

N° 380

---

# SÉNAT

SESSION ORDINAIRE DE 2004-2005

---

---

Annexe au procès-verbal de la séance du 8 juin 2005

## RAPPORT

FAIT

*au nom de la commission des Affaires sociales (1) sur la proposition de résolution de MM. François AUTAIN, Guy FISCHER, Roland MUZEAU, Mmes Éliane ASSASSI, Marie-France BEAUFILS, MM. Pierre BIARNÈS, Michel BILLOUT, Mme Nicole BORVO COHEN-SEAT, MM. Robert BRET, Yves COQUELLE, Mmes Annie DAVID, Michelle DEMESSINE, Évelyne DIDIER, MM. Thierry FOUCAUD, Robert HUE, Gérard LE CAM, Mmes Hélène LUC, Josiane MATHON, MM. Jack RALITE, Ivan RENAR, Bernard VERA et Jean-François VOGUET, tendant à la **création d'une commission d'enquête sur les conditions de délivrance et de suivi des autorisations de mise sur le marché des médicaments,***

Par Mme Marie-Thérèse HERMANGE,

Sénateur.

---

(1) Cette commission est composée de : M. Nicolas About, *président* ; MM. Alain Gournac, Louis Souvet, Gérard Dériot, Jean-Pierre Godefroy, Mmes Claire-Lise Campion, Valérie Létard, MM. Roland Muzeau, Bernard Seillier, *vice-présidents* ; MM. François Autain, Paul Blanc, Jean-Marc Juilhard, Mmes Anne-Marie Payet, Gisèle Printz, *secrétaires* ; Mme Jacqueline Alquier, MM. Jean-Paul Amoudry, Gilbert Barbier, Daniel Bernardet, Mme Brigitte Bout, MM. Jean-Pierre Cantegrit, Bernard Cazeau, Mmes Isabelle Debré, Christiane Demontes, Sylvie Desmarescaux, M. Claude Domeizel, Mme Bernadette Dupont, MM. Michel Esneu, Jean-Claude Étienne, Guy Fischer, Jacques Gillot, Mmes Françoise Henneron, Marie-Thérèse Hermange, Gélita Hoarau, Christiane Kammermann, MM. Serge Larcher, André Lardeux, Mme Raymonde Le Texier, MM. Dominique Leclerc, Marcel Lesbros, Roger Madec, Jean-Pierre Michel, Alain Milon, Georges Mouly, Jackie Pierre, Mmes Catherine Procaccia, Janine Rozier, Michèle San Vicente, Patricia Schillinger, M. Jacques Siffre, Mme Esther Sittler, MM. Jean-Marie Vanlerenberghe, Alain Vasselle, André Vézinhel.

Voir les numéros :

Sénat : 150 et 370 (2004-2005)

---

Santé publique.



## SOMMAIRE

	<u>Pages</u>
<b>EXPOSÉ GÉNÉRAL</b> .....	5
<b>I. UNE CRISE DE CONFIANCE DUE À L'ACTUALITÉ RÉCENTE</b> .....	9
A. UN LARGE ÉVENTAIL DE QUESTIONS SUR LE MÉDICAMENT.....	9
B. LA RÉACTION DES AUTORITÉS SANITAIRES .....	13
<b>II. LE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS : UN ARSENAL JURIDIQUE     COMPLEXE ET RIGOUREUX</b> .....	19
A. DES PROCÉDURES DE SUIVI ET DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS ENCADRÉES PAR LE DROIT ACTUEL .....	19
B. UN CADRE JURIDIQUE EUROPÉEN RENFORCÉ : LA DIRECTIVE 2004/24/CE ET LE RÈGLEMENT N° 726/2004 DU 31 MARS 2004 .....	26
<b>III. CONCLUSION : CONSTITUER UNE MISSION D'INFORMATION</b> .....	30
<b>TRAVAUX DE LA COMMISSION</b> .....	35
<b>ANNEXE - RENSEIGNEMENTS FOURNIS PAR L'AFSSAPS SUR LE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES DE LA FAMILLE DES COXIBS (VIOXX, CELEBREX ....)</b> .....	43



Mesdames, Messieurs,

Votre commission des Affaires sociales est saisie de la proposition de résolution n° 150 (2004-2005) présentée par François Autain et les membres du groupe communiste républicain et citoyen, tendant à la création d'une commission d'enquête sur les conditions de délivrance et de suivi des autorisations de mise sur le marché des médicaments. Cette proposition de résolution a été enregistrée à la Présidence et rattachée pour ordre à la séance du 25 janvier 2005.

Rappelant que *« l'actualité de ces derniers mois a été marquée, dans le domaine de la santé, par la révélation d'accidents graves voire mortels, consécutifs à la prise de médicaments, ayant pourtant satisfait aux contrôles exigés par les autorités sanitaires »*, les auteurs de la proposition de résolution mettent en cause *« la dissimulation par les laboratoires d'études négatives sur le médicament incriminé »* et s'inquiètent de la *« singulière absence d'anticipation et de réaction des autorités sanitaires (Food and Drug Administration américaine, Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé qui se sont montrées incapables de jouer le rôle de contre-pouvoirs indépendants par rapport à la puissance de l'industrie pharmaceutique »*. Ils en déduisent *« qu'une investigation apparaît nécessaire pour vérifier la fiabilité du système d'évaluation des médicaments et, singulièrement, la capacité des autorités sanitaires à exercer un contrôle réel, efficace et véritablement indépendant »*. A ce titre, ils suggèrent que la commission d'enquête qu'ils proposent de constituer consacre ses travaux aux quatre thèmes suivants :

**• La qualité et la transparence des pratiques d'évaluation des médicaments**

Les auteurs de la proposition de résolution mettent en question l'influence déterminante de l'industrie pharmaceutique d'une part, et le fait qu'aucun organisme public indépendant n'est sollicité pour effectuer une nouvelle expérimentation des contrôles des médicaments, d'autre part. Ils

constatent par ailleurs qu'une autorisation de mise sur le marché n'est que très rarement remise en cause lors de son renouvellement obligatoire tous les cinq ans.

- **L'indépendance des agences**

Les signataires de la proposition de résolution s'inquiètent de la capacité des différentes agences intervenant en matière de santé, notamment l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), à s'imposer. Ils estiment que la diminution des ressources publiques qui leur sont allouées place ces agences dans une situation de dépendance.

- **La qualité de l'expertise et l'indépendance des experts**

Les auteurs de la proposition de résolution notent que les experts de l'AFSSAPS exercent bénévolement leur activité d'évaluation. Ils considèrent que cette situation aboutit à une confusion des rôles, dans la mesure où ces mêmes experts seraient souvent rémunérés par les laboratoires pour lesquels ils effectuent des prestations.

- **La réalité du contrôle des médicaments après leur mise sur le marché**

Les signataires de la proposition de résolution relèvent le nombre important de décès attribués en France aux effets secondaires des médicaments qui pourraient atteindre 18.000 cas par an, et dénoncent l'absence d'étude sérieuse sur cette question ainsi que les lacunes du système national de pharmacovigilance.

Votre rapporteur prend acte de ces appréciations qui traduisent vraisemblablement le sentiment d'inquiétude de l'opinion publique. Elle souhaite néanmoins rappeler que l'article L. 5111-1 du code de la santé publique 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* ». **Les médicaments sont donc des substances actives** qui peuvent être dangereuses et dont la conception, la fabrication et la vie sur le marché doivent, pour ces motifs, être contrôlées. Dans tous les pays développés, ils sont d'ailleurs soumis à des procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et font par la suite l'objet d'un contrôle continu, dit de pharmacovigilance, pouvant mener au retrait du produit par les autorités nationales de santé en cas d'évolution défavorable.

Le présent rapport a pour objet d'apprécier l'opportunité de la création d'une telle commission d'enquête, sous réserve de l'avis qui sera émis par la commission des lois, sur sa recevabilité au regard de l'article 6 de l'ordonnance n° 58-1100 du 17 novembre 1958 relative au fonctionnement des assemblées parlementaires et précisée par l'article 11 du règlement du Sénat.

**Les règles régissant la recevabilité des propositions de résolution  
tendant à créer une commission d'enquête**

**Selon l'article 6 de l'ordonnance n° 58-1100 du 17 novembre 1958 relative  
au fonctionnement des assemblées parlementaires :**

*« Les commissions d'enquête sont formées pour recueillir des éléments d'information soit sur des faits déterminés, soit sur la gestion des services publics ou des entreprises nationales, en vue de soumettre leurs conclusions à l'assemblée qui les a créées. »*

*« Il ne peut être créé de commission d'enquête sur des faits ayant donné lieu à des poursuites judiciaires et aussi longtemps que ces poursuites sont en cours. Si une commission a déjà été créée, sa mission prend fin dès l'ouverture d'une information judiciaire relative aux faits sur lesquels elle est chargée d'enquêter. »*

**En application du premier alinéa de l'article 11 du Règlement du Sénat :**

*« La création d'une commission d'enquête par le Sénat résulte du vote d'une proposition de résolution, déposée, renvoyée à la commission permanente compétente, examinée et discutée dans les conditions fixées par le présent Règlement. Cette proposition doit déterminer avec précision, soit les faits qui donnent lieu à enquête, soit les services publics ou les entreprises nationales dont la commission d'enquête doit examiner la gestion. Lorsqu'elle n'est pas saisie au fond d'une proposition tendant à la création d'une commission d'enquête, la commission des lois constitutionnelles, de la législation, du suffrage universel, du règlement et d'administration générale est appelée à émettre un avis sur la conformité de cette proposition avec les dispositions de l'article 6 de l'ordonnance n° 58-1100 du 17 novembre 1958, modifiée, relative au fonctionnement des assemblées parlementaires. La proposition de résolution fixe le nombre des membres de la commission d'enquête, qui ne peut comporter plus de vingt et un membres. »*



## **I. UNE CRISE DE CONFIANCE DUE À L'ACTUALITÉ RÉCENTE**

L'affaire du Vioxx est à l'origine d'une crise de confiance globale vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique, qui touche la France comme les autres pays industrialisés, malgré le haut niveau de la recherche scientifique française ainsi que la qualité de notre système de surveillance des médicaments.

### ***A. UN LARGE ÉVENTAIL DE QUESTIONS SUR LE MÉDICAMENT***

#### **• Les signes précurseurs de la crise actuelle**

Le retrait du marché du médicament Vioxx par l'entreprise Merck est intervenu après la mise en cause d'une dizaine de médicaments depuis 2001. Notre collègue François Autain en reprend la liste exhaustive dans l'exposé des motifs de la proposition de résolution dont il a pris l'initiative. Il s'agit notamment de certaines molécules anticholestérol, de médicaments anti-inflammatoires prescrits contre l'arthrose comme le Vioxx et le Celebrex de Pfizer et de certains antidépresseurs.

Cette succession d'affaires a incontestablement alimenté un sentiment d'inquiétude apparu progressivement dans l'opinion publique au cours des dernières années. Elle pose la question de l'efficacité du suivi et des AMM au regard de la politique de santé publique et rend légitime l'intérêt que l'on peut porter à la réalité des accusations portées par les auteurs de la proposition de résolution.

Ce contexte anxigène explique aussi aisément les réactions de panique qui ont été constatées dans les jours qui ont suivi le retrait du Vioxx.

#### **• Les interrogations nées de la crise du Vioxx**

L'affaire du Vioxx a suscité une vaste polémique aux Etats-Unis et en Europe. Relayé par les grands journaux américains, notamment par le Wall Street Journal, et largement repris dans les média audiovisuels, le débat a dépassé les milieux scientifiques pour toucher le grand public. Il semble d'ailleurs que la France ait été, avec le Royaume-Uni, le pays d'Europe où les réactions ont été les plus vives.

L'ampleur de la crise de confiance actuelle s'explique par la conjonction de plusieurs facteurs.

Tout d'abord, la rapidité avec laquelle la décision de retrait du marché de ce médicament a surpris les agences sanitaires nationales et européennes.

