
- [836] « Intérêt en termes de sécurité publique : sans objet ».
- [837] « Pour ce qui est de l'indication Adjuvant du régime adapté pour les hypertriglycéridémies »
- [838] « Caractère habituel de gravité de l'affection traitée : l'affection concernée n'engage pas le pronostic vital du patient, n'entraîne pas de complications graves, ni de handicap, ni de dégradation marquée de la qualité de vie »
- [839] « Efficacité/sécurité d'emploi de la spécialité : cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif. L'efficacité de cette spécialité est moyenne ».
- [840] « Place dans la stratégie thérapeutique : cette spécialité est un médicament d'appoint. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses ».
- [841] « Intérêt en termes de sécurité publique : sans objet. »
- [842] Le 21 juillet 1999, la Commission de la transparence « constate compte tenu des données dont elle dispose qu'aucun niveau de SMR ne peut être attribué pour cette spécialité » (annexe quatrième partie). C'est une formule appelant une firme à démontrer l'efficacité de l'un de ses médicaments face au doute de la Commission.
- [843] La firme fait appel de cette décision avec les éléments qui vont aussi être utilisés lors de son audition (annexe quatrième partie). Lors du réexamen du dossier le 10 novembre 1999, la Commission vote ainsi : sur 15 votants, 3 sont pour un SMR faible, 11 pour un SMR insuffisant, il y a une abstention.

- [844] La firme demande une audition à la Commission. Le 19 novembre 1999, elle y développe l'argumentaire suivant. Le niveau de SMR est important selon la firme : « *le diabète engage le pronostic vital du patient ; l'efficacité antidiabétique est démontrée versus placebo. Cette efficacité est comparable à celle d'autres antidiabétiques, notamment la metformine, classée par la Commission en niveau de SMR important. Sa sécurité d'emploi est bien démontrée. MEDIATOR® est un antidiabétique de la classe des insulino-sensibilisateurs indiqué en première intention quand le régime diététique ne suffit plus à lui seul pour rétablir l'équilibre glycémique. MEDIATOR® présente un intérêt en termes de santé publique compte tenu de son efficacité dans le traitement du diabète, de la fréquence, de la gravité et du coût de cette pathologie* ». Cette argumentation générale est ensuite largement développée.
- [845] Au sortir de cette audition, la Commission de la Transparence réaffirme sa position : sur 10 votants, il y a 2 voix pour un SMR faible, 7 pour un SMR insuffisant, une abstention (annexe quatrième partie).
- [846] La conclusion de l'analyse initiale des experts internes est alors formulée : le niveau de SMR est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge (annexe quatrième partie).
- [847] Ce même 19 novembre 1999, la Commission de transparence arrête la liste de ses avis pour la classe métabolisme-nutrition. Sur 51 médicaments, 36 ont un SMR important (dont les médicaments à base de metformine), 2 un SMR modérés, 13 un SMR insuffisants. La décision est cruelle pour le MEDIATOR®.
- [848] La firme va faire un recours pour excès de pouvoir contre l'avis de la Commission de la transparence sur le MEDIATOR® et sur 8 autres de ses spécialités. Le Conseil d'Etat rejette ce recours le 16 février 2001 au motif que les avis de la Commission sont des actes préparatoires qui ne constituent pas par eux-mêmes des décisions susceptibles de faire l'objet d'un recours.

4.2.3 Le MEDIATOR® fait l'objet de baisses de prix et d'une tentative de baisse du taux de remboursement en 2000-2002.

- [849] Ainsi qu'on l'a vu et sauf pour quelques cas ponctuels, les avis de la Commission de la transparence pour les médicaments à SMR insuffisant ne vont pas conduire à déremboursement avant la conception des trois vagues en 2002. Ils vont faire l'objet par contre de baisses de prix et de taux de remboursement.

.4.2.3.1 Le MEDIATOR® fait l'objet de trois baisses de prix.

- [850] L'indication donnée par les ministres en 2000 et 2001 au Comité économique des produits de santé (CEPS) est une baisse des prix des médicaments à SMR insuffisant, en moyenne de 20% sur 3 ans.
- [851] Dans ce cadre, le prix du MEDIATOR® a fait l'objet d'une baisse de prix de :
- 10% en novembre 2000
 - 7% en novembre 2001
 - 5% en novembre 2002
- soit 23,5% au total.

[852] Les deux premières baisses ont fait l'objet d'une convention entre le CEPS et la firme. Pour la 3^{ème} étape, la firme a refusé la baisse conventionnelle et la baisse s'est faite par arrêté en date du 4 octobre 2002. La firme a fait un recours contre cette décision et celle concernant d'autres médicaments (non centrée sur le MEDIATOR[®]) ; le Conseil d'Etat a débouté la firme par décision du 30 mars 2005.

.4.2.3.2 Le MEDIATOR[®] fait l'objet d'une tentative de baisse de taux de remboursement de 65 à 35%.

[853] Une première série de 148 médicaments à SMR insuffisant inclus dans les classes homogènes des vasodilatateurs périphériques et des nootropiques fait l'objet d'une baisse de taux de 65 à 35% par arrêté du 1^{er} août 2000. Cet arrêté annulé par le Conseil d'Etat pour vice de forme est repris par arrêté du 14 septembre 2001 (annexe quatrième partie).

[854] Une deuxième vague de baisse de taux est engagée pour les autres médicaments à l'automne 2001 et qui comprend le MEDIATOR[®].

[855] Les firmes dont les spécialités doivent voir leur taux baisser sont saisies de cette perspective par lettre du directeur de la sécurité sociale et du directeur général de la santé du 10 octobre 2001 (annexe quatrième partie). L'administration précise que les firmes peuvent présenter des observations écrites et demander à être auditionnées par la Commission de la transparence.

[856] Pour un certain nombre de spécialités, les firmes n'émettent pas d'observations. Leur taux sera baissé par arrêté publié le 30 décembre 2001 (annexe quatrième partie).

[857] Pour d'autres spécialités, les firmes émettent des observations.

[858] C'est le cas du MEDIATOR[®] pour lequel la firme développe dans sa réponse du 12 novembre 2001 un argument principalement juridique : la Commission de la transparence a estimé le SMR insuffisant d'une indication principale qui était « adjuvant du régime adapté dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale ». Mais le nouveau libellé de l'AMM est depuis 2001 « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale ». Donc l'avis de la Commission de la transparence du 19 novembre 1999 n'est plus valable. La firme reprend ensuite tous ses arguments classiques de positionnement du MEDIATOR[®] comme médicament alternatif à la metformine et annonce l'étude Moulin.

[859] Compte tenu de ces éléments, la firme demande à présenter ses observations devant la Commission de la transparence. Celle-ci ne dispose pas de trace d'un nouvel avis, auquel se réfère par contre une note de la Direction de la sécurité sociale. Quoi qu'il en soit, cette direction propose aux ministres chargés de la sécurité sociale (Mme Guigou) et de la santé (M. Kouchner) par note du 24 décembre 2001 (annexe quatrième partie) une baisse du taux de remboursement du MEDIATOR[®]. Il n'y a pas de suite à cette proposition.

[860] La direction rappelle sa position au nouveau ministre, M. Mattéi :

- Le 8 août 2002 (annexe quatrième partie) : « la baisse est particulièrement nécessaire pour le MEDIATOR[®] (laboratoires Servier) dont les dépenses présentées au remboursement du régime général s'élevaient à 30 Me en 2001 » ;
- Le 11 décembre 2002 (annexe quatrième partie) ;

- Le 23 février 2003 (annexe quatrième partie), le directeur de la sécurité sociale renvoie au cabinet les notes du 8 août et 11 décembre 2002. Sur les 6 spécialités sur lesquelles intervient la DSS, 2 ont fait l'objet d'une annonce de déremboursement par lettre du 3 février (dans le cadre de la 1^{ère} vague), une est radiée. Il en reste 3, « (...) dont il conviendrait de baisser le taux de 35% dans l'attente d'un futur déremboursement. Je vous propose de notifier cette baisse aux entreprises concernées en même temps que celles envisagées pour les vasodilatateurs ».

[861] Il n'y a pas de suite à ces rappels.

[862] S'agissant d'un passage d'un taux de remboursement de 65% à un taux de 35% qui aurait pu être largement compensée par les assurances complémentaires, l'aboutissement de cette partie du dossier n'aurait toutefois pas eu de conséquence en matière de prescription et consommation du médicament contrairement à une décision de déremboursement.

4.2.4 Le MEDIATOR[®], classé dans la 3^{ème} vague de déremboursement, voit son évaluation différée.

[863] Les critères objectifs fixés par le ministre en 2002 ne classent le MEDIATOR[®] ni dans la 1^{ère} vague de déremboursement (qui concerne les médicaments à SMR insuffisant et pour lesquels la Commission de la transparence a formellement décidé en 1999 qu'ils n'avaient pas de place dans la stratégie thérapeutique), ni dans la 2^{ème} vague qui concerne les médicaments à prescription médicale facultative. Il est donc inclus dans la 3^{ème} vague.

[864] La Commission de la Transparence qui va étudier le MEDIATOR[®] a une composition nouvelle par rapport à celle de 1999 dans son équilibre et ses membres : les membres représentant les administrations, l'AFSSAPS et les caisses nationales d'assurance maladie n'ont plus qu'une voix consultative par rapport aux 20 membres choisis pour leur compétence scientifique par le collège de la Haute autorité de santé (HAS).

.4.2.4.1 La préparation de l'avis.

[865] Ainsi que vu précédemment, le nouvel avis de la Commission doit reposer sur une nouvelle réévaluation du SMR par rapport à 1999 et être précisément motivé.

[866] Les services de la Commission de la transparence, désormais intégrée à la Haute autorité de santé, disposent de l'avis de 3 experts cliniciens extérieurs.

[867] Le rapport de l'un d'entre eux note (annexe quatrième partie) que « *le benfluorex est un très ancien produit qui est commercialisé avec des indications larges et imprécises à la lumière des données récentes et a un mode d'action inconnu. Du fait des indications imprécises, la prescription du produit l'est aussi...* ».

[868] Le rapport est ensuite :

- négatif sur l'indication d'adjuvant au régime d'hypertriglycéridémies *a fortiori* avec les autres classes d'hypolipémiants existantes (fibrate, statine). Prescrit à presque moitié pour cette indication, il constitue alors une perte de chance pour les patients ;
- Positif sur l'indication adjuvant au diabète chez les diabétiques avec surcharge pondérale. Il rappelle que les études Del Prato et Moulin montrent une baisse significative de l'hémoglobine glyquée induite par le benfluorex. par rapport au groupe placebo.

- [869] Mais il conclut prudemment : « il ne faut pas que le dossier s'arrête là et les indications du produit doivent être revues... : quelle est la place du benfluorex dans la stratégie de prise en charge du diabète de type 2 ? quelle est la place du benfluorex par rapport à la metformine ? Il revient aux sociétés savantes et aux commissions chargées des recommandations de préciser exactement la place du benfluorex ».
- [870] Le rapport du deuxième expert rappelle que le diabète est une maladie chronique qui touche plus de 2 millions de français et une maladie gravissime au vu des complications qu'elle entraîne, impliquant enfin un coût de prise en charge majeur (annexe quatrième partie).
- [871] Lui aussi donne un avis prudemment positif à l'indication relative au diabète sur laquelle il a été seule consulté : « *Le benfluorex est une molécule ayant une activité insulino-sensibilisatrice certaine permettant une amélioration des glycémies et des triglycérides. L'importance de son action sur ces deux paramètres reste à affirmer par de grandes études sur des périodes de plus de 6 mois, avec un panel important de patients et surtout en se comparant non pas à un placebo mais à un compétiteur actif du type glitazone* ».
- [872] En termes d'effets secondaires et de contre-indications, il note « *un cas rapporté de défaillance avec fibrose sévère trivalvulaire cardiaque identique à celle décrite avec la fenfluramine et la dexfenfluramine* ».
- [873] Le rapport du troisième expert (annexe quatrième partie) est sur la même longueur d'onde : « *le benfluorex a un intérêt en association avec les sulfamides hypoglycémisants en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine et aux glitazones. Sur les triglycérides, il n'a que peu de signification clinique et on pourrait discuter la pertinence de cette indication* ».
- [874] Sur cette base, les services établissent une note préparatoire en date du 12 avril 2006, envoyée à l'ensemble des membres de la Commission (annexe quatrième partie).
- Cette note comporte un premier lieu une note en première page sur le lien benfluorex-anorexigènes : « *Le benfluorex est un dérivé de la fenfluramine (ex PONDERAL®) et de la dexfenfluramine (ex ISOMERIDE®), deux anorexigènes amphétaminiques retirés du marché du fait d'effets indésirables graves : hypertension artérielle pulmonaire et valvulopathies cardiaques (ces effets secondaires sévères connus peuvent se manifester plus de 10 ans après la dernière prise). Le benfluorex est classé par l'OMS parmi les anorexigènes. Il est utilisé en France, hors AMM, comme traitement à visée amaigrissante. En Espagne, la survenue sous benfluorex de troubles cardiaques graves, semblables à ceux observés avec la fenfluramine et la dexfenfluramine est à l'origine du retrait du marché des spécialités pharmaceutiques contenant du benfluorex en mars 2003. En juin 2005, l'agence espagnole du médicament a annoncé l'interdiction des préparations magistrales à base de divers produits amaigrissants, dont le benfluorex, suite à la survenue d'effets indésirables graves. La Commission nationale de pharmacovigilance (PV du 29 novembre 2005 ci-joint) a souhaité une réévaluation du rapport bénéfice/risque du produit* ».
 - Pour ce qui concerne le caractère habituel de gravité des affections traitées par le MEDIATOR®, le rapport note la non-urgence de prise en charge thérapeutique d'une anomalie isolée des triglycérides, mais les complications fréquentes et graves du diabète.
 - Pour ce qui est du rapport efficacité/effets indésirables, le rapport est en attente d'éventuelles données de la firme.
 - Pour ce qui est de la place dans la stratégie thérapeutique, le rapport est négatif pour l'indication hypertriglycémies et ses termes seront repris par l'avis qui va suivre. Pour ce qui est de l'indication diabète, le rapport est négatif.

- En termes d'intérêt de santé publique, le rapport est négatif.

.4.2.4.2 L'avis de la Commission.

- [875] La Commission examine le MEDIATOR[®] lors de sa réunion du 12 avril 2006 (annexe quatrième partie).
- [876] La firme est auditionnée le 26 avril 2006, accompagnée du Pr Moulin et argumente pour un SMR non insuffisant, vraisemblablement important comme sa demande en 1999 et compte tenu du taux de remboursement du médicament à 65%
- [877] La commission se prononce le 26 avril 2006 dans un long avis (annexe quatrième partie) où elle rappelle son avis du 19 novembre 1999, analyse les données disponibles en termes d'efficacité et d'effets indésirables, puis se prononce au regard des critères d'appréciation du service médical rendu.
- [878] Pour ce qui concerne l'indication d'adjuvant au régime des hypertriglicéidémies, la Commission relève :
- Le caractère non urgent de la prise en charge thérapeutique de l'affection.
 - Une efficacité non établie ; une tolérance acceptable ; un rapport efficacité/effets indésirables mal établi.
 - L'absence de place dans la stratégie thérapeutique. « Le mécanisme d'action du benfluorex comme hypolipémiant est indéterminé. Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour justifier son utilisation...Le benfluorex n'est cité dans aucune recommandation ».
 - L'absence d'intérêt en termes de santé publique compte tenu d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi ; de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique.
- [879] La recommandation de la Commission de la transparence est celle d'un SMR insuffisant dans cette indication.
- [880] Pour ce qui concerne l'indication d'adjuvant au régime du diabète avec surcharge pondérale, l'on a vu que les experts externes sont prudemment favorables et les experts internes défavorables ; la firme a présenté pour sa part l'étude Moulin. La Commission de la transparence décide au final de différer son avis dans la mesure où elle « dispose de nouvelles données par rapport à l'avis de 1999 concernant cette indication dont un essai publié (étude Moulin) et dans la mesure où une réévaluation du rapport bénéfice/risque est en cours à l'AFSSAPS ».
- [881] Cet avis à 2 niveaux est acquis à l'unanimité des 16 votants. Il est daté du 10 mai 2006, à la suite de l'approbation du procès-verbal par la Commission suivante.
- [882] L'avis est envoyé à la firme qui dispose de 8 jours pour faire part de ses observations ou demander à être entendue. Elle ne fait pas de recours.
- [883] Le 13 juillet 2006, l'avis de la Commission de transparence sur la 3^{ème} vague de réévaluation des spécialités à SMR insuffisant et principalement de prescription médicale obligatoire, soit 127 médicaments, est envoyé au ministre (annexe quatrième partie), avis que fait sien la Haute Autorité de Santé le 18 octobre 2006. Le MEDIATOR[®] est le seul des 127 médicaments pour lequel un avis est différé, ce qui n'annule pas du point de vue de la HAS l'appréciation du SMR insuffisant de 1999. Le communiqué de cette Autorité du 1^{er} décembre 2010 rappelant « qu'elle s'est déclarée défavorable au remboursement de ce produit dans un avis du 10 mai 2010 » (annexe quatrième partie) apparaît toutefois à la mission comme un raccourci bien peu transparent.
- [884] Cette décision soulève quatre questions.

- [885] 1. La Commission de la transparence pouvait elle différer son avis ? Les articles R 163-16 et R 163-17 du code de la sécurité sociale ainsi que le règlement intérieur de la Commission en date du 22 juin 2005 ne prévoient ni n'interdisent ce type de sursis à statuer, qui est de fait utilisé par la Commission de transparence, même si, en l'occurrence, il n'a été utilisé dans cette séance précise que pour un seul médicament sur 127.
- [886] 2. La Commission de la transparence s'est-elle, au cours de cette même vague, prononcée sur le SMR d'un autre médicament, alors même que celui-ci aurait été en cours de réévaluation à l'AFSSAPS ? La réponse est positive et concerne le Fonzylane (buflomédil). La Commission a estimé dans ce cas-là qu'elle avait suffisamment d'éléments probants sur le bénéfice-risque négatif de ce médicament (ce qui sera en effet confirmé), ce qui n'était en revanche pas le cas du MEDIATOR® pour lequel des données d'efficacité nouvelles substantielles allaient être présentées par la firme.
- [887] 3. Le ministre pouvait il prendre une décision de déremboursement malgré l'avis de la Commission de la transparence, avis qui ne le lie pas ? Une telle décision, si elle s'était appuyée sur un avis non motivé, aurait été annulée pour cette raison par le juge. Elle aurait pu s'appuyer sur d'autres motifs que l'absence de motifs de la Commission de la transparence, par exemple des éléments de pharmacovigilance probants. Or, précisément ces éléments qui n'étaient pas à la disposition du Directeur général de l'AFSSAPS et ne l'étaient pas plus à celle du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale. Dans cette situation par ailleurs, la réaction du ministre aurait été, non de ressaisir la Commission de la transparence mais de demander à l'AFSSAPS de suspendre le médicament.
- [888] 4. Enfin, le ministre aurait-il pu prendre une décision de déremboursement pour une seule des indications, celle relative aux hypertriglycéridémies pour laquelle la Commission avait donné un avis de SMR insuffisant, notamment en application de l'article R 163-3 du code de la sécurité sociale qui dispose que la spécialité est inscrite au vu de son SMR indication par indication ?
- [889] En anticipation des 3 vagues de déremboursement, une note du directeur de la sécurité sociale du 13 décembre 2002 avait expliqué au ministre la problématique, technique, sur ce point (annexe quatrième partie).
- [890] La pratique retenue depuis 1999 était qu'une spécialité était prise en charge pour l'ensemble des indications dans le SMR le plus élevé, à condition que cette indication représente une part substantielle des indications (lettre à l'AFSSAPS du 16 septembre 1999). Cette pratique se justifiait par le fait qu'il n'était pas possible pour les caisses d'assurance maladie de connaître exactement l'indication dans laquelle la spécialité a été prescrite.
- [891] Pour une spécialité où une indication est remboursable et une autre non remboursable, l'argument est moins recevable. Dans la pratique, dérembourser une seule des deux indications aurait conduit à ce que le médecin doive inscrire NR (non remboursable) sur l'ordonnance qu'il prescrit en dehors de l'indication remboursable. En réalité, les médecins ne remplissent pas cette obligation et les caisses n'ont pas les moyens de contrôler. En l'absence d'instruction du ministre, la doctrine administrative générale a donc été appliquée dans ce type de circonstance et en particulier pour le MEDIATOR®.

4.2.5 La réévaluation du bénéfice/risque du MEDIATOR[®] par la Commission d'AMM ne conduit pas à un nouvel avis de la Commission de la transparence.

[892] La logique de la décision prise en mai 2006 aurait du conduire à ce que la Haute autorité de santé notifie sa décision à l'AFSSAPS en lui demandant de la tenir au courant de la réévaluation du bénéfice/risque du MEDIATOR[®], qu'à son issue (avril 2007) l'AFSSAPS notifie à la Haute autorité le résultat de cette réévaluation et que la Commission de la transparence reprenne ses travaux pour donner un avis définitif qui aurait été transmis au ministre.

[893] Dans les faits, cette séquence n'intervient pas.

[894] En termes de procédure, les deux institutions, AFSSAPS et Haute Autorité de Santé estiment sans doute qu'un tel formalisme est inutile compte tenu des liens permanents qui existent entre elles :

- l'AFSSAPS est membre consultatif de la Commission de la transparence ; elle est représentée lors de la séance du 12 avril 2006 par le Pr. Abadie mais n'est pas présente lors de la séance du 26 avril 2006 ; en sens inverse le président de la Commission de la transparence ou son représentant siège à la Commission d'AMM ;
- il existe entre les services des deux institutions une réunion tous les 15 jours et des fiches écrites de liaison régulière.

[895] Dans le cas présent, un tel manque de formalisme apparaît rétrospectivement regrettable.

[896] Sur le fond, il est évident que la Commission de la transparence, dont le président a présidé le groupe DEUG de l'AFSSAPS et auquel participe le directeur de l'évaluation médicale, économique et de santé publique, ancien membre de la direction de l'évaluation de l'Agence connaissent parfaitement le cas du MEDIATOR[®] et connaissent le sens de la décision de réévaluation du bénéfice/risque prise par l'Agence.

[897] Mais cette décision ne conduit pas à reprendre l'élaboration d'un avis de la commission de la transparence. En effet :

- L'AFSSAPS décide la suppression de l'indication adjuvant au régime pour les hypertriglycéridémies, ce qui est exactement l'avis de la Commission de la transparence du point de vue du SMR : elle a déjà jugé sur cette indication le SMR insuffisant, elle ne peut le dégrader plus. Par ailleurs une abrogation d'AMM entraîne mécaniquement une radiation du remboursement, sans que la Commission de transparence n'ait à reprendre le dossier.
- L'AFSSAPS décide de maintenir un bénéfice/risque positif pour l'indication adjuvant au régime du diabète, dans l'attente des réponses complémentaires attendues sur les aspects méthodologiques, de l'inspection de l'étude Moulin et de la future étude Regulate, autant d'éléments qui ne seront pas transmis à la Haute Autorité de Santé dans l'informel des relations des deux institutions ; ce genre de délais supplémentaires n'est, pour la HAS, pas inhabituel de la part de l'AFSSAPS lorsque celle-ci réévalue le bénéfice-risque d'un médicament.
- Elle ne transmet par ailleurs pas de signal de sécurité supplémentaire à la Commission de transparence.

[898] Celle-ci peut à bon droit ne pas saisir de nouveau, sauf à ce que ses responsables prennent seuls l'initiative de clore une succession d'études qui durent depuis 30 ans, ce qui encore moins leur rôle que celui des responsables de l'AFSSAPS.

[899] La HAS n'interviendra plus que le 19 octobre 2009 : son président est alerté par un courriel du Dr. Irène Frachon du 8 octobre 2009, ses services sont alertés par de nouvelles données relatives notamment à la tolérance cardiovasculaire du benfluorex (risque de survenue d'HTAP et de valvulopathies) par le CRPV de Brest puis dans le cadre du comité de coordination HAS-AFSSAPS ; la HAS demande alors à la firme en application de l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale de lui faire parvenir dans un délai de 3 mois l'ensemble des données cliniques permettant de réévaluer le SMR du benfluorex (annexe quatrième partie).

4.3 2009-2010 : la suspension et le retrait.

4.3.1 La firme fournit une 3^{ème} grande étude qui argumente en faveur de l'efficacité du médicament, mais propose d'en restreindre la prescription compte tenu des risques.

[900] L'étude « *Regulate* » est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 52 semaines concernant 840 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par sulfonylurés.

[901] Elle a un objectif principal : mesurer la valeur du benfluorex par rapport à une autre molécule qui s'est imposée depuis l'étude Del Prato comme molécule de référence contre le diabète : la pioglitazone. De façon plus précise l'étude entend mesurer la non infériorité du benfluorex associé à un sulfonyluré *versus* la pioglitazone associée à un sulfonyluré. Comme d'habitude, le marqueur choisi est l'hémoglobine glyquée.

[902] Les objectifs secondaires de l'étude sont de comparer les effets des associations des deux molécules sur le taux de cholestérol.

[903] Comme indiqué plus haut, ils sont aussi de les comparer en matière de sécurité d'emploi et notamment de risque cardiovasculaire. Ce bras de l'étude concerne 614 patients répartis moitié-moitié entre groupe benfluorex et groupe pioglitazone. Les intéressés ont eu une échocardiographie à l'inclusion et 52 semaines après une exposition aux traitements.

[904] Les objectifs de l'étude sont enfin de comparer le coût des deux traitements.

[905] Les résultats préliminaires de l'étude « *Regulate* » sont disponibles en janvier 2009 : elle apporte deux conclusions fondamentales :

- Il n'y a pas de démonstration de la non-infériorité du benfluorex par rapport à la pioglitazone ;
- Il y a dans le groupe traité par le benfluorex l'émergence d'anomalies valvulaires fonctionnelles significatives.

[906] La firme propose en conclusion de modifier le RCP du MEDIATOR[®] dans les conditions suivantes : restriction aux diabétiques en échec de traitement après les antidiabétiques oraux ; prescription réservée aux spécialistes tels que diabétologues/endocrinologues ou médecine interne ; contre-indication aux patients présentant une anomalie valvulaire ; mise en place durant le traitement d'une surveillance écho-cardiographique.

4.3.2 L'agence admet l'efficacité modérée du médicament mais estime *in fine* que les risques sont supérieurs aux bénéfiques, ce qui la conduit à suspendre puis à retirer le MEDIATOR® du marché.

[907] La CNPV du 9 septembre 2009 dont il a été rendu compte plus haut souhaite que l'ensemble des données de sécurité dont elle dispose soient transmises à la Commission d'AMM, afin qu'elle puisse se prononcer au vu de l'ensemble des données de bénéfice et de risque dans les conditions d'utilisation actuelles du produit.

[908] Ses travaux sont préparés comme d'habitude par une note d'évaluation interne et par l'avis du groupe DEUG qui se réunit le 22 octobre 2009 (annexe quatrième partie).

[909] Les travaux de préparation interne peuvent être synthétisés comme suit :

- L'étude Regulate est à ce stade une expertise partielle en l'absence de rapport final ;
- L'étude permet de confirmer l'effet peu important sur le métabolisme lipidique (ce qui justifie un peu plus *a posteriori* le retrait de cette indication en 2007) ;
- La non infériorité du benflurex en association aux sulfonyles n'est pas établie par rapport à la pioglitazone en association aux sulfonyles. Il existe par ailleurs des alternatives thérapeutiques disponibles pour lesquelles le rapport bénéfice- risque est favorable ;
- Il existe une efficacité modérée du benfluorex sur les paramètres glucidiques. Le médicament présente l'avantage de ne pas entraîner de prise de poids, voire d'entraîner une légère baisse ce qui peut être intéressant pour des patients obèses ; d'autre part, peu d'hypoglycémies sont constatées sous benfluorex ce qui pourrait avoir un éventuel intérêt dans le cadre d'une prescription chez le sujet âgé bien qu'aucune étude spécifique n'ait été menée. Il semble avoir une efficacité similaire aux gliptines et à l'acarbose, bien qu'aucune étude comparative de non infériorité n'ait été réalisée. Il n'a pour le moment aucune place dans la stratégie de prise en charge du diabète dans les recommandations françaises et internationales ;
- Le benfluorex est essentiellement prescrit par des médecins généralistes, les diabétologues ne le prescrivant que très peu voire pas du tout. Il est bien souvent prescrit hors AMM chez des patients obèses non diabétiques mais également chez des patients présentant une dyslipidémie ;
- Il y a des résultats de sécurité très défavorables au regard des dysfonctionnements valvulaires apparues au cours de l'étude ; la proposition de la firme de suivi échographique des patients avant et pendant un traitement est problématique tant sur sa pertinence que sur sa faisabilité ;
- Dans l'état actuel du dossier, les données préliminaires de l'étude « Regulate » ne permettent pas de modifier le RCP comme demandé par la firme.

[910] La Commission d'AMM se réunit le 23 octobre 2009 : elle dispose de la synthèse ci-dessus résumée ; elle dispose par ailleurs de l'ensemble des données de pharmacovigilance relatives aux anomalies des valves cardiaques qui lui sont présentées par le département de pharmacovigilance et les experts mandatés (annexe quatrième partie)..

[911] A son issue, la Commission d'AMM ne dispose plus du *quorum* pour voter.

[912] Elle se réunit de nouveau le 12 novembre 2009, en disposant en plus de l'étude de la CNAMTS dont il a été tenu compte plus haut. Elle émet l'avis suivant : la réévaluation menée au vu de l'ensemble des données disponibles d'efficacité et de risque dans les conditions d'utilisation actuelles a fait apparaître un rapport bénéfice- risque défavorable à la spécialité. 18 voix se prononcent pour la suspension, 1 contre, il y a 3 abstentions.

[913] Le 16 novembre 2009, la firme est invitée à faire part de ses observations sur la mesure de suspension envisagée.

- [914] Le 23 novembre 2009, la firme réaffirme que le MEDIATOR[®] dispose d'un bénéfice/risque favorable à condition de respecter les nouvelles précautions d'emploi et de surveillance. Elle reprend son argumentaire permanent : il y a un effet thérapeutique significatif du benfluorex par rapport au placebo, les études sur la sécurité d'emploi sont faibles méthodologiquement. Elle maintient sa demande de modification du RCP.
- [915] La décision de suspension est prise par le directeur général de l'AFSSAPS le 24 novembre avec effet au 30 novembre 2009. Elle est très longuement motivée (annexe quatrième partie).
- [916] Après avoir examiné le rapport bénéfice/risque du benfluorex dans les conditions normales d'utilisation, les instances européennes estiment le 14 juin 2010 que le risque prouvé de maladies des valves cardiaques n'est pas acceptable compte tenu du fait que le bénéfice du benfluorex n'est que limité dans le traitement du diabète de type 2 (annexe quatrième partie).
- [917] La Commission d'AMM du 1er juillet 2010 rappelle et reprend les motivations de la décision de la Commission européenne (annexe quatrième partie).
- [918] Le benfluorex est définitivement retiré par décision du directeur général de l'AFSSAPS le 20 juillet 2010 (annexe quatrième partie).

CONCLUSION

- [919] Parvenue au terme de son travail, la mission, avant même de présenter quelques enseignements et pistes de réflexion, tient à mettre en avant les éléments les plus importants du constat dressé dans ce rapport :
- Le déroulement des événements relatés dans ce rapport est très largement lié au comportement et à la stratégie des laboratoires Servier qui, pendant 35 ans, sont intervenus sans relâche auprès des acteurs de la chaîne du médicament pour pouvoir poursuivre la commercialisation du MEDIATOR[®] et pour en obtenir la reconnaissance en qualité de médicament anti-diabétique. Pour reprendre une expression revenue à plusieurs reprises dans les témoignages recueillis par la mission, elle a « *anesthésié* » ces acteurs de la chaîne du médicament et même, selon deux anciens présidents de commission d'AMM, elle les a « *roulés dans la farine* » ;
 - A aucun moment pendant cette longue période, aucun des médecins experts pharmacologues, internes ou externes à l'Agence, n'a été en mesure de conduire un raisonnement pharmacologique clairvoyant et d'éclairer ainsi les choix des directions générales successives ;
 - Surchargée de travail, empêtrée dans des procédures juridiques lourdes et complexes, en particulier à cause de l'articulation de ses travaux avec l'Agence européenne, bridée par la crainte des contentieux avec les firmes, l'Agence est apparue à la mission, dans le cas étudié, comme une structure lourde, lente, peu réactive, figée, malgré la bonne volonté et le travail acharné de la plupart de ses agents, dans une sorte de bureaucratie sanitaire ;
 - Un certain nombre d'anomalies majeures de fonctionnement ont été identifiées, en particulier la confirmation à la firme d'une autorisation de mise sur le marché en 1997, contraire à la décision prise quelques mois auparavant, notification qui n'a pu être prise que sur l'instruction d'un des responsables de la direction de l'évaluation ;
 - Le dispositif de pharmacovigilance a failli à sa mission, qui est d'identifier et d'instruire, dans un délai raisonnable, et afin d'éclairer la décision des responsables sanitaires, les cas d'effets indésirable graves liés à l'usage du médicament. La raison principale de cet échec collectif est à rechercher dans l'insuffisance de culture de santé publique et en particulier dans un principe de précaution fonctionnant à rebours ;

- Dans ces conditions, il n'est guère surprenant que l'alerte dans cette affaire soit venue de l'extérieur : de la revue Prescrire, du Dr Irène Frachon, de Catherine Hill et du Dr Alain Weil, pour ce qui concerne la dangerosité du médicament, ce qui a permis son retrait ; et de Flore Michelet et du Dr Gérard Bapt, pour ce qui concerne l'impact en termes de mortalité ;
- La multiplicité des instances sanitaires chargées du médicament, leur cloisonnement et la complexité de leur fonctionnement rendent le système lent, peu réactif et contribuent à une dilution des responsabilités ;
- Quant à la politique de remboursement des médicaments dont sont responsables les ministres, elle apparaît sous un jour paradoxal : c'est pour des raisons telles que la défense des prescripteurs et des patients que la politique de déremboursement a été étalée sur presque une décennie. La réalité veut, dans le cas présent, que cet objectif allégué ait conduit au résultat inverse.

[920] Même si la seconde partie de son travail sera consacrée à définir et à présenter les grandes lignes d'un système de pharmacovigilance rénovée, la mission tient d'ores et déjà à mettre l'accent sur quelques enseignements qui lui paraissent essentiels :

- La sécurité sanitaire est un métier difficile et exigeant. La vigilance sanitaire est une responsabilité fatigante, usante, qui conduit à travailler chaque jour sous la pression. Être vigilant suppose d'être informé, d'être réactif, d'avoir la disponibilité d'esprit nécessaire, de savoir entendre et écouter les opinions minoritaires et d'être capable d'admettre que l'on s'est trompé ou que l'on se fourvoie dans un raisonnement convenu. C'est pourquoi la mobilité des personnes est indispensable dans ce domaine ;
- L'exercice de ce métier est fortement influencé par l'environnement intellectuel et médiatique. Or, depuis plusieurs années se sont multipliées les prises de position publiques pour dénoncer une hypothétique « *tyrannie du principe de précaution* ». Dans cette affaire comme dans d'autres passées et malheureusement à venir, ce n'est pas l'excès de principe de précaution qui est en cause mais le manque de principe de précaution ;
- La chaîne du médicament fonctionne aujourd'hui de manière à ce que le doute bénéficie non aux patients et à la santé publique mais aux firmes. Il en va ainsi de l'autorisation de mise sur le marché qui est conçue comme une sorte de droit qu'aurait l'industrie pharmaceutique à commercialiser ses produits, quel que soit l'état du marché et quel que soit l'intérêt de santé publique des produits en question. La réévaluation du bénéfice/risque est considérée comme une procédure exceptionnelle. La prise en compte du risque nécessite de fortes certitudes scientifiques, l'existence d'un bénéfice étant, elle, facilement reconnue. Dans ces conditions, le retrait d'une AMM est perçu comme une procédure de dernier recours et comme une sorte de dédit pour la commission qui a accordé l'autorisation ;
- L'Agence est trop souvent caractérisée dans son fonctionnement, par, pour reprendre une expression entendue plusieurs fois, une « *accoutumance au risque* ». Cette accoutumance est incompatible avec l'exercice d'une mission de sécurité sanitaire ;
- Le fonctionnement des commissions de l'AMM et de la pharmacovigilance est marqué par la recherche d'un consensus scientifique, ce qui conduit en l'occurrence à un allongement des délais nécessaires à la prise de décision. Le rôle des demandes successives d'études pour alimenter ce processus a des effets pervers graves. C'est particulièrement frappant dans le cas du MEDIATOR® où les laboratoires Servier ont multiplié ce type de démarches. A ceci s'ajoute un légalisme qui, concernant une agence qui prend 80 000 décisions par an, conduit à un enlèvement de trop de dossiers ;
- S'ajoute à ceci, malgré les progrès accomplis dans ce domaine depuis 1993, le poids des liens d'intérêt des experts contribuant aux travaux de l'AFSSAPS (annexe quatrième partie n°). Il s'agit des liens d'intérêts financiers ou d'autres natures tels qu'ils devraient être signalés à l'Agence, ce qui n'est pas à l'heure actuelle systématiquement le cas, selon les déclarations mêmes de l'actuel président de la commission d'AMM. Or ces règles

procédurales ont été établies dès 1993 lors de la création de l'Agence. Il n'est que temps de les faire appliquer « *sans faille et sans exception* » pour reprendre l'expression de Jean Marimbert, directeur général de l'AFSSAPS. Aux yeux de la mission, cette conception des liens d'intérêt doit être élargie. Elle doit d'abord être envisagée dans le temps. Deux des responsables les plus importants de l'Agence, au moins, ont ainsi contracté, après avoir quitté leurs fonctions respectives, des liens financiers avec les laboratoires Servier. Dans ces 2 cas, il s'agissait de professeurs des universités-praticiens hospitaliers, médecins dont le statut les met pour l'heure à l'abri de la commission de déontologie, qui s'est déclarée en 2000 incompétente en la matière. Ceci souligne, et c'est la seconde priorité, la nécessité d'élargir le champ actuel des situations imposant la déclaration de liens d'intérêt. La mission pense souhaitable que tous les agents publics ayant à connaître des questions liées aux médicaments soient tenus de déclarer de tels liens. Il doit en être en particulier ainsi pour les membres des cabinets ministériels. C'est là un point important que devra traiter la Commission de réflexion pour la prévention des conflits d'intérêts dans la vie publique. De manière plus globale, l'AFSSAPS, qui est une agence de sécurité sanitaire, se trouve à l'heure actuelle structurellement et culturellement dans une situation de conflit d'intérêt. Pas en raison de son financement qui s'apparente à une taxe parafiscale, mais par une coopération institutionnelle avec l'industrie pharmaceutique qui aboutit à une forme de coproduction des expertises et des décisions qui en découlent. A cet égard, la présence encore aujourd'hui d'un représentant institutionnel du LEEM (Les entreprises du médicament) dans les commissions, et parfois les groupes de travail, paraît inacceptable.

- Toutes ces considérations ne doivent pas faire oublier la place décisive qui est celle des diverses communautés scientifiques et médicales dans la construction des décisions publiques. Toutes les décisions prises au sein de l'Agence, mais aussi par la Haute autorité de santé, sont préparées par des experts qui rendent leurs avis. Tous ces médecins sont associés très étroitement au processus de décision. Là aussi de très graves défaillances, pour certaines d'entre elles incompréhensibles, ont été relevées par la mission. Pour prendre l'exemple du MEDIATOR[®], il est inadmissible d'avoir programmé en décembre 2010 une table ronde sur « *benfluorex et valvulopathies* », dans le cadre des journées européennes de cardiologie, présidée par les Prs. G. Derumeaux et B. Iung. Ces deux experts, un an auparavant, avaient été mandatés pour représenter les laboratoires Servier au sein de la Commission nationale de pharmacovigilance et de la commission d'AMM de l'AFSSAPS portant sur le MEDIATOR[®] (benfluorex). Les présidents de cette table ronde ont depuis décidé de ne pas y participer.

La mission à l'issue de cette première phase, malgré ses critiques sévères à l'égard du système de gestion du médicament, élaborées encore une fois à partir d'un cas particulier, tient à souligner que le système de notification des cas par les professionnels de santé aurait pu permettre le retrait du MEDIATOR[®] dès 1999 si le principe de précaution s'était appliqué. A ce stade, la mission insiste sur le rôle essentiel des professionnels de santé et des patients qui doivent être davantage associés à ces démarches, pas seulement en ce qui concerne la déclaration des cas. Rappelons que dans d'autres domaines de la santé publique, les patients sont représentés au niveau des conseils d'administration des institutions. La mission s'attachera également, dans sa deuxième étape à mieux caractériser et fiabiliser notamment les outils de la pharmacovigilance, avec une attention particulière apportée aux bases de données disponibles. Malgré les très lourds constats de cette première étape, elle espère pouvoir contribuer à la mise en œuvre d'un système entièrement tourné vers les intérêts du patient et de la santé publique.

Lettre de mission



MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

LE MINISTRE

LA SECRÉTAIRE D'ÉTAT

Paris, le **29 NOV. 2010**

Monsieur le chef de l'Inspection Générale des Affaires Sociales,

Le 26 novembre 2009, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a suspendu les autorisations de mise sur le marché (AMM) de benfluorex (dont Mediator[®]) sur le fondement notamment de données de pharmacovigilance enregistrées pour l'essentiel durant l'année précédant la décision, d'une étude « cas-témoin » réalisée à Brest, de l'étude « Regulate » demandée par l'AFSSAPS au laboratoire et d'une étude de la CNAMTS.

Les résultats de l'étude de la CNAMTS précitée ont été transmis à l'AFSSAPS en octobre 2009. Ils faisaient ressortir un surrisque d'hospitalisation et d'intervention chirurgicale pour valvulopathie chez les patients diabétiques traités avec benfluorex.

A la demande de l'AFSSAPS, la CNAMTS a mené une étude complémentaire durant l'été 2010 sur les hospitalisations et les interventions chirurgicales pour valvulopathies ainsi que sur les décès survenus chez les patients qui avaient pris du benfluorex en 2006. L'AFSSAPS a ensuite précisé que « sur la base des résultats, les analyses des experts épidémiologistes estiment qu'environ 500 décès seraient attribuables au benfluorex sur l'ensemble des utilisateurs du médicament depuis sa mise sur le marché ».

C'est dans ce contexte grave que nous avons décidé le 16 novembre de confier à l'Inspection générale des affaires sociales une mission d'enquête et d'évaluation.

Dans un premier temps, la mission s'attachera à reconstituer la succession des événements et des choix concernant ce médicament afin d'analyser les mécanismes de prise de décisions en prenant en compte les éléments issus de la pharmacovigilance, l'évolution des connaissances scientifiques, les décisions intervenues dans d'autres pays et les conditions d'utilisation de ce médicament compte tenu du cadre défini par l'autorisation de mise sur le marché.

Nous attendons de la mission qu'elle nous remette ses conclusions concernant ce premier volet pour le 15 janvier 2011.

Monsieur le Chef de l'Inspection générale des affaires sociales
39-43 quai André Citroën
75015 PARIS

Dans un second temps, les travaux de la mission devront permettre de dresser un constat de l'organisation et du fonctionnement de la pharmacovigilance en France et nous présenter les principales mesures permettant d'améliorer ce dispositif.

La mission veillera, en lien notamment avec les professionnels de santé et les associations de malades, à nous proposer les dispositifs permettant de favoriser la notification spontanée des effets indésirables, leur recueil et leur évaluation.

Nous souhaitons en outre qu'à l'avenir les pouvoirs publics puissent disposer d'études post-AMM fiables pour l'appréciation du suivi des médicaments commercialisés.

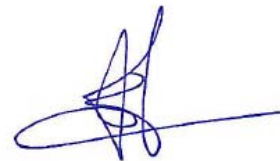
A cet égard, les données de santé de l'assurance-maladie peuvent se révéler très utiles, notamment dans les champs de la veille et de la sécurité sanitaires. L'analyse de ces bases de données pourrait éventuellement compenser des faiblesses observées dans le signalement des effets indésirables au titre de la pharmacovigilance et de la matériovigilance.

C'est pourquoi nous souhaitons disposer d'un diagnostic et d'une analyse approfondis sur les bases de données de santé de l'assurance-maladie, les finalités et les conditions possibles d'accès à ces bases, ainsi que les avantages et les inconvénients d'un tel accès. La mission veillera tout particulièrement, en lien avec la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et les associations de patients, à ce que ses propositions garantissent la confidentialité des données personnelles et préservent l'intérêt général. Cette analyse devra aussi mesurer la capacité des pouvoirs publics à piloter les études post-AMM.

Le rapport définitif devra nous être transmis le 31 mars 2011.



Xavier BERTRAND



Nora BERRA

**Procédure contradictoire du rapport provisoire
relatif à l'enquête de l'Inspection Générale
des Affaires Sociales
sur le médicament MEDIATOR
et les améliorations du dispositif français de
pharmacovigilance**

**Observations de l'Afssaps sur le rapport
communiqué le 13 janvier 2011**

§ 171

Proposition de reformulation suivante : « leur effet anorexigène passe principalement par des mécanismes sérotoninergiques centraux : Inhibition du recaptage de la sérotonine au niveau des terminaisons des neurones sérotoninergiques centraux et stimulation des récepteurs sérotoninergiques centraux. Les complications pulmonaires...

Ligne 6 : (pour les valves cardiaques), avec l'inhibition du recaptage...

Observation de la mission : *Sans objet.*

§ 185

= 59mg/ml (pour la Cmax de dl-norfenfluramine après prise de 150 mg 3 fois par jour de benfluorex pendant 10 jours).

Observation de la mission : *Sans objet.*

§ 190 : cinquième ligne « par »

Observation de la mission : *Dont acte pour cette faute de frappe.*

§ 196

La formulation attribuant à la DGS la paternité exclusive de cette mesure ne rend pas compte du fait que, comme cela est d'ailleurs précisé au point 297, cette mesure prenait en considération une recommandation émise par la commission nationale de pharmacovigilance le 19 juin 1995 et reprise par le Directeur Général de l'Afssaps le 20 octobre, dans le prolongement des échanges

décrits par la mission aux paragraphes 312 à 319, pour déboucher sur la décision du DGS en date du 25 octobre.

Observation maintenue. La mission donne effectivement acte à la DGS du résultat par elle obtenu, comme d'avoir pris l'initiative de saisir l'agence du médicament, sans résultat cette fois. Le détail de cette séquence est décrite aux paragraphes 300 à 323.

§ 206

La dexfenfluramine (Isoméride) était prescrite en deux prises par jour

Observation de la mission : *Sans objet. Le texte parle de « dose » et non de prises.*

§ 224 : Il s'agit du 3 octobre 1991.

Observation de la mission : *Rédaction maintenue. Il s'agit bien d'un article du BMJ du 03 octobre 1981 (cf. annexe n°).*

§ 380

« ... L'issue de cette réévaluation devait être le maintien sur **la** marché des médicament ..." :
Remplacer "la " par "le"

Observation de la mission : *Observation prise en compte*

§ 474

Tableau 1 :

Dans le compte rendu du 7 décembre 1999, le mésusage signalé concerne des préparations magistrales à base d'éphédrine et de phénylpropanolamine

Observation de la mission : *Observation prise en compte*

§ 603

La culture qu'évoque la mission dans le domaine de la pharmacovigilance n'est pas en tout état de cause un trait universel qui caractériserait l'ensemble des activités de l'agence dans le domaine du médicament. On peut en effet donner au contraire de nombreux exemples où le doute a parfois suffi à provoquer des décisions de retrait de l'AMM

- Le retrait de plusieurs dizaines d'AMM pour des médicaments contenant des extraits bovins (à l'époque de la crise de l'ESB en 91-92)
- Les antibiotiques par voie locale (plusieurs dizaines de médicaments, dont des produits fortement vendus)

- les poudres pancréatiques d'origine porcine, très largement utilisées dans la mucoviscidose, face au risque de contamination virale.

Observation de la mission : *Observation prise en compte, il est précisé que ce constat concerne le MEDIATOR®*

§ 604

S'agissant de l'appréciation de la mission suivant laquelle « le retrait de l'AMM de Mediator » « aurait dû être décidé dès 1999... », l'Afssaps souhaite rappeler les difficultés scientifiques et réglementaires qui ont dû être surmontées pour mener à bien le retrait du marché des anorexigènes fenfluraminiques, pour lequel les décisions de retrait ont été attaquées en justice, notamment pour insuffisance de preuves.

Observation de la mission : *Rédaction initiale maintenue.*

§ 607 et 608

Il semble logique que le CTPV de janvier 2000, à l'issue de la "bataille des fenfluramines" débattre encore des anorexigènes et atteintes cardiaques, puisque c'était le cœur de la discussion qui s'achevait par le retrait des anorexigènes. Les atteintes valvulaires, à l'époque, avaient été surtout observées avec l'association fenfluramine-phentermine, association qui a été très fréquente dans les années 95-2000 aux USA (et peu, voire pas, en Europe). L'épisode "fenfluramine" qui a beaucoup marqué les esprits et les groupes de travail jusqu'au début des années 2000, constitue un élément contextuel important.

Observation de la mission : *Rédaction maintenue. Elle vise justement à souligner la proximité chronologique du débat sur les fenfluramine et la mention de cas d'HTAP et de valvulopathies alors même que le benfluorex avait été mis sous enquête pour sa parenté structurale avec ces molécules.*

§ 615

Le "calcul du taux de notification", rapporté ici au nombre de boîtes vendus semble être critiqué par la Mission (p. 73 3^{ème} paragraphe "Les bonnes pratiques..." et paragraphe 629). Cette mesure, très indirecte, reste néanmoins un outil habituel, faute d'autre moyen plus précis, d'appréhender le nombre de traitements initiés et/ou de patients traités et sous traitement.

Observation de la mission : *Rédaction maintenue*

Encadré du § 627 sur la notification

Si la sous-notification est prise en compte "globalement" dans l'évaluation du signal, elle ne peut pas entrer en compte, numériquement, dans un calcul d'incidence ou de taux de notification. En effet, la sous-notification ne peut qu'être "estimée" de façon globale, et ne peut pas être évaluée pour un médicament donné et/ou pour un effet donné. [argument éventuellement à compléter avec

la Pharmacovigilance]. On retrouve d'ailleurs la précision que la sous-notification est bien prise en compte, par l'Agence, dans l'évaluation du signal (paragraphe 763 "...doit cependant être interprété par rapport à la sous-notification ..."). En ce sens la pharmacovigilance n'a pas soustrait un élément quantitatif, elle n'a pu que l'appliquer qualitativement dans l'évaluation globale.

Encadré suivant:

- la référence de B. Bégaud, Martin K et Hall est inexacte il s'agit du volume 288.
- dernier paragraphe : les critères de Bradford Hill sont des critères utilisés pour interpréter les résultats d'une étude épidémiologique et aider à poser un jugement de causalité.

Observation de la mission : *Rédaction maintenue.*

La mission a bien noté cette appréciation qualitative de la sous-notification et l'a mentionné dans le rapport. Toutefois, elle que la sous-notification aurait dû être prise en compte dans les calculs et dans la conclusion. Même si la valeur exacte de la sous-notification n'est par définition pas connue, la formulation d'hypothèses sur le taux de notification permet de la prendre en compte, ce qui est fait classiquement dans toute analyse de sensibilité.

Les critères de Bradford Hill sont effectivement des critères de causalité et c'est bien de cela dont il s'agit ici. En particulier, le critère de plausibilité biologique doit être pris en compte.

§ 656 L'incidence annuelle se situe entre 2 et 5 cas par million (source Professeur M.Humbert, Hôpital A.Béclère).

Sachant qu'environ 7,2 millions de patients/années ont été exposés au Mediator (estimation C.Hill, M.Zureik, d'après les données de vente et l'étude CNAMTS). il était attendu entre 14 et 36 cas d'HTAP primitive.

Le bilan de pharmacovigilance rapporte au 5 mai 2009, 28 cas potentiellement «attribuables», (dont 4 retenus après expertise). Ce nombre de cas notifiés se situe dans la fourchette de cas attendus, ce qui ne permet pas d'affirmer que l'estimation du risque d'HTAP associé au Mediator était très largement au- dessus du risque de base.

Observation de la mission : *Observation maintenue*

L'incidence annuelle de 1 à 2 cas par million, est le chiffre que le CRPV de Besançon a utilisé pour effectuer les calculs qui sont analysés par la mission. Il convient de ne pas modifier a posteriori les hypothèses de calcul et de se placer dans les mêmes conditions que celles dans lesquelles se trouvaient les experts quand ils ont conclu.

La mission renvoie donc à l'analyse réalisée à sa demande par le Pr Bernard Bégaud, Pr de pharmacologie à l'université de Bordeaux 2 et directeur de l'unité INSERM 657 « Pharmacopidémiologie et évaluation de l'impact des produits de santé sur les populations».

Elle observe que seuls 4 cas sont retenus sur les 28 cas potentiellement attribuables et rappelle le caractère problématique de « l'élimination des cas ».

Elle note qu'il est « attendu entre 14 et 36 cas d'HTAP primitive». La mission souligne qu'elle ne partage pas cette logique qui consiste à « attendre » qu'un certain nombre de cas surviennent, cas dont elle rappelle qu'ils sont de pronostic extrêmement sévère, pour agir. Elle insiste sur la nécessité d'appliquer un principe de précaution qui profite au malade et non au médicament.

En outre, comme elle l'a souligné dans le paragraphe précédent, le calcul est faux.

§ 699 « encadré » :

L'identification des experts est faite dans le compte rendu avec citation des experts sollicités par l'Afssaps ou les CRPV, indépendamment des experts du laboratoire qui apparaissent parmi les représentants du laboratoire concerné (cf PJ N°2 compte rendu joint de CNPV 29 septembre 2009).

L'Afssaps partage le point de vue de la mission en ce qui concerne la nécessité de renforcer la transparence des comptes rendus sur les prises de positions individuelles, en vue d'explicitier clairement la formulation des positions minoritaires quand elles s'expriment.

Observation de la mission : *Observation maintenue*

§ 750 à 759

Loin de négliger l'importance essentielle de la surveillance post-AMM des effets des médicaments et, en son sein de la pharmacovigilance fondée sur la déclaration des effets indésirables par les professionnels de santé, le directeur général de l'agence en a fait un des axes majeurs des orientations de l'établissement dans le domaine opérationnel. Ceci peut être illustré à trois niveaux : celui de la formulation des orientations, celui des choix d'organisation et enfin celui de l'allocation des moyens dans un contexte contraint.

Sur le plan des orientations, de multiples déclarations et interventions publiques du directeur général, dont certaines ont été mises en ligne sur le site de l'agence, ont souligné l'importance majeure du renforcement de l'efficacité de la surveillance post-AMM, dès sa prise de fonction au premier trimestre 2004 et plus encore à partir de la fin de l'année 2004 dans le contexte des débats qui avaient eu lieu à ce sujet à la suite du retrait mondial du médicament Vioxx. L'accent a été mis dans ces interventions, en particulier, sur la nécessité d'élargir la gamme des outils de surveillance post-AMM, dans l'esprit de la notion de plan de gestion des risques prévu par la directive communautaire de 2004. Elles ont plus particulièrement souligné la complémentarité entre un système de pharmacovigilance fondé sur la notification spontanée, qui a des limites intrinsèques, et le développement nécessaire des études pharmaco-épidémiologiques.

La mission trouvera en pièce jointe (cf PJ N° 3a et 3b) deux de ces interventions qui témoignent de la prise en compte de cette exigence dans l'expression de la direction générale. Elle trouvera également en pièce jointe un extrait du contrat de performance entre l'Etat et l'Afssaps, pour la période 2007 à 2010, consacré à la surveillance des produits après la mise sur le marché (cf. PJ n°4)

Ces orientations se sont traduites par des actions concrètes de réorganisation du service, destinées à bien identifier et conforter la place de la surveillance des effets des médicaments dans la structure interne de l'Afssaps. Cette démarche de réorganisation a connu deux étapes, dont la seconde est postérieure au relevé d'observation de la Cour des comptes mentionné au paragraphe 755 du rapport. Dans un premier temps et dans le cadre d'une réorganisation de portée plus globale de la direction de l'évaluation du médicament et des produits biologiques (DEMEB), la mission de pharmacovigilance, qui était exercée auparavant par deux unités au sein du département de l'évaluation thérapeutique, en charge de l'évaluation thérapeutique des dossiers d'autorisation de mise sur le marché, a été intégrée dans un nouveau département dédié à la surveillance des effets du médicament ainsi qu'à la production d'information sur les médicaments, dans une optique de minimisation des risques (département de la surveillance des risques, du bon usage et de l'information sur les médicaments). Cette première réorganisation a été soumise au Conseil d'Administration de l'Afssaps dans sa séance du 22 avril 2005 (cf PJ N° 5a et 5b délibération jointe, rectifiée quant à l'intitulé de ce département par délibération du 15 février 2006). Dans un deuxième temps, le département en charge de la surveillance des effets du médicament a été érigé en un service au sein de l'évaluation du médicament et des produits biologiques (cf PJ N° 6 délibération du conseil d'administration en date du 20 février 2008). La pharmacovigilance stricto sensu est devenue à cette occasion à elle seule un département de plein exercice. En parallèle, il était créé au sein du service une cellule en charge des plans de gestion des risques et de la pharmacoépidémiologie, dite « PGR/PEPI », en charge notamment de conduire la réflexion sur les études pharmaco-épidémiologique susceptibles d'être utiles pour pouvoir valider si nécessaire des

signaux de risques, et de proposer la réalisation de telles études en liaison avec les équipes scientifiques extérieures et les organismes pouvant contribuer à la réalisation de telles études, notamment l'assurance-maladie.

Enfin, s'agissant de l'allocation interne des moyens, il faut rappeler que le directeur général a eu à effectuer des choix, à partir de la loi de finances pour 2004, dans un contexte très différent du contexte antérieur de forte augmentation des effectifs comme des missions. Les effectifs globaux autorisés à l'agence n'ont que très peu augmenté à compter de 2004 pour une structure comptant près d'un millier d'agents tous secteurs confondus, même si le nombre effectif de créations d'emplois a pu être supérieur à la seule augmentation du nombre des « équivalents temps plein travaillés » (ETPT) autorisé en loi de finances initiale, grâce pour l'essentiel à des créations d'emplois issues de redéploiement de ces ETPT non intégralement consommés, et à un « rebasage » d'un million d'Euros de la masse salariale accordé à l'Agence en 2008, qui lui a permis d'utiliser pleinement son contingent d'emplois autorisé. Hors emplois affectés à un surcroît d'activités de libération des vaccins (projet Vega) et au projet de reprise dans une base de données de toutes les AMM (projet Rex) le nombre de créations en loi de finances initiale était de 0 emploi en 2004, 5 emplois en 2005, 2 emplois en 2006, 7 emplois en 2007, 3 emplois en 2008 (complétés par 13 emplois créés à partir d'une augmentation de la masse salariale à hauteur d'1M€), 2 emplois en 2009, 1 emploi en 2010, et le nombre de suppressions est de 13 emplois dans le projet de loi de finances pour 2011. Ce contexte fortement contraint a rendu nécessaire tout au long de ces années des arbitrages internes difficiles, compte tenu du fait que d'une part un certain nombre de missions supplémentaires étaient confiées à l'agence, d'autre part, les volumétries d'activité pour certaines des missions existantes ont augmenté fortement, notamment dans le domaine des AMM toutes procédures nationales et européennes confondues. Le directeur général a largement privilégié la Demeb dans le cadre de ses arbitrages internes comme le montrent les chiffres suivants : 4 emplois en 2005, 5 en 2006, 9 en 2007, 15 en 2008, 4 en 2009 et 11 en 2010. A l'intérieur de la Demeb, le secteur de la surveillance des effets du médicament a reçu des moyens supplémentaires : au total 10 postes entre 2005 et 2010 ; dont 2 pour la pharmacovigilance des médicaments et des essais cliniques, 3 pour les plans de gestion des risques et la pharmacoépidémiologie, 2 pour les erreurs médicamenteuses.

Il faut ajouter que l'Afssaps s'est attachée à consolider le financement des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), qu'elle assure conjointement avec les centres hospitaliers au sein desquels sont situées ces structures légères, dotées en moyenne de 2,5 équivalents temps plein. Elle a augmenté le montant global de ses subventions aux CRPV, soumises chaque année au Conseil d'Administration de l'Agence de 2 515 409 Euros en 2002 à 3 801 925 Euros en 2010, et poursuivi cet effort pour 2011 par une augmentation de 2 % alors que l'ensemble des crédits de fonctionnement de l'Agence devait baisser de 5 % (cf. PJ N° 7 fiche récapitulative des subventions). L'Afssaps s'est également efforcée d'obtenir la consolidation de la partie hospitalière du financement, dans un contexte de resserrement de la contrainte budgétaire pour les hôpitaux et de mise en place progressive de la T2A. En liaison avec la direction en charge de l'offre de soins (DHOS puis DGOS), elle a obtenu que les activités des CRPV soient prises en compte au titre des missions d'intérêt général du MIGAC, et que des créations de postes soient accordées pour les CRPV où elles paraissaient les plus nécessaires. Elle a mis en place une convention-cadre de fonctionnement des CRPV. En outre, les responsables de la pharmacovigilance et du service post-AMM de l'Agence, accompagnés des responsables de la direction de l'administration et des finances, ont effectué des déplacements dans la quasi-totalité des centres hospitaliers abritant des CRPV, afin d'exposer les enjeux de la mission d'intérêt national de pharmacovigilance aux interlocuteurs locaux des CRPV.

Le directeur général de l'Afssaps, était donc conscient des enjeux et des problèmes associés à la surveillance des effets des médicaments, et il a pris avec l'appui des équipes concernées un ensemble d'initiatives pour s'efforcer d'y faire face en termes d'organisation et d'allocation de ressources humaines, dans la limite des possibilités qu'offrait l'allocation globale des emplois à l'Afssaps.

Enfin, la mise en cause de la capacité de management du directeur général de l'agence, formulée en termes particulièrement violents et offensants par un de ses cadres dirigeants, dont on peut d'ailleurs s'étonner qu'il n'en est pas fait état antérieurement tant auprès du directeur général que des tutelles alors qu'il a été recruté il y a près de 7 ans, est dénuée de toute crédibilité : à la fois par l'outrance même de sa formulation, et par le démenti net que lui apportent les trois derniers rapports conjoints d'exécution du contrat de performance entre l'Etat et l'Afssaps, que l'agence joint à ses observations pour l'édification de la mission Igas (cf. PJ n° 8a, 8b, 8c). Ces documents, établis conjointement entre les services ministériels de tutelle et la direction générale de l'Afssaps, ont été préparés sous la coordination opérationnelle du secrétaire général du côté de l'agence avant d'être discutés puis adoptés lors de réunions conjointes avec les services ministériels, puis portés à la connaissance du conseil d'administration où siègent non seulement les représentants de la tutelle du ministère de la santé mais aussi notamment des représentants d'autres ministères. Ils font clairement apparaître pour les trois premiers exercices du contrat de performance (2007-2008-2009) un bilan positif, voire très positif, non seulement sur des aspects touchant à l'exécution des missions opérationnelles de sécurité sanitaire, mais également dans des domaines touchant au pilotage de l'activité de l'établissement et à divers aspects de sa gestion. L'agence souhaite que ces documents puissent être annexés au rapport de la mission Igas.

Observation de la mission : *Observation maintenue. Les éléments avancés au titre de réponse sont soit d'ordre déclaratif (interventions, prises de parole, orientations générales), soit d'ordre financier (allocation des ressources internes dans un contexte présenté comme difficile), soit en termes de structure (consolidation du financement des CRPV). Reste que la « réorganisation » de la pharmacovigilance a négligé les problèmes de gestion des ressources humaines (en particulier la longévité beaucoup trop grande de certains responsables à leurs postes). Reste aussi que la pharmacovigilance est d'abord, parce que c'est une forme de vigilance et un instrument de sécurité sanitaire affaire de réactivité et de mode de raisonnement. De ce point de vue, la mission ne peut que constater les très graves défaillances de ce service et maintient par conséquent ses observations.*

Avant le § 782 concernant le titre suivant « 4.1.3 2007 une décision de la commission inexplicable »

Il serait plus approprié de parler de délibération que de décision de la commission d'AMM. Le terme "inexplicable" est déjà en soi un jugement de valeur et peut porter à confusion. En effet, tel que mentionné, il peut vouloir dire que le dossier relatif à l'indication diabète ne comportait aucune donnée. L'étude Moulin, nouvelle étude soumise en 2006, même si elle ne permettait pas de conclure à une efficacité dans une indication diabète pleine et entière en seconde intention, n'annulait pas les données antérieures déjà évaluées.