Elles ont été placées devant le fait accompli par le groupe Merck quasiment au moment même où la presse communiquait sur ce retrait. Cela a pu donner le sentiment qu'au moment de la prise de décision du retrait du Vioxx, la priorité a été accordée aux actionnaires et aux autorités boursières, l'impératif de santé publique paraissant passer au second plan, d'autant que le Vioxx représentait 11 % du chiffre d'affaires du groupe Merck.

Ensuite, le débat public s'est focalisé sur la question des effets secondaires des médicaments à l'occasion de la publication d'estimations très inquiétantes. Ainsi, la version révisée des données préliminaires communiquées en novembre 2004 par le Dr Graham (FDA) a été publiée par la revue britannique *The Lancet* le 25 janvier 2005 et fait état de 88.000 à 140.000 cas supplémentaires de « maladie cardiaque sévère » aux États-Unis entre 1999 et 2004, c'est-à-dire pendant la période de commercialisation du Vioxx. Ces données sont le résultat d'une extrapolation réalisée à partir de deux essais cliniques. Elles ont eu un large écho dans la population, même si elles apparaissent, selon de nombreux spécialistes, entachées d'une « *grande marge d'incertitude* ».

En définitive, la confusion éprouvée par l'opinion publique à la suite de ces affaires conduit nos concitoyens à penser qu'« *il y a de plus en plus d'accidents avec les médicaments* » ou que « *les médicaments sont de plus en plus dangereux* ».

Le débat s'est par ailleurs trouvé alimenté par deux rapports officiels, l'un de la Cour des comptes, l'autre de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques.

#### • **Le rapport de la Cour des comptes**

Dans son rapport annuel de 2004 consacré à l'exécution des lois de financement de la sécurité sociale, la Cour des comptes a choisi de consacrer un chapitre entier à la politique du médicament. Elle critique, en premier lieu, le fonctionnement de la Commission de la transparence, dont la mission consiste à donner un avis scientifique sur le service médical rendu par les médicaments, et s'inquiète, en second lieu, des lacunes de la mission d'information de l'AFSSAPS :

*« Les mesures de « bon usage » des médicaments sont essentielles, aussi bien en termes de santé publique que de maîtrise des dépenses de santé. La première d'entre elles réside dans la mise à disposition d'une information indépendante sur le médicament. Elle incombe essentiellement à l'AFSSAPS et aux structures placées auprès d'elle. Les résultats d'une enquête de la Direction générale de la santé effectuée en janvier 2002 confirment un besoin considérable de la part des médecins généralistes d'une information indépendante. Si l'information est abondante, les médecins la jugent peu synthétique, peu claire et peu adaptée aux exigences de leur pratique. Six*

*praticiens sur dix indiquent ainsi éprouver le besoin d'une meilleure information sur le médicament. L'AFSSAPS dispose ou est en train de se doter de différents outils d'information pour tenter de répondre à cette demande. Toutefois, le constat dressé par la Cour en 2001 demeure d'actualité : si l'AFSSAPS remplit bien sa mission en matière d'alerte sanitaire et de pharmaco-vigilance, il n'en est pas de même pour l'information quotidienne des prescripteurs. L'information indépendante existe, mais elle est limitée, dispersée et sous-utilisée. »*

La Cour critique tout à la fois le fait que la base de données des médicaments ne soit pas opérationnelle et l'activité limitée du fonds de promotion de l'information médicale et médico-économique (FOPIM), dont la plupart des travaux sont cités comme n'étant qu'à l'état de projet.

Elle émet enfin **trois recommandations** :

- compléter la réforme de la Commission de la transparence, en accélérant la parution du décret précisant le nouveau référentiel de l'évaluation des médicaments, en lui confiant les missions de l'observatoire du médicament, en intégrant des experts médico-économiques et en excluant les entreprises du médicament (LEEM), enfin en lui donnant les moyens humains et financiers adéquats ;

- définir une stratégie de communication publique sur le médicament et sur la stratégie thérapeutique, fondée sur l'expertise scientifique et l'impact de santé publique. Faire aboutir le plus rapidement possible les travaux du FOPIM ;

- achever dans les meilleurs délais la base de données sur le médicament, en mettant notamment en ligne, en un ensemble cohérent, l'ensemble des avis de l'AMM et de la commission de la transparence, ainsi que les documents préparatoires aux avis.

• **Le rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST)**

Dans le rapport<sup>1</sup> qu'il a établi, en février 2005, pour l'OPECST sur l'application de la loi n° 98-535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, le sénateur, Claude Saunier, trace un bilan équilibré du fonctionnement et de l'action de l'AFSSAPS depuis sa création : « *Après une montée en puissance difficile, au cours de laquelle l'ensemble des fonctions de base de l'Agence (procédures d'autorisation de mise sur le marché*

---

<sup>1</sup> Rapport n° 185 de Claude Saunier – OPEPS : « Le renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme : application de la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998.

notamment) ont toujours été assurées de manière satisfaisante, la stabilisation a été acquise (...) ».

### **L'avis de l'OPECST sur les procédures françaises d'AMM des médicaments**

**L'OPECST juge qu'aujourd'hui la France dispose d'une procédure d'autorisation de mise sur le marché des médicaments « satisfaisante mais perfectible ».**

Le rapport formule une appréciation d'ensemble globalement positive sur ce point : « *Le schéma général de l'instruction des demandes d'AMM apparaît satisfaisant (...). En effet, la multiplicité d'intervenants dans cette procédure semble être une force du système d'évaluation. L'avis de très nombreux spécialistes permet d'aboutir à une conclusion la plus objective possible* ».

L'auteur observe toutefois qu'« *une nuance doit être apportée en ce qui concerne les délais d'instruction pour les procédures nationales* ». L'AFSSAPS doit en effet respecter les limites contraignantes fixées pour les procédures européennes (210 jours en procédure centralisée, 90 jours en reconnaissance mutuelle), ce qui fait que les procédures nationales sont traitées en seconde priorité et connaissent des retards importants, passant de 124 jours en 2000 à 205 jours pour les neuf premiers mois de 2002.

L'OPECST note enfin que la France est, après l'Allemagne, le deuxième pays de l'Union européenne le plus souvent choisi pour effectuer les contrôles des médicaments sous AMM centralisée. Ceci constitue à l'évidence une reconnaissance de la qualité des travaux réalisés par l'AFSSAPS.

#### **L'OPECST s'inquiète néanmoins pour l'avenir.**

Le rapport considère en effet que : « *le fonctionnement relativement satisfaisant actuellement par l'Agence européenne et le réseau des agences nationales n'est pas un gage de réussite pour l'avenir, même proche* ». Cette appréciation pessimiste se fonde sur trois éléments :

- les « *délais maxima imposés par les procédures d'AMM (210 jours pour la centralisée et la nationale) ont pu être maintenus à un niveau satisfaisant pour la qualité de l'expertise scientifique lors de l'élaboration de la directive 2004/27/CE et du règlement CE n° 726/2004. Mais des pressions se sont fait jour, tant du côté des fabricants que de la Commission elle-même, (qui proposait 150 jours pour la procédure nationale), pour raccourcir ces délais. Une exception a d'ailleurs déjà été consentie pour la procédure centralisée à 150 jours dans le cas « d'un médicament présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique* ». Il en a été de même pour la réévaluation de l'AMM au terme d'un délai de cinq ans qui a été maintenue, mais dont la Commission proposait la suppression au profit d'une AMM illimitée » ;

- « *la procédure de l'AMM par reconnaissance mutuelle, initialement conçue comme transitoire en attendant la montée en puissance de la procédure d'AMM centralisée, a été en fait pérennisée alors qu'elle est moins transparente* » ;

- le fait qu'on a laissé aux fabricants la possibilité de « *pouvoir choisir le « pays rapporteur* » et donc l'agence qui examinera leurs demandes, car les industriels risquent « *d'être tentés de choisir celle qui l'examinera le plus vite et qui manifestera un niveau d'exigence moins élevé* ».

Le rapport conclut en faveur du maintien de l'architecture générale du système de veille sanitaire mis en œuvre dans le cadre de la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998, tout en exposant une liste d'orientations et de propositions destinées à en améliorer le fonctionnement. Il recommande ainsi :

- **d'augmenter la rémunération des fonctions d'expertise** pour limiter le recours à des experts extérieurs ;

- de maintenir **la participation de l'État au financement de l'AFSSAPS** à un niveau qui corresponde « *au moins à la couverture des fonctions de contrôle relevant de l'autorité publique* » ;

- **d'engager une réflexion sur les contours du statut de l'expertise** et de veiller à la prise en compte de l'expertise **par les autorités universitaires** ainsi que par l'ensemble des acteurs de l'enseignement supérieur ;

- **de créer, sur le modèle de la CNIL, une Haute autorité de l'expertise scientifique** chargée d'encadrer l'adaptation à chaque domaine des règles assurant **l'indépendance réelle de l'expertise**, ainsi que leur respect ;

- de pouvoir identifier **la responsabilité personnelle des experts**, notamment lorsqu'une expertise a conclu à un risque nul ou faible alors même que des essais cliniques ont fourni des éléments en sens contraire. Les efforts faits par l'AFSSAPS en matière de déclarations d'intérêts des experts doivent être poursuivis, renforcés et faire l'objet d'une actualisation permanente systématique : « *Des sanctions sont à prévoir en cas de manquements à ces obligations et à la déontologie en général* ».

## **B. LA RÉACTION DES AUTORITÉS SANITAIRES**

### **1) La gestion des crises récentes : l'action contestée des agences aux Etats-Unis et en Europe.**

La Food and Drug Administration (FDA) américaine a longtemps fait figure de référence internationale pour la qualité de son travail. Elle a pourtant été fortement mise en cause dans l'affaire du Vioxx.

On assiste même aujourd'hui aux Etats-Unis à une **critique générale du système d'évaluation du médicament**. Le Sénat américain a ainsi créé une commission d'enquête sur l'affaire du Vioxx. Et le *committee on energy and commerce* de la Chambre des représentants a demandé à la firme Pfizer de lui faire parvenir tout document faisant état d'accidents cardiaques dans les études cliniques sur le *Celebrex*, aux fins d'évaluer si le risque était connu au moment de sa mise sur le marché.

L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments a été également mise en cause pour n'avoir pas procédé à la réévaluation qu'elle aurait dû faire et que l'AFSSAPS lui avait demandée le 28 juillet 2002<sup>1</sup>. D'une façon plus générale, les critiques formulées à son encontre ont surtout porté sur son rattachement à la Direction générale de l'entreprise (DGE) de la Commission, d'une part, et sur l'absence de prise en compte de la « valeur ajoutée » des nouveaux médicaments par comparaison aux anciens, d'autre part.

Comme les autres agences américaine et européenne, l'AFSSAPS a eu à rendre compte de son action lors la crise du Vioxx. Dans sa proposition de résolution, François Autain s'interroge ainsi sur « *la qualité et la transparence des pratiques d'évaluation des médicaments* », « *l'indépendance des agences* », « *la qualité de l'expertise et l'indépendance des experts* » et « *la réalité du contrôle des médicaments après leur mise sur le marché* ».

Mais l'AFSSAPS a également été mise en cause sur le **principe de précaution** qui, selon certains de ses détracteurs, serait resté lettre morte dans l'affaire du Vioxx.

On notera enfin que la question de l'équilibre des moyens consacrés aux différentes missions de l'AFSSAPS a été posée. Réagissant le 24 juin 2003 à un rapport d'audit de l'Agence, réalisé conjointement par l'Inspection générale des affaires sociales et l'Inspection générale des finances, le directeur général de la santé de l'époque, Lucien Abenham, s'exprimait en ces termes :

*« S'agissant de l'implication de l'Agence dans les procédures européennes d'AMM, je regrette que le rapport ne se prononce pas sur son niveau au regard des performances dans d'autres secteurs de l'activité de l'Agence. On peut se demander si son degré est justifié. En d'autres termes, le rapport devrait poser la question de savoir si le maintien d'un haut niveau de compétence au sein de l'Agence justifie qu'elle consacre à ces tâches une telle quantité de ressources humaines alors que dans le même temps, les ressources en matière d'évaluation font si cruellement défaut au secrétariat scientifique de la Commission de la transparence. De plus, il faut souligner que ni l'AFSSAPS, ni l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, n'effectuent d'audit des données des études comme le fait la Food and Drug Administration (FDA), du fait de la qualité de ses ressources internes. En d'autres termes, le travail en reste au niveau de « l'opinion » d'expert, ce qui est largement insuffisant, et pour l'AMM et pour la transparence. En général, ce processus, qui est presque uniquement basé sur les données des laboratoires, est par nature insatisfaisant ».*

---

<sup>1</sup> Cf. annexe p. 43.

## 2) Les réponses de l'AFSSAPS

### a) L'AFSSAPS estime avoir réagi de façon appropriée à la crise

A la demande de votre rapporteur, l'AFSSAPS a élaboré une fiche de synthèse retraçant l'historique de son action lors de la crise du Vioxx, et plus généralement depuis la mise sur le marché des premiers médicaments anti-inflammatoires de la famille des coxibs.

L'Agence estime notamment :

- qu'elle a dû élaborer une réponse improvisée le jour même où la firme Merck annonçait le retrait du marché du Vioxx ;

- mais que son action de communication en direction tout à la fois des médecins, des patients et des journalistes a permis de juguler rapidement les premiers mouvements de panique qui reposaient sur le sentiment d'un danger immédiat.

L'AFSSAPS souligne également :

- qu'elle a réalisé un travail d'analyse et de suivi très approfondi sur les coxibs, depuis le dépôt du dossier de demande d'inscription au remboursement du Vioxx, le 21 octobre 1999 ;

- et qu'elle avait demandé, le 28 juillet 2002, à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments un arbitrage européen de tous les coxibs pour ce qui concerne leurs tolérances cardiovasculaire, gastrique et cutanée.

D'une façon générale, l'Agence considère que *« la "découverte" d'un facteur de risque au cours de la commercialisation d'un médicament n'est pas quelque chose de "nouveau". C'est le quotidien de tous les produits sur le marché, puisqu'ils ont été autorisés (AMM) alors même que tout ne peut pas être connu sur le produit »*.

Elle estime surtout que *« dans l'affaire du Vioxx, c'est plutôt la façon de communiquer cette "nouvelle information", et de retirer aussi brutalement le produit du marché qui a provoqué la crise »*. A l'appui de cette thèse elle observe qu'il existe de nombreux exemples de médicaments, autorisés ou commercialisés, pour lesquels les précautions d'emploi, les messages d'alerte, voire les contre-indications formelles, s'affinent au cours du temps, sans que cela n'entraîne ni leur retrait du marché, ni une telle réaction médiatique. Elle en déduit que la *« gestion de l'information »* aurait dû faire l'objet d'une véritable concertation préalable avec les autorités sanitaires, avant qu'intervienne la décision finale de retrait que le titulaire de l'AMM est en droit de prendre.

En réponse notamment aux considérations développées par François Autain, elle estime *« qu'en ce qui concerne la gestion de la crise, se pose la question de la compatibilité du droit boursier avec la nécessaire information préalable des autorités sanitaires, qui devra se régler par accord de confidentialité ou par l'intervention du législateur »*. Il est vrai que le seul fait pour un laboratoire d'évoquer avec les autorités sanitaires la perspective du retrait d'un médicament constitue un risque de fuite d'information, ce qui conduit les firmes à mettre en avant le régime légal de délit d'initié. L'entreprise préfère traiter « en interne » ce problème et n'avertir les autorités qu'une fois la décision prise. L'AFSSAPS en conclut que *« ces considérations de nature boursière sont objectivement contradictoires avec les exigences de concertation qui s'imposent d'un point de vue de santé publique, et que cette contradiction pourrait engendrer dans l'avenir de nouvelles situations délicates et préjudiciables à la crédibilité du système »*.

#### **b) L'Agence a déjà tiré des enseignements de la crise du Vioxx**

L'Agence a déjà anticipé l'entrée en vigueur de la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 qui est en cours de transposition, en mettant en oeuvre un plan de gestion des risques sur le médicament Ezetrol dès son lancement. Ce plan de gestion des risques représente la traduction pratique du principe de l'évaluation de la balance bénéfice/risque d'un produit.

Par ailleurs, la production d'informations régulières à destination des professionnels de santé et du grand public sur les conditions d'un bon usage des médicaments représente un enjeu majeur qui a conduit l'AFSSAPS à en faire un des trois axes opérationnels du projet d'établissement dont elle a engagé la préparation en mai 2004 et que son conseil d'administration a adopté en février 2005. Cela explique aussi le choix fait au printemps 2005 de créer un département spécifiquement en charge de la surveillance des médicaments après l'AMM et de l'information sur le bon usage.

#### **c) Des réponses aux critiques formulées par la Cour des comptes**

Sur la question des lacunes relevées par la Cour au titre de la mission d'information de l'AFSSAPS, cette dernière estime que le *« constat (...) sans doute valable au seuil des années 2000 dans la mesure où la montée en charge de l'Agence avait alors conduit à privilégier les mission d'évaluation, d'inspection et de contrôle, mérite aujourd'hui d'être fortement relativisé en prenant en considération les efforts déployés pour accentuer la production et la diffusion d'informations »*.

La base de données sur le médicament est en cours d'élaboration depuis le 1<sup>er</sup> juin 2003. Pour l'Agence, il s'agit toutefois d'une opération qui ne peut être réalisée rapidement, en raison de la vitesse avec laquelle il convient d'actualiser les données sur les médicaments (plus de 1.000 AMM

nouvelles par an, plus de 10.000 modifications d'AMM par an), d'une part, et de l'évolution des techniques de gestion de l'information, d'autre part.

D'ores et déjà, les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments autorisés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2002 sont accessibles en ligne sur le site de l'Agence ainsi que des informations réglementaires et pharmaceutiques sur l'ensemble des spécialités pharmaceutiques autorisées en France. Cela représente au total 16.000 fiches signalétiques pour la totalité du stock des AMM.

#### **d) Des mesures prises pour renforcer l'indépendance des experts**

La rémunération des experts rapporteurs devant l'Agence a été revalorisée en juillet 2003. Une indemnisation des experts libéraux et des présidents de commissions et de groupes de travail est également prévue.

Les membres non libéraux des groupes de travail et des commissions de l'Agence, soit environ 600 experts, ne sont pas rémunérés pour leur activité à l'Agence. Mais la question est actuellement à l'étude avec le ministère de la santé.

L'AFSSAPS travaille également, depuis l'année dernière, à l'élaboration d'une cotation des conflits d'intérêt, afin de définir les cas dans lesquels les conflits sont réputés majeurs ou mineurs, et d'appliquer cette doctrine de façon homogène entre les groupes de travail et les commissions.

Il convient par ailleurs d'observer qu'à l'occasion d'une table ronde organisée le 14 avril par le magazine Impact Médecine, le directeur général de l'AFSSAPS, Jean Marimbert, avait souligné la nécessité, au-delà du débat sur l'indépendance des experts, d'engager une réflexion sur l'impartialité du processus d'évaluation. A l'appui de cette thèse, il a fait observer l'existence d'une double garantie de neutralité des travaux de l'AFSSAPS : l'interaction entre l'expertise interne et externe au sein de l'Agence, d'une part, la collégialité de la prise de décision, d'autre part.

### **3) Evaluer la toxicité des médicaments constitue une tâche particulièrement difficile**

Dans le domaine médical et pharmaceutique, l'évaluation du rapport bénéfique/risque pour l'ensemble de la société constitue le seul instrument de mesure et de décision.

Aucun médicament actif n'est dénué d'effet indésirable, même lorsqu'il est utilisé dans le cadre fixé par l'AMM. Toutefois l'évaluation continue de la balance bénéfique/risque tout au long de la vie d'un médicament, doit permettre de prendre les mesures nécessaires visant à diminuer le risque d'effet indésirable. Les essais cliniques, même s'ils sont réalisés, comme cela a été le cas pour le Vioxx, sur des échantillons dépassant 10.000 personnes, ne

permettent pas, lorsqu'ils sont mis à la disposition de l'ensemble de la population, de mesurer sur celle-ci, dans les mêmes conditions, toutes les conséquences du produit utilisé. C'est dire qu'évaluer la toxicité du médicament constitue une tâche particulièrement difficile alors que dans le même temps la population vit sur l'idée du risque zéro.

Or, dans tous les cas, la question qu'il convient de se poser est la suivante : l'état des connaissances scientifiques va-t-il permettre de minimiser les risques sans paralyser les progrès thérapeutiques ? En effet, les mesures de prudence qui doivent être conformes aux principes généraux de bonne gestion des risques doivent permettre de concilier progrès thérapeutique et sécurité sanitaire.

A terme toutefois, la pharmacogénomique, c'est-à-dire l'étude de l'interaction entre l'hérédité génétique d'un individu et la réponse de son corps au médicament, devraient assurer un ciblage très précis des thérapeutiques. Cette politique a trouvé ses débuts avec les pathologies liées au cancer.

## **II. LE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS : UN ARSENAL JURIDIQUE COMPLEXE ET RIGOREUX**

### ***A. DES PROCÉDURES DE SUIVI ET DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS ENCADRÉES PAR LE DROIT ACTUEL***

Le suivi et la mise sur le marché des médicaments sont encadrés de façon extrêmement stricte en France. Le cadre juridique actuel résulte d'une combinaison des règles de droit national et des obligations issues du droit communautaire, qui ne cessent de se renforcer et contribuent à la réalisation des objectifs de la politique de santé publique.

Il convient également de souligner le rôle décisionnaire joué par les différentes autorités administratives indépendantes, et ce tant au niveau national qu'europpéen. Toutes les spécialités pharmaceutiques doivent disposer d'une **autorisation de mise sur le marché (AMM)** avant de pouvoir être commercialisées en Europe. Pour la France, cette autorisation est **délivrée par** :

- **l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé après avis de la commission d'AMM** (procédure nationale ou reconnaissance mutuelle) ;

- **ou par la Commission européenne après avis du comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments** (procédure centralisée).

#### **1) Les règles françaises**

• **Le droit interne reste aujourd'hui encore largement prédominant en matière d'AMM**, mais sur la base d'un ensemble de dispositions législatives et réglementaires relativement disparates.

**Plusieurs textes législatifs récents sont intervenus en ces matières.** Il s'agit avant tout de la loi n° 98-535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Des dispositions ont également été intégrées dans le cadre de la loi de finances pour 2001, des lois de financement de la sécurité sociale pour 2001, 2003 et 2004, ainsi que :

- de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique ;

- de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique ;

- de la loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie.

Toutes ces dispositions législatives sont codifiées :

- dans les titres I « *dispositions générales relatives aux médicaments* » (articles L. 5111-1 à L. 5112-1), II « *médicaments à usage humain* » (articles L. 5121 à L. 5127-6) du livre premier « *produits pharmaceutiques* » de la cinquième partie du code de la santé publique ;

- dans le livre III « *Agence française de sécurité sanitaire* » (articles L. 5311-1 à L. 5323-5) de cette même cinquième partie du code de la santé publique.

A ces dispositions **s'ajoutent celles à valeur réglementaire** rassemblées, d'une part, aux articles R. 5121-150 à R. 5121-201 du code de la santé publique pour la pharmacovigilance, d'autre part aux articles R. 5121-21 à R. 5121-62, pour les autorisations de mise sur le marché.

#### **• Le rôle principal de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)**

L'AFSSAPS a été créée par la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Elle emploie aujourd'hui 900 personnes et dispose, pour l'année 2005, d'un budget de fonctionnement de 89,4 millions d'euros. En sa qualité **d'autorité sanitaire déléguée, placée sous la tutelle du ministre chargé de la santé**, elle est amenée à prendre des décisions au nom de l'État.