L'Afssaps suggère à la mission de remplacer ce qualificatif par un autre tel que « discutable » ou « critiquable ».

Observation de la mission : *Dont acte pour « délibération ».Après réflexion, la mission retient l'épithète « incompréhensible ».*

Conclusion de la mission :

Il est nécessaire, comme s'y attache la mission en l'état de la formulation de certains passages de ses conclusions, de ne pas porter des appréciations à caractère général sur l'Afssaps d'aujourd'hui, à partir d'une analyse d'une part fortement rétrospective, d'autre part centrée sur le fonctionnement d'une partie limitée des multiples pans de l'activité de l'Agence sur le vaste champ des produits de santé. Une telle généralisation ne serait ni légitime du point de vue du raisonnement, ni équitable vis-à-vis des équipes de l'établissement public, dont les efforts, les résultats et la contribution à l'action générale de santé publique étaient au demeurant largement reconnus jusqu'à ces dernières semaines, y compris dans des documents d'évaluation émanant de structures officielles, notamment les rapports annuels d'exécution du contrat de performance entre l'Etat et l'Afssaps.

Plus spécifiquement, les termes de certains passages des paragraphes 895 et 896 appellent les remarques suivantes.

Paragraphe 919 :

Au 3^{ème} point, l'Afssaps prend note de ce que la référence à une « structure lourde, lente, peu réactive, figée. », est utilisée par la mission pour le cas particulier qu'elle a examiné. C'est un point important, car des pans d'activités autres que ceux qui étaient concernés par l'objet de la mission, tels que par exemple la délivrance des autorisations temporaires d'utilisation des médicaments, la gestion au quotidien des multiples alertes liées aux défauts de qualité des produits qui appellent une analyse par les services et sa validation par la direction générale, la prévention et le traitement des ruptures d'approvisionnement en médicaments indispensables, ou encore l'évaluation et l'autorisation des essais cliniques dans des délais fortement contraints par les textes, montrent la capacité de l'agence à faire preuve dans bien des cas de réactivité au service des patients et de la santé publique.

Observation de la mission : *La mission constate avec satisfaction que l'appréciation, dans le cas du dossier MEDIATOR®, est partagée par le directeur général de l'AFSSAPS.*

Paragraphe 920 :

Au deuxième point, une analyse complète des activités déployées par l'Afssaps, ne fut-ce que dans le seul champ du médicament, permettrait de trouver aisément de nombreux exemples de situations où l'Afssaps a fait preuve d'esprit de précaution : des mises en garde de 2003 sur les possibles effets cancérigènes des traitements hormonaux de la ménopause à l'alerte de fin 2010 sur les résultats d'une étude montrant une surmortalité chez des patients traités avec l'hormone de croissance recombinante, en passant par la décision du directeur général de l'Afssaps, motivée par l'absence de recul suffisant sur les effets indésirables dans le contexte du retrait du VIOXX, de refuser pendant 2 ans et ½ (fin 2005 à juillet 2008) d'accorder l'AMM pour un médicament de la famille des COXIBS malgré l'issue favorable au produit d'un arbitrage européen, ou encore par la décision de suspension prise début 2009 pour l'ensemble des spécialités à base de kétoprofène, censurée comme trop sévère et disproportionnée au regard du niveau de risque par le Conseil d'Etat dans sa décision du 7 juillet 2010.

Au 3^{ème} point, l'affirmation générale, selon laquelle, le retrait de l'AMM « constitue une sorte de dédit pour la commission qui a accordé l'autorisation » est très discutable, plus encore quand elle est tirée de l'analyse d'un cas où 35 ans se sont écoulés entre la délivrance de l'AMM et son retrait, et près de 13 ans entre l'achèvement de la revalidation des indications, d'ailleurs non conforme à l'avis de l'instance scientifique comme le relève la mission, et la décision de retrait. De manière générale, il est aujourd'hui communément admis dans le monde entier que la délivrance de l'AMM s'appuie sur des données notamment cliniques qui ne représentent qu'une étape dans la

connaissance des effets du produit, et qu'une gestion du rapport bénéfice/risque par l'autorité sanitaire sur l'ensemble du cycle de vie du médicament implique nécessairement qu'elle tire toutes les conséquences, y compris jusqu'au retrait de l'autorisation, des données nouvelles provenant de la « vraie vie » du médicament, que ces données caractérisent davantage de risque ou bien moins d'efficacité effective.

Au 4^{ème} point, la généralité de la formulation, appliquée à l'ensemble de l'agence, et présentée comme couvrant des situations trop fréquente, n'est pas étayée en l'état du champ de l'investigation confiée à la mission. S'il est exact que le côtoiement quotidien et sur la longue période du risque inhérent aux produits de santé peut engendrer une tendance à « l'accoutumance au risque », susceptible d'estomper la perception du « risque acceptable » voire d'influencer le discernement quant à son impact en terme de morbidité ou de mortalité, cette tendance, contre laquelle il faut se prémunir dans l'organisation-même des processus d'évaluation et de surveillance, n'est pas un trait universel qui caractériserait l'ensemble des activités d'évaluation d'inspection, de contrôle en laboratoire des produits de santé et d'information exercées par l'agence, quelles que soient les volumétries des produits concernés et l'ancienneté de leur utilisation.

Au 5^{ème} point, la référence au « légalisme », présenté comme un facteur « d'enlisement de trop de dossiers » touche à un véritable enjeu, mais qui mériterait d'être traité de façon moins cursive et plus équilibrée, en prenant en compte le niveau de contrainte bien réel que les textes en vigueur et la jurisprudence font peser sur les décisions de l'Agence sanitaire, dans des domaines d'activité où les opérateurs économiques ont tous les moyens nécessaires pour utiliser pleinement les voies de contestation rapide des décisions de l'Agence devant les tribunaux. L'Afssaps se bornera à souligner à cet égard que, contrairement à une croyance largement répandue, l'inscription du principe de précaution dans la constitution de notre pays n'a en rien accru la marge de manœuvre juridique de l'autorité sanitaire du point de vue de l'intensité du contrôle complet que le juge exerce sur la motivation des décisions de police sanitaire. Il contrôle en effet toujours que la mesure retenue est strictement proportionnée aux données disponibles sur le risque au regard du bénéfice, comme en témoigne d'ailleurs la décision de 2010 déjà citée sur les spécialités à base de kétoprofène. En d'autres termes, si l'on souhaite qu'une agence comme l'Afssaps, dont les décisions engagent la responsabilité de l'Etat, puisse pratiquer avec une sécurité juridique des retraits d'autorisation sur un terrain de pure précaution et disposer d'une marge de manœuvre pour choisir systématiquement une mesure plus forte en cas de doute, il faut s'interroger sur les modifications au moins législatives que cela nécessiterait.

Au 6^{ème} point, l'Afssaps ne peut accepter la description de ses activités dans le domaine du médicament comme procédant d'une « co-production » des expertises et des décisions qui en découlent avec l'industrie pharmaceutique. Au-delà de la présence de longue date d'un représentant du LEEM au sein de certaines commissions, qui mérite en effet réexamen quant bien même elle reste souvent muette, une telle présentation globale est inexacte, si l'on bien garder à l'esprit notamment la part prise par le travail des évaluateurs internes de l'agence et leur interaction avec une expertise externe largement collégiale. Elle est injuste pour les équipes de l'Afssaps comme pour tous ses responsables qui ont à prendre quotidiennement des décisions sanitaires en leur qualité au sein de l'agence. Loin de toute « co-production » avec l'industrie, ils sont guidés avant tout par l'attachement à la santé publique et le souci d'évaluer le mieux possible la balance des bénéfices et des risques, souvent aussi d'assurer la continuité de la couverture des besoins thérapeutiques dans des situations où elle est vitale pour les malades.

Au dernier alinéa des conclusions, l'Afssaps partage pleinement l'analyse de la mission quant à la nécessité de développer la participation des patients et des professionnels de santé aux processus d'évaluation. Elle a pris depuis plusieurs années des initiatives concrètes allant dans ce sens, connues et vérifiables, et dont l'étude n'entraîne pas dans le cadre des travaux de la mission : groupes de travail avec les associations de patients depuis 2005, notamment sur la participation des patients à la pharmacovigilance, concrétisée par une phase pilote durant la pandémie grippale de 2009, la lisibilité des notices, l'adaptation de l'information diffusée au grand public ; concertation

élargie depuis 2008 avec les médecins, notamment les généralistes via un groupe référent. Elle a fait en outre des propositions tendant à donner toute leur place aux professionnels de santé et aux patients dans les instances qui participent à la gouvernance de l'établissement public.

1^{er} alinea :

Observation de la mission : *Observation maintenue. « L'esprit de précaution » avancé ne se découpe pas en parties. Il est soit présent, soit ne l'est pas. La sécurité sanitaire est une mission d'ordre général.*

2^{ème} alinea :

Observation de la mission : *Observation maintenue. C'est même précisément dans cette direction que la Commission européenne s'oriente dans le cadre de sa réforme du dispositif du médicament.*

3^{ème} alinea :

Observation de la mission : *Observation maintenue. Cette expression « accoutumance au risque » a été utilisée par des responsables actuels et passés de la pharmacovigilance et correspond bien à l'analyse du fonctionnement de ce service.*

4^{ème} alinea :

Observation de la mission : *Observation maintenue. Le respect du droit s'impose à tous, et en premier lieu aux fonctionnaires d'autorité. Mais le juridisme est une attitude d'esprit nuisible à la vigilance.*

La recherche d'une sécurité juridique doit toujours rester seconde par rapport à celle de la sécurité sanitaire.

5^{ème} alinea :

Observation de la mission : *Observation maintenue. Quelle que soit la qualité des équipes de l'AFSSAPS, leur implication et leur probité, le poids des laboratoires pharmaceutiques dans leur travail quotidien est tel qu'il aboutit effectivement à cette situation. Le seul exemple du MEDIATOR® en atteste malheureusement amplement.*

PIECES JOINTES DE L'AFSSAPS



London, 2 March 1999

Agenda Item: B

Title: Benfluorex: Investigation of possible safety issue

Assessment Report (IT) dated 26 February 1999

**Pharmacovigilance Working Party
3 – 4 March 1999**

London

Status: for information





Ministero della Sanità

ASSESSMENT REPORT

RELEVANCE OF METABOLIC PATHWAYS OF BENFLUOREX TO NORFENFLURAMINE

Medicinal products: Mediaxal®

Manufacturing Authorisation Holder: Laboratoires Servier

Active constituent: benfluorex

Originating Member State: Italy

Assessors: Dr. Giuseppe Pimpinella, Dr. Renato Bertini Malgarini

Contact point: Italian Ministry of Health

Pharmacovigilance Unit

TEL: 0039 06 5994 3212

FAX: 0039 06 5994 3554

Confidential

1. INTRODUCTION

Benfluorex is indicated in the treatment of hyperlipidaemias that cannot be adequately controlled by diet alone and for adjuvant therapy in obesity associated to disorders of glyco-lipidic metabolism.

The hypolipemic action is currently attributed to impairment of intestinal absorption of triglycerides due to inhibition of pancreatic lipase activity. It reduces hepatic synthesis of cholesterol and triglycerides in the liver and increases cellular uptake and utilisation of glucose. It is unknown if benfluorex is effective in long-term prevention of atherosclerotic processes.

The matter of concern is that the pharmacological activities of benfluorex might depend on the metabolic biotransformation to norfenfluramine leading to an anorectic effect of the drug. Based on this hypothesis, and considering the actual referral of fenfluramine under art. 15a procedure, Prof. Garattini sent a letter to EMEA to consider the referral of benfluorex to CPMP according to art. 12 procedure.

2. REGULATORY HISTORY

Benfluorex is currently marketed in the following EU Countries through national procedures: FRANCE, LUXEMBOURG, PORTUGAL, SPAIN, GREECE, ITALY. It is authorised in other non EU countries including SWITZERLAND.

Proposals from MAH

In the PSUR, the Company proposes to delete the wording related to obesity treatment in the indications.

3. METABOLIC PATHWAYS

Benfluorex is rapidly absorbed by the gastrointestinal tract and only 0,5% is found in faeces. Within the first 24 hours, 90% of the administered dose is eliminated in urine as metabolites.

Benfluorex is extensively metabolised in man so that the parent compound cannot be detected in body fluid. In humans (fig. 1), benfluorex is totally and rapidly hydrolysed by plasma esterases to the corresponding alcohol (S422). The alcohol deriving by complete hydrolysis of the ester is partially transformed to norfenfluramine (S585) that is an active metabolite of fenfluramine.

The percentage of norfenfluramine detected in urine is only 2%, but this percentage could not account for the real amount of norfenfluramine that is generated in the body. This is because norfenfluramine is metabolised to trifluoromethylketone that is further transformed into other demolition and/or conjugation compounds.

In fact, after the administration of d-fenfluramine in man, only 6-10% of the dose is excreted as d-fenfluramine, and 5.8-8.8% of dose is excreted as norfenfluramine (1).

For this reason, the data obtained in urine analysis are not relevant to know the exact kinetic of norfenfluramine (1).

The results of the detection of plasma concentration of norfenfluramine in man after repeated doses administration of benfluorex is much more significant.

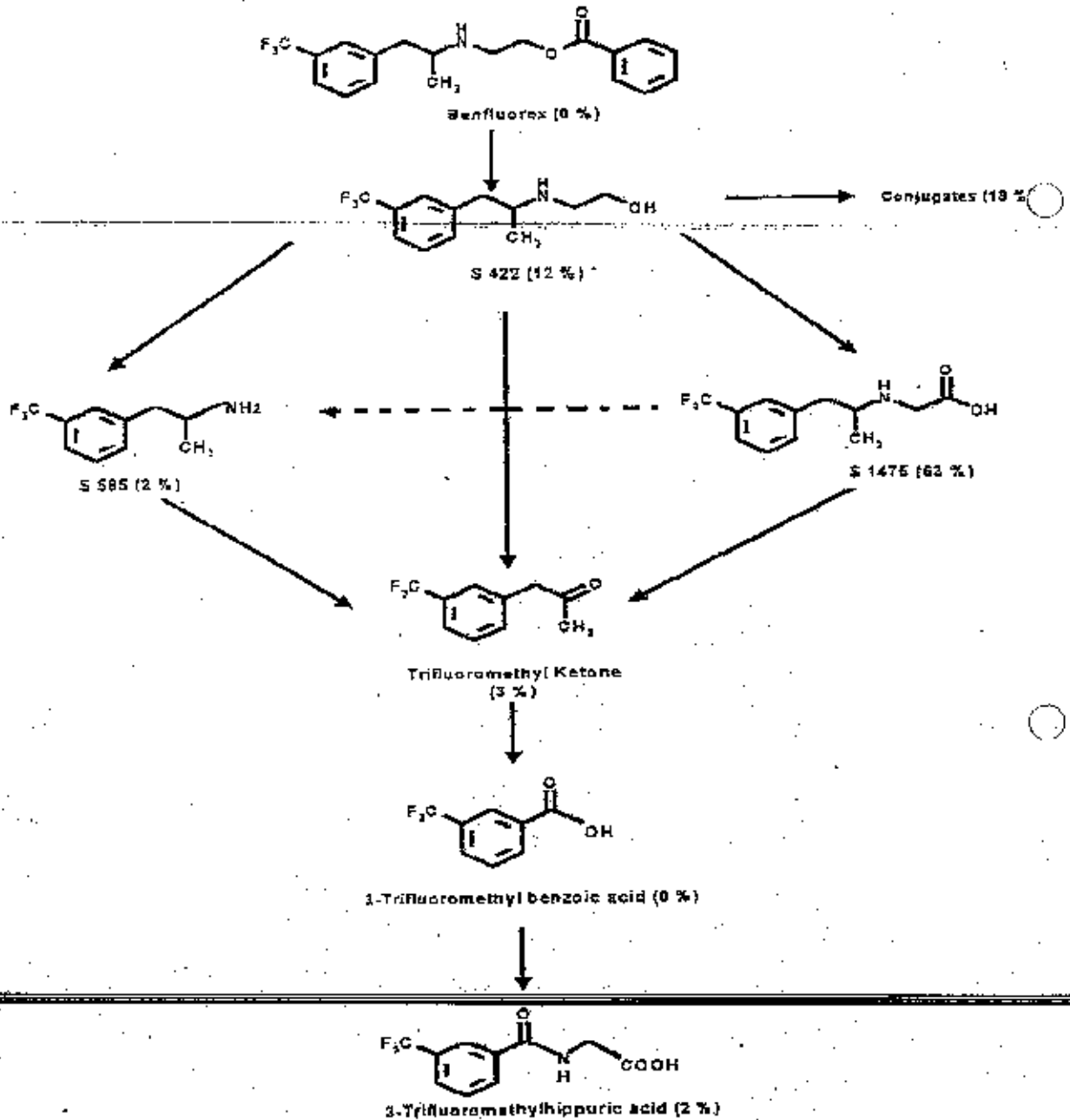
This level is of about 50 ng/ml (fig.2) and it is in the same magnitude order observed in plasma of patients receiving normal doses of fenfluramine.

4. PUBLISHED LITERATURE ON FENFLURAMINE PHARMACOKINETICS

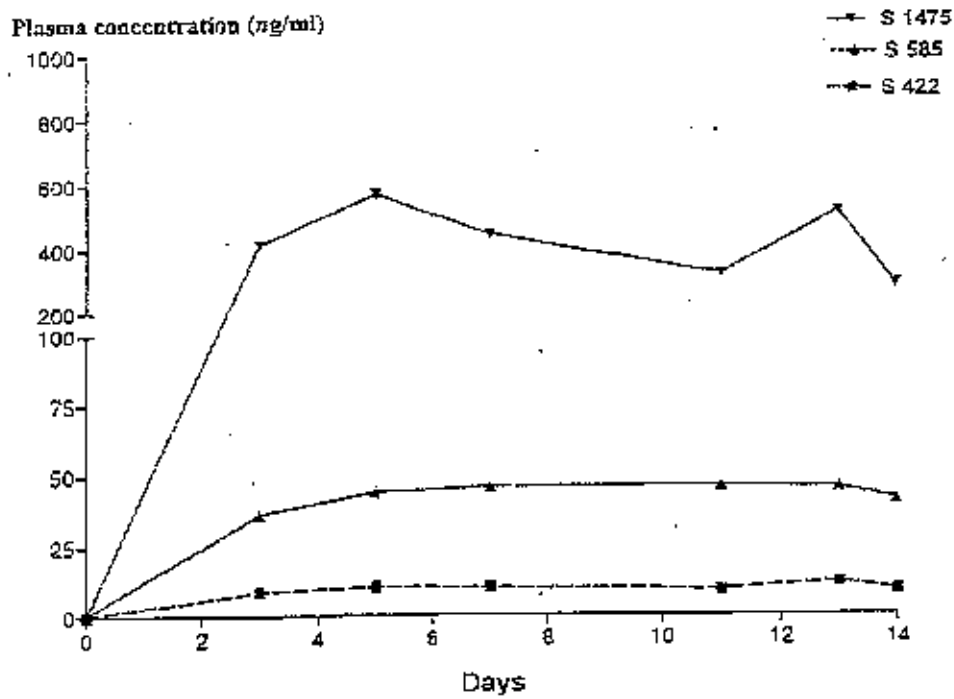
After the administration of 20 mg of fenfluramine thrice in day, plasma levels of fenfluramine varying in the 40-120 ng/ml range have been described (2).

Another study (3), carried out in 41 subjects, describes plasma levels of fenfluramine and norfenfluramine after repeated doses of fenfluramine. Daily dose was decreased or increased to a maximum of 160 mg/day according to individual response. The mean fenfluramine intake was 142 ± 29 (23-107) mg/day. The mean of mean plasma fenfluramine was 158 ± 70 (35-299) ng/ml and the mean of mean plasma norfenfluramine was 72 ± 29 (22-144) ng/ml. In

Metabolic pathways suggested for benfluorex in humans
(% of the dose eliminated between 0 and 24 hours) (1)



Mean plasma concentrations of metabolites of benfluorex after the administration of 3 x 150 mg of benfluorex tablets over a period of 14 days (n = 6)



13/41 subjects with a mean fenfluramine intake of 135 ± 33 mg/day the values of the above mentioned parameters were 78 ± 22 ng/ml for fenfluramine and 44 ± 17 for norfenfluramine.

5. TOXICOLOGICAL DATA FOR NORFENFLURAMINE

Fenfluramine and norfenfluramine are both neurotoxic in experiment animals, causing reduction in the serotonin axonal markers (4). Doses of fenfluramine found to be effective in this respect are in the same order of those utilised to achieve the anorectic effect in man, if corrected for body mass and pharmacokinetic differences (5).

Furthermore, the neurotoxic potential of norfenfluramine seems to be higher than for the parent compound (4).

6. PHARMACOVIGILANCE DATA

The PSURs covering the period since 1st of January 1992 to 15th December 1998 and the assessment from French Authorities were considered.

Nervous system and cerebral circulation in the PSUR

Two cases of cerebrovascular accident have been described:

Company ref. No	Country	Age	Sex	Dose (mg/day)	treatment duration	reaction
123 F41	France	39	F	450	3m	Cerebrovascular accident
124B09	France	72	F	450	2y	Cerebrovascular accident

The following reports from the Company can be related to nervous system toxicity too:

Company ref. No	Country	Age	Sex	Dose (mg/day)	treatment duration	reaction
540I08	France	68	M	450	1m	Polynuropathy
540V17	France	59	F	450	2m	Delirium, agitation, disorientation

541173	France	45	F	300	8d	Hallucination, aggressiveness
120M52	France	60	M	150	2d	Somnolence, personality disorder
120M85	France	70	M	300	11d	Amnesia, confusion

Cases of nervous system reactions from Agence du Medicament:

Considered as likely related from French assessors:

ref. No	Country	Age	Sex	Dose (mg/day)	treatment duration	reaction
MA8900 523	France	50	F	1cp		Nervousness. Onset 1 -2 h after the first dose
10010345	France	80	F		13 D	Obnubilation, disorientation. Positive rechallenge
123S98	France	27	M	1350	6 M	Drug abuse (headache, manic reaction, mydriasis on withdrawal)

Considered as possibly related from French assessors

ref. No	Country	Age	Sex	Dose (mg/day)	treatment duration	reaction
NC97000 94	France	74	F		6 D	Aggressiveness. Recovered on suspension of treatment.
NC93003 47	France	39	M		11 M	Irritability. Recovered on suspension of treatment
NC93003 49	France	50	M		9 M	Depression. Recovered on suspension of treatment
MA9100 069	France	40	M	4 cp	1D	Palpitation, anguish. Onset 2h after the first dose

CF90001 37	France	79	F		Disorientation. Recovery on suspension o benfluorex and of other concomitant drugs.
---------------	--------	----	---	--	--

16 Further cases of psychiatric reactions not included in the PSUR and classified as doubtful by French assessors have been reported, including one further case of delirium, one of stupor and one of withdrawal symptoms.

In France 20 cases of impaired balance have been reported, and in six of such cases, patients recovered on suspension of benfluorex therapy.

Moreover, two cases of convulsions have been reported to French Authorities.

Cardiovascular system

Neither cases of primary pulmonary hypertension, nor of valvular dysfunction have been included in the PSUR by the Company.

French Authorities have provided 11 cases of pulmonary hypertension, but the patients also assumed fenfluramine or dexfenfluramine and/or other anorectic agents. Three cases of arterial hypertension have been described, one of which considered related by Agence du Medicament experts. Also one case of tachycardia and one case of atrial fibrillation were considered likely related.

Furthermore, one case of syncope with respiratory insufficiency, one case of shock with ventricular tachycardia, and one of torsade de pointes in a patient with no predisposing factors, have been included in the PSUR.

Haemopoietic system

Three cases of agranulocytosis, 5 of thrombocytopenia, 2 of leucopenia, 2 of lymphopenia 3 of neutropenia plus thrombocytopenia have been described in France.

Allergic reactions

Several cases of allergic reactions and six cases of anaphylactic shock have been reported. The Company proposes to add the allergic reactions in the undesirable effects section

Liver and biliary tract

23 cases of hepatitis have been provided from French Authorities, with 7 cases probably related and a possibly related one.

Respiratory system

Two cases of interstitial pneumonitis have been reported in France, but French assessors have pointed out several confounding factors.

7. Patient exposure

The Company has provided the following estimates of patients-months based on a mean daily dosage of 2,4 tablets, for a month of 30,4 days.

COUNTRY	N. patients-months OCT 96 - SEP 98
France	4,657,495
Luxemburg	2,130
Portugal	24,619
Greece	1,502
Italy	235,612
Spain	10,215
TOTAL	4,931,573

8. DISCUSSION

The first element to be considered in the overall safety evaluation of benfluorex is that it cannot be ruled out that norfenfluramine is responsible for the nervous

system and cardiovascular adverse reactions reported in patients assuming benfluorex. It must be pointed out that these reactions have been described also for fenfluramine. It's well known that norfenfluramine is neurotoxic in animals and it's very likely it is also in humans.

Furthermore, adverse reactions such as psychiatric disorders, blood dyscrasias, anaphylactic shock, hepatitis and cardiovascular effects have been reported several times and are not included in the Summary of Product Characteristics.

CONCLUSION

It is reasonable that, as proposed by Prof. Garattini, benfluorex is referred to CPMP under art. 12 procedure for complete risk/benefit reassessment.

In this respect, it should be asked to the Company to provide:

- preclinical and clinical studies on cardiovascular effects of repeated doses of benfluorex and toxicological studies about its neurotoxicity.
- complete case-reports for cerebrovascular, nervous, pulmonary and cardiac adverse reactions;
- confidence limits of norfenfluramine plasma levels after repeated doses of benfluorex;
- further data on long-term efficacy of benfluorex therapy.

Rome, 25 February 1999

Dr. Renato Bertini Malgarini

Renato Bertini Malgarini

Dr. Giuseppe Pimpinella

Giuseppe Pimpinella

REFERENCES

1. Richards RP, Gordon BH, Ings RM, Campbell DB, King LJ. The measurement of d-fenfluramine and its metabolite, d-norfenfluramine in plasma and urine with an application of the method to pharmacokinetics studies. *Xenobiotica* 1989 19(5):547-553
2. Campbell DB, Turner P. Plasma concentrations of fenfluramine and its metabolite, norfenfluramine, after single and repeated oral administration. *Br J Pharmacol* 1971 43(2):465P-466P
3. Innes JA, Watson ML, Ford MJ, Munro JF, Stoddart ME, Campbell DB. Plasma fenfluramine level, weight loss and side effects. *BMJ* 1977 2:1322-1325
4. Johnson MP, Nichols DE. Comparative serotonin neurotoxicity of the stereoisomers of fenfluramine and norfenfluramine. *Pharmacol Biochem Behav* 1990 36(1):105-109
5. McCann UD, Seiden LS, Rubin LJ, Ricaurte GA. Brain serotonin neurotoxicity and primary pulmonary hypertension from fenfluramine and dexfenfluramine: a systematic review of the evidence. *JAMA* 1997 278:666-672





Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Direction de l'Évaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques
Département de Pharmacovigilance

Saint-Denis, le

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 29 septembre 2009

Étaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. MERLE (président)
Mme LAINE-CESSAC (vice-présidente)
Mme CASTOT (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
Mme BOUXIN-METRO (représentant l'INSERM)
Mme DELOFFRE (représentant de la Direction Générale de la Santé)
M. ANDREJAK
Mme AUTRET-LECA
Mme BAGHERI (suppléante de M. ESCHALIER)
Mme BARBAUD
M. BERNARD
M. BONNETERRE
Mme BOURRET
M. CARLIER
M. CARON
M. GALEZOWSKI
M. GOULLE (suppléant de M. GIROUD)
M. JACQUES
Mme JOLLIET
M. LARRUMBE
Mme LEMERMALLE
M. LIEVRE
Mme LILLO LE LOUET
Mme LOBATO DE FARIA
Mme PAULMIER-BIGOT
M. PELLETIER
M. SAINT-PIERRE (suppléant de M. SANTINI)
M. SAVIUC
Mme SGRO
M. VIAL

Département de Pharmacovigilance :

5 Mme BOULOS
 Mme CHOQUENE
 Mme DELEAU
 Mme GRENE
 Mme KREFT-JAIS
 M. MENDOZA
 10 Mme OUARET
 Mme PAGE
 Mme PHAM
 Mme PIZZOGLIO
 Mme POINSARD
 15 Mme POROKHOV
 Mme ROBINE
 Mme SANCTUSSY
 Mme VERMILLARD
 Mme VITORES
 20 Mme TONNAY

Interne en Pharmacie

Mme CAVEE

25

Membres suppléants présents :

M. DRICI
 M. KANTELIP
 30 Mme PERAULT-POCHAT
 M. TRENQUE
 M. VAN AMERONGEN
 M. WESTPHAL

Afssaps :

M. BOUCAUD-MAITRE
 Mme THOMASSIN

Experts présents :

Mme DE LA GASTINE
 M. ETIENNE
 Mme FRACHON
 M. LE GAL
 M. LEROYER
 M. RICHE

Membres excusés :

M. GIROUD
 M. MUNERA
 M. RATINEY
 M. SANTINI
 M. SMADJA

DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES

5

- **SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LA DESMOPRESSINE ET LE RISQUE D'INTOXICATION PAR L'EAU : MARS 2008 A MARS 2009 :**

10

*LABORATOIRE CONCERNE**REPRESENTANTS*

FERRING

Mme DENDEN
Mme HUSSON
Mme KRAUSE
Mme MONDIET

15

20

- **MISE AU POINT DE L'ENQUETE ET RESULTATS DE L'ETUDE BRESTOISE : HTAP / VALVULOPATHIES ET BENFLUOREX :**

25

*LABORATOIRES CONCERNES**REPRESENTANTS*

MYLAN SAS / QUALIMED

Mme GABRIELLE

30

SERVIER

M. DERUMEAUX
M. DUBOIS
Mme LAUBIGNAT
Mme MAHLBERG-GAUDIN
Mme RAVAUD
Mme TUPINON-MATHIEU
M. WAGNIART

35

40

45

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Aucune situation de conflit d'intérêt n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance de la Commission Nationale de pharmacovigilance du 29 septembre 2009.

TABLE DES MATIERES

5

I – ADOPTION DU COMPTE-RENDU DU 07/07/2009 5

10

II - SUIVI NATIONAL DE MINIRIN® (DESMOPRESSINE) : TROISIEME RAPPORT 6

III-ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE ET RESULTATS DE L'ETUDE BRESTOISE: HTAP/
VALVULOPATHIES ET BENFLUROREX 9

15

L- ADOPTION DU COMPTE-RENDU DU 07/07/2009

- 5 Le compte-rendu de la commission nationale du 7 juillet 2009 a été adopté avec la modification suivante :

Page 15, ligne 15 : Rajouter la phrase suivante : « De plus, le CTPV s'est prononcé pour une modification de l'information concernant notamment les réactions au site d'injection»

II - SUIVI NATIONAL DE MINIRIN® (DESMOPRESSINE) : TROISIEME RAPPORT

Dossier suivi par Béatrice Parokhov

5

1. Introduction

Nom commercial	MINIRIN®, MINIRIN SPRAY®, MINIRINMELT®
DCI	desmopressine
Forme pharmaceutique	Comprimé, solution pour administration endonasale, lyophilisat oral
Classe pharmacologique	Hormone antidiurétique
Procédure d'enregistrement	Procédures nationales
Titulaire de l'AMM	FERRING SAS

10 Le suivi national relatif aux effets indésirables graves observés sous desmopressine a été présenté par le CRPV de Caen. Il fait suite à une enquête réalisée en 2004 ayant conduit à retirer l'indication énurésie nocturne primaire pour les formes intra-nasales.

Ce suivi était justifié par :

- 15 - la nécessité d'évaluer l'impact des mesures prises après l'enquête et diffusées par une lettre aux prescripteurs (avril 2006)
- la commercialisation en juillet 2006, d'une forme d'administration sublinguale de desmopressine, le Minirinmelt® dosé à 60 et 120 µg, puis en avril 2007 de la spécialité dosée à 240 µg.

Ce troisième rapport de suivi porte sur la période d'avril 2008 à mars 2009. Il concerne :

- 20 - toutes les observations relatives à la desmopressine notifiées en France et provenant de la Base Nationale de Pharmacovigilance ainsi que les données du laboratoire Ferring.
- les observations internationales graves transmises par le laboratoire Ferring.

Par ailleurs, ont été réalisées :

- 25 1) une enquête de prescription dans la nycturie auprès des urologues de Basse-Normandie (BN)
- 2) une analyse des données de la CNAM en Haute-Normandie (HN) et BN relatives à tous les patients de 45 ans et plus ayant eu une prescription de desmopressine entre août 2006 et septembre 2008.

30 2. Résultats du troisième rapport de suivi national de pharmacovigilance :**a) Données globales :**

35 En France : 23 observations dont 7 intoxications par l'eau certaines et 8 possibles sont rapportées..7 cas étaient graves. L'incidence moyenne est de deux notifications par mois pour la desmopressine dont au moins une intoxication par l'eau (incidence identique à celle des deux précédents suivis). Ces intoxications par l'eau sont rapportées dans les indications suivantes : énurésie (8 cas), nycturies (6 cas) et un cas dans le diabète insipide. Dans 6 cas sur 15, la voie sublinguale est retrouvée.

40 Concernant le Minirinmelt®, 16 observations dont 10 graves sont enregistrées. 15 cas concernent des intoxications par l'eau dont 9 graves.

Autres pays : 40 cas graves dont 31 cas d'intoxication par l'eau certains et 9 cas possibles. L'indication est le diabète insipide dans 18 cas, l'énurésie dans 12 cas et la nycturie dans 5 cas.

45 La voie d'administration est la voie intra-nasale dans 15 cas, la voie sublinguale dans 9 cas et la voie orale dans 6 cas.

Concernant le traitement de l'énurésie : en France, 2 cas certains d'intoxication par l'eau (dont un grave) et 8 possibles sont rapportés. La voie sublinguale est retrouvée dans 6 cas.

Dans les autres pays, 12 observations graves dont 5 avec la voie intra-nasale sont notifiées.

50 Concernant le traitement de la nycturie : en France, 6 cas d'intoxication par l'eau dont 5 graves. 100% des cas concernaient un usage hors AMM (utilisation par des patients de plus de 65 ans).

Une association à un autre médicament inducteur d'hyponatémie était retrouvée chez 4 patients sur 6.

Pour les autres pays, 5 cas graves sont enregistrés dont 3 survenant avec le comprimé et 2 avec le Minirinmelt®.

Une association à un autre médicament inducteur d'hyponatémie était retrouvée chez 4 patients sur 5.

b) Enquête de prescription dans la nycturie auprès des urologues de Basse-Normandie :

Dans le cadre de cette enquête, 17 questionnaires ont été envoyés. Sur les 8 réponses reçues :

- 2 médecins déclarent prescrire « parfois » la desmopressine dans cette indication, 2 « exceptionnellement » et 4 « jamais ».

c) Analyse des données de la CPAM en Haute et Basse-Normandie dans une population de personnes âgées de 45 ans et plus :

Au total, entre juin 2006 et septembre 2008, 340 patients en HN et 264 en BN, âgés de 45 ans et plus, ont été traités par desmopressine dont respectivement 146 (43%) et 119 (45%) avaient 65 ans ou plus.

Les résultats suivants concernent les patients de plus de 65 ans :

- l'indication nycturie concerne 134 patients de HN et 111 de BN
- la forme galénique la plus prescrite est le comprimé (72% en HN, 63% en BN).
- la durée moyenne de traitement est de 7,4 mois en HN et 6,8 mois en BN.
- une proportion importante de patients est traitée pour une instabilité vésicale ou une hypertrophie de la prostate: en HN, respectivement dans ces deux indications 50% et 62% des patients et en BN, 44% et 60%.
- 65% des patients en HN et 76% en BN reçoivent au moins un anti-HTA.
- 77 % des patients en HN et 85% en BN sont traités par au moins un autre médicament inducteur d'hyponatrémie : un AINS chez 50% des patients en HN et 53% en BN, des diurétiques (44% et 40%) et/ou des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) (23% et 31%).

d) Evolution des ventes :

Une légère diminution des ventes des formes intra-nasales par rapport aux formes orales et sublinguales est notée. Les formes sublinguales sont les plus prescrites notamment dans l'énurésie (47% chez les généralistes, 85% chez les pédiatres).

Par ailleurs, le nombre total de patients traités par desmopressine dans l'indication énurésie est en baisse (45 452 en 2008 pour 54 024 en 2007, soit une diminution de 16%).

Chez les patients de 45 à 64 ans en Basse-Normandie, 113/145 (78%) étaient traités pour nycturie. Parmi eux, 45 (40%) recevaient également au moins un traitement pour hypertrophie de prostate ou instabilité de vessie.

3. Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance du 5 mai 2009 :

Les mesures permettant une prévention et un diagnostic précoce de l'intoxication par l'eau ont eu un impact positif sur la sécurité d'utilisation du Minirin®. Toutefois, le comité ne dispose pas de données suffisantes concernant l'indication de la nycturie. Ces données seront demandées au laboratoire Ferring.

4. Propositions du rapporteur :

Le rapporteur propose :

- la réévaluation du rapport bénéfice / risque de la desmopressine dans l'indication « nycturie »
- Compte-tenu de la stabilité des résultats par rapport aux deux rapports précédents, l'arrêt du suivi national.

5. Présentation du laboratoire Ferring :

Le laboratoire Ferring a présenté les résultats d'une enquête épidémiologique IPSOS, réalisée à partir d'un panel de 4331 personnes, âgées entre 18 et 65 ans, interrogées par téléphone. La question posée était la suivante : « Après endormissement, êtes-vous réveillé par l'envie d'uriner au moins une fois presque toutes les nuits ? ». Sur les 1300 interviews menées, 1000 personnes ont été identifiées comme « nycturiques », permettant ainsi d'estimer une prévalence de la nycturie allant de 23,6% (à 18 ans) jusqu'à 42,9% (à 65 ans). Il est à noter que les femmes étaient plus touchées que les hommes quelque soit l'âge.

Par ailleurs, les données d'utilisation, issues de la base de données Thalès, permettent d'identifier une baisse, entre 2007 et 2008, de la prescription de desmopressine (formes orales et endonasales) de 32% chez les 65 ans et plus (surtout chez les hommes) et une augmentation de 7% chez les 18-64 ans.

Le laboratoire souligne que la totalité des cas d'intoxication par l'eau avérée, dans l'indication nycturie, concerne un mésusage (non respect de la limite d'âge et/ou de la voie d'administration). Afin de limiter ce mésusage, un système d'alerte sous forme de « fiche remarque » électronique rappelant le bon usage du produit a été mis en place dans 8300 officines depuis juin 2009.

Résultats de l'étude « MENUI » :

Par ailleurs le laboratoire a présenté les résultats de l'observatoire « MENUI » mis en place dans le cadre du plan de gestion des risques accompagnant l'AMM de la forme orale lyophilisée MinirinMelt®. Cette étude non interventionnelle, menée dans les conditions réelles d'utilisation, a pour objectif de comparer le profil de tolérance des deux formes orales (comprimé versus lyophilisat), prescrites par des pédiatres ou des généralistes dans le traitement de l'énurésie primaire nocturne de l'enfant de plus de 6 ans. Cet observatoire devait initialement inclure 750 patients, 125 généralistes et 125 pédiatres. Les inclusions ont débuté fin novembre 2007.

Au 15 septembre 2009, seulement 449 patients ont été inclus dont 343 qui ont terminé le suivi de 6 mois. 370 patients sur 449 ont reçu le MinirinMelt®. Aucun effet grave n'est rapporté. Les effets notifiés concernent 15 effets non graves (dont 11 effets prodromiques) chez 7 patients. L'évolution a été favorable dans tous les cas. Le laboratoire Ferring a ainsi émis son souhait d'arrêter cet observatoire dont les objectifs semblent difficiles à atteindre.

6. Discussion et conclusions de la Commission Nationale :

Les membres de la commission ont estimé que l'indication nycturie avec polyurie chez les patients de moins de 65 ans était purement symptomatique, avec un cadre pathogénique restreint nécessitant d'avoir éliminé d'autres pathologies néphro-urologiques (troubles prostatiques, vésicaux, neurologiques, toutes les polyuries osmotiques...) et des interactions avec les diurétiques et tout traitement hyponatrémiant. La cible apparaît donc limitée. Se pose également la question d'interruption du traitement à partir de 65 ans.

Les données de la CPAM de Haute et Basse Normandie suggèrent d'ailleurs une forte prescription hors AMM (au moins 67% en Basse-Normandie en incluant le non-respect de la limite d'âge et les moins de 65 ans traités pour dysurie ou hypertrophie de prostate).

Les cas certains d'intoxication par l'eau sont essentiellement liés à un mésusage concernant la limite d'âge et/ou la voie d'administration.

Par ailleurs, le faible nombre de patients inclus dans l'observatoire « MENUI » et l'important déséquilibre de prescription en faveur de la forme Melt ne permettent pas à cette étude d'atteindre les objectifs initialement définis.

Concernant le suivi national de pharmacovigilance, les rapports des 3 années successives montrent une stabilité des notifications des effets indésirables, notamment des effets graves d'intoxication par l'eau.

Par conséquent, les membres de la commission ont voté à l'unanimité pour un examen de ce dossier par la Commission d'AMM afin de réévaluer l'indication de la desmopressine dans « la nycturie avec polyurie nocturne avant 65 ans ».

Ils ont également voté à l'unanimité pour l'arrêt de l'observatoire MENUI et la soumission à l'Aissaps des résultats de cette étude qui seraient disponibles.

Enfin, les membres se sont prononcés à l'unanimité en faveur de l'arrêt du suivi national renforcé de pharmacovigilance.

III- ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE ET RESULTATS DE L'ETUDE BRESTOISE : HTAP / VALVULOPATHIES ET BENFLUOREX

5

Dossier suivi par Béatrice Porokhov

1. Introduction

10

Nom commercial	MEDIATOR®
DCI	Chlorhydrate de benfluorex
Formes pharmaceutiques	Comprimé pelliculé à 150 mg
Classe pharmacologique	Antidiabétique
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale
Titulaire de l'AMM	Laboratoires Servier

15

MEDIATOR® (chlorhydrate de benfluorex) a obtenu une AMM en 1974 par une procédure d'enregistrement nationale. Il est commercialisé en France depuis 1976.

MEDIATOR® est indiqué comme « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale ». Il est à noter que l'indication comme « adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies » a été supprimée à la suite de l'avis émis par la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) du 27 mars 2007.

20

Les résultats actualisés de l'enquête officielle relative au « benfluorex et hypertension artérielle pulmonaire », étendue aux valvulopathies en mai 2009, ainsi que les résultats préliminaires de la série des cas brestoise issus du PMSI ont été présentés à la CNPV du 7 juillet 2009.

Une actualisation de cette enquête et les résultats définitifs de l'étude brestoise ont été présentés à la CNPV du 29 septembre.

25

2. Commission nationale de pharmacovigilance du 7 juillet 2009 :

30

Lors de la réunion de la CNPV du 7 juillet 2009, le CRPV de Besançon, rapporteur de cette enquête, avait conclu à l'existence d'un signal de toxicité valvulaire détecté par la notification spontanée et les données issues du PMSI. Il convient alors de confirmer ce signal par une étude épidémiologique (cas-témoin).

Le rapporteur a également souligné que la pharmacologie du benfluorex et de son métabolite, la nor-fenfluramine, devra être prise en compte dans l'analyse du mécanisme de la toxicité valvulaire. Compte tenu de ces nouvelles données de sécurité, le rapporteur a proposé une réévaluation du bénéfice/risque de benfluorex.

35

De même, les données du PMSI de Brest ont permis d'identifier 15 cas dont 11 pris en compte dans le bilan effectué par le CRPV de Besançon et 4 cas très récents à l'étude. Il s'agit de 12 femmes et de 3 hommes. L'âge moyen est de 58 ans (49-78). 6 patients sur 12 sont diabétiques. La durée moyenne d'exposition est de 53 mois (12-144) avec un délai moyen de 97 mois (13-384) entre la première prise du médicament et le diagnostic. L'échographie cardiaque antérieure est normale dans 5 cas sur 7. L'exposition à d'autres anorexigènes concerne 5 patients sur 12 et à un antidépresseur de type inhibiteur de recapture de la sérotonine (IRSI) 8 patients sur 10. Les valves atteintes sont la valve mitrale ou la valve aortique dans 100% des cas, avec une atteinte de la valve tricuspide dans 7 cas et de la valve pulmonaire dans un cas. Une chirurgie de remplacement valvulaire a été effectuée dans 8 cas.

45

Par ailleurs, une analyse systématique de toutes les insuffisances mitrales (IM), isolées ou associées, examinées au CHU de Brest depuis 2003, était en cours. Plus de 600 dossiers d'IM sont classés en 3 groupes: 1) IM dans un contexte étiologique bien identifié 2) IM inexplicables 3) IM non classables.

50

Une recherche de l'exposition au benfluorex sur un modèle d'étude cas témoins est réalisée pour les cas identifiés par le PMSI et par une enquête téléphonique auprès du médecin et du patient.

Les résultats de cette étude étaient attendus pour fin juillet 2009.

A l'issue de la présentation de ces données, les laboratoires Servier ont proposé deux modèles d'études:

i) une étude anatomopathologique sur un modèle exposé/non-exposé (ce modèle a été récusé par la commission),

5 li) une étude cas-témoins ayant pour objectif de quantifier un éventuel sur-risque de valvulopathie associé au Médiator® chez des patients atteints de valvulopathie idiopathique comparativement à des patients indemnes de valvulopathie. Cette étude se ferait sur une population de patients diabétiques ayant une échographie cardiaque. Le protocole serait disponible début Septembre 2009 et permettrait dans les meilleurs des cas d'avoir des résultats dans un an.

10 Par ailleurs, le laboratoire a informé la commission que l'étude « REGULATE », (Médiator®+sulfonylurée versus pioglitazone+ sulfonylurée) est en cours d'analyse. Cette étude incluant 840 patients dont 420 dans chaque bras, comporte une échographie cardiaque au début et à la fin (52ème semaine) de la période de traitement. Les résultats d'efficacité et de tolérance sont attendus pour la fin du premier trimestre 2010.

3. Conclusions de la CNPV du 7 juillet 2009 :

15 Les membres de la commission nationale avaient alors souhaité disposer des résultats de l'ensemble des études en cours ou planifiées (l'étude cas-témoins brestoise et les études des laboratoires Servier) avant de proposer d'éventuelles mesures.

4. Commission nationale de pharmacovigilance du 29 septembre 2009 :

Données de la pharmacovigilance :

20 Une mise à jour des données de pharmacovigilance a été effectuée par le CRPV de Besançon. 11 nouveaux cas de valvulopathie associés au benfluorex sont rapportés dont 3 issus de la notification spontanée et 8 notifications sont des cas recherchés dans une base de données d'échographie cardiaque et provenant d'Amiens. L'analyse de ces 11 nouveaux cas montre une prédominance féminine, une durée moyenne de traitement de 3 ans et un âge de survenue le plus fréquemment identifié de 55 ans. Sur les 11 cas de valvulopathies, un cas était associé à une hypertension artérielle pulmonaire, un cas correspondait à une insuffisance mitrale et aortique et un cas était associé à une atteinte mitrale+aortique+tricuspidale. Pour ces cas documentés sur le plan échographique, les données anatomopathologiques restent peu informatives.

30 Certains membres de la CNPV ont souligné qu'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.

Données de l'étude Brestoise :

35 L'étude cas-témoin rétrospective menée par le CHU de Brest, a pour objectif la recherche d'une association entre l'exposition au benfluorex et la survenue de cas d'insuffisance mitrale (IM) inexplicée. La population source est constituée de tous les patients hospitalisés entre 2003 et 2009 dans le département de cardiologie ou le service de chirurgie cardiaque au CHU de Brest, et ayant un diagnostic d'IM. Les patients ayant une IM inexplicée constituent les cas (n=27) et les patients ayant une IM expliquée constituent les témoins (n=54). Deux témoins ont été appariés à chaque cas sur les critères d'âge et de genre. L'appariement ne concernait pas le diagnostic de diabète ou l'Indice de Masse Corporelle (IMC). L'exposition au benfluorex est recherchée auprès du patient, de sa famille et de ses médecins, par téléphone, sur la base d'un questionnaire semi-structuré et à l'aveugle du statut cas ou témoin.

40 Sur les 27 cas, 19 avaient été exposés au benfluorex contre 3 témoins sur 54 ($p < 0.001$ soit un odds-ratio (OR) = 40,4 (9,7- 168,3, IC à 95%)), soit un risque relatif très important d'IM en cas d'exposition au benfluorex. L'ajustement à différentes variables telles que le poids, le diabète ou l'exposition à la dexfenfluramine, ne modifie pas la significativité du résultat. En effet, l'ajustement sur diabète et l'Indice de Masse Corporelle est associé à un OR de 27,6 (6,1-124,6), l'ajustement sur le diabète et l'obésité est associé à un OR de 35,2 (6,8-182) et l'ajustement à une exposition préalable à la dexfenfluramine est associé à un OR de 31,1 (7,2-134,1). Les résultats de cette étude confortent donc le signal de risque de valvulopathie associé au benfluorex.

Données de l'étude « REGULATE » :

55 Les résultats préliminaires de l'étude REGULATE ont été présentés par les laboratoires Servier. Il s'agit d'une étude multicentrique, en double aveugle, comparant pendant 52 semaines chez 840 diabétiques l'efficacité et la sécurité de 2 traitements, benfluorex et sulphonylurée versus pioglitazone et sulphonylurée. Deux échographies cardiaques ont été réalisées : avant exposition (T0) et à la 52^{ème} semaine. La non-infériorité de l'association benfluorex + sulphonylurée par rapport à l'association pioglitazone + sulphonylurée sur la réduction de l'hémoglobine glycosylée n'a pas été démontrée. La baisse du LDL-cholestérol a été plus importante sous benfluorex que sous pioglitazone.

Concernant le profil de tolérance, dans cette étude, ont été observés :

- 115 patients avec anomalie fonctionnelle détectée : 82 (26,5%) sous benfluorex versus 33 (10,9%) sous pioglitazone ($p < 0,0001$).
 - 12 patients avec anomalie morphologique détectée : 8 (2,6%) sous benfluorex versus 4 (1,3%) sous pioglitazone ($p = 0,264$).
 - 5 patients avec anomalie fonctionnelle de grade ≥ 2 : 2 sous benfluorex versus 3 sous pioglitazone.
- Il est à souligner que les anomalies fonctionnelles apparues sous benfluorex n'ont pas de traduction clinique.

A l'issue de cette présentation, les laboratoires Servier ont proposé les modifications suivantes du Résumé des Caractéristiques du Produit de Médiator® :

- rubrique 4.2 « Indication » : *Restriction aux diabétiques en échec de traitement après les anti-diabétiques oraux*
- conditions de prescription et de délivrance : *Prescription réservée aux spécialistes tels que diabétologues/endocrinologues.*
- rubriques 4.3 « Contre-indications » : valvulopathie cardiaque et 4.8 « Effets indésirables » : valvulopathie cardiaque
- rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : mise en place d'un suivi écho cardiographique avant et pendant le traitement.

5. Discussion :

Les résultats de l'étude cas-témoin de Brest ont été largement débattus par l'Afssaps, les membres de la commission, les experts externes sollicités par l'Afssaps, les investigateurs et les laboratoires Servier.

Les experts ont regretté ne pas disposer du protocole de l'étude. Plusieurs biais ont cependant été identifiés :

- le choix des témoins : si la question posée est de savoir si le benfluorex peut ou non être responsable de valvulopathies, les témoins ne devraient alors pas présenter de valvulopathie,
- le choix des valvulopathies inexpliquées : il est difficile d'être absolument sûr que le diagnostic ne soit pas biaisé,
- les cas et les témoins ont des caractéristiques très différentes. Une confusion par indication (lien entre caractéristiques des patients témoins et l'absence de traitement par benfluorex) ne peut être exclue. Les témoins ont très peu de chance d'être exposés au benfluorex,
- le faible nombre de patients exposés,
- le choix de l'anomalie valvulaire (limité à la valve mitrale).

Toutefois, malgré certaines limites méthodologiques de cette étude, les experts et les membres de la commission considèrent que le signal d'une relation entre l'exposition au benfluorex et la survenue de valvulopathies se confirme. Ce signal est d'autant plus préoccupant que dans l'étude « REGULATE » une émergence d'anomalies morphologiques et fonctionnelles valvulaires a été observée à la suite d'une exposition d'environ un an au benfluorex (328 jours en moyenne). De plus, une aggravation des anomalies fonctionnelles en cas d'exposition prolongée ne peut être exclue, notamment en raison des données d'utilisation du produit qui montrent une durée moyenne d'exposition d'environ 3 ans.

6. Conclusions de la CNPV du 29 septembre 2009 :

Les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance considèrent (25 voix pour et 1 abstention), que les nouvelles données présentées confortent le signal d'un risque de valvulopathie associé à l'exposition au benfluorex et ce, malgré certaines limites méthodologiques. De même, ils considèrent (25 voix pour et 1 abstention) que le profil de tolérance du produit dans les conditions actuelles d'utilisation telles que définies dans l'AMM, est inacceptable.

Il est à noter que le dépôt par le laboratoire du protocole de l'étude cas-témoin, prévu initialement pour début septembre 2009 n'a pas encore été effectué.

La CNPV a été informée de la transmission de ces données à la Commission d'AMM au plus tard le 23 octobre 2009, afin qu'elle puisse se prononcer sur la balance bénéfice- risque du produit.

1870

1870

Vertical text along the right edge of the page, possibly bleed-through or a margin note.



Intervention de Jean Marimbert, Directeur Général de l'Afssaps

pour « Droit et Pharmacie »
Les études de pharmacoépidémiologie : rôle de l'Afssaps
Mardi 23 novembre 2004

- Définition de la pharmacoépidémiologie
- Liens entre pharmacovigilance et pharmacoépidémiologie

I – La pharmacoépidémiologie, outil nécessaire de l'évaluation permanente du bénéficié/risque :

1) Les limites des essais cliniques :

- Le décalage entre la composition des groupes et la population réelle,
- Le déphasage entre les conditions d'utilisation du médicament et de suivi des patients et la « vie réelle »

2) L'apport et les limites de la notification spontanée des effets indésirables :

- un outil indispensable d'alerte sur les risques, premier pilier de la pharmacovigilance,
- la sous-déclaration universelle des effets indésirables,
- l'analyse des signalements n'est pas toujours suffisante pour fonder une réévaluation du bénéfice / risque

3) L'apport des études de pharmacoépidémiologie :

- étude de cohortes ou études cas/témoins,
- évaluer un excès de risque suspecté d'emblée au stade de l'AMM par rapport au « bruit de fond » du même risque dans la population générale,
- apprécier la portée de signaux émanant de la notification spontanée en pharmacovigilance,
- détecter des risques passés inaperçus sur la base des essais cliniques antérieurs à l'AMM.

II – La pharmacoépidémiologie, outil d'évaluation du service collectif rendu dans une perspective de gestion du panier de soins :

1) Les développements récents de la méthodologie d'évaluation du service rendu :

- renforcement du caractère scientifique de la commission de transparence,
- approfondissement des critères d'évaluation du service médical rendu (qui devient service attendu) et de l'amélioration du service médical rendu : intérêt du produit (balance effets/ risques mais aussi place dans la stratégie thérapeutique au regard des solutions alternatives déjà disponibles) ; intérêt de santé publique (impact sur la mortalité, morbidité, qualité de vie, capacité de répondre à un besoin non couvert eu égard à la gravité de la pathologie, impact sur le système de soins, les politiques et programmes de santé publique)..

2) La mise en place de commandes et de réalisation d'études :

- commandes d'études post-AMM par l'Etat aux industriels dans le cadre des discussions sur le remboursement et des négociations de prix,
- constitution d'un GIS associant le Ministère, la CNAM et l'INSERM pour l'utilisation des données de la CNAM dans le cadre d'études effectuées par des équipes sélectionnées par l'INSERM.

3) Les limites de cette approche récente et nécessaire :

- elle n'intègre pas à ce stade la dimension essentielle de contribution à l'évaluation permanente du bénéfice / risque ;
- elle ne procède pas d'une démarche harmonisée à l'échelon européen.

III – Comment favoriser le développement de la pharmacoépidémiologie en France ?1) Le constat partagé d'un développement insuffisant :

- position très moyenne de la France en Europe alors qu'elle est en tête pour le recueil, voire l'analyse, des notifications spontanées,
- faible nombre et dispersion des équipes investies en pharmacoépidémiologie ou susceptibles de s'y investir à partir d'une compétence épidémiologique (une poignée de pôles universitaires de renom, INSERM, certains CRPV,...),
- absence de base de données publiques comportant à la fois des données d'exposition (ex. : données de la base CNAM issues du remboursement) et des données sur les traitements et l'histoire médicale des patients aussi bien en ville qu'en milieu-hospitalier : exemple a contrario de la base GPRD existant depuis 1987 au Royaume Uni et gérée aujourd'hui par l'homologue de l'Afssaps (MHRA), des bases des grandes HMO américaines ou de la base émergente en Espagne.

2) La réflexion en cours sur les voies et moyens d'une promotion de la pharmacoépidémiologie :

- une volonté affirmée de l'Afssaps, en cours de traduction dans son organisation interne, et nourrie par des sujets majeurs (THS, Cox2, hépatite B,...),
- ...rejoint une volonté du Ministère de la Santé, tirée aussi par la nécessité de renforcer la capacité d'évaluation du service rendu,
- une traduction récente : la mission conjointe DGS/Afssaps confiée à Bernard Begaud et Dominique Costagliola, en vue d'un rapport d'analyses et de propositions d'ici la fin de l'année 2004.

Séminaire IFIS des 3 et 4 Juillet 2006

« Quelles études pour la gestion des
risques des médicaments »

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



**Allocution d'ouverture de Jean Marimbert,
Directeur Général de l'Afssaps**

Un contexte marqué par quelques tendances lourdes



- Intolérance forte au risque non anticipé, au risque insuffisamment explicité ou à fortiori au risque occulté,
- Renforcement des exigences de sélectivité dans la prise en charge, du fait des difficultés de financement de l'assurance-maladie et du coût croissant de l'innovation thérapeutique,
- Dans un climat de contestation croissante du savoir des experts et parfois de suspicion à l'égard des processus d'évaluation.

Les enjeux structurels du renforcement de la surveillance post-AMM des effets des médicaments



- Le médicament comporte une certaine part de risque inhérente à cette thérapeutique, que l'on doit chercher à minimiser, sans pouvoir toujours le supprimer ;
- Le risque médicamenteux ne peut être totalement identifié avant l'AMM dans le cadre particulier des essais cliniques, et doit être suivi ensuite dans la « vie réelle » ;
- La maîtrise du risque ne dépend pas uniquement d'une évaluation du risque intrinsèque d'un produit, mais aussi de ses conditions pratiques de prescription et d'utilisation qui doivent être tournées vers le bon usage ;
- Il faut donc garantir une capacité de réévaluer le rapport bénéfice / risque en captant et en intégrant de façon réactive les signaux issus de l'usage et les progrès de la connaissance, et d'adapter en conséquence l'information à fournir aux professionnels de santé et aux patients.

La nécessité de marquer de nouveaux progrès pour faire face à des exigences et attentes renforcées



- Renforcement de la capacité de détection des signaux,
- Amélioration de la capacité d'anticiper et de la réactivité,
- Développement d'une information adaptée aux professionnels de santé et au grand public,
- Essor de la transparence des processus d'analyse et de décision sur les effets des médicaments.

¹⁷¹ Tirer parti des nouvelles exigences communautaires (I) : le renforcement de la pharmacovigilance classique



- En matière de déclaration immédiate des effets indésirables : élargissement de l'obligation de déclaration à la transmission d'agents infectieux susceptibles d'être due à un médicament,
- En matière de déclaration périodique des effets indésirables : resserrement de la périodicité des PSUR's, et possibilité pour l'autorité compétente d'en demander la production à tout instant,
- Mutualisation européenne des données au sein de la base Eudravigilance, à laquelle les agences nationales transmettent dans les 25 jours suivant leur réception les effets indésirables graves survenus sur leur territoire,
- Articulation renforcée entre pharmacovigilance et renouvellement de l'AMM : renouvellement quinquennal désormais unique et pour une durée illimitée, sauf raisons justifiées de pharmacovigilance nécessitant un renouvellement supplémentaire ; examen systématique du profil de pharmacovigilance lors du renouvellement unique.

Le renforcement de la pharmacovigilance passe par la consolidation du réseau



Notre dispositif national à des atouts :

- Socle de professionnalisme nourri par une expérience de plus de 30 ans,
- Organisation en réseau comportant un maillage territorial par des CRPV proches des structures de soins,
- Capacité de faire remonter des flux importants de signalements d'effets indésirables, malgré la sous notification commune à tous les pays.

Le renforcement de la pharmacovigilance passe par la consolidation du réseau



Mais il faut le consolider en traitant les points de vulnérabilité ou de faiblesse :

- Fragilité des missions de pharmacovigilance de certains CRPV : difficultés statutaires compromettant la stabilisation des compétences, développement des sollicitations régionales et locales sur des champs distincts comme le conseil à la prescription,
- Durcissement des contraintes économiques et financières au sein des firmes, qui ne doit pas faire des investissements en pharmacovigilance une variable d'ajustement,
- Complexité accrue du fait de la générication et de la substitution,
- Insuffisance des liens entre la sphère de la pharmacovigilance et le monde de la pharmacoépidémiologie.

Tirer parti des nouvelles exigences communautaires (II) : le développement de l'anticipation sur la base des plans de gestion des risques



- La demande d'AMM doit comprendre une description détaillée du système de pharmacovigilance et, le cas échéant, du plan de gestion des risques (PGR) que le demandeur envisage,
- Le dépôt d'un PGR n'est pas systématique mais doit en tout état de cause être effectué lorsque le suivi des effets du produit répond à des enjeux particuliers, objectivés par des critères établis par les autorités compétentes,
- Le PGR doit prévoir une gamme d'actions en rapport avec les caractéristiques du produit et les enjeux de suivi, en articulant notamment des modalités de pharmacovigilance fondée sur la notification spontanée, des mesures d'information aux professionnels et patients et le cas échéant des études pharmacoépidémiologiques.

Tirer parti des nouvelles exigences communautaires (III) : le développement nécessaire de la transparence des processus d'évaluation et de décision (1/2)



- Transparence des autorités à l'égard du public : dispositions de l'article 126 ter prévoyant que l'autorité compétente rend accessible au public les règlements intérieurs des comités (intervenant dans les sphères de l'AMM et du post-AMM), et les comptes-rendus de leurs réunions, assortis des décisions, des détails des votes et des explications de vote, y compris les opinions minoritaires,
- L'Afssaps a commencé à mettre en ligne des comptes-rendus des séances de la Commission National de Pharmacovigilance en mars 2006, donnant ainsi en Europe le coup d'envoi de la démarche de transparence.

Tirer parti des nouvelles exigences communautaires (III) : le développement nécessaire de la transparence des processus d'évaluation et de décision (2/2)



- Transparence des laboratoires à l'égard des autorités compétentes : les laboratoires doivent communiquer aux autorités compétentes toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes d'un autre pays si le médicament est mis sur le marché, et toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament, notamment les informations relatives aux études de sécurité postérieures à l'autorisation ; ils ne peuvent communiquer au grand public des informations portant sur la pharmacovigilance sans les transmettre à l'autorité compétente, au préalable ou simultanément.

L'adaptation de l'organisation et de pratiques de l'Afssaps (1) : Création d'un département de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur les médicaments



- Un département qui identifie les enjeux de surveillance du risque par rapport aux autres enjeux d'évaluation et notamment à l'AMM ;
- Un département qui associe en son sein l'ensemble des outils pour l'évaluation du risque post – AMM : pharmacovigilance fondée sur la notification spontanée, pharmaco-dépendance, pharmaco-épidémiologie ;
- Un département qui articule la surveillance du risque et l'information aux professionnels de santé et au public, nourrie par les données issues de la surveillance.