L'AFSSAPS a hérité des compétences de l'Agence du médicament qui ont été élargies à tous les produits de santé. Elle garantit, au travers de ses missions de sécurité sanitaire, l'efficacité, la qualité et le bon usage de tous les produits de santé destinés à l'homme (article L. 5311-1 du code de la santé publique) :

- les médicaments,
- les matières premières à usage pharmaceutique,
- les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*,
- les produits biologiques et issus des biotechnologies (produits sanguins labiles, organes, tissus, cellules et produits d'origine humaine ou animale, produits de thérapies génique et cellulaire, produits thérapeutiques annexes).

L'AFSSAPS dispose de larges **pouvoirs : dès qu'un produit présente ou peut présenter un danger pour la santé, elle peut prendre des mesures de suspension ou d'interdiction de toute activité industrielle, des**

**mesures de suspension, de retrait du marché ou de consignation d'un produit.** Elle peut aussi revoir les conditions d'utilisation ou d'emploi des produits. Parmi les neuf commissions et quatre groupes d'experts scientifiques externes qui sont rattachés à l'Agence, deux remplissent une mission essentielle : la commission nationale de pharmacovigilance et la commission d'autorisation de mise sur le marché.

#### **La commission d'autorisation de mise sur le marché**

**• Les décisions concernant les AMM (octroi, refus, modification, renouvellement, retrait) sont prises par le directeur général de l'AFSSAPS après avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché.**

*Ces avis résultent d'un processus d'évaluation technique et scientifique des données du dossier présenté le plus souvent par un laboratoire pharmaceutique. Ce dossier comporte les résultats des études pharmaceutiques et biologiques, pharmacologiques et toxicologiques ainsi que des études chimiques. L'évaluation de l'AFSSAPS vise à apprécier la qualité, l'efficacité et la sécurité de l'emploi du médicament.*

L'AMM est accompagnée :

- du résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui précise notamment : la dénomination du médicament, la composition qualitative et quantitative, la forme pharmaceutique, les données cliniques ;

- de la notice pour le patient qui présente l'essentiel des informations du RCP dans un vocabulaire plus accessible.

**• L'AMM peut être suspendue ou retirée (article R. 5139 du code de la santé publique) à tout moment si :**

*- il apparaît que la spécialité pharmaceutique est nocive dans les conditions normales d'emploi ;*

*- l'effet thérapeutique fait défaut ;*

*- la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée ;*

*- il apparaît que les renseignements fournis sont erronés ;*

*- les conditions prévues lors de la demande de mise sur le marché ne sont pas ou plus remplies ;*

*- l'étiquetage ou la notice du médicament ne sont pas conformes aux prescriptions générales ou spécifiques prévues.*

**• L'intervention complémentaire de la Haute autorité de santé (HAS)**

Les articles 35 et 36 de la loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie ont créé **une nouvelle autorité publique indépendante chargée de procéder à l'évaluation périodique du service médical rendu**

**par les produits de santé et de veiller à l'élaboration et à la diffusion des guides de bon usage des soins et de bonne pratique.**

La HAS peut procéder, de sa propre initiative et à tout moment, à l'évaluation du service rendu ou attendu d'un produit, d'un acte ou d'une prestation. Elle peut également être consultée sur le bien-fondé et les conditions de remboursement d'un ensemble de soins ou d'une catégorie de produits ou prestations. Pour accomplir cette première mission, la HAS doit obtenir communication de toutes les informations nécessaires auprès des entreprises, établissements, organismes et professionnels concernés.

Pour mener à bien sa seconde mission relative aux recommandations de bonne pratique, elle établit les orientations en vue de leur élaboration par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) et l'AFSSAPS et peut saisir cette dernière en vue du contrôle de la publicité des produits de santé auprès des professionnels.

Certaines des compétences jusqu'alors exercées par l'AFSSAPS ont été transférées à la HAS par la loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie.

- La **HAS** s'est vu ainsi confier la mission d'assurer le **secrétariat de la Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP)**. Cette commission a pour mission d'émettre un avis sur le service rendu par les dispositifs médicaux qui détermine leur inscription sur la liste des biens et services remboursables.

- Elle a intégré la **Commission de la transparence** qui devient également une commission spécialisée. La Commission de la transparence a pour mission de prononcer un avis scientifique sur le service médical rendu par un médicament et sur son intérêt thérapeutique par rapport aux produits déjà disponibles sur le marché. Cet avis détermine son inscription sur la liste des biens et services remboursables.

- Elle a remplacé le **Fonds de promotion de l'information médicale et médico-sociale (FOPIM)**. Créé par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2001, le FOPIM avait pour mission de fournir une information objective aux professionnels de santé en matière de bon usage des produits de santé. Géré par l'AFSSAPS, le fonds devait mettre à leur disposition une information en matière de stratégie thérapeutique et de prescription médicamenteuse, sous une forme adaptée à leurs besoins. Ce fonds a été supprimé et sa mission transférée à l'HAS.

## 2) L'apport du droit européen

### • Le traité de Maastricht et la procédure de codécision

A l'origine, les traités européens n'abordaient pas les questions touchant à la santé publique, à l'exception notable du domaine de la santé et de la sécurité au travail (articles 117 et 118 du traité de Rome, articles 136 à 140 TCE nouveaux). Toutefois, certaines dispositions communautaires ayant une vocation économique, « *l'établissement d'un marché commun* », pouvaient néanmoins présenter des incidences dans le domaine de la santé.

La première véritable impulsion créant le cadre d'une action communautaire dans le domaine de la santé date de **l'Acte unique européen** qui a prévu que lorsque la Communauté arrête des mesures d'harmonisation en vue de l'instauration du marché unique, « *la commission, dans ses propositions [...] en matière de santé, de sécurité, de protection de l'environnement et de protection des consommateurs, doit prendre pour base un niveau de protection élevé* ».

Avec le **traité de Maastricht**, la santé est devenue une composante essentielle des politiques communautaires. Le traité, qui consacre à cette question un titre entier (article 129, article 152 TCE nouveau), reconnaît explicitement la politique de santé publique comme un domaine de compétence de l'Union européenne. Une harmonisation globale des dispositions législatives et réglementaires des Etats membres est toutefois exclue, conformément au principe de subsidiarité. Mais la Communauté a été chargée de la coopération entre Etats membres ainsi qu'avec les pays tiers et les organisations internationales, et son action propre est définie par la « *prévention des maladies* » (y compris la toxicomanie) « *en favorisant la recherche sur leurs causes, leur transmission et l'éducation en matière de santé* ».

On notera aussi que, par le recours à la procédure de codécision, les rédacteurs du traité de Maastricht ont introduit le Parlement européen dans le processus décisionnel en matière de santé (article 189 B, article 251 TCE nouveau).

Le **traité d'Amsterdam** reprend pour l'essentiel les acquis du traité de Maastricht (prévention des maladies, lutte contre les grands fléaux et notamment la drogue). Il étend seulement ses compétences aux « organes du corps » et inclut les mesures dans le domaine vétérinaire et phytosanitaire dont l'objectif est la protection de la santé publique.

### • La mission de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments

L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments a été **instituée par le règlement CEE n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993**.

Elle poursuit plusieurs objectifs, parmi lesquels figure la mise en commun des potentiels scientifiques des Etats membres en vue d'assurer un haut degré de protection de la santé publique et la libre circulation des produits pharmaceutiques. Ces missions sont assumées au travers des procédures d'autorisation de vente des médicaments, de coordination de la surveillance des médicaments, de mise en œuvre de la pharmacovigilance, de contrôle et de respect des normes par des conseils aux professionnels.

**Sur la base des avis émis par l'Agence, la Commission européenne autorise la mise sur le marché des médicaments innovants ou ceux issus des biotechnologies.**

L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments est composée de quatre structures principales :

- deux comités scientifiques : le **comité des spécialités pharmaceutiques (CSP)** et le **comité des médicaments vétérinaires (CMV)** responsables de la préparation de l'avis de l'Agence sur les questions relatives à l'évaluation des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire. Ces avis sont transmis à la Commission européenne qui prend la décision finale d'autorisation de mise sur le marché des médicaments évalués. Le CSP joue donc un **rôle clé au sein de l'Agence** : il est responsable de l'évaluation scientifique des demandes centralisées d'autorisation de mise sur le marché et des demandes de reconnaissance mutuelle lorsque des divergences scientifiques apparaissent entre autorités nationales. Il intervient également dans le domaine de la pharmacovigilance. Il élabore des recommandations techniques et délivre des avis scientifiques aux industriels qui développent des médicaments novateurs. Pour formuler ses avis, le CSP est assisté de groupes de travail composés d'experts externes mis à sa disposition par les Etats membres de l'Union européenne (environ 2.000 au total). Le CSP délibère également sur les « *rapports européens d'évaluation publique* » (EPAR) accessibles au public et résumant l'évaluation scientifique des nouveaux médicaments autorisés par une procédure centralisée ;

- le **secrétariat permanent** chargé du soutien administratif et technique du Conseil, des comités scientifiques et de leurs groupes de travail ;

- le **conseil d'administration** est composé de deux représentants de chaque Etat membre, de deux représentants désignés par le Parlement européen et de deux représentants de la Commission. La France y est représentée par le directeur général de l'**Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)** pour les médicaments à usage humain et par celui de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) pour les médicaments à usage vétérinaire.

Les **travaux de l'Agence européenne** pour l'évaluation des médicaments **s'appuient sur les travaux des agences nationales.**

L'instruction des dossiers est d'ailleurs confiée à tour de rôle à un État rapporteur. L'Agence européenne fonctionne donc plus comme un **coordinateur** que comme une véritable source d'expertise.

• **L'articulation des procédures nationales et européennes de mise sur le marché des médicaments**

**Prévues par le règlement CEE n° 2309/93, et opérationnelles depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1995**, trois procédures de mise sur le marché d'un médicament coexistent.

On relève tout d'abord **deux procédures communautaires d'enregistrement distinctes.**

- d'une part, la **procédure centralisée (obligatoire pour les produits issus des biotechnologies, dits de liste A, optionnelle pour les nouvelles substances actives, dites de liste B)** : le demandeur, généralement un laboratoire pharmaceutique, dépose son dossier de demande d'enregistrement à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments. Le dossier fait l'objet d'une évaluation et d'un avis du Comité des spécialités pharmaceutiques. L'Agence fait parvenir cet avis à la Commission européenne, aux Etats membres et au demandeur. Dans les trente jours suivant la réception de l'avis, la Commission prépare un projet de décision et le soumet au comité permanent pour les médicaments à usage humain. **Si l'autorisation est octroyée, elle est d'emblée valable pour tous les pays membres de l'Union ;**

- d'autre part, la **procédure de reconnaissance mutuelle** : le demandeur, c'est-à-dire le **laboratoire pharmaceutique, dépose son dossier dans l'un des Etats membres dit « Etat membre de référence »**. **Si l'autorisation est accordée, elle peut être étendue aux autres Etats membres** dits « Etats membres concernés » par une procédure de reconnaissance mutuelle. Ce système est souvent considéré comme la version aménagée de la procédure multi-états qui existait antérieurement à 1995, il est ouvert à tout médicament non soumis obligatoirement à la procédure centralisée, pour autant qu'il soit destiné aux marchés de plus d'un Etat membre.

En dernier lieu, la **procédure nationale reste applicable pour certains médicaments, dont la commercialisation, depuis 1998, se trouve limitée au marché d'un seul Etat membre**. Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché est établi selon le modèle européen et doit être conforme à la directive européenne 65/65/CEE. En France, ce dossier est déposé par le demandeur auprès de l'AFSSAPS.

***B. UN CADRE JURIDIQUE EUROPÉEN RENFORCÉ : LA DIRECTIVE 2004/24/CE ET LE RÈGLEMENT N° 726/2004 DU 31 MARS 2004***

**1) Des textes nés avant la crise du Vioxx**

L'origine de l'harmonisation communautaire dans le domaine du médicament remonte à la directive 65/65/CE du 26 janvier 1965.