L'adaptation de l'organisation et de pratiques de l'Afssaps (2) : Les premières étapes



- Constituer ses diverses composantes, en recrutant quelques personnes pour mettre en place notamment une cellule chargée de la coordination de l'élaboration et du suivi des plans de gestion des risques, et de l'expertise pharmaco-épidémiologique interne ;
- Elaborer une méthodologie de travail pour les plans de gestion des risques, sur la base d'une réflexion commune avec le secteur de l'évaluation clinique : définition des critères de déclenchement des PGR, modalités de coordination interne et de validation adaptées à la diversité des procédures d'autorisation (nationale, reconnaissance mutuelle, centralisée), concertation avec les industriels ... ;
- Identifier les cas de dispositifs existant déjà et assimilables à des PGR ;
- Commencer à nouer des partenariats externes avec des équipes universitaires spécialisées en pharmaco-épidémiologie, avec les services de la Haute Autorité de Santé, et de la DGS pour la coordination des études post – AMM, avec des producteurs de données de remboursement ou de ventes, publics (CNAMTS) ou privés ... ;
- Identifier les thèmes d'études de suivi susceptibles d'être soutenus par l'Afssaps dans le cadre du programme d'études mis en place depuis 2005.

Les progrès récents de la coordination interinstitutionnelle autour des études post-AMM



- Création d'un GIS «évaluation épidémiologique des produits de santé» dont la composition pourrait évoluer ;
- Coordination opérationnelle bi-mensuelle entre les équipes de l'Afssaps et de la HAS dans un esprit de complémentarité et d'intégration ;
- Comité de liaison à périodicité trimestrielle animé par la DGS avec l'Afssaps, la HAS, le CEPS, le DSS et la CNAMTS, pour veiller à la cohérence d'ensemble et examiner certains sujets d'ampleur ;

Des contraintes restant à desserrer pour déployer un suivi pharmaco-épidémiologique



- Développer l'accès à des bases de données ayant la taille et contenant les informations nécessaires, sur les conditions d'exposition, l'accès aux bases existantes des organismes payeurs, création ex nihilo de bases dédiées, utilisation future de données du DMP ...
- Mettre en œuvre des mécanismes financiers et opérationnels permettant aux autorités publiques de susciter la réalisation d'études de référence, lorsque certains besoins de suivi ne s'avèrent pas pris en compte par d'autres canaux : au-delà du GIS dans sa configuration actuelle, quelle évolution ?
- Renforcement de la place de la formation du médicament en général, de la pharmacovigilance et de la pharmacoépidémiologie, dans la formation médicale et continue des professionnels de santé.

ANNEXE 10

OBLIGATIONS DE L'AGENCE ET MOYENS À METTRE EN ŒUVRE

1/ L'Agence continuera à développer l'organisation et la mise en place de vigilances sur les différents produits de son champ de compétence.

à ce titre, elle consolidera la mise en place de la biovigilance et appliquera la réforme en cours de l'hémovigilance en développant cette approche sur l'ensemble de la chaîne transfusionnelle, notamment pour la vigilance des donneurs.

à travers le renforcement des autres vigilances (pharmacovigilance, matériovigilance, réactovigilance, cosmétovigilance) et leur coordination, elle mènera une politique cohérente de traitement des signaux d'alerte sur tout le champ de ses produits en y incluant notamment l'expérience de la déclaration d'incidents par les patients.

En particulier, l'Agence confortera la structuration des réseaux de pharmacovigilance et de pharmacodépendance et s'attachera, en lien avec le ministère chargé de la santé (Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins - DHOS), à différencier les moyens et actions qui relèvent de son financement de ceux qui, au regard des missions attendues, relèvent d'un financement par l'assurance maladie au travers de la dotation « Missions d'intérêt général et aides à la contractualisation » (MICAC).

Elle veillera à développer des indicateurs de suivi modulant ses subventions annuelles à ces structures. Afin de renforcer la lisibilité des priorités opérationnelles du réseau de pharmacovigilance, elle élaborera un document stratégique fixant les objectifs majeurs de la mission nationale de pharmacovigilance.

2/ L'Agence définira et appliquera une politique globale de surveillance des médicaments après leur mise sur le marché en développant la surveillance post-AMM et les contrôles fondés sur des analyses de risque.

Pour ce faire, elle utilisera la pharmacovigilance, le suivi des études post-AMM et la pharmaco-épidémiologie, la production d'information sur le bon usage à destination des professionnels de santé et des patients, le contrôle en laboratoire, le contrôle de la publicité et les inspections de pharmacovigilance.

Dans un contexte où l'on assiste à une multiplication des signaux, elle développera les contrôles fondés sur des analyses de risque.

Nombre de détections d'anomalies / nombre de contrôles ⁽¹⁾	Mesurer l'évolution au cours du temps
a) Pour les contrôles d'urgence réalisés par l'Agence	Mesurer l'évolution au cours du temps
b) Pour les contrôles programmés réalisés par l'Agence	(1) Pour les contrôles d'urgence, il est normal que le taux des anomalies soit plus élevé car ils font suite à un signalement de non-conformité probable.

Elle renforcera la structuration et le développement de son action en matière de lutte contre la contrefaçon ainsi que les partenariats utiles en la matière (douanes, police, justice).

Cette action est d'ores et déjà engagée tant en matière :

- d'organisation : désignation d'une personne responsable à l'Agence, établissement d'une procédure interne pour réagir aux signalements, existence d'une liste des spécialités pharmaceutiques plus particulièrement à risque, révision avec la DGS de la procédure d'inspection des activités de distribution en gros de médicaments ;
- qu'en matière d'information et de coopération : participation aux réunions européennes et internationales dédiées, contact avec les entreprises pharmaceutiques victimes de contrefaçons, mise en garde « contre les risques liés à l'achat des médicaments sur internet » disponible sur le site de l'Agence ainsi que dans les officines dans le cadre d'une collaboration avec l'Ordre des pharmaciens, réponse aux demandes émanant de la presse et organisation de conférences de presse, organisation de contacts avec les services administratifs, policiers et judiciaires français concernés ;
- ainsi que dans le domaine scientifique : prise en compte de la thématique contrefaçons dans les plans triennaux d'équipements en matériels scientifiques des laboratoires de l'Agence, mise en place d'un pôle contrefaçons des médicaments chimiques au sein des laboratoires du site de Montpellier, participation aux actions mises en place par le réseau européen des laboratoires de contrôle des médicaments, collaboration avec les laboratoires de la Food and Drug Administration (FDA) spécialisés dans la détection de contrefaçons.

P.J délibération n°2005-13

**Organisation générale
de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé**

I -DIRECTION GÉNÉRALE

- le Directeur général,

- le Secrétaire général :

sans changement

- l'Adjointe au Directeur général est chargée d'assister le Directeur général, d'assurer sous son autorité, les relations internationales et européennes, la communication et les relations extérieures de l'Agence, en particulier avec ses partenaires institutionnels, et de piloter sous son autorité les dossiers transversaux faisant appel aux Directions scientifiques et au Service des affaires juridiques et européennes. **Elle est également chargée de la coordination des vigilances, la gestion transverse des risques liés à des substances qui peuvent être présentes dans plusieurs catégories de produits de santé, la coordination des relations avec le Ministère et les autres agences au titre de programmes et actions de santé publique générale auxquels l'Afssaps est appelée à contribuer ainsi qu'au titre des gestions de crises. Elle est aussi en charge de la coordination de la stratégie d'information vers les professionnels de santé et le public, l'animation de la veille scientifique et les relations avec les sociétés savantes. Enfin, elle est en charge de la gestion de la documentation.**

- l'Agence comptable :

sans changement

1/ Est rattaché au Directeur général :

- le Service des affaires juridiques et européennes

sans changement.

2/ Sont rattachés au Secrétaire général :

- la Direction de l'administration et des finances

sans changement

- La Direction des ressources humaines

sans changement

« Le Département des systèmes d'information et de la documentation » **est remplacé par :**

- le Département des systèmes d'information

Les termes « Il est chargé :

- de la gestion de la documentation »

sont supprimés.

le reste sans changement

- La Mission Audit interne

sans changement

- La Mission Qualité

sans changement

3/ Sont rattachés à l'Adjointe au Directeur général :

Les termes suivants sont ajoutés :

«

- Le Service de coordination de l'information, des vigilances, des risques et des actions de santé publique (CIVRASP)

Ce service, à vocation transversale, est chargé de la coordination des vigilances, la gestion transverse des risques liés à des substances qui peuvent être présentes dans plusieurs catégories de produits de santé, la coordination des relations avec le Ministère et les autres agences au titre de programmes et actions de santé publique générale auxquels l'Afssaps est appelée à contribuer ainsi qu'au titre des gestions de crises. Il est aussi en charge de la coordination de la stratégie d'information vers les professionnels de santé et le public, l'animation de la veille scientifique et les relations avec les sociétés savantes.

Enfin, le CIVRASP est chargé de la gestion de la documentation. »

➤ l'Unité de la communication

sans changement

➤ l'Unité Internet

sans changement

➤ le Secrétariat des Conseils

sans changement

➤ La Mission internationale et des relations européennes-MIRE

sans changement

Les termes « II- SECRÉTARIAT GÉNÉRAL DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE » sont supprimés.

II- DIRECTIONS SCIENTIFIQUES

1/ Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux

Les termes « Un secrétariat de commission :

- Secrétariat de la Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP). » **sont supprimés.**

Le reste sans changement.

2/ Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques

Cette direction est chargée de l'évaluation de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité des médicaments et de l'ensemble des produits biologiques. Ces compétences recouvrent les essais cliniques, les autorisations de mise sur le marché, les autorisations temporaires d'utilisation pour les spécialités pharmaceutiques, l'enregistrement des médicaments homéopathiques, les déclarations de préparations hospitalières, les autorisations pour les produits biologiques comme les produits sanguins labiles ou les produits de thérapie cellulaire et les autorisations d'importation ou d'exportation pour tout type de médicaments. La direction assure **la surveillance des médicaments après octroi de l'AMM dont la pharmacovigilance ainsi que** les activités d'hémovigilance, de biovigilance et de pharmacodépendance. Elle participe en outre à l'élaboration et à la diffusion de l'information scientifique sur le médicament.

Les termes suivants :

« Elle comprend six départements :

- Département de la gestion administrative, réglementaire et européenne ;
- Département de l'évaluation thérapeutique ;
- Département de l'évaluation de la qualité pharmaceutique ;
- Département de l'évaluation des produits biologiques ;
- Département de l'évaluation des médicaments de statut particulier et des essais cliniques ;
- Département de la coordination des vigilances, gestion des risques et information scientifique. »

sont remplacés par :

« Elle comprend un service et cinq départements :

- Service de l'évaluation thérapeutique et de la gestion des procédures d'AMM : comprend deux départements :
 - Département des affaires réglementaires et de la gestion des procédures d'AMM ;
 - Département de l'évaluation thérapeutique des demandes d'AMM.
- Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier ;
- Département de l'évaluation de la qualité pharmaceutique ;
- Département de l'évaluation des produits biologiques ;
- Département de la surveillance et du bon usage des médicaments ;
- Département des affaires générales.

Elle comprend également le comité de coordination de l'AMM dont le Secrétariat est assuré par le Service de l'évaluation thérapeutique et de la gestion des procédures d'AMM. »

3/ Direction des laboratoires et des contrôles

sans changement

4/ Direction de l'inspection et des établissements

sans changement

5/ Direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et biocides

sans changement

Secrétariat des Conseils

N°2005-13

CONSEIL D'ADMINISTRATION

- Séance du 22 avril 2005 -

Délibération

Objet : Modification de l'organisation générale de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

P.J. : Organisation générale de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Le Conseil d'administration, après en avoir délibéré, approuve par 8 voix pour et 3 abstentions, les modifications de l'organisation générale de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, telles que présentées dans le document ci-joint.

Le Président de séance

M. Jean-Pierre CASSAN

22/04/05

Secrétariat des Conseils

<p style="text-align: center;">CONSEIL D'ADMINISTRATION</p> <p style="text-align: center;">- Séance du 22 avril 2005 -</p>
--

Objet : Modifications de l'Organisation générale de l'Afssaps – réorganisation de la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB).

P.J. : Délibération n°2004-03 du 12 février 2004 ;
Délibération n°2004-33 du 26 octobre 2004.

Le Conseil délibère sur l'« Organisation générale de l'Agence », qui se définit comme l'organisation de la Direction générale, ainsi que les missions et le périmètre de chacune des directions (Services, départements et unités directement rattachées au directeur).

Les décisions du Directeur général sur l'organisation interne de chaque direction, sont prises après avis du Comité technique paritaire, en veillant à maintenir une information régulière du Conseil d'administration.

En l'espèce, l'analyse du fonctionnement de la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB) conduit à envisager un ensemble d'ajustements à l'organisation de cette direction.

L'un des aspects de cet aménagement conduit à une modification des périmètres rattachés à l'Adjointe au Directeur général et au Secrétaire général.

Enfin, il est procédé dans l'« Organisation générale » (délibération n°2004-03 du 12 février 2004 et délibération n°2004-33 du 26 octobre 2004 ci-jointes) à la suppression des parties relatives au Secrétariat général de la commission de la transparence et au Secrétariat de la commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP), ce dernier étant rattaché depuis le mois de février 2004 à la Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux (DEDIM). En effet, ces deux secrétariats ont été transférés à la Haute Autorité de Santé le 1^{er} janvier 2005.

I. Objectifs de la réorganisation de la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB)

Après une analyse approfondie des modes de fonctionnement et des structures de la DEMEB, la Direction générale a engagé une réorganisation de cette direction.

Cette réorganisation vise à prendre en compte l'expérience acquise dans le cadre de l'organisation actuelle et à créer les conditions les plus favorables à la mise en œuvre des objectifs prévus par le projet d'établissement adopté par le conseil d'administration.

Plus précisément, il s'agit :

- D'augmenter l'efficacité afin de limiter les retards dans les processus d'évaluation et de notification des avis, tout en maintenant un haut niveau dans la qualité de l'évaluation médico-scientifique des dossiers. Cela suppose notamment une meilleure coordination dans les différentes étapes du processus de l'AMM, de la recevabilité du dossier à la notification ;
- D'améliorer la transparence dans les processus d'évaluation et de décision ;
- De faciliter l'explicitation et l'arbitrage des sujets prioritaires et des missions, pour le choix dans l'allocation de moyens et de ressources humaines, en identifiant le cas échéant les missions à redéfinir dans le sens d'un allègement ;
- De développer et rendre plus claires les missions autour de la surveillance du médicament, après l'octroi de l'autorisation (suivi "post-AMM" renforcé) ;
- D'augmenter la capacité de production d'informations, à l'usage des professionnels de santé et des patients, sur le médicament et son bon usage, pour limiter les risques d'exposition ;
- D'assurer une véritable transversalité des fonctions supports afin que l'ensemble de la DEMEB profite de l'amélioration des processus et des systèmes d'information, quel que soit le produit de santé en évaluation (médicament avec AMM, produit biologique ou préparation hospitalière, produit en essai clinique, etc.), et d'améliorer la fonction logistique ;
- De développer le travail en équipe, avec élaboration d'un "esprit d'équipe" dans la chaîne d'évaluation et de production des avis scientifiques, décisions administratives, ou mesures de police sanitaire ;
- De développer les fonctions support et d'aide au pilotage des projets et objectifs (assurance qualité, informatique, gestion des ressources humaines, budgets et indicateurs d'activité).

Dans cet esprit, il est proposé de réorganiser la Direction en six grandes structures (5 départements et 1 service).

II - Présentation des six nouvelles structures de la DEMEB

Les six structures issues de la réorganisation au sein de la DEMEB auront les contours suivants :

1. Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier :

- Essais cliniques (gestion, évaluation, base de données, notification des avis et GEEC) ;
- Médicaments à statut particulier.

2. Service de l'évaluation thérapeutique et de la gestion des procédures d'AMM :

Deux structures travailleront désormais ensemble dans la même entité pour assurer le bon déroulement du process AMM, que ce soit une nouvelle AMM ou une modification d'AMM existante,

et quelle que soit la procédure envisagée (nationale, reconnaissance mutuelle ou centralisée).

A coté de cette entité AMM, un "comité de coordination de l'AMM", sous la responsabilité du Directeur de la DEMEB, assurera la transversalité avec les autres structures de l'AMM qui contribuent, à un moment ou à un autre, à l'octroi des AMM et à leur maintien (et notamment Qualité pharmaceutique ou Biologique, Préclinique, Rubrique Grossesse, Pharmacovigilance).

Ce Service sera composé notamment de deux départements :

- Département des affaires réglementaires et de la gestion des procédures d'AMM ;
- Département de l'évaluation thérapeutique des demandes d'AMM.

3. Département de l'évaluation de la qualité pharmaceutique :

Le périmètre et les missions de ce département demeurent inchangés.

4. Département de l'évaluation des produits biologiques

Le périmètre et les missions de ce département demeurent également inchangés.

5. Département de la surveillance et du bon usage des médicaments

Les principales missions à mettre en place au sein de ce nouveau département sont les suivantes :

- Pharmacovigilance ;
- Pharmaco-épidémiologie – Etude post-AMM ;
- Information sur le bon usage ;
- Gestion des associations de patients ;
- Section Grossesse et allaitement du RCP – Teratovigilance ;
- Veille toxicologique ;
- Stupéfiants et psychotropes (CEIP, Commission des stupéfiants).

6. Département des affaires générales

Ce département aura pour vocation le soutien de l'ensemble de la Direction.

- Logistique arrivée (y compris recevabilité administrative) ;
- Logistique départ et archivage ;
- Bases de données ;
- Affaires générales et missions transversales ;
- Gestion des ressources humaines ;
- Assurance qualité ;
- Correspondant informatique.

Cette réorganisation et ces transferts pourront être accompagnés de réallocations de ressources entre les différents départements afin de mieux équilibrer l'adéquation des moyens aux missions.

Sur la base de cette nouvelle architecture interne, l'équipe de direction de la DEMEB pourra dans le courant du printemps approfondir la réflexion opérationnelle sur l'organisation interne des nouveaux départements, mettre en place effectivement le comité de coordination de l'AMM et développer, de manière générale, la coordination dans le cadre d'un fonctionnement régulier des réunions du directeur et des chefs de service et de département.

Un point d'avancement de la démarche sera fait lors de la prochaine séance du Conseil d'administration.

III – Direction générale

Il est prévu de rattacher à l'Adjointe au Directeur général un Service de coordination de l'information, des vigilances, des risques et des actions de santé publique (CIVRASP) à vocation transversale. Ses attributions engloberont notamment la coordination des vigilances, la gestion des risques liés à des substances qui peuvent être présentes dans plusieurs catégories de produits de santé, la coordination des relations avec le Ministère et les autres agences au titre de programmes et actions de santé publique générale auxquels l'Afssaps est appelée à contribuer, la coordination de la stratégie d'information vers le public, l'animation de la veille scientifique et les relations avec les sociétés savantes.

Ce service accueillera également l'Unité de la documentation faisant actuellement partie du Département des systèmes d'information et de la documentation (DSID), lequel est renommé département des systèmes d'information (DSI).

Il est proposé ce jour au Conseil d'administration, d'adopter les modifications de l'Organisation générale de l'Agence, telles que présentées dans le document joint au projet de délibération.

P.J délibération n°2006-09

**Organisation générale
de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé**

I -DIRECTION GÉNÉRALE

- le Directeur général,

- le Secrétaire général :

sans changement

- l'Adjointe au Directeur général

sans changement

- l'Agence comptable :

sans changement

1/ Est rattaché au Directeur général :

- le Service des affaires juridiques et européennes

sans changement.

2/ Sont rattachés au Secrétaire général :

- la Direction de l'administration et des finances

sans changement

- La Direction des ressources humaines

Les termes :

« - Cellule dialogue social et réglementation des ressources humaines ; »

sont remplacés par les termes :

« - Cellule dialogue social, réglementation des ressources humaines et secrétariat des commissions ; »

Le reste sans changement

- le Département des systèmes d'information

sans changement

- La Mission Audit interne

sans changement

- La Mission Qualité

sans changement

3/ Sont rattachés à l'Adjointe au Directeur général :

- Le Service de coordination de l'information, des vigilances, des risques et des actions de santé publique (CIVRASP)

sans changement

Les termes : « l'Unité Internet » et les termes « l'Unité de la communication »

sont remplacés par les termes : «

- l'Unité communication et internet

L'unité met en oeuvre et coordonne les actions de communication de l'Agence. Elle produit les outils permettant de développer et faciliter la mise à disposition de l'information auprès des professionnels de santé, des acteurs de la sécurité sanitaire, des interlocuteurs de l'industrie et de la presse. Elle est également chargée de développer la diffusion de l'information au sein de l'Agence et de gérer les outils ou modes de communication utilisés.

Le pôle internet est chargé de développer le site Internet en veillant à la pertinence et à la cohérence des informations publiées. L'objectif étant de fournir une information de référence sur les produits de santé, aux professionnels de santé et aux usagers.

A ce titre, il met en oeuvre et fait évoluer le contenu du site Internet de l'Agence et assure le secrétariat du COWEB.

En outre, il met en place les outils interactifs de diffusion de l'information. Ce pôle dispose pour cela, du soutien technique du Département des systèmes d'information. »

- le Secrétariat des Conseils

sans changement

- La Mission internationale et des relations européennes-MIRE

sans changement

II- DIRECTIONS SCIENTIFIQUES

1/ Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux

sans changement

2/ Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques

Les termes :

« - Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier ; »

sont remplacés par les termes :

« - Département de l'évaluation des médicaments à statut particulier et des essais cliniques »

Les termes :

« - Département de la surveillance et du bon usage des médicaments ; »

sont remplacés par les termes :

« - Département de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur les médicaments ; »

Les termes :

« - Département des affaires générales. »

sont remplacés par les termes :

« - Département de l'organisation des ressources, de l'informatisation et des services (DORIS). »

3/ Direction des laboratoires et des contrôles

Cette direction exerce deux missions principales : une première mission de contrôles en laboratoire **des produits de santé**, ces contrôles se situant dans un contexte d'urgence ou en situation programmée. Ils sont conduits dans un contexte de libération de lots ou dans un contexte de surveillance du marché. Cette mission de contrôles inclut la recherche et le développement de méthodes de contrôle en vue de leur standardisation. La seconde mission concerne l'élaboration et la mise à jour de la pharmacopée et se situe dans une approche d'évaluation et de réglementation axée sur la qualité des matières premières et leur contrôle en laboratoire.

Les termes :

« La direction est installée sur trois sites :

- Site de Saint-Denis ;
- Site de Montpellier-Vendargues ;
- Site de Lyon. »

Sont remplacés par les termes :

« La direction comprend, directement rattachées au directeur :

- la direction scientifique des laboratoires du site de Saint-Denis ;
- la direction scientifique du site de Montpellier-Vendargues ;
- la direction scientifique du site de Lyon ;
- la gestion administrative des sites de la direction des laboratoires et des contrôles ;
- l'unité pharmacopée ;
- la coordination qualité de la direction des laboratoires et des contrôles ;
- la cellule statistiques et méthodologie ;
- la cellule logistique scientifique du site de Saint-Denis. »

4/ Direction de l'inspection et des établissements

sans changement

5/ Direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et biocides

sans changement

Secrétariat des Conseils

N°2006-09

<p style="text-align: center;">CONSEIL D'ADMINISTRATION - Séance du 15 février 2006 -</p>

Délibération

Objet : Modification de l'organisation générale de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

P.J. : Organisation générale de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Le Conseil d'administration, après en avoir délibéré, approuve à l'unanimité, les modifications de l'organisation générale de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, telles que présentées dans le document joint en annexe.

Le Président du Conseil d'administration

Professeur François CHOLLET

Secrétariat des Conseils

CONSEIL D'ADMINISTRATION

- Séance du 15 février 2006 -

Objet : Modifications de l'Organisation générale de l'Afssaps.

P.J. : Délibération n°2005-13 du 22 avril 2005.

Le Conseil délibère sur l'« Organisation générale de l'Agence », qui se définit comme l'organisation de la Direction générale, ainsi que les missions et le périmètre de chacune des directions (Services, départements et unités directement rattachées au directeur).

Les décisions du Directeur général sur l'organisation interne de chaque direction, sont prises après avis du Comité technique paritaire, en veillant à maintenir une information régulière du Conseil d'administration.

Les modifications de l'Organisation générale de l'Agence proposées ce jour portent sur des rectifications de forme et des changements de fond.

Modifications de fond :

Unité communication et internet :

La première modification de fond vient du récent départ du chef de l'Unité internet. A cette occasion, il est proposé que cette unité soit absorbée par l'Unité communication. En effet, cette dernière met en oeuvre et coordonne les actions de communication de l'Agence. Elle produit les outils permettant de développer et faciliter la mise à disposition de l'information auprès des professionnels de santé, des acteurs de la sécurité sanitaire, des interlocuteurs de l'industrie et de la presse. Internet étant un des outils de communication dont l'Agence dispose, il semble plus cohérent qu'il soit intégré au sein de l'unité en charge de la communication. Les activités relatives à internet seront groupées au sein d'un pôle. L'unité prendra donc le nom d'« Unité communication et internet ».

Direction des laboratoires et des contrôles :

La seconde modification porte sur l'organisation de la Direction des laboratoires et des contrôles (DLC).

Cette modification correspond d'une part à la mise en place d'une direction scientifique des laboratoires du site de Saint-Denis et d'autre part à celle d'une cellule statistiques et méthodologie pour l'ensemble des laboratoires de la DLC.

Les laboratoires de cette direction sont répartis sur les trois sites de l'Agence (Saint-Denis, Lyon et Vendargues-Montpellier).

La DLC comporte également :

- l'unité Pharmacopée ;
- des fonctions transversales et des fonctions support : assurance qualité ; gestion administrative des sites; logistique scientifique ; statistiques.

Chaque site a une «vocation de base », à dominante chimique pour Montpellier, immunologique pour Lyon, biologique pour Saint-Denis. A ce titre, chaque site représente la porte d'entrée de catégories définies de produits

Actuellement, sur les sites de Lyon et Montpellier, la cohérence scientifique de l'ensemble est assurée par une direction scientifique qui pilote :

- les unités techniques de laboratoire du site ;
- la gestion des produits et des activités du site.

Ainsi, sur ces deux sites, il existe un système centralisé entrées-sorties de produits, ces produits étant traités au sein des différentes unités techniques de laboratoire. La direction scientifique garantit la cohérence scientifique en coordonnant les unités techniques de laboratoire et en apportant sa vision stratégique pour le site (suggestions d'orientations des programmes, d'investissements, d'implications européennes et internationales). Les orientations définies pour chaque site se déclinent en fonction d'orientations stratégiques globales définies pour la DLC.

De plus, le rôle d'interface joué par le directeur scientifique, facilite considérablement l'appui porté par les Responsables Administratifs des sites à l'ensemble des fonctions support de l'Agence (Ressources Humaines, Systèmes d'Information, Administration et Finances).

La solidité des sites de Lyon et Montpellier repose sur la complémentarité entre les directeurs scientifiques et les responsables administratifs des sites et la force de leur lien avec la direction de la DLC.

Quant à l'organisation du site de Saint-Denis, elle est quelque peu différente.

Historiquement, ce site a été conçu sous forme d'unités techniques de laboratoire relativement autonomes et contrôlant chacune leurs propres catégories de produits. Il n'y avait pas de gestion centralisée, cette fonction étant directement assurée par la direction de la DLC, qui se trouvait donc assurer à la fois un rôle de direction de la DLC et un rôle de direction scientifique du site de Saint-Denis.

Lors de la création de l'Afssaps, étendant le champ d'action de l'Agence du Médicament à l'ensemble des produits de santé, cette structuration a commencé à montrer ses limites. Il s'en est suivi, fin 2002, la création d'une structure de logistique scientifique à Saint-Denis, sur le modèle de ce qui était en place depuis plusieurs années à Lyon et à Montpellier. Cette mise en place a permis de garantir une meilleure maîtrise des entrées-sorties sur ce site, conformément aux missions dévolues aux structures de logistique scientifique.

De plus, en 2003, s'est ajoutée la désignation d'un responsable administratif du site de Saint-Denis par extension du champ d'activité du responsable administratif du site de Lyon au site de Saint-Denis. Ceci a permis de garantir une gestion administrative harmonisée des trois sites de laboratoire.

Cependant, la cohérence scientifique du site de Saint-Denis reste encore directement dépendante de la direction de la DLC. Les avantages exposés plus haut pour les sites de Lyon et Montpellier n'existent toujours pas de façon complète pour le site de Saint-Denis.

Or, ce site a vu son activité prendre un essor important dans le domaine des produits de santé biologiques et biotechnologiques. Ces produits possèdent par ailleurs des problématiques scientifiques communes, en particulier pour ce qui concerne les domaines de la microbiologie et de la sécurité virale. De plus, les développements tant dans le domaine technologique (émergences de techniques nouvelles) que dans le domaine de la maîtrise des risques (nécessité de mise aux normes de locaux par exemple), entraînent des besoins en investissements et en fonctionnement de

plus en plus coûteux. A cet effet, un fort lien inter-sites devient de plus en plus essentiel, afin de garantir une vision harmonieuse, un partage de moyens, un retour d'informations issu des différentes participations internationales et européennes, éventuellement des évolutions de structure.

Ce site a les mêmes besoins de coordination que les autres sites pour assurer les enjeux du futur qui sont :

- Les « nouveaux » produits : tissus, PTA (produits thérapeutiques annexes), cellules, pour lesquels il faut bâtir des référentiels de contrôles, démarche entreprise pour les produits de thérapie cellulaire et déjà en cours de discussion à la pharmacopée européenne ;
- La sécurité microbiologique : le laboratoire de biologie moléculaire qui est déjà opérationnel pour la recherche du virus de l'hépatite C et du parvovirus B19 sur les plasmas et équipé d'un automate d'extraction des acides nucléiques, instaurera la mise en œuvre de recherche d'acides nucléiques viraux et bactériens sur d'autres types d'échantillons comme les cellules en culture, les tissus ;
- Les nouvelles technologies appliquées au contrôle des vaccins, des produits biotechnologiques et des allergènes ;
- La participation au plan Biotox dans le domaine de compétence du site (immunoglobulines antivaccines, antituberculeuses, ricine) ;
- La qualité des matières premières à usage pharmaceutique, l'émergence des contrefaçons impliquant de valoriser les plateaux techniques de physico-chimie et biochimie du site.

L'absence de direction scientifique sur le site de Saint-Denis rend donc plus difficile la gestion de certains choix et la prise en charge des enjeux évoqués ci-dessus.

De plus, les directions scientifiques des sites de Lyon et Montpellier doivent trouver un interlocuteur naturel à Saint-Denis afin de pouvoir former, aux côtés de la Directrice de la DLC, une équipe soudée, garantissant d'une part la valorisation équilibrée des équipes, le relais des projets scientifiques spécifiques à chaque site et d'autre part la mise en commun des compétences et des moyens pour mener à bien les projets transversaux.

Le premier changement proposé porte donc sur la mise en place d'une direction scientifique des laboratoires du site de Saint-Denis.

Le second changement d'organisation de la DLC correspond à la création d'une cellule statistiques et méthodologie pour l'ensemble des laboratoires de la DLC

Ce projet, répondant à un besoin largement exprimé au sein de la direction et souligné par des audits extérieurs, se fera par redéploiement des missions et du positionnement de la cellule statistiques du site de Lyon.

Actuellement, seul le site de Lyon bénéficie d'une cellule statistiques qui inclue un statisticien. Or le besoin réel est identique quel que soit le site.

L'objectif est de développer, de façon équilibrée sur les trois sites, la maîtrise de la fiabilité des résultats d'analyse qui sont pratiqués : validation des techniques de contrôle ; mise en place de suivis de produits par cartes de contrôle ; gestion des logiciels de traitement de données ; harmonisation des méthodes d'analyse des données ; coordination des études collaboratives auxquelles les laboratoires participent.

Modifications de forme :

Les changements de forme sont de deux ordres.

Les premiers concernent la lisibilité des missions de certaines entités au travers de leur intitulé.

En effet, lors de sa séance du 22 avril 2005, le Conseil d'administration a adopté des modifications portant sur la restructuration de la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB). L'analyse approfondie des modes de fonctionnement et des structures de la

DEMEB avait conduit la Direction générale à envisager un ensemble d'aménagements à l'organisation de cette direction.

Les contours des six structures issues de la réorganisation de cette direction ont été présentés au printemps. Depuis, il s'est avéré que la dénomination de certains départements nécessitait des ajustements afin de rendre plus lisibles les missions de ces derniers.

- Le département en charge notamment de la pharmacovigilance, de la pharmaco-épidémiologie (étude post-AMM), de l'information sur le bon usage et de la veille toxicologique avait été appelé « Département de la surveillance et du bon usage des médicaments ». Cet intitulé ne rendant pas son rôle assez clairement, il est proposé de le dénommer : « Département de la surveillance *du risque*, du bon usage *et de l'information* sur les médicaments ».

- Le département dont la vocation est le soutien de l'ensemble de la DEMEB (Logistique arrivée y compris recevabilité administrative, bases de données, gestion des ressources humaines, assurance qualité...) avait été intitulé « département des affaires générales ».

Sa nouvelle dénomination reflètera de manière plus explicite ses activités : « Département de l'organisation des ressources, de l'informatisation et des services (DORIS) ».

Quant à la Direction des ressources humaines, elle a été érigée en direction de plein exercice en octobre 2004. Son organisation interne a été modifiée afin de s'adapter à une nouvelle phase de la vie de l'établissement. L'accent se déplaçait des activités de recrutement, de gestion du personnel classique et de négociation du cadre statutaire vers des tâches de gestion des compétences et des carrières des agents ainsi que de conseil et d'appui au management des autres directions comme d'approfondissement du dialogue social.

A cette occasion, la cellule dialogue social et réglementation des ressources humaines a été créée.

La mission de cette cellule, placée directement auprès du Directeur des ressources humaines, répond à trois objectifs : Animer le dialogue social à l'Agence, assurer l'interface de la Direction pour toutes les questions juridiques et réglementaires, en liaison avec le SAJE et assurer le secrétariat de toutes les commissions gérées par la Direction.

Cette dernière mission n'ayant pas été prise en compte dans l'intitulé de la cellule, il est proposé ce jour de le modifier. Les termes « secrétariat des commissions » sont ajoutés au titre qui devient « Cellule dialogue social, réglementation des ressources humaines et secrétariat des commissions ».

Le second changement de forme porte sur la rectification d'une erreur matérielle. Les termes « essais cliniques » et « médicaments à statut particulier » dans la dénomination du département qui est chargé de l'évaluation des essais cliniques (gestion, évaluation, base de données, notification des avis et GEEC) et des médicaments à statut particulier avaient été intervertis. L'intitulé est donc le suivant : « Département de l'évaluation des médicaments à statut particulier et des essais cliniques ».

Il est proposé ce jour au Conseil d'administration, d'adopter les modifications de l'Organisation générale de l'Agence, telles que présentées dans le document joint au projet de délibération.

**Organisation générale
de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé**

I -DIRECTION GÉNÉRALE

- le Directeur général,

- le Secrétaire général :

sans changement

- l'Adjointe au Directeur général est chargée d'assister le Directeur général, d'assurer sous son autorité, les relations internationales et européennes, la communication et les relations extérieures de l'Agence, en particulier avec ses partenaires institutionnels, et de piloter sous son autorité les dossiers transversaux faisant appel aux Directions scientifiques et au Service des affaires juridiques et européennes. Elle est également chargée de la coordination des vigilances, la gestion transverse des risques liés à des substances qui peuvent être présentes dans plusieurs catégories de produits de santé, la coordination des relations avec le Ministère et les autres agences au titre de programmes et actions de santé publique générale auxquels l'Afssaps est appelée à contribuer ainsi qu'au titre des gestions de crises. Elle est aussi en charge de la coordination de la stratégie d'information vers les professionnels de santé et le public, l'animation de la veille scientifique et les relations avec les sociétés savantes. En outre, elle est chargée du pilotage transversal de l'accompagnement de l'innovation et de la coordination NRBC à l'Agence.

Enfin, elle est en charge de la gestion de la documentation et des Conseils d'administration et scientifique.

- l'Agence comptable :

sans changement

1/ Est rattaché au Directeur général :

sans changement.

2/ Sont rattachés au Secrétaire général :

- la Direction de l'administration et des finances

sans changement

- La Direction des ressources humaines

sans changement

- La Direction des systèmes d'information

sans changement

- La Mission Qualité et Audit interne

sans changement

3/ Sont rattachés à l'Adjointe au Directeur général :

- Le Service de coordination de l'information, des vigilances, des risques et des actions de santé publique (CIVRASP)

Les termes « Ce service, à vocation transversale, est chargé de la coordination des vigilances, la gestion transverse des risques liés à des substances qui peuvent être présentes dans plusieurs catégories de produits de santé, la coordination des relations avec le Ministère et les autres agences au titre de programmes et actions de santé publique générale auxquels l'Afssaps est appelée à contribuer ainsi qu'au titre des gestions de crises. Il est aussi en charge de la coordination de la stratégie d'information vers les professionnels de santé et le public, l'animation de la veille scientifique et les relations avec les sociétés savantes.

Enfin, le CIVRASP est chargé de la gestion de la documentation. »

sont supprimés et remplacés par les termes :

« Ce service à vocation transversale, est chargé de la coordination des vigilances, la gestion transverse des risques liés à des substances qui peuvent être présentes dans plusieurs catégories de produits de santé, la coordination des relations avec le Ministère et les autres agences au titre de programmes et actions de santé publique générale auxquels l'Afssaps est appelée à contribuer ainsi qu'au titre des gestions de crises. Il est aussi en charge de la coordination de la stratégie d'information vers les professionnels de santé et le public, de l'animation de la veille scientifique et des relations avec les sociétés savantes. En outre, le CIVRASP est chargé du pilotage transversal de l'accompagnement de l'innovation et de la coordination NRBC à l'Agence.

Enfin, le CIVRASP est chargé de la gestion de la documentation **et du Conseil scientifique.** »

- l'Unité communication et internet

sans changement

Les termes « le Secrétariat des Conseils

Il est chargé :

- de l'expertise et de la préparation des dossiers du Conseil d'administration ;
- de la préparation des dossiers du Conseil scientifique ;

- de l'organisation des séances de ces Conseils et de leurs réunions préparatoires ;
- de l'envoi des convocations ;
- de l'établissement des délibérations et avis ;
- de la rédaction des comptes rendus des séances ;
- du suivi des délibérations du Conseil d'administration et des avis du Conseil scientifique » **sont supprimés.**

➤ La Mission internationale et des relations européennes-MIRE
sans changement

II- DIRECTIONS SCIENTIFIQUES

1/ Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux

sans changement

2/ Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques

Les termes « Cette direction est chargée de l'évaluation de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité des médicaments et de l'ensemble des produits biologiques. Ces compétences recouvrent les essais cliniques, les autorisations de mise sur le marché, les autorisations temporaires d'utilisation pour les spécialités pharmaceutiques, l'enregistrement des médicaments homéopathiques, les déclarations de préparations hospitalières, les autorisations pour les produits biologiques comme les produits sanguins labiles ou les produits de thérapie cellulaire et les autorisations d'importation ou d'exportation pour tout type de médicaments. La direction assure la surveillance des médicaments après octroi de l'AMM dont la pharmacovigilance ainsi que les activités d'hémovigilance, de biovigilance et de pharmacodépendance. Elle participe en outre à l'élaboration et à la diffusion de l'information scientifique sur le médicament.

Elle comprend un service et cinq départements :

- Service de l'évaluation thérapeutique et de la gestion des procédures d'AMM qui comprend deux départements :
 - Département des affaires réglementaires et de la gestion des procédures d'AMM ;
 - Département de l'évaluation thérapeutique des demandes d'AMM.
- Département de l'évaluation des médicaments à statut particulier et des essais cliniques ;
- Département de l'évaluation de la qualité pharmaceutique ;
- Département de l'évaluation des produits biologiques ;
- Département de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur les médicaments ;
- Département de l'organisation des ressources, de l'informatisation et des services (DORIS).

Elle comprend également le comité de coordination de l'AMM dont le Secrétariat est assuré par le Service de l'évaluation thérapeutique et de la gestion des procédures d'AMM. » **sont supprimés et remplacés par les termes suivants :**

« Cette direction est chargée de l'évaluation de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité des médicaments et de l'ensemble des produits biologiques. Ces compétences recouvrent les autorisations de mise sur le marché, les essais cliniques, les autorisations temporaires d'utilisation pour les spécialités pharmaceutiques, l'enregistrement des médicaments homéopathiques, les déclarations de préparations hospitalières, les autorisations pour les produits biologiques comme les produits sanguins labiles ou les produits de thérapie cellulaire et les autorisations d'importation ou d'exportation pour tout type de médicaments. La direction assure la surveillance des médicaments après octroi de l'AMM dont la pharmacovigilance ainsi que les activités d'hémovigilance, de biovigilance et de pharmacodépendance. Elle participe en outre à l'élaboration et à la diffusion de l'information scientifique sur le médicament à destination des professionnels de santé, des patients et de leur entourage et du grand public.

Elle comprend un service, six départements et deux cellules directement rattachées au Directeur :

- Service de l'évaluation et de la surveillance du risque, et de l'information qui comprend quatre départements et deux cellules directement rattachées au Chef de Service :
 - Département toxicologie ;
 - Département de pharmacovigilance ;
 - Département stupéfiants et psychotropes ;
 - Département de l'information et du bon usage des médicaments ;
 - Cellule d'appui réglementaire et organisationnel ;
 - Cellule plans de gestion des risques et études épidémiologiques.
- Département des affaires réglementaires et de la gestion des procédures d'AMM ;
- Département de l'évaluation thérapeutique des demandes d'AMM ;
- Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier ;
- Département de l'évaluation de la qualité pharmaceutique ;
- Département de l'évaluation des produits biologiques ;
- Département de l'organisation des ressources, de l'informatisation et des services (DORIS) ;
- Cellule management qualité et correspondant pour les systèmes d'information ;
- Cellule avis scientifiques. »

3/ Direction des laboratoires et des contrôles

sans changement

4/ Direction de l'inspection et des établissements

sans changement

5/ Direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et biocides

sans changement

Secrétariat des Conseils

N°2008-08

CONSEIL D'ADMINISTRATION

- Séance du 20 février 2008 -

Délibération

Objet : Modification de l'Organisation générale de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

P.J. : Organisation générale de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Le Conseil d'administration, après en avoir délibéré, approuve par 13 voix pour et 3 abstentions, les modifications de l'Organisation générale de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé telles que présentées dans le document joint en annexe.

Le Président du Conseil d'administration

Professeur François CHOLLET

Secrétariat des Conseils

CONSEIL D'ADMINISTRATION

- Séance du 20 février 2008 -

Objet : Modification de l'organisation générale de l'Agence : aménagements de la Direction générale (DG) et de la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB)

P.J. : Organigrammes DEMEB janvier 2008 et février 2008.

Le Conseil d'administration, en vertu de l'article R.5322-8 1° du Code de la santé publique, délibère sur l'organisation générale de l'Agence.

L'« Organisation générale de l'Agence » se définit comme l'organisation de la Direction générale, ainsi que les missions et le périmètre de chacune des directions (Services, départements et unités directement rattachées au directeur).

Les décisions relatives à l'organisation interne de chaque direction et ne répondant pas à ce critère, sont prises par le Directeur général, après avis du Comité technique paritaire, en veillant à maintenir une information régulière du Conseil d'administration.

La présente note a pour objet d'exposer des aménagements proposés pour l'organisation de l'Agence. Ces aménagements concernent deux secteurs :

- le périmètre de certains services rattachés à l'Adjointe au Directeur général ;
- la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB).

Il convient de préciser que ces aménagements ne s'accompagnent pas de demandes de financement supplémentaires au titre des crédits de la masse salariale.

I. Périmètre de certains services rattachés à l'Adjointe au Directeur général

Deux services vont faire l'objet de réajustements : le CIVRASP (Service de coordination de l'information, des vigilances, des risques et des actions de santé publique) et le Secrétariat des Conseils.

1) Le CIVRASP

Le CIVRASP, créé par délibération du Conseil d'administration du 22 avril 2005 (n°2005-13) auprès de l'Adjointe au Directeur général, se voit rattacher de nouvelles missions :

- a) l'accompagnement de l'innovation, objectif prévu au Projet d'établissement 2005-2007 : Un poste de référent innovation est créé à l'Agence.

Ce référent sera chargé des missions suivantes :

- Etre le point de contact direct des porteurs de projets académiques ou industriels innovants dans le domaine des produits de santé pour les orienter dans leur démarche de demande d'avis et de conseils ;
 - Faire connaître la démarche de l'Agence et tisser les partenariats nécessaires nationaux et européens (SME Office et Innovation Task Force à l'EMEA) ;
 - Assurer l'accueil et le suivi des porteurs de projet faisant l'objet d'un accompagnement spécifique transversal (aide scientifique, méthodologique et réglementaire) et accompagner les démarches de soutien à l'innovation propres à une seule direction ;
 - Animer au sein de l'Agence le réseau transversal inter-directions « Accompagnement de l'Innovation ».
- b) la coordination NRBC (nucléaire, radiologique, biologique et chimique), jusqu'alors rattachée à la Direction de l'inspection et des établissements (DIE)

Le terme NRBC concerne les questions sanitaires potentiellement liées à des actes de terrorisme, qu'il s'agisse de l'utilisation de matériaux radioactifs (N et R pour nucléaire et radiologique) de bactéries, de virus, ou de toxines fabriquées par des micro organismes vivants (B pour biologique), ou encore de substances chimiques (C pour chimique).

Le coordonnateur NRBC aura pour fonction de coordonner et de suivre les groupes de travail du domaine NRBC et de participer à l'actualisation ou à l'élaboration des plans en rapport. Il veillera à l'application des mesures des plans gouvernementaux NRBC et Vigipirate, des plans sanitaires ministériels ainsi qu'à la mise en œuvre des directives nationales de sécurité du ministère (DNS). Il représentera l'Afssaps au niveau national, européen et international dans le domaine NRBC. Enfin, le coordonnateur NRBC sera le Correspondant Afssaps dans le cadre du Règlement Sanitaire International (RSI).

- c) la gestion du Conseil scientifique, jusqu'alors couplée avec celle du Conseil d'administration :

Le CIVRAPS aura notamment pour mission d'organiser les séances, de coordonner la préparation des dossiers afférents aux points à examiner, d'établir les avis et de rédiger les comptes rendus des séances du Conseil scientifique.

2) Le Secrétariat des Conseils

Par voie de conséquence, le « Secrétariat des Conseils » sera supprimé et la gestion du Conseil d'administration rattachée directement à l'Adjointe au Directeur général.

II. Les ajustements de la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB)

Ces ajustements sont dictés par le souci de donner une plus grande visibilité de l'activité de l'Agence sur certains secteurs qui ont connu des évolutions sensibles, soit du fait des évolutions enregistrées au niveau européen, soit du fait de l'incorporation de nouvelles missions, notamment celles qui ont été rendues nécessaires par la volonté des pouvoirs publics de renforcer et d'optimiser les activités d'évaluation, de veille et de surveillance des risques du médicament. Enfin, certains ajustements ont été effectués pour donner plus de cohérence en rassemblant dans une même entité des activités éparses gérées par des Cellules.

1) Les ajustements liés aux évolutions européennes :

- a) Transfert de la « Cellule médicaments pédiatriques »

La « Cellule médicaments pédiatriques », actuellement rattachée au Département de l'évaluation des médicaments à statut particulier et des essais cliniques sera transférée vers le Département de

l'évaluation thérapeutique des demandes d'AMM, prenant en compte les exigences découlant de la mise en place du nouveau règlement européen pour les médicaments pédiatriques dont l'objectif est la coordination et l'évaluation pharmacologique des demandes d'AMM et des plans d'investigation pédiatriques, activité qui relève dudit département.

b) Création de la « Cellule pharmaco-cinétique »

L'évaluation de la partie pharmaco-cinétique des dossiers d'AMM est une mission qui n'est actuellement pas identifiée de façon officielle.

L'identification à part entière de cette Cellule répond au constat de l'augmentation du nombre de génériques en procédure européenne décentralisée qui nécessite des études de bioéquivalence.

c) Modification de l'intitulé du Département de l'évaluation des médicaments à statut particulier et des essais cliniques et de son responsable

L'actuel « Département de l'évaluation des médicaments à statut particulier et des essais cliniques » deviendra « Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier », appellation donnant ainsi une meilleure lisibilité aux missions d'évaluation des essais cliniques qui se sont déjà élargies du fait du passage au régime d'autorisation et pourront s'étendre encore prochainement si le Parlement adopte la disposition transférant à l'Afssaps l'autorisation des essais cliniques ne portant pas sur les produits de santé.

Par ailleurs, le Chef du département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier, se voit adjoindre le titre de « déléguée européenne pour les essais cliniques », en raison de l'importance des enjeux de coordination européenne à prendre en charge, qui ont conduit à sa candidature et à sa récente élection en qualité de Président du CTFG (clinical trial facilitation group) qui est un groupe de travail de l'HMA (Heads of Medicines Agencies), pour 2008 et de vice-président de ce groupe, pour 2009. Ses fonctions renforceront la place de l'Afssaps au niveau européen dans le domaine des essais cliniques, dans un contexte marqué non seulement par la mise en œuvre de la réglementation européenne de 2001 sur les essais cliniques, mais aussi par la perspective des modifications envisagées de cette réglementation dans les années à venir.

2) Les ajustements liés à l'absorption de nouvelles missions mais également au positionnement européen

C'est le cas de la modification du Département de la surveillance des risques, du bon usage et de l'information sur les médicaments (SURBUM) et de sa transformation en « Service de l'évaluation et de la surveillance du risque, et de l'information ».

Les modifications d'organisation de ce Département (SURBUM) procèdent d'une réflexion engagée au milieu de l'année 2007, pour analyser le fonctionnement de l'ensemble du département deux ans après sa création, prendre en compte la montée en charge et la diversification de ses activités, et marquer leur importance pour assurer une bonne maîtrise du rapport bénéfice / risque tout au long du cycle de vie des médicaments.

Les activités de ce secteur se sont en effet considérablement développées ces dernières années et concernent des problématiques particulièrement sensibles dans le domaine de la santé publique. Elles sont ainsi en relation avec les structures de soins sous toutes ses formes sur le territoire national. Il s'agit des activités de pharmacovigilance, de toxicologie, de gestion des circuits des stupéfiants et psychotropes et enfin de l'information sur le bon usage des médicaments en direction des professionnels de santé et des patients. Elles sont associées à différentes commissions et groupes de travail de l'Agence dont certaines sont de création récente (groupe de travail sur la prévention du détournement des médicaments par exemple) et ont la charge de la coordination de réseaux extérieurs à l'Agence : Réseaux des CRPV et des CEIP. Cette situation du SURBUM est ainsi assez spécifique au sein de la DEMEB.

Les missions d'information sur le bon usage des médicaments se sont considérablement développées ces dernières années non seulement vers les professionnels de santé, mais aussi plus

récemment vers les patients eux-mêmes et le grand public. Le développement de cette activité s'est déroulé dans une ambiance générale de demande croissante de la part des patients, du public et des médias, d'informations sur le médicament fiables et indépendantes de l'industrie pharmaceutique. Il intègre de façon croissante une participation directe des patients et associations de patients, par exemple dans la réflexion et la relecture de documents (notices d'information sur les médicaments), et bientôt dans le signalement des effets indésirables.

Les activités de mises en place des plans de gestion de risque pour les nouveaux médicaments mis sur le marché ont connus une progression rapide, de même que l'élaboration des protocoles thérapeutiques temporaires pour les médicaments hors T2A et utilisés hors AMM.

L'addition des diverses activités rend nécessaire un réagencement de l'organisation, pour assurer une meilleure fonctionnalité et une meilleure faisabilité de ces activités sensibles.

Le nouveau Service sera structuré en quatre départements pour donner une meilleure visibilité aux principales activités de ce secteur : pharmacovigilance, toxicologie, stupéfiants et psychotropes, et information et bon usage des médicaments :

- Département toxicologie : il comportera deux Unités :

L'Unité toxicologie non clinique assurera l'évaluation des questions précliniques des dossiers de demandes de mise sur le marché des médicaments (pré-AMM) et participera à l'accompagnement de l'innovation dans le domaine préclinique. Quant à l'Unité toxicologie clinique, elle traitera en particulier des problématiques inhérentes à la grossesse (toxicité des médicaments sur les différents segments de la reproduction) et aux micro-organismes et toxines (MOT), et gèrera les relations avec les centres anti-poisons et les centres de toxicovigilance.

- Département de pharmacovigilance : il sera composé de trois Unités :

L'Unité Pharmacovigilance 1 s'occupera de la coordination du réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et des aspects réglementaires. L'Unité pharmacovigilance 2 et l'Unité pharmacovigilance 3 se répartiront, en fonction des domaines thérapeutiques, l'évaluation des questions de pharmacovigilance.

- Département stupéfiants et psychotropes : Ce Département assurera la coordination des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP), l'organisation de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP) ainsi que celle du groupe de travail sur la galénique et le détournement des médicaments, récemment constitué. Il sera composé de deux Unités :

L'Unité addicto-vigilance et l'Unité des affaires réglementaires et des stupéfiants qui sera en charge notamment des autorisations d'emploi licite des stupéfiants et psychotropes.

- Département de l'information et du bon usage des médicaments : il comportera deux Unités et une Cellule :

L'Unité information des professionnels de santé traitera des questions inhérentes aux mises au point et recommandations de bonnes pratiques, des protocoles thérapeutiques temporaires et des protocoles d'études épidémiologiques post-AMM. L'Unité information des patients et du public traitera des documents adressés aux patients (notice d'information) et des relations avec les associations de patients et des questions en rapport avec la mise en vente libre de certains médicaments. Enfin, la Cellule erreurs médicamenteuses aura une mission spécifique de détection des erreurs médicamenteuses, d'analyse des facteurs qui les favorisent et de proposition de mesures de prévention et de correction.

A ces quatre Départements, s'ajouteront deux Cellules placées auprès du Chef de service :

- Cellule d'appui réglementaire et organisationnel, qui aura un rôle transversal de coordination et de cohérence en lien avec les quatre Départements ;

- Cellule plan de gestion des risques et études épidémiologiques, en charge, d'une part, de l'analyse des plans de gestion des risques élaborés par les firmes pharmaceutiques et de la conception le cas échéant des compléments nécessaires et, d'autre part, de la participation à l'élaboration des protocoles des études épidémiologiques nécessaires pour affiner le rapport bénéfice / risque des médicaments dans leur vie post-AMM.

3) Les ajustements liés à la recherche de cohérence

a) Création de l'Unité Pharmaco-Toxico-Clinique 5 (PTC 5)

Cette nouvelle Unité pharmaco-toxico-clinique (PTC 5) intégrera les activités de la « Cellule médicaments de prescription facultative » avec notamment la problématique des médicaments qui passeront devant le comptoir de l'officine et de la « Cellule médicaments radio-pharmaceutiques » avec notamment la problématique de l'innovation thérapeutique. Par ailleurs, elle reprendra les gammes de médicaments liés à la dermatologie, la néphrologie, les produits dérivés du sang, les produits divers (solutés, dentifrices).

b) Suppression du Service de l'évaluation thérapeutique et de la gestion des procédures d'AMM

En effet, le Chef de ce Service a été élu en juin 2007, président du CHMP (Comité des médicaments à usage humain) pour une durée de 3 ans renouvelable. Cette nomination impose vis à vis des autres pays membres de l'Union européenne et des industriels qu'il ne soit plus en charge des décisions de la délégation française au CHMP en ce qui concerne les dossiers soumis lors des procédures européennes d'autorisation de mise sur le marché. Pendant la durée de son mandat, cet agent exercera les fonctions de Conseiller scientifique auprès du Directeur général de l'Afssaps

c) Rattachement auprès du DEMEB de la « Cellule management qualité et correspondant pour les systèmes d'information » et de la « Cellule avis scientifiques »

Pour répondre aux exigences de la norme ISO 9001, il convient de faire figurer au niveau de la direction de la DEMEB, le positionnement de la fonction management qualité. De plus, les objectifs 2008 attendus dans le cadre du Projet d'établissement et du Contrat de performance, doivent permettre, notamment, la mise en œuvre du système de management qualité des processus AMM. Le rattachement de la Cellule management qualité au niveau directionnel exprime l'importance de cette démarche auprès des responsables de la Direction qui sont appelés à poursuivre et approfondir le travail engagé sur les processus.

Dans le même esprit, l'actuelle « Cellule assurance qualité » du Département de l'organisation des ressources, de l'informatisation et des services (DORIS) sera transférée auprès du Directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques et intitulée « Cellule management qualité et correspondant pour les systèmes d'information ».

L'activité principale de la « Cellule avis scientifiques » actuellement rattachée au Département de l'évaluation thérapeutique des demandes d'AMM, consiste à conseiller les firmes pharmaceutiques dans le développement des médicaments et produits biologiques. Son rôle est donc stratégique pour favoriser le choix du pays rapporteur pour les procédures européennes, en reconnaissance mutuelle ou décentralisées. Le rattachement de la Cellule auprès du Directeur est donc essentiel dans le cadre de la mise en œuvre des objectifs de la DEMEB.

De plus, la « Cellule avis scientifiques » participe activement aux enjeux de l'innovation française, et assure de ce fait, des avis scientifiques sur les développements précoces, en étant partie prenante du réseau transversal inter-direction de l'Agence, notamment, avec la participation du CIVRASP et de la DEDIM (Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux).

Par ailleurs, l'agent responsable de cette Cellule, est vice-président du groupe de travail "Scientific Advice Working Party" à l'EMA. Son rattachement au Directeur de la DEMEB permettra le passage de l'information sur les développements européens en cours et la promotion de l'expertise française dans ces développements. Il contribuera aussi à faciliter au sein de la DEMEB la décision dans les choix de rapporteur/co-rapporteur des dossiers centralisés.

Ces ajustements ne font pas tous l'objet d'une délibération du Conseil, mais il est nécessaire de donner une visibilité globale pour mieux expliciter le contenu de la délibération.

Il est donc proposé ce jour au Conseil d'administration, d'adopter les modifications de l'Organisation générale de l'Agence suivantes, telles que présentées dans le document joint au projet de délibération :

- modification du périmètre des activités du « CIVRASP » ;
- suppression du « Secrétariat des Conseils » ;
- suppression du « Service de l'évaluation thérapeutique et de la gestion des procédures d'AMM » ;
- création d'un « Service de l'évaluation et de la surveillance du risque, et de l'information », qui comporte quatre départements ;
- modification du « Département de l'évaluation des médicaments à statut particulier et des essais cliniques ».

Fiche récapitulative des subventions aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) – 2002-2011

Année	Montant de la subvention
2002	2 515 409 € (CA du 01/03/02 et du 11/12/02)
2003	2.515.409 € (CA du 18/09/03)
2004	2 599 760 € (CA du 26/10/04)
2005	2 258 721 € (CA du 08/07/05)
2006	2 848 803 € (CA du 28/06/06)
2007	3 446 380 € (CA du 20/12/06)
2008	3 560 262 € (CA du 19/12/07)
2009	3 739 633 € (CA du 17/12/08)
2010	3 801 925 € (CA du 16/12/09)
2011	3 937 414 € (CA du 14/12/10)

BILAN CONJOINT ETAT / AFSSAPS
ETABLI PAR LE COMITE DE SUIVI ET D’EVALUATION
DANS LA MISE EN ŒUVRE, EN 2007,
DU CONTRAT DE PERFORMANCE 2007 - 2010
DE L’AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE
DES PRODUITS DE SANTE

(Juin 2008)

La préparation du Contrat de performance, puis sa signature à l'automne 2007, ont donné des opportunités d'échanges et de discussions sur les enjeux stratégiques pour l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Une nouvelle étape des relations entre l'Etat et l'Agence, basée sur un travail collaboratif, s'est réellement mise en place à cette occasion.

I / LES AVANCEES SIGNIFICATIVES, EN 2007, DANS LA MISE EN ŒUVRE DU CONTRAT DE PERFORMANCE DE L'AFSSAPS

1.1 Progrès dans la transparence des décisions prises par l'Agence vis-à-vis de son environnement professionnel et des usagers du système de santé

La mise en place d'une information argumentée et détaillée sur les motivations des prises de décision de l'Agence est au cœur de la confiance du public dans les produits de santé.

La publication systématique, via le site Internet de l'Agence, des comptes rendus des trois Commissions compétentes dans le domaine du médicament à usage humain (autorisation de mise sur le marché – AMM – ; pharmacovigilance ; contrôle de la publicité et de la diffusion des recommandations sur le bon usage du médicament) participe à cet effort¹.

1.2 Consolidation de la tenue des délais de la remise des rapports d'inspection et de la délivrance des autorisations des essais cliniques

S'agissant des délais des procédures, l'Agence a consolidé les progrès enregistrés en 2005-2006 dans la tenue de l'objectif de réduction des délais d'envoi des rapports préliminaires d'inspection, puisque ce délai a été de 53,5 jours en 2007, en-dessous donc de l'objectif de 60 jours qui figurait dans le projet d'établissement.

De même, à l'occasion de la première année pleine de mise en application du passage des essais cliniques de médicaments au régime de l'autorisation, l'Agence a tenu un délai moyen d'autorisation d'essai de 41 jours (toutes phases d'essais confondues) et de 38 jours pour les essais en phase 1, nettement inférieur au délai prévu par la réglementation (60 jours).

1.3 Développement du travail partenarial, notamment avec les petites et moyennes entreprises et les associations de malades

L'Agence a confirmé sa capacité à dialoguer et concrétiser un travail partenarial avec d'autres instances (institutionnelles ou associatives) par toute une série d'accords de coopération concernant les produits de santé².

Pour les aider face à la complexité des processus et des règlements liés à la recherche et au développement, pour l'innovation thérapeutique, l'Agence s'est organisée pour accompagner les petites et moyennes entreprises, notamment les start-up de biotechnologie, à mieux préparer leurs projets de développement de produits innovants présentant un intérêt majeur de santé publique dans des domaines particulièrement prometteurs pour l'avenir. La journée « PME Innovantes » de juin 2007 a été le lancement officiel de cette volonté d'accompagnement³.

Enfin, les chantiers ouverts avec les associations d'usagers du système de santé se sont particulièrement renforcés autour d'aspects concrets et opérationnels (relecture des documents grand public publiés par l'Agence, expérimentation d'un dispositif de déclaration de pharmacovigilance par les associations, ...).

¹ Voir en particulier les pages 13 et 14 du Rapport d'exécution 2007 de l'Agence.

² Voir en page 35 du Rapport d'exécution 2007 de l'Agence le détail des six conventions signées en 2007.

³ Voir en page 47 du Rapport d'exécution 2007 de l'Agence les principales réalisations du Chantier n°1 bis du Projet d'établissement « Accompagnement de l'innovation ».

1.4 Mise en place des outils destinés à l'amélioration du pilotage de la gestion interne de l'Agence notamment pour son management et sa production

Toute une série d'outils liés au pilotage des processus et du management de l'Agence se mettent en place progressivement, notamment ceux inscrits au plan de développement des systèmes d'information (PDSI)¹, dans le champ des ressources humaines (gestion des experts, gestion prévisionnelle des emplois et des compétences) ou du contrôle de gestion.

Les bases du suivi « qualité » au sein de l'Agence sont désormais arrêtées².

1.5 Accompagnement et soutien, par l'Etat, des travaux préparés par l'Agence, notamment dans le domaine réglementaire

L'Etat a été soucieux de donner suite à la demande de l'Agence de revaloriser sa masse salariale afin qu'elle puisse recruter les collaborateurs nécessaires dans le cadre du plafond d'ETPT qui était autorisé, tout ceci dans le cadre d'une maîtrise partagée de la dépense publique, notamment par certains redéploiements des dépenses de fonctionnement³.

Dans le domaine réglementaire, le travail collaboratif avec les services de l'Etat a permis de soutenir et relayer les positions de l'Agence (par exemple dans le chantier concernant la base publique sur le médicament), sauf pour les dossiers liés aux enjeux européens où les procédures sont encore à améliorer, en lien avec les services du Premier ministre.