Deux textes principaux constituaient jusqu'à récemment le cadre législatif du médicament : la directive 2001/83/CE instituant le code communautaire du médicament à usage humain, qui rassemblait les dispositions des directives antérieures d'une part, le règlement 2309/93 établissant les procédures communautaires et instituant l'Agence européenne du médicament, d'autre part.

**A l'initiative de la commission, dans le cadre de la procédure de codécision, deux textes majeurs introduisant de nombreux changements ont été élaborés entre la fin de l'année 2001 et le début de l'année 2004, puis publiés au Journal officiel de l'Union européenne, le 30 avril 2004 :**

**- la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;**

**- le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.**

**2) Des améliorations conséquentes**

Les améliorations que préparent ces deux textes portent sur les quatre questions soulevées par les auteurs de la proposition de résolution.

**a) L'évaluation des médicaments est améliorée par la création d'obligations nouvelles en matière de transparence et par la mise en œuvre de la notion de « valeur thérapeutique ajoutée »**

La directive 2004/27/CE impose, s'agissant des agences nationales, de rendre accessible au public le règlement intérieur, l'ordre du jour et les comptes rendus des réunions, ainsi que les rapports d'évaluation.

Le règlement n° 726/2004 prévoit que la plupart des décisions de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments et des documents motivant ces décisions doivent se conformer à cette même obligation de rendre ces documents accessibles au public.

Il est également prévu que la Commission européenne rende publics les noms des titulaires d'autorisations de mise sur le marché ainsi que les montants et les motifs des sanctions financières infligées.

Les critères retenus pour étudier la commercialisation d'un médicament étaient sa « *qualité pharmaceutique* », son « *efficacité* » et sa « *sécurité d'emploi* ». Désormais, le règlement n° 726/2004 prévoit qu'« *à la demande de la Commission* », l'Agence européenne d'évaluation des médicaments recueillera « *toutes les informations disponibles sur les méthodes utilisées par les autorités compétentes des Etats membres pour déterminer la valeur thérapeutique ajoutée apportée par un nouveau médicament* ».

On remarquera également qu'un demandeur d'AMM en Europe devra fournir une « *déclaration attestant que les essais cliniques effectués en dehors de l'Union européenne répondent aux exigences éthiques de la directive 2001/20/CE* ».

#### **b) Le renforcement de l'indépendance des agences**

Le droit en vigueur ne traitait pas jusqu'ici de la question des conflits d'intérêts. La directive 2004/27/CE imposera dès sa transposition aux Etats membres de veiller « *à ce que les agents (...) chargés d'accorder les autorisations n'aient dans l'industrie pharmaceutique aucun intérêt financier ou autre qui pourrait nuire à leur impartialité. Ces personnes font chaque année une déclaration de leurs intérêts financiers* ».

Le règlement n° 726/2004 prévoit aussi que les activités de pharmacovigilance de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments « *bénéficient d'un financement public suffisant à la hauteur des tâches confiées* ».

#### **c) L'amélioration de la procédure d'autorisation de mise sur le marché contribue à la qualité de l'expertise**

La procédure européenne centralisée d'AMM n'était jusqu'alors obligatoire que pour les seuls médicaments fabriqués par biotechniques. La procédure nationale demeurait ces dernières années la plus couramment utilisée, tandis que la reconnaissance mutuelle des AMM nationales entre Etats tendait à s'accroître.

● **Le champ d'application de la procédure centralisée a été étendu à plusieurs nouvelles classes thérapeutiques. A partir du 20 novembre 2005, elle sera obligatoire pour les nouvelles substances ayant pour objet le sida, le cancer, une maladie neurodégénérative, le diabète ainsi que les médicaments ayant le statut de médicaments orphelins. Elle sera aussi obligatoire à partir du 20 mai 2008 pour les médicaments des maladies auto-immunes et « autres dysfonctionnements immunitaires » comme pour les médicaments des maladies virales.**

Le « groupe de coordination » européen chargé d'examiner dans un cadre informel « *toute question* » relative à la reconnaissance mutuelle d'une AMM, est officiellement reconnu. Le règlement n° 726/2004 prévoit enfin que l'avis du comité des spécialités pharmaceutiques de l'Agence européenne sera sollicité « *chaque fois qu'il existe un désaccord concernant l'évaluation d'un médicament dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle* ».

● **Le délai de 210 jours pour l'examen des demandes d'AMM a été conservé pour la procédure centralisée, comme pour la procédure nationale.** Dans le cadre de la procédure centralisée, le règlement n° 726/2004 autorise un délai de cent cinquante jours pour les médicaments « *présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique* ». Par ailleurs, « *la durée de l'analyse des données scientifiques du dossier ne peut pas être inférieure à quatre-vingts jours, sauf dans le cas où le rapporteur et le co-rapporteur déclarent avoir terminé leur évaluation avant la fin de ce délai* ».

En outre, le règlement prévoit que, dans le cas d'une demande par la procédure centralisée, les entreprises communiquent à l'Agence européenne leurs motivations et que cette dernière doit rendre ces informations accessibles au public. En cas de refus d'octroi d'une AMM européenne centralisée, l'Agence doit également rendre accessibles au public les raisons de sa décision.

● La directive 2004/27/CE et le règlement 726/2004 indiquent enfin que l'AMM est « **valable pendant cinq ans** » et qu'elle « *peut être renouvelée au terme des cinq ans sur la base d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque effectuée par l'autorité compétente* ». Les nouveaux textes mentionnent la possibilité d'une seconde réévaluation : « *Une fois renouvelée, l'autorisation (...) est valable pour une durée illimitée, sauf si l'autorité compétente décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, de procéder à un nouveau renouvellement quinquennal* ».

**d) Le suivi des médicaments après l'AMM est mieux assuré grâce à la promotion de la pharmacovigilance et à la création d'un « plan de gestion des risques »**

La directive 2004/27/CE et le règlement 726/2004 renforcent sur plusieurs points le système actuel de pharmacovigilance.

Ainsi, les entreprises pharmaceutiques devront répondre aux demandes des agences relatives aux « *données sur le volume des ventes ou des prescriptions* ».

Et surtout, **la liste des motifs autorisant un État à retirer un médicament du marché a été complétée. La directive 2001 prévoyait déjà trois cas : la non-conformité de la composition, la nocivité dans les**

**conditions normales d'emploi et le défaut d'effet thérapeutique. La directive 2004/27/CE prévoit un quatrième motif : « lorsqu'il est considéré que (...) le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable dans les conditions d'emploi autorisées ».**

En ce qui concerne la diffusion des données, le règlement n° 726/2004 prévoit la mise à disposition du public des avis rendus par la commission compétente de l'Agence européenne sur « *les mesures nécessaires* » en cas de problème de pharmacovigilance. De plus, les données correspondant à des « (...) *effets indésirables graves, ainsi que les autres informations de pharmacovigilance (...)* » seront « *mises à la disposition du public, le cas échéant après évaluation* ».

La directive 2004/27/CE crée des « *plans de gestion du risque* » devant permettre, à partir de l'identification des zones de risques d'un produit, de mettre en place dès le stade de l'AMM des mesures de suivi (pharmacovigilance renforcée, études post AMM).

Les différentes agences en Europe en ont d'ailleurs déjà tiré les conséquences sur le plan opérationnel par la mise en réseau des dispositifs nationaux de pharmacovigilance, dans le cadre de la base de données Eudravigilance.

### **3) Une transposition en droit interne à achever**

Les normes juridiques exposées dans le cadre du règlement n° 726/2004 sont naturellement d'application directe. Toutefois, certaines de ses dispositions ne pourront s'appliquer qu'après la transposition en droit interne de la directive 2004/27/CE.

A la date du 1<sup>er</sup> juin 2005, la nouvelle définition de l'AMM avait été transposée par voie réglementaire, de même que la définition du médicament générique dans le cadre de la loi précitée relative à l'assurance maladie. La France dispose encore de quelques mois pour terminer ce travail de transposition qui doit impérativement être achevé le 30 octobre 2005.

Votre rapporteur considère de la plus haute importance, dans le contexte actuel de crise de confiance du grand public à l'égard du médicament, que ce délai soit respecté, d'autant plus que les questions posées par les auteurs de la proposition de résolution trouvent une partie de leurs réponses dans l'application de ces nouvelles dispositions communautaires.

### III. CONCLUSION : CONSTITUER UNE MISSION D'INFORMATION

La mise en œuvre de la directive 2004/24/CE et du règlement n° 726/2004 est susceptible de répondre en grande partie aux objections soulevées par notre collègue François Autain. Cependant, la proposition de résolution soumise à notre examen ouvre un débat que le Sénat ne peut ignorer, ne serait-ce que pour apporter sa contribution au processus en cours de rétablissement de la confiance du public envers le médicament.

Des enseignements doivent être tirés de l'affaire du Vioxx. Cela nécessite un travail de réflexion approfondi.

Au terme de sa réflexion, votre rapporteur estime que la formule de la commission d'enquête n'est pas la mieux adaptée au sujet. Il s'agit en effet d'une procédure qui peut être lourde, contraignante et dont on doit à l'avance fixer les limites et qui peut se heurter aux procédures judiciaires en cours.

En revanche, en prenant en compte notamment l'importance du volet européen des questions posées, votre rapporteur vous propose d'envisager la constitution d'une mission d'information sur le thème du suivi et de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments et, plus généralement, sur la politique du médicament. D'ores et déjà, les questions suivantes pourront être approfondies :

#### **1) Le niveau de la contribution budgétaire de l'État à l'AFSSAPS pose-t-il un problème ?**

Le rapport de l'OPECST s'est inquiété de la diminution des contributions budgétaires de l'État, d'autant qu'il note *a contrario* que la part des taxes, droits et redevances dans les recettes de l'Agence s'est élevée à 50,8 % en 2000, à 51 % en 2002, pour atteindre 82 % en 2003. Il est vrai que cette évolution quelque peu chaotique s'explique en partie par la volonté du ministère des finances d'assécher le fonds de roulement de l'établissement.

*A contrario*, l'AFSSAPS observe qu'elle « est intégralement financée par des fonds publics, qui proviennent pour partie d'une subvention de l'État (18 millions d'euros) et pour partie de taxes affectées par le législateur à son bénéfice (taxe globale sur le chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique et de l'industrie du dispositif médical, droit progressif par dossier d'AMM notamment, pour un total de 67 millions euros) ». Elle en déduit que « le mode de financement associant une subvention et des taxes affectées est pleinement compatible avec l'indépendance dont l'établissement public doit bénéficier pour évaluer les bénéfices et les risques liés aux produits de santé et en assurer la surveillance ».

Il conviendra donc de trancher cette question qui constitue au demeurant l'un des principaux reproches adressés à l'AFSSAPS.

## **2) Faut-il donner la priorité à l'expertise interne ou externe ou maintenir un système dual au sein de l'AFSSAPS ?**

Contrairement aux Etats-Unis ou à l'Allemagne, la France a choisi de donner la priorité aux experts extérieurs dans l'organisation et le fonctionnement de l'AFSSAPS. Cette question est débattue et semble difficile à trancher.

En effet, l'expertise interne, effectuée par des médecins et des pharmaciens, des biologistes ou des biostatisticiens employés par l'AFSSAPS a l'intérêt d'un certain professionnalisme et permet de préserver la cohérence, et donc une homogénéité de l'évaluation d'un dossier à un autre. Mais ces professionnels de l'évaluation peuvent présenter l'inconvénient de se couper, avec le temps, de l'actualité de la médecine et surtout des patients auxquels les médicaments sont *in fine* destinés.

A l'inverse, par leurs contacts constants avec les réalités de l'actualité professionnelle du médecin, du pharmacien, du toxicologue et du biologiste, les experts externes sont par nature sensibles aux réactions potentielles des patients face à un nouveau médicament.

Idéalement, l'examen des AMM devrait donc reposer sur une **combinaison de ces deux formules**. Dans une première phase, les experts internes devraient étudier l'ensemble du dossier, en particulier les résultats des études pharmaceutiques, pharmaco-toxicologiques et cliniques essentielles et contrôler ces données. Dans une seconde phase, les experts externes devraient évaluer la signification de ces résultats sur la base d'un essai clinique, de façon à répondre aux questions suivantes :

- les patients étudiés dans les essais sont-ils proches des patients à traiter en France ?

- le critère d'évaluation a-t-il une signification médicale forte ?

- la différence observée entre deux groupes de patients fait-elle ressortir un bénéfice médical évident ?

La mission commune de l'IGF et l'IGAS avait pour sa part émis la recommandation que « *la question du « juste équilibre » entre le recours à l'expertise externe et l'utilisation des ressources internes fasse l'objet d'une véritable réflexion de l'Agence en liaison avec le ministère de la santé* ».

### **3) Quel contenu concret donner aux préconisations de renforcement de l'indépendance des experts ?**

Le rapport de l'OPECST plaide pour le renforcement de l'indépendance des experts et regrette que l'Agence n'ait pas défini de doctrine en matière de conflits d'intérêts. Il soulève enfin la question des rémunérations des experts en soulignant que la faiblesse de celles-ci (pour les médicaments), ou leur absence pour la thérapie cellulaire et la thérapie génique) « *ne sont pas de nature à permettre le recrutement des meilleurs parmi un nombre de candidats qui risque de se restreindre* ».

Mais on peut également se demander si une séparation « étanche » entre les experts et l'industrie pharmaceutique semble possible à réaliser dans la pratique.

D'autres pistes de réflexion pourraient aussi être explorées en matière de « normalisation » de la fonction d'expertise ou de politique de recrutement, afin d'assurer au mieux le renouvellement des compétences et la diversité des points de vue.

### **4) Les dispositions de la directive 2004/24/CE et du règlement n° 726/2004 du 31 mars sur « l'efficacité » et la « qualité pharmaceutique » des médicaments sont-elles suffisantes ? **Ne faudrait-il pas aller plus loin dans le sens de l'analyse de la « valeur thérapeutique ajoutée » et de la comparaison entre médicaments ?****

Plusieurs intervenants dans le débat public, et notamment les rédacteurs de la revue Prescrire, estiment que l'AMM de nouveaux médicaments ne devrait être attribuée qu'à ceux apportant un progrès thérapeutique pour le patient. Il s'agit, pour les tenants de cette thèse, d'éviter la prolifération de « copies déguisées » de substances existantes et n'ayant donc pour but que de prolonger la protection accordée par les brevets.

Selon d'autres experts, cette notion de supériorité, si elle était appliquée au stade de l'AMM, réduirait fortement, d'une part l'offre thérapeutique mise à la disposition des patients, d'autre part la concurrence et l'incitation à l'innovation.

Mais le véritable débat ne réside-t-il pas en réalité dans les moyens de développer la pharmacogénétique, c'est-à-dire le moyen d'administrer le bon médicament, à la bonne personne, au bon moment ?

### **5) Comment renforcer l'information du corps médical et promouvoir la pharmacovigilance ?**

Le rapport de l'OPECST préconise un développement systématique de la pharmacovigilance. Beaucoup d'observateurs jugent en effet que la pharmacovigilance est insuffisante en France et se demandent pourquoi la

sensibilité des pouvoirs publics et du corps médical à cette question reste encore relativement faible.

A l'inverse, l'AFSSAPS considère que la pharmacovigilance française, qui s'appuie sur un réseau formé par les centres régionaux de pharmacovigilance et les structures de pharmacovigilance industrielles, non seulement n'est pas insuffisante mais fait même figure en Europe de référence avec le Royaume-Uni. L'Agence souligne que, bien que certaines déclarations soient obligatoires (effets indésirables graves ou inattendus) pour certains professionnels de santé (médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens), le système français de pharmacovigilance repose essentiellement sur la notification spontanée et donc sur le volontariat des professionnels de santé. Plusieurs raisons expliqueraient un phénomène de sous-déclaration que l'on retrouve dans l'ensemble des pays comparables : méconnaissance du système de pharmacovigilance mis en place, faible motivation des professionnels à remplir des documents supplémentaires, complexité des procédures de déclaration, non-reconnaissance d'un effet indésirable imputable à un médicament, manque de formation...

Il conviendrait également de se demander si la promotion de la pharmacovigilance ne serait pas mieux assurée si les patients pouvaient eux-mêmes rapporter aux agences les effets indésirables qu'ils suspectent.

#### **6) Par quels moyens accélérer le développement des études « post AMM »**

Les travaux préparatoires à l'établissement du présent rapport conduisent votre rapporteur à attirer l'attention des pouvoirs publics sur un point capital : la nécessité de développer dans notre pays les « études post AMM ».

Réaliser le suivi d'un nouveau médicament et procéder à la recherche de ses éventuels effets secondaires, dès le stade de l'autorisation de mise sur le marché, ouvre en effet une perspective prometteuse. L'initiative d'introduire ce type de démarche en France revient à l'ancien directeur général de la santé, le professeur Lucien Abenhaïm.

Les études post AMM apparaissent en effet indispensables à la bonne connaissance des médicaments en situation réelle, tant sur le plan de leur efficacité que pour leur sécurité et leur bon usage.

Dans le cadre des plans de gestion des risques, l'AFSSAPS va ainsi être amenée à demander la mise en place d'études post AMM afin de pouvoir évaluer en permanence la balance bénéfices/risques. La commission de la transparence peut également en faire la demande pour guider ses choix en matière de remboursement, dans le cadre de la gestion du « panier de soins ».

Depuis deux ans, une trentaine d'études « post AMM » ont été lancées dans notre pays. Selon la nature de la question et de l'étude, ces études peuvent être financées soit par l'industrie pharmaceutique, soit par l'agence sanitaire elle même.

Toutefois, le développement des études « post AMM » se heurte à un double obstacle. Il convient en premier lieu de regretter, à l'inverse notamment de l'exemple du Royaume-Uni, l'absence d'exploitation des bases de données de la Caisse nationale d'assurance maladie. Ces dernières ne sont en effet utilisées que dans une optique de gestion et de suivi des remboursements. On observera, en second lieu, que la formation à la pharmaco-épidémiologie est encore peu développée dans notre pays. Il n'existe que peu de structures qui s'y consacrent comme le laboratoire (unité 657 de l'INSERM) du professeur Bernard Bégaud de l'Université Victor Segalen Bordeaux 2.

\*

\* \*

**Réunie le 8 juin 2005, la commission des Affaires sociales a décidé, en application de l'article 21 du règlement du Sénat, de demander la constitution d'une mission d'information chargée d'étudier les conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments.**

## TRAVAUX DE LA COMMISSION

Réunie le **mercredi 8 juin 2005** sous la présidence de **M. Nicolas About, président**, la commission a procédé à l'**examen du rapport de Mme Marie-Thérèse Hermange sur la proposition de résolution n° 150 (2004-2005) de M. François Autain et les membres du groupe communiste républicain et citoyen, tendant à la création d'une commission d'enquête sur les conditions de délivrance et de suivi des autorisations de mise sur le marché des médicaments.**

La commission a procédé tout d'abord à l'**examen du rapport de Mme Marie-Thérèse Hermange sur la proposition de résolution n° 150 (2004-2005) de M. François Autain et les membres du groupe communiste républicain et citoyen, tendant à la création d'une commission d'enquête sur les conditions de délivrance et de suivi des autorisations de mise sur le marché des médicaments.**

**Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur**, a observé que cette proposition de résolution doit être replacée dans le contexte du retrait du médicament anti-inflammatoire Vioxx, à l'initiative de l'entreprise qui l'a conçu et commercialisé, les laboratoires Merck, l'une des principales firmes pharmaceutiques américaines. L'annonce brutale, intervenue le 30 septembre 2004, a constitué le déclencheur d'une profonde crise de confiance du grand public à l'égard du médicament. Aussi bien les signataires de la proposition de résolution souhaitent-ils que des investigations soient menées dans quatre directions, afin d'apprécier : la qualité et la transparence des pratiques d'évaluation des médicaments ; l'indépendance des agences ; la qualité de l'expertise et le degré d'indépendance des experts ; la réalité du contrôle des médicaments après leur mise sur le marché.

Après avoir rappelé que les médicaments sont par nature des substances actives qui peuvent être dangereuses, elle a fait observer que dans tous les pays développés, ils reçoivent une autorisation de mise sur le marché (AMM) et font l'objet d'un suivi, la pharmacovigilance.

**Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur**, a considéré que les inquiétudes qui ont été exprimées lors de la crise du Vioxx s'expliquent d'abord par la rapidité surprenante avec laquelle a été prise la décision de son retrait du marché, ensuite par le fait accompli devant lequel se sont

*trouvées placées les agences sanitaires, en Europe plus encore qu'aux Etats-Unis, et enfin par la publication d'estimations préoccupantes faisant état de plusieurs milliers de victimes potentielles en raison des effets secondaires de ce médicament. Elle a regretté que la confusion, qui en a résulté, ait abouti à faire croire à nos concitoyens que les médicaments sont de plus en plus dangereux. Plus encore, elle s'est inquiétée qu'une partie de la population puisse penser que les agences sanitaires feraient passer l'intérêt de la santé publique après les considérations économiques.*

*Puis elle a relevé que deux rapports officiels sont venus alimenter le débat dans notre pays : le premier, publié par la Cour des comptes en septembre 2004, souligne les lacunes de la mission d'information de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) ; le second, établi en février 2005 par le sénateur Claude Saunier pour le compte de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST), estime que si la France dispose aujourd'hui d'une procédure d'AMM des médicaments satisfaisante, bien que perfectible, cet acquis sera menacé dans un proche avenir, en raison notamment de la possibilité laissée aux laboratoires de choisir les Etats membres de l'Union européenne les plus compréhensifs pour autoriser la mise sur le marché de leurs médicaments.*

*Après avoir observé que l'onde de choc de la crise du Vioxx a été si forte que même la Food and Drug Administration (FDA) américaine, qui faisait pourtant figure de référence internationale pour la qualité de son travail, a été mise en cause, comme d'ailleurs l'ensemble des agences sanitaires dans le monde, y compris l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, **Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur**, a considéré qu'il n'est guère surprenant que l'AFSSAPS ait fait l'objet de nombreuses critiques. Ses détracteurs ont mis en cause, tout à la fois, la manière dont elle a pris en compte le principe de précaution et la qualité des essais thérapeutiques.*

*Pourtant, le droit français actuel apparaît très protecteur de la santé publique, dans la mesure où il combine des règles nationales, qui demeurent largement prédominantes, avec celles issues du droit communautaire, qui ne cessent de se renforcer. Des autorités administratives indépendantes interviennent dans les procédures au niveau national comme au niveau européen. Ainsi, l'AFSSAPS dispose de très larges pouvoirs : dès qu'un produit présente ou est susceptible de présenter un danger pour la santé, l'agence peut prendre des mesures de suspension ou d'interdiction de toute activité industrielle, des mesures de suspension du produit, de retrait du marché ou de consignation. Il en va de même au niveau de l'Union européenne : l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments émet des avis sur la base desquels la Commission européenne autorise la mise sur le marché des médicaments innovants ou ceux issus des biotechnologies.*

*L'articulation des compétences entre ces deux niveaux s'organise selon trois procédures distinctes. Deux procédures sont communautaires : l'une est centralisée auprès de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments et vaut autorisation pour tous les pays membres de l'Union ; l'autre repose sur une reconnaissance mutuelle d'autorisation entre les Etats membres. La dernière procédure est nationale : elle demeure applicable pour les médicaments dont la commercialisation se trouve limitée au marché d'un seul Etat membre.*

***Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur**, a précisé que ce cadre juridique déjà développé sera encore complété par une directive et un règlement communautaires du 31 mars 2004, qui seront applicables au 30 octobre 2005. Ces nouvelles dispositions communautaires introduisent des obligations supplémentaires en termes de transparence, renforcent l'indépendance des agences, introduisent la notion de « valeur thérapeutique ajoutée » en matière d'évaluation des médicaments, renforcent la pharmacovigilance et créent des plans de gestion du risque pour un meilleur suivi des médicaments. Enfin, les modalités d'AMM des médicaments seront notablement améliorées grâce à une généralisation progressive, d'ici à 2008, de la procédure européenne centralisée à de nombreux traitements et une seconde réévaluation quinquennale des médicaments sera désormais possible pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance. Ces nouveaux dispositifs sont susceptibles de répondre en grande partie aux observations de la proposition de résolution examinée.*

*Toutefois, **Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur**, est convenue que la crise de confiance des consommateurs n'a pas été encore totalement surmontée et qu'il lui paraît de ce fait nécessaire d'approfondir la réflexion. L'exercice est difficile, car il suppose tout à la fois de savoir comment mesurer le degré de toxicité des médicaments, d'intégrer les réponses de l'AFSSAPS aux accusations dont elle a fait l'objet et de lever les doutes que le débat sur les AMM a fait naître.*

*Sur le premier point, elle a souligné que l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour l'ensemble de la société constitue le seul instrument de mesure et de décision, qu'elle ne peut être exhaustive puisque les tests s'effectuent sur des échantillons de population et qu'il convient de minimiser les risques sanitaires sans paralyser les progrès thérapeutiques.*

*Sur le deuxième point, elle a mis en garde contre une approche simplificatrice qui tendrait à désigner l'AFSSAPS comme seule responsable de la crise du Vioxx, alors même que cette agence y a réagi de manière, semble-t-il, pertinente en menant des campagnes d'information pour juguler rapidement les premiers mouvements de panique et en demandant, dès le 28 juillet 2002, à l'Agence européenne, une nouvelle expertise des substances anti-inflammatoires relevant de la famille des coxibs, pour évaluer leurs tolérances cardiovasculaire, gastrique et cutanée.*

*Sur le troisième point, elle a indiqué que l'AFSSAPS a déjà tiré certains enseignements de la crise du Vioxx, en anticipant sur l'entrée en vigueur de la directive européenne, en dégagant les moyens d'informer les professionnels de santé et le grand public sur les conditions d'un bon usage des médicaments et en renforçant l'indépendance des experts, notamment par l'amélioration de leurs rémunérations.*

*Au-delà de ces aspects directement liés à la crise du Vioxx, Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur, a énuméré les points qui mériteraient d'être étudiés plus avant : le niveau souhaitable de la contribution budgétaire de l'Etat à l'AFSSAPS, l'indépendance des experts vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique, le bien-fondé d'une exigence de valeur thérapeutique ajoutée avérée avant d'autoriser un nouveau médicament et les moyens qui permettraient de renforcer l'information du corps médical, de promouvoir la pharmacovigilance et d'accélérer le développement des études « post-AMM ».*

*Toutefois, elle a déclaré que la formule de la commission d'enquête ne lui semble pas la formule la mieux adaptée pour répondre à ces interrogations, car il s'agit d'une procédure lourde, contraignante, dont on doit à l'avance fixer les limites et qui peut se heurter aux procédures judiciaires en cours.*

*Rappelant notamment l'importance du volet européen de ce dossier, elle a estimé que d'autres formules sont possibles pour travailler sur le suivi et l'autorisation de mise sur le marché des médicaments : le dépôt d'une question orale avec débat, la rédaction d'un rapport d'information, la formation d'un groupe de travail, interne à la commission ou commun avec d'autres structures du Sénat, comme par exemple la délégation pour l'Union européenne, ou encore la constitution d'une mission d'information sur ce thème.*

*M. François Autain s'est déclaré déçu du refus de principe de constitution d'une commission d'enquête. Cette structure lui paraît pourtant la mieux adaptée, dans la mesure où elle offre des garanties juridiques et assure la fiabilité des témoignages des personnes à auditionner. Une analyse similaire a d'ailleurs été faite par l'Assemblée nationale, où une proposition de résolution ayant le même objet a été déposée par M. Jean-Marie Le Guen. Toutefois, en second choix, il s'est dit partisan de la constitution d'une mission d'information.*

*Sur le fond, il a regretté que la question de la puissance de l'industrie pharmaceutique et de sa capacité d'influence sur les agences sanitaires et les pouvoirs publics n'ait pas été abordée. Il s'est également inquiété de la baisse des subventions budgétaires de l'Etat à l'AFSSAPS et de la prise en compte insuffisante du critère bénéfice/risque dans les décisions d'autorisation de mise sur le marché des médicaments, ce dont témoigne la commercialisation*

*en grand nombre de copies déguisées de molécules déjà existantes : sur les 400 à 500 nouveaux médicaments introduits chaque année sur le marché français, moins de 5 % correspondraient en effet à de réelles innovations.*

***Mme Janine Rozier** s'est réjouie de constater qu'une analyse approfondie du cadre juridique applicable au suivi et à la mise sur le marché des médicaments en France aboutit à un constat rassurant, qui diffère radicalement des informations alarmistes ayant circulé à l'automne dernier.*

***M. Alain Gournac** a considéré que le Sénat devrait se saisir d'une question aussi importante que celle des enseignements à tirer de la crise du Vioxx et a privilégié le choix d'une mission d'information sur ce sujet, éventuellement complétée par le dépôt d'une question orale avec débat.*

***M. Michel Esneu** a souligné la complexité des questions abordées. Après avoir noté l'intérêt de la pharmacovigilance, il s'est demandé pour quelles raisons les études « post-AMM » ne sont pas davantage développées dans notre pays.*

*Après avoir également regretté que la majorité de la commission semble vouloir écarter la formule d'une commission d'enquête, **M. Guy Fischer** a déploré le caractère tardif de l'intervention des autorités sanitaires dans l'affaire du Vioxx. Il a jugé que les considérations économiques avaient prévalu sur les impératifs de santé publique et que la décision de retrait précipité du Vioxx prise par les laboratoires Merck pouvait être qualifiée de « pharmacovigilance boursière ». Après avoir considéré qu'il convient de renforcer la valeur thérapeutique ajoutée dans le processus d'AMM, il a estimé que le Sénat, quelle que soit la formule qui sera finalement choisie, s'honorerait d'analyser en détail une question aussi importante que celle du suivi et de la mise sur le marché du médicament.*

***M. Gérard Dériot** a estimé que la présentation du rapporteur permet de « démystifier » la procédure d'AMM, ce qui apparaît indispensable en raison des inquiétudes exprimées par l'opinion publique. Il a considéré que la France dispose d'un système de veille sanitaire très rigoureux et que les différents acteurs du système de santé sont sensibilisés de longue date aux problèmes des effets secondaires des médicaments.*

*Il a jugé que le cadre juridique français et communautaire du suivi et de la mise sur le marché du médicament mériterait vraisemblablement d'être amélioré, tout en rappelant que les nouvelles agences sanitaires ont été créées il y a quelques années seulement, et que notre pays est parvenu à éviter, dans le domaine des médicaments, des drames comparables à ceux du sang contaminé ou de l'amiante.*

*Après avoir assuré de sa confiance dans l'indépendance des autorités sanitaires et la qualité de son personnel scientifique, il a déclaré que l'affaire*

*du Vioxx ne doit pas conduire l'opinion publique à croire que l'on joue ou que l'on peut jouer avec la santé de la population et affirmé que le principe de précaution a toujours existé dans le domaine médical. Il a précisé qu'une partie du problème des effets secondaires des médicaments est liée à l'inobservation par les patients des posologies prescrites. Sur la question du choix à effectuer entre une commission d'enquête et une mission d'information, il a jugé que la souplesse de la seconde formule présente le maximum d'avantages et que le précédent de la commission d'enquête sur les farines animales atteste que les personnes auditionnées peuvent en réalité se soustraire à l'obligation qui leur est faite de se présenter devant les parlementaires.*

***M. Jean-Claude Etienne** a reconnu que les nombreux médicaments nouveaux n'apportent pas tous une véritable innovation thérapeutique, mais qu'une large partie d'entre eux représente néanmoins un vrai progrès. Il a indiqué que, pour les patients qui en ont bénéficié, les médicaments Vioxx et Célebrex ont apporté une amélioration incontestable de leur qualité de vie. Il a confirmé que les procédures françaises en matière d'AMM figurent parmi les plus rigoureuses au monde. Avant de songer à renforcer davantage encore la réglementation applicable en la matière, il convient de noter que le nombre d'essais cliniques commandés par les différents laboratoires dans notre pays a diminué de moitié en quatre ans, vraisemblablement en raison de la rigueur de nos procédures nationales. Il a jugé qu'il convient surtout de réfléchir à la faible rémunération des experts scientifiques extérieurs consultés par l'AFSSAPS et à leur insuffisante disponibilité, dans la mesure où la plupart d'entre eux occupent d'autres fonctions. Après avoir fait part de l'intérêt des procédures « post-AMM », il s'est prononcé en faveur de la constitution d'une mission d'information.*

***Mme Gisèle Printz** a indiqué que le groupe socialiste soutient l'option de constituer une commission d'enquête.*

***M. Paul Blanc** s'est inquiété du déclin relatif de la recherche française dans le domaine médical au cours des deux dernières décennies. Il a jugé que le renforcement du cadre juridique des AMM ne doit pas faire obstacle au développement des produits innovants, surtout quand on sait que la France ne dispose plus que de deux grands laboratoires d'envergure internationale.*

*Après avoir salué tout l'intérêt du sujet, dans la mesure où il répond à une inquiétude exprimée par la population et où il pose des questions sensibles, **M. Louis Souvet** s'est demandé si la façon dont réagit le corps humain aux médicaments a évolué au cours des dernières décennies. Il s'est par ailleurs interrogé sur la possibilité de prévoir effectivement tous les effets secondaires des médicaments, y compris dans le cadre d'un système aussi strict que celui existant en France aujourd'hui.*

*M. Dominique Leclerc a confirmé le fait qu'un médicament est un produit actif et rappelé que d'autres produits ont été retirés du marché ou contestés par le passé. Il a considéré que le choix d'une commission d'enquête conduirait nécessairement, aux yeux de l'opinion publique, à jeter a priori le discrédit sur la qualité des contrôles pratiqués sur les médicaments. Il s'est dit favorable à une analyse approfondie du sujet, tout en veillant à préserver la sérénité des débats et à ne pas renforcer la confusion qui semble régner parmi nos concitoyens.*

*M. Nicolas About, président, a estimé que l'enjeu de ce débat sur le contrôle des médicaments consiste à promouvoir les progrès thérapeutiques, tout en minimisant les risques sanitaires. Il a considéré que la prédominance des taxes affectées, par rapport aux contributions budgétaires classiques, dans le budget de l'AFSSAPS ne met pas en question l'indépendance de l'agence. Il a jugé particulièrement complexe la question de l'indépendance des experts, qui doit être préservée tout en sachant qu'une séparation absolue entre les agences sanitaires et les laboratoires pharmaceutiques apparaît difficilement réalisable en pratique. Il s'est interrogé sur le bien-fondé de réserver les AMM aux seuls médicaments correspondant à un progrès thérapeutique, mais plus encore, il s'est dit étonné du prix souvent très élevé des nouveaux médicaments et du fait que des molécules peu efficaces puissent être maintenues sur le marché.*

*Après avoir estimé que le choix d'une commission d'enquête risquerait d'être interprété comme une procédure de type inquisitorial, il s'est prononcé en faveur de la constitution d'une mission d'information, formule à la fois plus souple d'utilisation et plus large dans son champ d'application. Il a précisé par ailleurs qu'il n'est pas hostile, en parallèle, à la discussion en séance publique d'une question orale avec débat sur ce thème.*

*Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur, a souligné l'importance de promouvoir la pharmacogénomique, qui devrait permettre à l'avenir de mieux cibler les traitements thérapeutiques envisagés par rapport au potentiel génétique du patient. Cette technologie prometteuse est d'ailleurs déjà utilisée pour le traitement de certains cancers. Elle a indiqué en outre qu'une trentaine d'études « post-AMM » ont été réalisées au cours des trois dernières années, ce qui permet de compléter utilement les efforts conduits en matière de pharmacovigilance.*

*Elle a précisé qu'il convient d'analyser la question des effets secondaires des médicaments au regard du respect par les patients des posologies prévues. Elle s'est déclarée convaincue que le Sénat doit analyser d'une façon objective et équilibrée les différentes questions évoquées et s'en est remise à la sagesse de la commission sur la question de la constitution d'une mission d'information.*

*M. Guy Fischer a souhaité que la commission puisse d'abord se prononcer sur la question de la constitution d'une commission d'enquête.*

*Mme Catherine Procaccia a demandé des précisions sur le rôle de la commission des lois dans la procédure de constitution des commissions d'enquête.*

*M. Nicolas About, président, a indiqué que la commission des lois n'intervient qu'au titre de la recevabilité, au regard du règlement du Sénat, des demandes de constitution de commission d'enquête, et non pas sur l'opportunité d'y procéder.*

*La commission a ensuite rejeté la demande de création d'une commission d'enquête, puis adopté à l'unanimité la demande de constitution d'une mission d'information interne sur le thème du médicament.*

## ANNEXE

### RENSEIGNEMENTS FOURNIS PAR L'AFSSAPS SUR LE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES DE LA FAMILLE DES COXIBS (VIOXX, CELEBREX ...)