II / LES AVANCEES PARTIELLES, EN 2007, DANS LA MISE EN ŒUVRE DU CONTRAT DE PERFORMANCE DE L'AFSSAPS

2.1 Une marge de progrès existe encore pour les dossiers liés à la transparence des décisions prises par l'Agence vis-à-vis de son environnement professionnel et des usagers du système de santé

Si l'année 2007 a vu le passage « en routine » de la publication des comptes rendus des séances de la Commission d'autorisation de mise sur le marché et la mise en ligne des comptes rendus de la Commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion de recommandations sur le bon usage des médicaments à compter du mois de juillet, les délais de mise en ligne sur Internet des procès verbaux des Commissions compétentes pour les médicaments à usage humain peuvent être jugés encore longs, même si le délai moyen pour 2007 est tiré vers le haut par la reprise du stock de comptes rendus anciens sont encore trop longs (voir page 13 du Rapport d'exécution 2007 de l'Agence).

Quant aux rapports publics d'évaluation des médicaments (RAPPES) pour toutes les nouvelles AMM données, leur nombre rendu public en 2007 (11) est très inférieur à l'objectif fixé (50).

2.2 L'engagement de la France au niveau européen est contrasté

Des acquis importants et positifs ont été notés pour le contrôle en laboratoire et pour les plans d'investigations pédiatriques (la France se situe parmi les trois premières agences européennes), mais la France est en difficulté pour l'année 2007 en ce qui concerne la place de rapporteur /co-rapporteur pour les procédures d'AMM européenne centralisée ou de reconnaissance mutuelle (7^{ème} rang).

¹ Voir pages 59 à 62 du Rapport d'exécution 2007 de l'Agence les principales réalisations du Chantier n°4 du Projet d'établissement « Développement des systèmes d'information » ainsi que les pages 17 à 20.

² Voir pages 56 et 57 du Rapport d'exécution 2007 de l'Agence les principales réalisations du Chantier n°3 du Projet d'établissement « Qualité et optimisation des processus ».

³ Voir page 2 du Bilan de la contribution des services de l'Etat dans la mise en œuvre, en 2007, du Contrat de performance.

Cette place dans le peloton de tête des agences dans ces domaines constituant leur "cœur de métier" est stratégique pour faire valoir la démarche évaluative française, influencer de façon significative l'élaboration de lignes directrices et l'évaluation individuelle de produits pouvant présenter des enjeux majeurs pour la santé publique, et maintenir l'excellence de l'expertise médicale de l'Agence. Elle s'impose aussi pour permettre la diffusion de l'innovation médicale dans l'intérêt des patients et de la santé publique, concourir au rayonnement international de la recherche française, notamment clinique, et au bout du compte contribuer, dans l'exercice des missions de sécurité sanitaire de l'Agence, à l'attractivité du territoire français pour les activités des industries de santé qui sont des acteurs majeurs du processus d'innovation thérapeutique

2.3 Des outils de pilotage non encore totalement déployés au sein de l'Agence

Le développement opérationnel des outils au sein des unités de travail n'est pas terminé, ce qui empêche d'utiliser au mieux leurs potentialités pour aider à une meilleure gestion interne au sein de l'Agence ; c'est le cas notamment pour l'infocentre décisionnel.

2.4 L'appui de l'Etat à l'Agence a commencé de se développer pour toute une série de chantiers

La valorisation hospitalière et universitaire de l'expertise en sécurité sanitaire et santé publique a vu un début de réalisation (installation en mars 2007 de l'Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur et remise au directeur général de la santé d'un rapport sur l'indépendance et la valorisation de l'expertise en juillet 2007), mais n'a pas pu déboucher sur des aspects concrets et opérationnels en 2007.

L'arrêté fixant les modalités du contrôle financier n'a été publié qu'en septembre 2007. Son protocole permettant d'alléger les procédures de visa n'a pas été signé en 2007 mais son élaboration a été bien avancée.

Les mesures de simplification des procédures réglementaires de sécurité sanitaire ont continué de faire l'objet, en 2007, d'un travail préparatoire conjoint, notamment pour l'importation de médicaments, le régime des autorisations de modifications des établissements et la distribution de médicaments expérimentaux d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) à une autre PUI. Certains de ces textes devraient être publiés en 2008.

Même si le protocole devant régir au quotidien les relations entre le ministère chargé de la santé et l'Agence n'a pas été finalisé ni signé en 2007, un début de mise en œuvre avant la lettre a pu se faire à partir du dernier trimestre 2007, notamment avec l'instauration, de réunions bilatérales régulières entre la DGS et l'Agence, soit au niveau des directeurs généraux, soit au niveau de l'adjointe au directeur général et de la sous-directrice de la politique des pratiques et des produits de santé, permettant ainsi de mettre en place des moments de discussions pour traiter, soit d'enjeux stratégiques, soit du suivi opérationnel dans l'avancement des dossiers.

Enfin, dans le cadre de la réorganisation de la Direction générale de la santé en 2007, la mise en place d'une mission « système d'agences » à l'automne 2007 a clairement reconnu l'importance d'un véritable réseau pour un travail en commun entre les agences sanitaires et entre le ministère chargé de la santé et les agences dont il assure la tutelle stratégique. Mais cette réorganisation n'a pu encore se concrétiser pour l'Agence en 2007.

3.1 L'objectif de forte réduction des délais pour les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments à usage humain n'a pas été tenu

Les délais mesurés pour l'année 2007 (163 jours pour le délai moyen de traitement d'une AMM nationale et 131 jours pour le délai moyen d'une notification d'AMM en reconnaissance mutuelle) se sont dégradés par rapport à 2006 (ces délais étaient respectivement de 149 jours et 124 jours). Ils restent cependant inférieurs au niveau de l'année 2005 (180 jours pour l'AMM nationale). Ces résultats pénalisent cependant la France en terme « d'attractivité » vis-à-vis de certains autres pays européens.

L'objectif fixé à moins de 130 jours pour le délai moyen de traitement d'une AMM nationale et à moins de 60 jours pour le délai moyen d'une notification d'AMM en reconnaissance mutuelle doit être rendu possible pour l'Agence à partir de la fin 2008 quand la mise en place des outils informatiques aura été complète.

3.2 L'appui de l'Etat à l'Agence n'a pas été encore activé sur certains dossiers, en accord avec l'Agence

D'un commun accord entre l'Agence et les services de l'Etat, l'étude des moyens de fiabiliser sur le long terme le rendement des ressources de l'Agence, hors subvention pour charges de service public n'a pas été faite en 2007, compte tenu du contexte sur ce dossier.

IV / BILAN ET PERSPECTIVES

4.1 Réfléchir aux différents indicateurs mentionnés dans le Contrat de performance

Un travail sur les différents indicateurs utilisés (fiches de présentation détaillée, signification, pertinence, alimentation, cibles à préciser pour certains indicateurs, ...) est à mener, notamment en vue de l'évaluation à mi-parcours qu'il est prévu de lancer en 2009.

4.2 Mieux anticiper les conséquences des prises de positions dans les textes législatifs et réglementaires sur la gestion des moyens humains et financiers de l'Agence

Trop souvent, les décisions de principes prises dans la réglementation sur les produits de santé ne sont pas assez anticipées en termes d'impact dans l'organisation, les redéploiements ou les nouveaux profils ou moyens nécessaires pour l'Agence. Une amélioration de cette anticipation doit être faite par tous les services de l'Etat, en lien avec l'Agence.

4.3 Poursuivre avec détermination la tenue des travaux collaboratifs lancés entre diverses institutions et l'Agence et ouvrir de nouveaux chantiers

Plusieurs engagements collaboratifs ont été mis en place depuis quelques mois, soit dans le cadre de protocoles formalisés (DGCCRF par exemple), soit hors protocole. Il y a lieu de continuer sur la voie ouverte et de tenir ces engagements avec constance (exemple : les réunions bilatérales régulières avec la DGS).

D'autres chantiers, dans le cadre du « système d'agences » sont à ouvrir afin d'assurer un meilleur pilotage et une meilleure articulation de toutes les agences sanitaires sous la tutelle stratégique du ministère chargé de la santé, tant pour les fonctions supports que pour les aspects « métiers » de chaque agence.

Ce document a été établi par le Comité de suivi et d'évaluation (CSE) mis en place conformément à l'article 4 du Contrat de performance 2007-2010 signé le 16 octobre 2007 entre l'Etat et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

Le Comité de suivi et d'évaluation est composé de représentants des différents interlocuteurs ayant contribué à la rédaction du contrat de performance :

Pour l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

- Conseil d'administration : François Chollet (Président du Conseil d'administration),
- Direction générale : Jean Marimbert (Directeur général), Anne Burstin puis Fabienne Bartoli (Adjointes au Directeur général) et Pascale Maisonneuve (Chef du Service de coordination de l'information des vigilances, des risques et des actions de santé publique),
- Secrétariat général : Michel Pot (Secrétaire général) et Philippe Le Lan, Responsable de la mission Qualité et audit interne,
- Directions opérationnelles : Philippe Lechat (Directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques) et Marie-Hélène Tissier (Directrice de la Direction des laboratoires et des contrôles),
- Directions d'appui : Murielle Bergès (Directrice des ressources humaines) et Jean-Pierre Gondran (Directeur de l'administration et des finances).

Pour l'Etat

- Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative :
 - Direction générale de la santé : Martial Mettendorff (Secrétaire général), Catherine Lefranc (Sous-directrice de la politique des pratiques et des produits de santé), Danielle Golinelli (Adjointe à la Sous-directrice de la politique des pratiques et des produits de santé), Virginie Richard (Directrice de projet, chargée de la Mission système d'agences), Gérard Pelé (Chargé de mission auprès de la Sous-directrice de la politique des pratiques et des produits de santé) ;
 - Direction de la sécurité sociale : Lionel Joubaud (Chef de bureau à la Sous-direction financement du système de soins) ;
 - Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins : Stéphane Geyssens (Chargé de mission à la Sous-direction qualité et fonctionnement des établissements de santé).
- Ministère du budget, des comptes publics et de la fonction publique :
 - Direction du budget : Alexandre Koutchouk (Chargé de mission au bureau comptes sociaux et santé) ;
 - Contrôle général économique et financier : Albert Peirano.
- Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
 - Direction générale de la recherche et de l'innovation : Isabelle Diaz (Chargée de mission au Département santé)
- Ministère de l'économie, de l'industrie et de l'emploi
 - Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes : Jean-Yves Saussol (Chef du bureau de la santé) ;
 - Direction générale des entreprises : Jean-Marc Grognet (Sous-directeur des industries et technologies du vivant, de la chimie et des matériaux).
- Ministère des affaires étrangères et européennes
 - Direction de la coopération européenne : Guilherme de Lemos.

BILAN CONJOINT ETAT / AFSSAPS
ETABLI PAR LE COMITE DE SUVI ET D'EVALUATION
DANS LA MISE EN ŒUVRE, EN 2008,
DU CONTRAT DE PERFORMANCE 2007 - 2010
DE L'AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE
DES PRODUITS DE SANTE

(Juin 2009)

Cette deuxième année de la mise en œuvre du contrat de performance s'inscrit dans le contexte de l'adoption d'un nouveau projet d'établissement pour l'Agence « Ambition 2010 » par le conseil d'administration du 2 juillet 2008, en étroite articulation avec le contrat de performance signé avec l'Etat.

I / LES AVANCEES SIGNIFICATIVES EN 2008 DANS LA MISE EN ŒUVRE DU CONTRAT DE PERFORMANCE DE L'AFSSAPS

1.1 L'amélioration de la qualité du travail de l'Afssaps s'est poursuivie, grâce à la mobilisation de ses personnels, aux investissements du PDSI et à la poursuite du développement aux nouvelles méthodes de management

1.1.1 *Mise en place de la stratégie et des plans d'action au sein de l'Agence par direction présentés au conseil d'administration.*

L'appropriation du Contrat de performance (CoP) par l'ensemble des couches managériales de l'Afssaps a été effective en 2008. Les indicateurs du CoP forment l'ossature des indicateurs revus régulièrement en revue de direction (trois fois par an à partir de 2009). Le rapport sur l'exécution du CoP en 2008 a été réalisé d'une façon totalement collaborative avec les directions et atteste de l'appropriation du contrat par les différents secteurs de l'agence.

Enfin, le CoP a constitué l'un des piliers de l'élaboration du deuxième plan d'établissement.

1.1.2 *Amélioration du pilotage et du management*

En 2008 s'est achevée l'élaboration du deuxième projet d'établissement (PE2) de l'Afssaps pour la période 2008-2010.

Ce projet a été construit dans la continuité du premier projet d'établissement (PE1) et à partir du CoP. Il s'est attaché à définir deux types de déclinaisons concrètes de ces documents : d'une part 17 « plans d'action » transversaux et dont le mode de pilotage est défini et d'autre part 8 « programmes de direction » fixant les orientations plus spécifiques de chaque direction en accord avec le PE2.

Le système de management qualité (SMQ), quant à lui, a continué à se développer au travers de la validation des fiches descriptives des 19 processus des 19 missions essentielles de ses entités « processus » et « sous-processus » et la tenue des premières revues de processus.

Plus d'une vingtaine de revues de processus ou de sous-processus ont eu lieu en 2008. La première revue de direction s'est tenue en septembre 2008. Elle a été l'occasion d'examiner avec l'ensemble du comité de direction le degré d'atteinte des indicateurs du CoP à la mi 2008 et de décider d'actions correctives à mener sur quelques points.

Des audits internes de processus ont également été mis en place en 2008. Ces audits, conduits par un pool de 24 agents de l'agence spécifiquement formés, permettent de vérifier que le SMQ est respecté par les processus et de conseiller des améliorations pour sa mise en œuvre.

Les outils de management précités ont fait l'objet d'échanges avec les collègues des autres agences européennes à l'occasion de la Présidence française de l'Union

Plus spécifiquement, les travaux de la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB) et de la Direction de l'inspection et des établissements (DIE) pour respecter les indicateurs du cop en matière de SMQ qui leur était assignés, et qui se traduisent par une recherche d'amélioration de leur fonctionnement, sont à souligner.

Un projet de relevé d'activités a été initié à la DEMEB pour recenser le temps passé à ses différentes productions.

Le développement de l'analyse des risques, notamment au sein de la Direction des laboratoires et des contrôles (DLC), a permis de mettre au point des techniques qualitatives et quantitatives pour la surveillance du marché des génériques et des spécialités avec autorisation de mise sur le marché (AMM) relevant de la procédure de reconnaissance mutuelle ou de la procédure décentralisée. Dans le même temps, la DEMEB se dotait de critères permettant de moduler le niveau de révision des dossiers relevant de ces procédures pour lesquels la France est pays concerné, dont la progression importante ces dernières années sature la capacité d'évaluation disponible en l'état des ressources de l'agence.

La Direction des laboratoires et des contrôles a mis en place une batterie d'indicateurs pour mieux mesurer la politique des 3R (réduire, remplacer ou raffiner les tests animaux).

Enfin, la mise en place du contrôle interne comptable s'est poursuivie dans le cadre des orientations données par le Service du contrôle budgétaire et comptable ministériel (SCBCM) du ministère de la santé.

1.1.3 Gestion prévisionnelle des effectifs, des emplois et compétences

La mise en œuvre du plan de formation en 2008 a permis un accroissement du nombre de jours de formation et un renouvellement de l'offre en la matière.

L'Afssaps a également mis en place un dispositif de conseil en évolution professionnelle.

Enfin, l'Agence a conduit un important chantier de réflexion et d'adaptation du référentiel des métiers du secrétariat.

1.1.4 Mise en œuvre du plan de développement des systèmes d'information

Depuis juin 2008, les industriels peuvent déposer leurs dossiers de demande d'AMM exclusivement sous un format électronique (DVD) et donc « sans papier », ce qui représente un gain appréciable en logistique et en facilité de traitement.

Par ailleurs, le chantier de reprise de l'ensemble des AMM au format électronique REX s'est terminé en 2008 avec la reconstitution et la numérisation des 16 000 AMM. A ce jour, 11 000 AMM disposent d'un résumé des caractéristiques du produit (RCP) électronique accessible sur le site Internet de l'Afssaps. Les autres RCP de spécialités commercialisées seront rendus publics en 2009 une fois que les informations de sécurité manquantes auront été ajoutées et validées en procédure contradictoire avec les firmes.

1.1.5 Poursuite des efforts sur la réduction des délais

L'Afssaps a maintenu des délais inférieurs aux obligations réglementaires pour les autorisations de recherches biomédicales (y compris pour les recherches hors produits de santé dont le transfert a été opéré par la Direction générale de la santé à l'Agence en juin 2008). Ainsi on note un délai moyen de 41 jours pour les autorisations de recherches de médicaments contre les 60 jours attendus, 28 jours pour celles portant sur les dispositifs médicaux contre les 60 jours attendus et 14 jours pour celles ne concernant pas les produits de santé contre les 60 jours attendus. Le résultat est obtenu dans un contexte où, en dehors des demandes d'autorisations initiales, le flux des amendements ou protocoles déposés à l'agence augmente fortement.

1.1.6 Réactivité de l'Agence

L'Afssaps a su rapidement s'adapter pour prendre en charge l'extension de ses interventions :

- Mise en place, pour les promoteurs de recherches biomédicales, d'un « guichet unique » pour toute demande d'autorisation de recherches suite au transfert par la loi, au 1^{er} juin 2008, des compétences du ministre de la santé au directeur général de l'Agence en ce qui concerne les recherches « hors produits de santé ». Ceci améliore fortement la « lisibilité » du dispositif national.
- Mise en place de la vigilance sur les tatouages avec la publication du décret n° 2008-210 du 3 mars 2008.
- Deux nouvelles actions de santé publique ont été mises en place (mise à disposition des médicaments devant le comptoir des officines) ou ont connu de nouveaux développements (gestion de l'épidémie de méningite B en Seine-Maritime).

1.2 L'Afssaps a poursuivi son effort de transparence vis-à-vis de son environnement professionnel et des usagers du système de santé

Les relations entre l'évaluation interne et l'expertise externe sont désormais clarifiés au travers de trois guides publiés. Les déclarations des conflits d'intérêt, tant par les personnels de l'Afssaps que par les experts extérieurs, sont effectives. En 2008 a été publié le bilan 2007 de l'application du dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts pour les 2 000 experts nommés (et plus de 700 ayant fournis un rapport à l'Agence).

L'Agence a maintenu un taux de 100% pour la publication des comptes rendus des commissions liées au médicament. Ceci indique bien que, désormais, cette procédure s'inscrit dans une « routine » du travail de l'Agence. Mais elle a étendu cette pratique à d'autres commissions.

La refonte complète du site Internet a été menée à bien en 2008 en vue d'une ouverture publique en janvier 2009.

1.3 L'Afssaps a développé son soutien à l'innovation thérapeutique

Dans le prolongement de la démarche engagée en 2007, l'Afssaps a concrétisé sa volonté de facilitation des relations opérationnelles avec les porteurs de projet. A cet égard, le recrutement d'une personne dédiée est à souligner et répond à une demande de la Direction générale de la compétitivité de l'industrie et des services (DGCIS). Cette initiative correspondait à une forte attente des PME des biotechnologies et du dispositif médical innovant. Le responsable innovation a, par ailleurs, utilement pris contact avec les 8 pôles de compétitivité biomédicaux français.

La montée en puissance de l'accompagnement de l'innovation avec la production d'avis scientifiques aux laboratoires sur leurs produits en développement et les évaluations des thérapies innovantes et des produits biologiques devrait favoriser le développement des biotechnologies dont le secteur pharmaceutique a besoin pour prendre le relais de médicaments plus anciens qui feront bientôt l'objet de mesures de demandes en génériques.

1.4 Le renforcement de l'image et de la réputation de l'Afssaps, tant en France qu'à l'étranger, a été très fort en 2008

L'Afssaps a repositionné à la hausse la place de la France dans les procédures européennes centralisées : elle se situe désormais au second rang en 2008 avec 24 procédures attribuées par l'European Medicines Agency (EMA) - soit 24% de l'ensemble des procédures centralisées - contre 10 attribuées en 2007.

Pour les plans d'investigation pédiatrique (PIP), la France, avec 55 dossiers (soit 25% de l'ensemble des PIP européens), est en première position en Europe. Il en est de même pour les laboratoires de l'Agence dont le positionnement européen est au tout premier plan compte-tenu de la qualité de ses locaux et de l'expertise de ses personnels.

L'Agence a su déployer ses capacités d'organisation et de travail en réseau avec les autres pays membres de l'Union à l'occasion des 15 manifestations mises en œuvre à l'occasion de la Présidence française au second semestre 2008. Ces rencontres ont permis notamment de réfléchir à l'harmonisation des pratiques, à la bonne gestion des ressources, au développement de la transparence des décisions pour le médicament (par exemple, comptes-rendus mis en ligne sur Internet), aux interactions nécessaires entre les compétences d'évaluation, d'inspection et de contrôle en laboratoire pour une meilleure efficacité opérationnelle des actions des autorités compétentes. Le retour des questionnaires de satisfaction préparés par le secrétariat général de la Présidence française montre une satisfaction globale de 91% des participants européens pour l'organisation, de 90% pour l'accueil, de plus de 80% pour l'hébergement. Seule insatisfaction notée (39%) : la difficulté pour certains pays à ne pas pouvoir s'exprimer dans leur propre langue.

Au-delà de la Présidence française, les efforts d'adaptation entrepris depuis plusieurs années par l'Afssaps ont trouvé un écho dans les résultats très positifs de l'enquête d'image et de notoriété conduite auprès des diverses catégories d'interlocuteurs opérationnels de l'agence. C'est ainsi par exemple que le taux de satisfaction est de 79% chez les pharmaciens, 62% chez les médecins et 88% chez les associations de patients.

II / LES AVANCEES PARTIELLES EN 2008 DANS LA MISE EN ŒUVRE DU CONTRAT DE PERFORMANCE DE L'AFSSAPS

2.1 Des marges de progrès persistent concernant les délais d'AMM et la transparence des décisions prises par l'Afssaps vis-à-vis de son environnement extérieur

2.1.1 La réduction des délais d'AMM nationales (153 jours contre 163 jours en 2007) avec, dans la dernière partie de l'année 2008, une accélération de la réduction de ces délais (143 jours), est encore éloignée de la cible prévue au Programme « Prévention et sécurité sanitaire » soumis au Parlement (100 jours). Néanmoins, cette quasi stabilité en 2008 représente un résultat appréciable car elle s'inscrit dans le contexte d'une très forte augmentation du nombre des demandes d'AMM (+34%) et alors même que les projets d'assistance informatisée au processus de l'octroi de l'AMM ne sont pas encore en production.

Vont également dans le bon sens des initiatives de services aux industriels telles que la mise en place en début 2008 d'une permanence téléphonique pour informer ces derniers de l'état d'avancement de leur dossier.

2.1.2 **Trois commissions n'ont pas encore mis en ligne les comptes rendus** de leurs travaux (Objets, appareils et méthodes / Cosmétologie / Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*).

2.1.3 **Le délai de mise en ligne des comptes rendus des commissions** est encore relativement important par rapport à la tenue des réunions.

2.1.4 **Malgré une amélioration en 2008 du nombre de rapports publics d'évaluation des médicaments** (57 vs 18 en 2007), ceci reste inférieur à la cible prévue en 2008 (100).

2.2 Une première étape a été franchie en lien avec l'Etat et avec le soutien du Parlement pour simplifier le système des taxes de l'Afssaps

Dans le cadre de l'engagement de l'Etat d'étudier, avec l'Afssaps, les moyens de fiabiliser sur le long terme le rendement des ressources hors subvention pour charges de service public tout en s'appuyant sur les recommandations de la mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale (MECSS), la simplification du régime des taxes de l'Agence a commencé à être mise en œuvre à l'occasion de la préparation du PLF 2009.

Quatre taxes ont été supprimées et, pour certaines, fusionnées avec des taxes existantes : taxes sur les autorisations de recherches biomédicales, taxe relative aux demandes d'autorisations ou de renouvellement d'importations parallèle, taxe annuelle relative aux médicaments bénéficiant d'une importation parallèle, taxe relative au certificat pour les médicaments exportés.

La suppression de la taxe sur les recherches biomédicales a été un signal politique fort en direction du monde de la recherche et de l'industrie pharmaceutique car les recherches sur l'homme représentent un enjeu stratégique car vecteur d'innovation thérapeutique et d'amélioration de l'état de santé de la population. De plus, cela va alléger le travail administratif de l'Agence en supprimant la gestion au coup par coup au profit d'un adossement à une taxe déjà existante.

2.3 Les fortes capacités de réactivité de l'Afssaps face aux urgences sanitaires ne sont pas assez analysées, exploitées et valorisées via des retours d'expérience

Les retours d'expérience après chaque urgence sanitaire d'ampleur ne sont pas généralisés. La procédure élaborée par l'Agence n'a été réellement expérimentée que dans le cas de l'explosion d'une bouteille d'oxygène à l'hôpital de Creil en octobre 2008. Son utilisation devrait être banalisée.

2.4 Le déploiement de certains outils de pilotage reste encore à finaliser : inventaire pour recensement du patrimoine immobilier, mise en œuvre de la stratégie immobilière, gestion des risques, informatisation des indicateurs de mesure de l'activité, mise en place de l'Infocentre « Finances et ressources humaines ».

III / L'ABSENCE D'AVANCEES EN 2008 DANS LA MISE EN ŒUVRE DU CONTRAT DE PERFORMANCE DE L'AFSSAPS

La validation du projet de protocole de travail entre la DGS et l'Afssaps n'a pas été finalisée en 2008, ce qui obère un certain nombre de possibilités de suivi du CoP comme par exemple le suivi des travaux relatifs aux projets de textes pour lesquels les délais ne sont pas décidés conjointement avec l'Agence.

IV / BILAN ET PERSPECTIVES

Le contrat de performance prévoit un bilan à mi parcours afin d'apprécier dans quelle mesure sa mise en œuvre permet à l'Afssaps de mieux répondre aux attentes de ses interlocuteurs et du public et d'ajuster le contrat en conséquence.

De ce point de vue, les résultats très positifs de l'enquête de satisfaction conduite en 2008 par l'Agence, et dont il est fait mention dans les pages précédentes, donne le ton sur l'image de l'Afssaps à l'extérieur.

D'autre part, le contrat de performance est effectivement entré en vigueur à l'Agence à l'automne 2007 et s'est diffusé opérationnellement en son sein en 2008. Dans ces conditions, conserver un CoP inchangé à ce stade paraît opportun, tant en termes de communication interne que de performance. Il est toutefois laissé à l'Agence le soin d'apprécier ponctuellement l'opportunité d'un re-ciblage de certains indicateurs comme cela a d'ores et déjà été indiqué dans le rapport d'exécution 2008, par exemple pour ce qui concerne la publication des ordres du jour des commissions ou le nombre de rapports d'évaluation publiés.

En revanche, afin de se situer d'ores et déjà dans la perspective du prochain contrat 2011-2014, les éléments de perspective ci-dessous sont mis en lumière dans ce bilan 2008 de la mise en œuvre du contrat actuel.

Ils s'inscrivent dans la continuité de ce qui a déjà été mentionné dans le bilan 2007, tout en apportant précisions ou ajouts selon les cas. Ils peuvent permettre d'ores et déjà d'inspirer certains travaux au sein de l'agence.

4.1 Meilleure opérationnalisation du contrat de performance en termes d'indicateurs

Un travail méthodologique sur les différents indicateurs utilisés (fiches de présentation détaillée, signification, pertinence, modes d'obtention et de calcul, cibles, ...) est à mener globalement en vue du prochain contrat de performance. D'une façon plus détaillée, les points précis suivants sont à considérer :

- Fixer une cible pour raccourcir, autant que possible, les délais moyens de mise en ligne des comptes rendus des travaux des commissions.
- Détailler l'indicateur du traitement des AMM nationales en séparant ce qui concerne les médicaments génériques des médicaments non génériques.
- Affiner, quand c'est possible, la cible de réduction des délais dans les traitements des dossiers (inspections, contrôle en laboratoire, autorisations des recherches).

- GPEC, PDSI, SMQ, comptabilité analytique, innovation : préciser les livrables attendus.
- PDSI : préciser les livrables en 2009 et 2010 compte tenu des plannings actuels des différents projets en cours.
- Pour les anomalies détectées : continuer de suivre les chiffres en 2009 et 2010 pour se donner ensuite une cible dans le prochain contrat.
- Se fixer des indicateurs (et des cibles) détaillés pour l'implication française dans les enjeux européens et internationaux.
- Préparer la définition d'indicateurs et de cibles en vue de continuer à mesurer la satisfaction de nos interlocuteurs dans le prochain contrat.

4.2 Nouvelles pistes de réflexion en vue du prochain contrat de performance

- Renforcer le développement des méthodologies pour l'analyse des risques pour les médicaments innovants ainsi que les produits de santé en dehors du médicament.
- Aller plus loin dans la transparence de la gestion des conflits d'intérêt des experts intervenant pour le compte de l'Agence en développant des indicateurs liés à cette exigence.
- Poursuivre la politique de simplification, pour les entreprises, du régime des taxes de l'Agence.
- Mieux anticiper les conséquences des prises de positions dans les textes législatifs et réglementaires sur la gestion des moyens humains et financiers de l'Agence. Cette anticipation doit être faite par tous les services de l'Etat, en lien avec l'Agence.
- Poursuivre avec détermination la tenue des travaux collaboratifs lancés entre diverses institutions et l'Agence et ouvrir de nouveaux chantiers dans ce domaine de façon *in fine* à assurer une meilleure articulation de toutes les agences sanitaires sous la tutelle stratégique du ministère chargé de la santé, tant pour les fonctions supports que pour les aspects « métiers » de chaque agence.

Ce document a été établi par le Comité de suivi et d'évaluation (CSE) mis en place conformément à l'article 4 du Contrat de performance 2007-2010 signé le 16 octobre 2007 entre l'Etat et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

BILAN CONJOINT ETAT / AFSSAPS
ETABLI PAR LE COMITE DE SUIVI ET D’EVALUATION
DANS LA MISE EN ŒUVRE, EN 2009,
DU CONTRAT DE PERFORMANCE 2007 - 2010
DE L’AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE
DES PRODUITS DE SANTE

(Juin 2010)

Cette troisième année de la mise en œuvre du contrat de performance s'inscrit dans le contexte de la gestion d'une crise sanitaire de plusieurs mois, liée à l'épidémie de grippe A/H1N1v, pour laquelle les équipes de l'Agence ont été particulièrement mobilisées.

I / LES AVANCEES SIGNIFICATIVES EN 2009 DANS LA MISE EN ŒUVRE DU CONTRAT DE PERFORMANCE DE L'AFSSAPS

1.1 L'amélioration de la qualité du travail de l'Afssaps se confirme, grâce à la mobilisation de ses personnels, aux investissements du PDSI et à la poursuite du développement de nouvelles méthodes de management

1.1.1 Amélioration du pilotage et du management

Le suivi du Contrat de performance (CoP) tout au long de l'année s'effectue désormais en routine via les revues de direction du « système de management qualité » (SMQ) de l'Agence (3 revues de direction, aussi dénommées revues du processus « Piloter et améliorer », en mars, juillet et novembre).

Le SMQ est un outil qui se développe progressivement et que s'approprient les différentes directions à l'occasion des revues de processus par exemple dont les comptes rendus sont mis à disposition de tous sur un site intranet dédié.

Les audits internes initiés en 2008 s'ancrent dans les pratiques de l'agence avec, sur la 1^{ère} campagne 2008-2009, un taux de réalisation de 70%. Ces audits permettent de vérifier le fonctionnement du système de management.

Un sous-processus lié au « pilotage du contrôle interne comptable » a été mis en place à l'initiative du Contrôleur budgétaire et comptable ministériel et du Contrôleur général économique et financier de l'Agence et avec le concours actif de l'Agent comptable de l'Agence, dans le cadre de la démarche générale conduite avec l'ensemble des opérateurs relevant du ministère de la santé et des sports, démarche demandée par la Cour des comptes en vue de la certification des comptes de l'Etat.

La gestion financière à long terme se concrétise via l'actualisation du plan pluriannuel d'investissement (PPI). Comme chaque année désormais, une présentation au conseil d'administration a été faite en octobre 2009, conseil où le projet de budget prévisionnel 2010 a été également présenté.

Le projet de relevé des temps consacrés aux activités, initié en 2008 au sein de la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (Demeb) a été mis en œuvre sur le 1^{er} semestre 2009 au sein de cette direction. Ce sont quelque 250 personnes qui participent ainsi au recensement des temps passés à leurs diverses productions, dont les autorisations de mise sur le marché des médicaments. Ces mesures, outre un pilotage factuel des ressources, permettront aussi une comptabilité analytique plus détaillée et précise de la Demeb.

Par ailleurs, la comptabilité analytique de l'Agence a été présentée pour la première fois au conseil d'administration dans sa séance du 9 juillet 2009.

1.1.2 Poursuite des efforts sur la réduction des délais

L'Agence confirme à nouveau, en 2009, sa capacité à pouvoir donner les autorisations de recherches biomédicales (pour tout type de nouvelle recherche et pour toute modification substantielle de recherche en cours) dans des délais moyens très en deçà des contraintes réglementaires prévues.

Par exemple, l'autorisation pour une nouvelle recherche portant sur un médicament est donnée en moyenne dans un délai de 42 jours (la réglementation prévoit un maximum de 60 jours) ; pour les dispositifs médicaux (DM) ou les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DM-DIV), ce délai est de 29

jours ou 14 jours selon les catégories (la réglementation prévoit respectivement un délai maximum de 60 jours ou de 30 jours).

Il en est de même avec les autorisations pour les modifications substantielles (10 jours pour les DM et DM-DIV), ce qui positionne très bien notre pays pour son attractivité vis-à-vis des promoteurs internationaux de recherche.

En 2009, l'Agence a particulièrement amélioré sa performance concernant les délais de transmission des rapports d'inspection. Ainsi le délai moyen des rapports préliminaires d'inspection (qui sont ceux qui importent pour les industriels inspectés) est passé de 62 jours en 2008 à 45 jours en 2009 soit une amélioration proche de 30%.

1.1.3 Gestion prévisionnelle des effectifs, des emplois et compétences (GPEEC)

La GPEEC a poursuivi son développement au sein de l'Agence en finalisant le projet lancé en 2007 pour les métiers du secrétariat (15% des postes permanents de l'Agence étaient concernés) et en abordant la révision des métiers de l'évaluation (30% des postes permanents de l'agence sont concernés). La poursuite de l'effort soutenu de rénovation du dispositif de formation, qui a notamment abouti à augmenter fortement la part des formations liées au cœur de métier et à développer la formation au management, est également mise au service de cette démarche de GPEEC.

1.2 L'Afssaps maintient son effort de transparence vis-à-vis de son environnement professionnel et des usagers du système de santé

Le nouveau site Internet de l'Agence, totalement refondu, a été ouvert publiquement en janvier 2009 et ses nouvelles fonctionnalités (généralisation des flux RSS par exemple) ont fait augmenter de façon très importante le nombre de consultations (plus de 200 000 internautes différents en décembre).

En 2009, plus de 1200 documents ou informations d'accompagnement ont été publiés sur le site Internet (1100 en 2008). Ce chiffre comprend notamment les modifications apportées au nouveau site pour améliorer l'accès à l'information. Ainsi, 13 nouvelles sous-rubriques ont été introduites (falsification des produits de santé, accompagnement de l'innovation...), et trois nouveaux dossiers thématiques, dont celui consacré à la pandémie grippale.

Le répertoire des essais cliniques des médicaments a été mis en production en juin 2009.

La télédéclaration par les patients des événements indésirables liés à la vaccination contre le virus H1N1 a été mise en place à l'occasion de la pandémie grippale. Cette action innovante pourrait servir d'exemple pour préfigurer la future gestion de la pharmacovigilance.

1.3 L'Afssaps est désormais totalement opérationnelle pour apporter son soutien à l'innovation thérapeutique

L'accompagnement de l'innovation thérapeutique a pu se développer complètement en 2009 après la mise en place d'une structure dédiée en 2008 à ce sujet : trois numéros du bulletin « Initiatives Innovation » ont été réalisés et deux journées spécifiques ont été organisées pour les petites et moyennes entreprises (PME) et les structures académiques sur les thérapies innovantes et les dispositifs médicaux.

Le nombre total des demandes d'intervention des porteurs de projets a plus que doublé entre 2008 et 2009 (67 en 2008, 155 en 2009) et les très petites entreprises (TPE) et PME représentent près de 60% de ces demandes, ce qui correspond à l'objectif poursuivi.

Les enquêtes de satisfaction menées confirment l'impact très positif auprès des porteurs de projets et les structures impliquées dans l'innovation.

1.4 Le renforcement de l'image et de la réputation de l'Afssaps, tant en France qu'à l'étranger, se confirme dans certains secteurs

Dans le prolongement des résultats de l'enquête d'image de 2008, l'Agence a élaboré en 2009 le cahier des charges pour la mise en place d'un baromètre pluriannuel de mesure d'image et de notoriété, en recentrant sa démarche sur les professionnels de santé et le grand public. L'Agence a également mis en test l'outil Modalisa de mesure de satisfaction post-opération de communication externe.

En 2009, une démarche de partenariat avec les organisations professionnelles de médecins généralistes et spécialistes a été mise en place, avec notamment pour objectif d'améliorer le dispositif de production et de diffusion de messages clés et de recommandations. Deux séances de travail ont été organisées, dont l'une avec la participation des associations de patients avec lesquelles l'Agence est en partenariat depuis 2004.

L'Agence maintient en Europe son leadership pour les plans d'investigation pédiatrique (1^{ère} place confirmée encore en 2009).

L'Agence, grâce à la qualité de ses laboratoires, maintient sa place de tout premier plan en Europe (1^{ère} place avec 24% des contrôles du programme CAP. Idem pour la libération de lots de vaccins (1^{ère} place en Europe).

1.5 La mobilisation de l'Agence au service de la santé publique se construit aussi au quotidien des relations avec la DGS

Comme cela a été rappelé en préambule, l'Agence s'est fortement mobilisée dans la lutte contre la pandémie grippale A/H1N1v, tant au titre de ses attributions propres que de l'appui aux décisions ministérielles. Sa contribution s'est notamment traduite par d'importants travaux concernant la mise à disposition des vaccins et des antiviraux, la gestion des stocks nationaux stratégiques, la pharmacovigilance, les préconisations sur les solutions hydroalcooliques, l'élaboration de la liste des médicaments et produits indispensables en période de pandémie, ainsi que par sa participation aux réunions hebdomadaires de coordination mises en place par les autorités.

Par ailleurs, l'Afssaps a participé à 34 plans et politiques de santé publique.

Enfin, l'Agence a réalisé 231 expertises technico-réglementaires sur saisine du ministère de la Santé.

Bien que la contribution de l'Afssaps à l'élaboration des normes juridiques ait porté en 2009 sur 150 textes (soit une augmentation de 25 % par rapport aux 120 textes comptabilisés en 2008), le nombre d'échanges écrits relatifs à cette activité a été quasi divisé par 2 (161 en 2009, 354 en 2008) grâce à des rencontres plus nombreuses entre l'Agence et la Direction générale de la santé (DGS). Considérées comme plus efficaces, ces façons de faire améliorées sont à porter au crédit des deux institutions.

II / LES AVANCEES PARTIELLES EN 2009 DANS LA MISE EN ŒUVRE DU CONTRAT DE PERFORMANCE DE L'AFSSAPS

2.1 Des marges de progrès sont encore à gagner concernant les délais d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et la transparence des décisions prises par l'Afssaps vis-à-vis de son environnement extérieur

Délais pour les AMM : l'Agence confirme sa capacité de réduire régulièrement et de façon continue les délais de traitement moyen pour le traitement d'une AMM nationale malgré l'augmentation des dossiers soumis : près d'un mois de gagné depuis 2007 et une baisse significative en 2009 puisque le délai est désormais de 137 jours en moyenne pour une autorisation contre 153 jours en 2008 et 180 jours en 2005. Cette amélioration continue est également constatée sur les délais d'AMM en reconnaissance mutuelle (RM) et en décentralisé (DC) pour lesquelles la diminution entre 2009 et 2008 a même atteint 45% (93 jours en 2009 vs 135 jours en 2008) malgré un nombre de dossiers toujours en augmentation. Cependant les objectifs respectifs de 100 jours pour les AMM nationales et de 30 jours pour les AMM en RM & DC affichés dans le CoP restent encore à atteindre. L'application informatique ATHENA a franchi une étape importante en 2009 avec la livraison et le début des tests de son premier palier (suivi et assistance à la recevabilité des nouvelles demandes d'AMM nationales). La mise en place d'un chantier lié au SMQ pour la gestion des AMM, en lien avec l'informatisation des processus (via ATHENA notamment) devrait pouvoir permettre à l'Agence d'améliorer encore sa performance dans les années à venir.

Publication de l'ordre du jour des commissions : une expérimentation a été menée, pour la première fois, depuis la signature du CoP, de la publication des ordres du jour de trois commissions nationales (pharmacopée, dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*).

Publication des compte rendus des travaux des commissions : l'Agence confirme globalement sa capacité à rendre publics les compte rendus des travaux des commissions, sauf pour la commission de cosmétologie pour laquelle la 1^{ère} publication, prévue en 2009, a été reportée en 2010. Pour cette commission en effet, les travaux préparatoires au contenu des comptes-rendus à publier ont été importants et complexes du fait de la spécificité du secteur. Ils ont nécessité une expérimentation « à blanc » sur les premières réunions de 2009. La première publication est désormais sur le point d'être réalisée.

Délais de mise en ligne des procès verbaux des commissions : l'Agence continue de réduire régulièrement et de façon continue les délais pour la mise en ligne des procès verbaux des commissions intervenant dans le domaine du médicament :

- plus de deux mois de gagnés depuis 2007 pour la commission d'autorisation de mise sur le marché (désormais 100 jours en moyenne pour la mise en ligne),
- un mois de gagné depuis 2007 pour la commission nationale de pharmacovigilance (désormais 77 jours en moyenne pour la mise en ligne),
- 15 jours de gagnés depuis 2007 pour la commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion de recommandations sur le bon usage des médicament (désormais 102 jours en moyenne pour la mise en ligne).

Rapports publics d'évaluation des médicaments : poursuite de l'amélioration du nombre de rapports publics d'évaluation des médicaments (x10 par rapport à 2007), même si ce nombre est en deçà de l'objectif assigné.

2.2 Le déploiement de certains outils informatiques importants reste encore à être finalisé pour qu'ils soient totalement opérationnels

Projet d'informatisation des divers processus liés aux autorisations de mise sur le marché des médicaments (AMM) : il a entamé le cap décisif de la « recette fonctionnelle », permettant ainsi la mise en place opérationnelle de sa première phase en mai 2010.

Infocentre : première installation, fin 2009, d'un outil de partage d'informations qui permettra, dans sa première version courant 2010, de mettre à la disposition de la direction générale et du contrôleur général économique et financier, certaines données de pilotage en vue de disposer, à terme, d'un outil complet de suivi en temps réel des activités et de la gestion de l'Agence. Il permet dès à présent au contrôleur général économique et financier de consulter en ligne le tableau de bord d'activité de l'agence, la situation de l'exécution du budget (comptes à trois chiffres), l'état des engagements comptables, l'état des recettes ainsi que la liste des marchés en cours.

2.3 Le déploiement d'une déconcentration budgétaire auprès des différentes directions a été initié

L'évolution organisationnelle du contrôle de gestion est à souligner avec la mise en œuvre en 2009 d'une déconcentration budgétaire auprès des directions. En plus de la définition de 10 budgets déconcentrés, le suivi avec les intéressés de ces budgets s'articule autour de réunions très régulières de dialogue de gestion permettant d'éventuels rapides délais de réaction. Ce système doit toutefois encore gagner en maturité.

III / L'ABSENCE D'AVANCEES EN 2009 DANS LA MISE EN ŒUVRE DU CONTRAT DE PERFORMANCE DE L'AFSSAPS

Place de la France dans la procédure centralisée d'évaluation par le *Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP)* pour les AMM de médicaments : la 5^{ème} place obtenue en 2009 avec 20 dossiers a représenté un recul par rapport à 2008 où la situation était particulièrement brillante (seconde place avec 24 dossiers à évaluer). Ce recul est à relativiser toutefois. En effet, l'objectif de l'agence pour 2009 était de se placer au 4^{ème} rang et l'on notera l'extrême sensibilité du classement à un écart minime sur le nombre des dossiers traités. Il convient également d'être conscient que le processus d'attribution dure pour le moins six mois (entre candidature et attribution officielle) ce qui rend difficile le pilotage sur un très court terme. En 2009, si une insuffisance ponctuelle de ressources à certains moments clé explique ce résultat en demi-teinte, l'agence entend néanmoins mieux stabiliser sa performance en ce domaine dans les prochaines années.

Enquête de satisfaction auprès des experts extérieurs à l'Agence : aucune donnée n'a pu être rendue publique sur cette satisfaction alors qu'était attendue dans les rapports d'exécution des CoP 2008 et 2009 une mesure de l'évolution de cette satisfaction. Estimé comme trop précoce l'an dernier du fait du renouvellement des commissions de début 2010, cet objectif est en cours de réalisation en 2010.

Validation du projet de protocole de travail entre la DGS et l'Agence : le protocole n'a toujours pas été formellement finalisé en 2009, ce qui obère un certain nombre de possibilités de suivi du CoP comme par exemple le suivi des travaux relatifs aux projets de textes pour lesquels les délais ne sont pas décidés conjointement avec l'Agence. Toutefois, de nombreux points sont déjà mis en œuvre depuis le dernier trimestre 2007 comme les réunions bilatérales régulières.

IV / BILAN ET PERSPECTIVES

Le bilan des réalisations de l'Agence en 2009 au regard du CoP ne saurait être complet s'il ne faisait référence au bilan conjoint du CoP de l'an passé dans lequel un certain nombre de perspectives étaient mentionnées.

Dans cet esprit et en premier lieu, le rapport d'exécution du CoP 2009 de l'Afssaps s'attache à établir une continuité avec le rapport précédent en indiquant par exemple la suite réservée aux actions présentées comme futures dans le rapport 2008.

C'est aussi l'objet de l'annexe à ce rapport conjoint qui, au regard des mentions évoquées l'an passé dans la section « bilan et perspectives », indique les résultats de l'Agence ou les travaux qu'elle a réalisés en ce sens.

Globalement, cette annexe montre que le contrat de performance et son suivi impactent véritablement l'agence et les actions qu'elle conduit.

Le prochain contrat de performance 2011-2014 apparaît ainsi comme particulièrement important, et bénéficiera des travaux de préparation conjoints qui vont être conduits sur le second semestre 2010 comme de la réflexion interne qui s'est engagée au sein de l'établissement.

4.1 Dès 2010

Conformément à la circulaire du Premier ministre du 26 mars 2010 relative au pilotage stratégique des opérateurs de l'Etat, les ministères de tutelle et l'agence ont convenu de porter un accent plus particulier sur les actions suivantes en 2010 :

- Contribuer à l'élaboration d'un deuxième contrat de performance pluriannuel avec l'Etat en liaison avec les ministères concernés et élaborer un troisième projet d'établissement articulé avec ce nouveau contrat de performance ;
- Maintenir une position de premier plan dans les instances européennes, notamment au sein de l'EMA ;
- S'assurer de l'application complète des règles arrêtées pour la gestion des conflits d'intérêt des experts extérieurs à l'Agence et le développement de la transparence des processus d'évaluation ;
- Renforcer la maîtrise des délais de traitement des dossiers ;
- Faire progresser significativement la mise en œuvre du plan de développement des systèmes d'information et notamment pour six applications : ATHENA (pour les AMM), DIMEDIA (pour dispositifs médicaux), LIMS (pour les laboratoires), ARGOS (pour les inspections), PUBLICARE (pour la publicité) et achever la première version de l'INFOCENTRE (pour le suivi de la performance).

4.2 Pour le prochain Contrat de performance, en plus des observations formulées dans les bilans conjoints Etat / Afssaps établis pour les années 2007 et 2008

Rapports publics d'évaluation des médicaments :

Se doter d'objectifs en lieu et place d'indicateurs chiffrés avec un nombre absolu de rapports à produire.

Expertise :

Même si la généralisation des appels à candidatures et la constitution de jurys de sélection sont devenus des pratiques habituelles de fonctionnement de l'Agence pour le renouvellement des diverses instances d'expertises, il est indispensable d'améliorer encore les processus internes et externes à l'Agence pour la nomination des membres des commissions administratives consultatives afin d'assurer, dans les délais, le renouvellement des mandats des membres. Cet objectif pourrait être facilité par des modifications réglementaires en cours d'étude visant à allonger de 3 à 5 ans la durée du mandat des commissions. Par ailleurs, une réflexion et des propositions sur le nombre et la composition des différentes commissions et groupes de travail au sein de l'Agence est à lancer afin d'optimiser moyens disponibles pour l'avenir (nombre d'experts, financements, ...).

ANNEXE : BILAN AU REGARD DU BILAN CONJOINT 2008 DU RAPPORT COP

Les points opérationnels suivants, mentionnés dans le paragraphe 4.1 du rapport conjoint 2008, avaient été mis en exergue dans la perspective du COP 2011-2014. Néanmoins ils étaient susceptibles de travaux à plus court terme à l'agence. Ce sont ces travaux ou résultats sur l'année 2009 qui sont présentés ci-dessous au regard de chaque point mentionné :

Point mentionné dans le rapport conjoint 2008 en vue du prochain COP	Résultats/actions de l'Afssaps dès la fin 2009
Fixer une cible pour raccourcir, autant que possible, les délais moyens de mise en ligne des comptes rendus des travaux des commissions.	Mentionné au paragraphe 2.1 comme avancée partielle du présent rapport les délais se sont améliorés en 2009 et leur écart type se réduit ouvrant la voie à des fixations d'objectifs dès 2010.
Détailler l'indicateur du traitement des AMM nationales en séparant ce qui concerne les médicaments génériques des médicaments non génériques.	Effectivement détaillé en page 28 du rapport d'exécution 2009 du CoP de l'Afssaps.
Affiner, quand c'est possible, la cible de réduction des délais dans les traitements des dossiers (inspections, contrôle en laboratoire, autorisations des recherches).	Les cibles 2009 définies par l'Afssaps lors de ses revues de direction sont indiquées, quand cela avait un sens, dans les tableaux complémentaires (inspection, laboratoires, essais cliniques) à l'indicateur CoP n°11 de délai des AMM au paragraphe 2.2.1 du rapport d'exécution 2009 du CoP de l'Afssaps
GPEEC, PDSI, SMQ, comptabilité analytique, innovation : préciser les livrables attendus.	En 2009, des indicateurs de performance plus détaillés ont été définis en revue de direction pour le PDSI et le SMQ. Les résultats détaillés de la comptabilité analytique ont été présentés pour la 1 ^{ère} fois en conseil d'administration et l'innovation est considérée au paragraphe 1.3 comme une avancée significative en 2009.
PDSI : préciser les livrables en 2009 et 2010 compte tenu des plannings actuels des différents projets en cours.	Régulièrement suivi lors des revues de direction de l'agence en 2009 et indiqué dorénavant dans le rapport de l'Afssaps (pages 31 et 32 du rapport d'exécution 2009 du CoP de l'Afssaps)
Pour les anomalies détectées : continuer de suivre les chiffres en 2009 et 2010 pour se donner ensuite une cible dans le prochain contrat.	Indicateur CoP n°15 : Tableau d'indicateurs des contrôles en laboratoire et des anomalies détectées régulièrement suivi et présenté dans les différents rapports CoP depuis 2007 (en page 44 du rapport d'exécution 2009 du CoP de l'Afssaps)
Se fixer des indicateurs (et des cibles) détaillés pour l'implication française dans les enjeux européens et internationaux.	Fait quand cela avait un sens. Les tableaux d'indicateurs en question concernent tant les AMM que les inspections et les contrôles en laboratoire. Ils sont régulièrement suivis en revue de direction et sont tous présentés dans l'indicateur CoP n°21 (pages 57 à 62 du rapport d'exécution 2009 du CoP de l'Afssaps)
Préparer la définition d'indicateurs et de cibles en vue de continuer à mesurer la satisfaction de nos interlocuteurs dans le prochain contrat.	L'Agence a travaillé en 2009 à la mise en place d'un « baromètre » pluriannuel pour mesurer, de façon régulière et systématique, l'image et la notoriété de l'Afssaps auprès des professionnels de santé et du public et analyser, d'une année sur l'autre, son évolution. Ce baromètre sera opérationnel en 2010 et des objectifs aux mesures qu'il fournira seront envisageables pour le prochain CoP.

Procédure contradictoire du rapport provisoire relatif à l'enquête de l'Inspection Générale des Affaires Sociales sur le médicament MEDIATOR et les améliorations du dispositif français de pharmacovigilance

Observations du Pr Jean-Michel Alexandre suite à l'entretien du 13 janvier 2011

Je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité, au cours d'une réunion au Ministère de la Santé, de faire des remarques sur les passages de votre futur rapport qui se rapportaient à mes activités passées.

La lecture rapide des articles 153 et 258 à 325, puis 360 à 447, enfin 477 à 601 m'a permis de faire, au débotté, des commentaires sur certains points. A votre demande, je les reprends par écrit.

- **158** : « *le benfluorex n'était pas un anorexigène, mais un antidiabétique mal étudié* »

En effet, le dossier ne permet pas de conclure à l'existence d'un effet anorexigène et les indications revendiquées ne portent pas sur le traitement de l'obésité.

L'Italie qui envisageait en 1998 que le benfluorex soit introduit dans l'article 15a européen relatif aux fenfluramines, fut chargée de l'enquête et n'a pas donné suite à cette possibilité.

Pour autant, la potentialité anorexigène que l'on pouvait prêter à ce dérivé amphétaminique n'a jamais été ignorée: ainsi pour éviter un mésusage difficilement contrôlable, c'est à dire un report incontrôlé des prescriptions sur des thérapeutiques parallèles, l'utilisation du benfluorex dans les préparations magistrales a été interdite au même titre que les principes actifs reconnus comme anorexigènes.

Considérer que ce produit était un anorexigène n'aurait d'ailleurs pas entraîné la suppression de la spécialité au moment où les anorexigènes ont été retirés du marché, suite à l'avis du Comité des Spécialités Pharmaceutiques : en effet, l'avis négatif sur le rapport bénéfice/risque reposait sur une absence d'efficacité prolongée (jugée nécessaire pour traiter efficacement l'obésité) du fait de la limitation de la durée d'utilisation à 3 mois. Il ne pouvait donc s'appliquer qu'à une spécialité dont les indications comportaient l'obésité, et pas à Médiator^o.

Les résultats d'études cliniques, certes non dénuées de défauts, sont en faveur d'un effet antidiabétique de même ampleur que pour certains des antidiabétiques les plus récents, sans qu'il y ait une relation avec la perte de poids.

Observation de la mission : *Rédaction maintenue. Il résulte clairement de l'ensemble des études retrouvées par la mission (cf. 1^{ère} partie) que le benfluorex est un anorexigène, et même un anorexigène puissant chez l'animal. C'est à ce titre qu'il a été sélectionné au départ parmi les quelque 280 molécules identifiées par le groupe de recherches Servier. Et c'est pour cela et pour sa parenté structurale avec les fenfluramines et l'amphétamine qu'il a été classé parmi les anorexigènes par l'OMS.*

Si cette notion avait été présente à l'esprit de la DEV en 1995, le MEDIATOR® aurait été mis à l'écart du marché avec les autres fenfluramines.

- **280** : « *la Commission d'AMM n'a pas été saisie en 1994 des résultats de l'étude IPPHS* »

Les auteurs de l'étude avaient averti que l'analyse intermédiaire de 1994 devait être interprétée avec une précaution (et les résultats rester confidentiels):

« The recruitment of patient in the IPPHS is not yet terminated. Thus, the findings reported in the present document only involve half the number of patients originally planned in the protocol and less than one third of the needed control group.

Hence, the results presented here should be interpreted with extreme caution....

Results should remain strictly confidential and the present document is not to be circulated under any circumstances, nor cited”.

Observation de la mission : *Rédaction maintenue. Les résultats de l'IPPHS devaient certes être interprétés avec précaution, mais cela ne justifie pas pour autant que la balance bénéfiques/risques ait été confié à un groupe de travail ad hoc dont la composition paraît très critiquable.*

- **307** : « *la liste 3 du décret Talon récapitulant l'ensemble des anorexigènes comprend de façon fort logique le benfluorex puisque ce dernier est et a toujours été un anorexigène, quoiqu'en disent certains..* »

En fonction du dossier soumis et des données disponibles, il ne peut être conclu que benfluorex est un anorexigène ; d'ailleurs, ses indications ne portent pas sur le traitement de l'obésité. (cf. remarques faites au point 153).

Comme le rappelle le PV de la CNPV du 29/11/2005, le benfluorex n'est pas classé parmi les anorexigènes, mais lors de l'enquête sur les effets indésirables de ces produits et étant données les restrictions de leur délivrance, le CTPV a craint une dérive d'utilisation du benfluorex comme anorexigène.

Ainsi, le benfluorex a été inscrit sur la liste des substances interdites dans l'exécution et la délivrance des préparations magistrales.

L'avis aux prescripteurs d'Octobre 95 de l'Agence du Médicament fait bien état, a) d'une part, d'anorexigènes amphétaminiques et fenfluramines correspondant aux spécialités anorexigènes, interdites de préparations magistrales par arrêté de Mai 95 et b) d'autre part, faisant l'objet d'un deuxième arrêté, d'une liste de principes actifs interdits en préparations magistrales, parmi lesquels figure le benfluorex, dans le désir d'éviter un report incontrôlé sur des thérapeutiques parallèles.

Observation de la mission : *Rédaction maintenue. Que le benfluorex n'ait pas été classé à l'époque dans la catégorie des anorexigènes ni par la DEV, ni par la CNPV, n'est pas une explication et encore moins une justification à apporter, surtout 16 ans après les faits : c'est précisément le problème et le nœud de cette partie de l'histoire du MEDIATOR®. C'est cet aveuglement qui a conduit à l'incohérence des décisions prises respectivement par la DGS et par l'Agence du Médicament en octobre 1995.*

- **316** : « *personne ne relève à la DEV que le benfluorex, qui figure dans la liste des anorexigènes bannis par la DGS des préparations magistrales, est dans cette liste la seule spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une AMM. Cela aurait dû logiquement conduire à interdire le benfluorex en tant que spécialité pharmaceutique* »

La DEV était bien entendu, pour les raisons soulignées ci-dessus, consciente puisque artisanale de la mesure, que le principe actif avait été écarté des préparations magistrales par principe de précaution, alors que la spécialité contenant le principe actif demeurait sur le marché. Les raisons ont été explicitées plus haut.

Il est à noter que de la même façon pour tenter d'éviter un usage incontrôlé et sans information pour prescripteurs et patients, les extraits thyroïdiens ont été bannis des préparations magistrales en 2006, alors que les spécialités contenant des hormones thyroïdiennes demeuraient sur le marché.

Observation de la mission : *Observation maintenue. Même commentaire que pour le paragraphe précédent.*

- Pour ce qui *concerne les points liés à la lettre de Septembre 98 des trois médecins conseils de l'Assurance maladie* sur lesquels vous m'avez interrogé, le destinataire à savoir le directeur général de l'Agence, Mr Brunetière, a apporté des éclaircissements (dans le Figaro du 11 Janvier 2011) sur les actions menées: observatoire de la prescription, enquête officielle de PV sur le benfluorex (faisant suite à une enquête officieuse), réévaluation de l'utilité du Médiator^o par la commission de transparence ayant abouti en 99 à un avis préconisant le déremboursement.

- **370 –371 et 380** : *les différents types d'indications du Vidal (commission des dictionnaires de spécialités pharmaceutiques et de la validation*

A) Les indications initiales du Vidal 1977 ne semblent pas correspondre aux libellés de l'AMM 1974 dans la mesure où figurent alors dans ce dictionnaire:

- Hyperlipidémies (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hyperlipidémies mixtes)
- Le diabète patent et asymptomatique
- L'athérosclérose, potentielle ou avérée

B) Le Vidal corrigé retient en 80 :

Proposé dans le traitement des :

- a) Hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies
- b) Adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale

Les termes « proposé dans » sont destinés à indiquer aux prescripteurs que l'efficacité n'a pas été pleinement démontrée.

En revanche, les indications figurent directement lorsque l'activité a été démontrée de façon rigoureuse

C°) Les indications de validation sont libellées pour informer les prescripteurs du niveau de démonstration de l'indication (comme cela était le cas dans les monographies révisées du Vidal).

Dans ce contexte « Adjuvant du régime adapté ... » dans les hypertriglycéridémies ou chez le diabétique, correspondait à une activité non pleinement reconnue

Observation de la mission : *La mission prend acte de ces précisions*

- **531, 536, 541 ; 582 ; 600 : la valvulopathie du Prof. Chiche transmise par le CRPV de Marseille en Février 1999**

Cette notification est la 1^{ère} d'une survenue de valvulopathie en l'absence d'association du benfluorex à un anorexigène : elle est portée à la connaissance des centres régionaux de PV au cours du Comité Technique de Pharmacovigilance, le 23 Février 1999 :

- le rôle du Médiator° est possible sans que l'on puisse être formel sur l'existence d'une causalité entre la prise du médicament et l'apparition de l'insuffisance valvulaire.
- de plus, il est le seul cas signalé depuis la mise sur le marché en 1976, 23 ans auparavant au cours desquels des millions de mois de traitements ont été administrés,

Ce signalement ne peut donc être considéré comme déterminant et n'a pas fait l'objet d'une discussion au niveau de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

2 autres cas possibles seront signalés en 2005 et 2007.

Seul le cas notifié ensuite par Toulouse en 2006 et ayant fait l'objet d'une publication (comme celui d'une valvulopathie observée en Espagne en 2003), indique clairement la responsabilité du benfluorex.

Observation de la mission : *Observation maintenue. La mission rappelle que la parenté chimique du benfluorex avec les fenfluramines et l'existence d'un métabolite commun, la norfenfluramine, avait conduit à une enquête officieuse dès 1995 puis officielle en 1998. Elle souligne que groupe européen de pharmacovigilance travaillait également sur cette question. Elle estime que la CNPV aurait dû être informée de la survenue de ce cas.*

- **602 : La suppression du benfluorex aurait du être proposée à partir du 1^{er} cas d'HTAP d'allure primitive**

Ce premier cas d'hypertension pulmonaire rapporté avec le benfluorex utilisé sans association de médicaments anorexigènes, a été porté à la connaissance des centres régionaux de PV au cours du comité technique du 22 Juin 99.

Considérer que l'on puisse retirer du marché une spécialité sur la base d'un seul signalement après 23 ans de commercialisation et après des millions de mois de traitement - de plus en sachant que des cas d'HTAP d'allure primitive peuvent être observés spontanément (1 à 2 cas par million par an)- n'est pas réaliste et ne correspond à aucune pratique de pharmacovigilance dans le monde.

Une décision de retrait motivée par un profil de sécurité inacceptable, doit en effet être fondée sur des données solides : série plus ou moins importante de cas pertinents d'effets graves et/ou mise en évidence par une étude épidémiologique solide d'un niveau de risque significativement accru.

Observation de la mission : *La mission maintient ses observations. Elle insiste sur le faisceau d'arguments qui auraient dû conduire au retrait du MEDIATOR® :*

- *sa parenté chimique avec les fenfluramines et un métabolite commun avec la norfenfluramine ;*

- *la connaissance de la toxicité des fenfluramines : valvulopathies et HTAP ;*
- *un mésusage du benfluorex utilisé comme « coupe-faim » ;*
- *le cas de valvulopathie aortique jugé « plausible » par le CRPV qui l'a rapporté ;*
- *le cas d'HTAP, expertisé comme « idiopathique »*

Merci de m'avoir soumis pour observation le paragraphe de conclusion ayant trait aux activités de la DEV. J'aimerais connaître les raisons de cette apparente anomalie de fonctionnement.

Personnellement, je signalais, au nom du directeur général, les décisions concernant en particulier l'AMM, **qu'au vu des comptes-rendus** des commissions et/ou groupes de travail préparés dans les parapeur: c'était une règle de base du fonctionnement pour assurer la cohérence administrative et réglementaire. Je tiens aussi à préciser, s'il en était besoin, que je ne chargeais pas les autres responsables de la DEV d'endosser des décisions que je ne voulais pas prendre.

La disparition d'une note explicative de la confirmation de l'AMM par les Affaires réglementaires de la DEV ajoute à ma perplexité.

Observation de la mission : *Observation maintenue La mission partage cette très grande perplexité*