Les autorisations de mise sur le marché des spécialités VIOXX et CELEBREX ont été délivrées respectivement les 23 novembre 1999 et 21 mai 2000, selon deux procédures de reconnaissance mutuelle engagées au Royaume-uni et en Suède, sur la base des indications suivantes :

**- pour le VIOXX :**

- traitement symptomatique de l'arthrose chez l'adulte ;
- 12,5 à 25 mg une fois par jour.

**- pour le CELEBREX :**

- soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde ;
- 100 à 200 mg, maximum 400 mg par jour.

Compte tenu de l'absence de données disponibles en matière de pharmacovigilance, dans la mesure où il s'agissait du lancement d'une nouvelle classe thérapeutique, une mise en suivi national du VIOXX a été décidée par l'AFSSAPS, très rapidement après sa commercialisation. L'Agence souhaitait notamment s'assurer de la meilleure tolérance gastrointestinale de ce nouveau médicament par rapport aux anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) classiques.

La commercialisation du VIOXX date d'avril 2000, mais son remboursement n'est intervenu qu'en juillet 2001, ce qui a limité sa diffusion. A l'inverse, la commercialisation et l'inscription au remboursement du CELEBREX ont eu lieu simultanément à la fin de l'année 2000. Un fort développement de ce médicament sur le marché était donc attendu. Pour cette raison, la procédure de suivi national a été engagée immédiatement. Le Centre régional de pharmacovigilance de Clermont-Ferrand, qui s'est vu confier cette mission, a ainsi effectué au cours de l'année 2001 une double présentation devant le comité technique de pharmacovigilance : en février, d'une part, sur la tolérance gastrique des coxibs, et en mai, d'autre part, sur leurs effets

indésirables. Ces travaux ont ensuite été présentés en novembre 2001 devant la commission nationale de pharmacovigilance.

Parallèlement, l'étude VIGOR comparant le VIOXX au Résumé des Caractéristiques du Produit, dans l'indication polyarthrite rhumatoïde qui n'avait pas été approuvée par l'autorisation de mise sur le marché ainsi que dans une posologie double de celle approuvée dans l'arthrose, a été examinée par la commission d'autorisation de mise sur le marché du 8 mars 2001. Celle-ci a constaté qu'il y avait davantage d'événements cardio-vasculaires dans le groupe VIOXX, ce que les laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret ont expliqué par l'absence d'effet anti-plaquettaire du VIOXX. La commission d'autorisation de mise sur le marché a alors demandé qu'une mise en garde soit ajoutée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit du VIOXX.

La commission d'autorisation de mise sur le marché a refusé en mai 2002 l'autorisation de mise sur le marché d'ARCOXIA, un autre médicament de la famille des coxibs élaboré par les laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret. La commission s'est fondée sur l'impératif de sécurité, notamment sur une possible augmentation du risque thrombotique par rapport à un autre anti-inflammatoire, le NAPROXENE. Elle a décidé que des données complémentaires destinées à clarifier le risque cardio-vasculaire seraient nécessaires avant d'accorder l'autorisation de mise sur le marché.

En juin 2002, le Centre régional de pharmacovigilance de Clermont-Ferrand a réalisé une présentation devant la commission nationale de pharmacovigilance sur les cas de décès sous VIOXX et CELEBREX.

La commission d'autorisation de mise sur le marché du 21 juin 2002 a examiné l'étude Class sur le CELEBREX présentant les résultats fondés sur une année d'observation de ce produit. Il est apparu que la démonstration du bénéfice digestif n'était plus confirmée par rapport aux résultats à six mois qui avaient été publiés précédemment dans le Journal of the American Medical Association.

Dans ce contexte, la France a demandé le 28 juillet 2002 un arbitrage européen sur les tolérances cardiovasculaire, gastrique et cutanée de tous les coxibs.

Les conclusions de l'arbitrage européen qui, ont été rendues publiques par le comité des spécialités pharmaceutiques en novembre 2003, ont consisté à renforcer les sections 4.4 (mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi), 4.8 (effets indésirables) et 5.1 (propriétés pharmacodynamiques) du Résumé des Caractéristiques du Produit.

Le 30 septembre 2004, les laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret ont annoncé le retrait du marché du VIOXX au niveau mondial. Cette décision est intervenue à la suite de l'analyse des résultats intermédiaires à

trois ans de l'essai clinique prospectif APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx), montrant qu'au-delà de dix-huit mois de traitement continu par le VIOXX à la posologie de 25 mg/jour, le risque d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux) apparaissait deux fois plus important que pour le placebo. Deux communiqués de presse de l'AFSSAPS ont suivi ce retrait :

- 30 septembre 2004 : Retrait mondial de la spécialité VIOXX
- 1<sup>er</sup> octobre 2004 : Conduite à tenir à la suite du retrait du VIOXX

Un second arbitrage concernant la classe des coxibs (célecoxib, étoricoxib, lumiracoxib, parécoxib et valdécoxib) a été mis en oeuvre au mois de novembre 2004 par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments pour réexaminer leur tolérance cardiovasculaire. L'analyse de son comité des spécialités pharmaceutiques est attendue pour juin 2005.

Le 17 décembre 2004, les laboratoires PFIZER ont informé les agences sanitaires des pays de l'Union européenne de leur décision, prise la veille, de suspendre deux études d'efficacité du célécoxib (APC 005 et PreSAP 018) dans la prévention des polypes colorectaux à des doses de 400 à 800 mg/jour au long cours (durée moyenne de traitement de trente-trois mois).

Le 22 décembre 2004, après avoir reçu de nouvelles données intermédiaires concernant les études APC et PreSAP, l'AFSSAPS a proposé une conduite à tenir. Ces informations ont été relayées sur son site internet par les communiqués de presse suivants :

- 17 décembre 2004 : Celecoxib : suspension d'un essai clinique à la suite de la mise en évidence d'une augmentation du risque cardiovasculaire.

- 22 décembre 2004 : Celecoxib et augmentation du risque cardiovasculaire. Point d'information.

Parallèlement, d'autres autorisations de mise sur le marché ont été octroyées à des coxibs en Europe. Ainsi, le DYNASTAT a obtenu le 22 mars 2002 une autorisation de mise sur le marché, par la voie de la procédure centralisée, pour le traitement à court terme des douleurs postopératoires. Il en a été de même pour le BEXTRA le 27 mars 2003 pour le traitement symptomatique de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde ainsi que pour le traitement de la dysménorrhée primaire.

Lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché de ces deux spécialités, une étude avait suggéré une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires thromboemboliques graves chez le patient ayant subi un pontage coronaire. Cette information avait conduit à élaborer des libellés appropriés pour les sections 4.4 (mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi), 4.8 (effets indésirables) et 5.1 (propriétés

pharmacodynamiques) des Résumés des Caractéristiques du Produit de chaque spécialité.

En juillet 2004, de nouvelles données sont venues confirmer ces éléments. Cela a conduit le comité des spécialités pharmaceutiques de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, en décembre 2004, à contre-indiquer ces deux spécialités pour les patients ayant subi un pontage coronaire, ainsi qu'à renforcer les sections 4.8 (effets indésirables) et 5.1 (propriétés pharmacodynamiques) du Résumé des Caractéristiques du Produit. Cette information a été relayée par l'AFSSAPS, par le biais d'un communiqué de presse daté du 22 décembre 2004 DYNASTAT (parecoxib) : Effets indésirables cardiovasculaires et cutanés graves.

Lors de sa séance de février 2005, le comité des spécialités pharmaceutiques de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments a décidé de modifier en vingt-quatre heures le Résumé des Caractéristiques du Produit de tous les coxibs disponibles en Europe, de façon à prévoir l'inscription de la contre-indication pour les patients présentant une maladie cardiaque ou des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux. Cette information a été reprise sur le site de l'AFSSAPS par la diffusion d'un communiqué de presse daté du 17 février 2005 : Sécurité d'emploi des coxibs : nouvelles contre-indications et mises en garde concernant les risques cardiovasculaires.

En définitive, le plan de communication de l'AFSSAPS sur le dossier coxibs a été le suivant :

**Communiqués de presse :**

- 17 mai 2005 : Sécurité d'emploi des coxibs : nouvelles contre-indications et mises en garde concernant les risques cardiovasculaires ;
- 22 décembre 2004 : DYNASTAT (parecoxib) : Effets indésirables cardiovasculaires et cutanés graves ;
- 22 décembre 2004 : Celecoxib et augmentation du risque cardiovasculaire. Point d'information ;
- 17 décembre 2004 : Celecoxib : suspension d'un essai clinique à la suite de la mise en évidence d'une augmentation du risque cardiovasculaire ;
- 1<sup>er</sup> octobre 2004 : Conduite à tenir à la suite du retrait du VIOXX ;
- 30 septembre 2004 : Retrait mondial de la spécialité VIOXX ;
- 1<sup>er</sup> juillet 2004 : Réévaluation et nouvelles conditions d'emplois des coxibs ;

- 22 octobre 2002 : Parecoxib sodium (DYNASTAT/RAYZON/XAPIT) : Risque d'hypersensibilité et de réactions cutanées graves ;

- 22 juillet 2002 : Réévaluation des anti-inflammatoires inhibiteurs de la COX-2 ;

- 24 août 2001 : VIOXX et CELEBREX et risques d'événements cardiovasculaires.

**Lettres aux professionnels de santé :**

- 7 mars 2005 : DYNASTAT (parecoxib) et risque cardiovasculaire ;

- 7 mars 2005 : CELEBREX (celecoxib) et risque cardiovasculaire ;

- 22 décembre 2004 : DYNASTAT (parecoxib) : Effets indésirables cardiovasculaires et cutanés graves ;

- 22 décembre 2004 : Augmentation du risque cardiovasculaire au cours d'un essai clinique avec le Celecoxib ;

- 28 juin 2002 : Recommandations sur la prescription et la surveillance d'un traitement parecoxib.

**Auxquels s'ajoutent :**

- 1<sup>er</sup> octobre 2004 : Questions et réponses sur le rofecoxib VIOX ;

- 1<sup>er</sup> juillet 2004 : Mise au point sur la sécurité d'emploi des coxibs ;

- 1<sup>er</sup> juillet 2004 : Vous et votre traitement par inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2.

La rubrique « Sécurité d'emploi des coxibs » est par ailleurs consultable sur le site Internet de l'AFSSAPS qui regroupe toutes les données diffusées concernant les médicaments de la famille des coxibs. Cette référence fait l'objet d'une mise à jour systématique à chaque nouvelle information diffusée.