

L'évaluation des médicaments, un enjeu politique

BORIS HAURAY, sociologue, chargé de recherche à l'Inserm, est spécialiste des politiques biomédicales en Europe.

Propos recueillis par Hélène Michel

Savoir/Agir : Dans votre ouvrage, L'Europe du médicament¹, vous revenez sur l'histoire et le fonctionnement des dispositifs de contrôle sanitaire des médicaments. Quelle est cette histoire ?

Boris Hauray : Le contrôle sanitaire des médicaments est ancien puisque des auteurs en soulignent la présence dès l'Antiquité. Mais il reste pendant longtemps surtout centré sur la vérification de la qualité des produits (composition, mode de préparation, présence ou non d'impuretés, etc.), grâce par exemple à des inspections chez les apothicaires qui ont la charge de réaliser et de vendre les traitements ou à la rédaction de pharmacopées. Le principe d'une autorisation préalable par les pouvoirs publics de chaque traitement commercialisé, basée sur une évaluation scientifique de ses effets, s'est affirmée beaucoup plus récemment. Les crises sanitaires, l'industrialisation de la production des médicaments, la mise au point de produits plus puissants à partir des années 1930, le développement des savoirs scientifiques, contribuent au développement de ce contrôle au cours du xx^e siècle. Aux États-Unis, en 1938, une loi demande pour la première fois aux firmes pharmaceutiques de soumettre, pour pouvoir vendre un nouveau produit, une demande à la Food and Drug Administration (FDA), en faisant la preuve de la sécurité de son utilisation et de sa qualité. En Europe, les dispositifs publics de contrôle des produits sont jusqu'aux années 1960 très marqués par les différentes histoires nationales. À la différence du Royaume-Uni ou de l'Allemagne, la France a par exemple instauré un système de visa pour les nouveaux médicaments en 1941 – même si ce visa répond à de multiples objectifs, notamment protectionnistes, et si les données demandées comme leur examen par l'administration restent limités.

1. B. Hauray, *L'Europe du médicament. Politique, expertise, intérêts privés*, Paris, Presses de science po, 2006.

Savoir/Agir : Vous évoquez un tournant des années 1960. Qu'est-ce qui change à ce moment-là ?

Boris Hauray : Au cours des années 1960 – qui sont marquées par le retrait mondial du Thalidomide en 1961, après qu'il eut fait plusieurs milliers de victimes – l'idée d'une décision de mise sur le marché traduisant un jugement porté à la fois sur les bénéfices et les risques des produits est affirmée dans plusieurs importantes législations. Ainsi, à partir de 1962, les États-Unis demandent aux industriels de démontrer à la FDA l'efficacité de leurs molécules, et non plus seulement leur innocuité. En 1965, une directive impose, dans tous les pays de la Communauté européenne, la délivrance par des autorités compétentes d'autorisations de mise sur le marché (AMM) basées également sur trois critères : la qualité, la sécurité et l'efficacité. Sur des fondements similaires, le Royaume-Uni met en place en 1968 son propre dispositif public. Puis, au cours des années 1970, l'essai clinique randomisé – qui permet la mesure statistique des propriétés d'un médicament en comparant ses effets à ceux d'un placebo ou d'un produit concurrent – s'imposera comme l'instrument de référence pour l'évaluation de cette balance « bénéfice-risque ». À partir des années 1960, le recueil et l'analyse d'informations sur les effets secondaires des produits déjà sur le marché – à travers des systèmes de déclaration aux autorités sanitaires des effets indésirables suspectés par les professionnels de santé – sont aussi initiés. Cependant, la place de cette « pharmacovigilance » restera plus faible au sein des autorités publiques.

Savoir/Agir : Quelle est la situation en France ?

Boris Hauray : En France, le système du visa est réformé en 1959 et en 1967 une commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments est instaurée. Cependant, au milieu des années 1970, le retard pris par la France sur d'autres pays (comme le Royaume-Uni) en matière de contrôle des médicaments apparaît clairement. En 1978, la Direction de la pharmacie et du médicament est donc créée et la commission d'AMM réformée, cela afin de constituer une réelle capacité de contre-expertise publique sur les dossiers. Le dispositif français qui est alors mis en place se distingue des systèmes anglais, américain ou allemand (qui est instauré aussi au milieu des années 1970), par la faible place donnée à l'expertise interne à l'administration publique au

profit de la consultation d'experts externes (médecins ou pharmaciens hospitaliers, enseignants-chercheurs, etc.).

Savoir/Agir : Quel rôle joue la mise en place d'un marché commun européen ?

Boris Hauray : La délivrance des AMM relève de chaque pays jusqu'au milieu des années 1990. Cependant, à partir du milieu des années 1970, le cadre européen – porteur de normes communes, mais aussi de compétition entre les autorités nationales – pèse sur les réformes et les pratiques nationales. Une directive de 1975 demande par exemple aux États de réévaluer tous les médicaments déjà sur le marché en fonction des exigences nouvelles de la « médecine des preuves ». La même année, une première procédure de reconnaissance mutuelle des AMM nationales est instaurée, avec l'élaboration en cas de désaccord entre pays d'un avis commun – non contraignant – par un comité européen. À partir de la fin des années 1970, des groupes de travail, réunissant des experts de différents pays, se chargent de rédiger de nombreuses lignes directrices européennes, qui spécifient (en fonction par exemple de différentes pathologies) les exigences quant au développement et à l'évaluation des produits. Ce travail de rapprochement et le pilotage de la Commission européenne permettent l'adoption, en 1993, d'un système européen intégré d'enregistrement des produits, avec deux procédures et une agence européenne. Tous les médicaments, pour être commercialisés dans plus d'un État membre, doivent aujourd'hui suivre ces procédures européennes, qui garantissent des AMM strictement identiques dans tous les pays. Lorsque des controverses sanitaires surgissent, des positions communes sont aussi élaborées au sein de l'agence européenne.

Savoir/Agir : Quel est le rôle des agences telles que l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) ? Pourquoi des agences ?

Boris Hauray : Concernant les médicaments, le rôle de ces agences est normalement d'autoriser les produits – c'est-à-dire de définir les conditions dans lesquelles ils peuvent ou non être utilisés (en déterminant les indications, contre-indications, précautions d'emploi, effets indésirables, etc.) – et de les surveiller. Pour ce faire, elles conduisent l'évaluation scientifique des données contenues dans les dossiers soumis

par les firmes (issues au moment de la délivrance de l'AMM des tests et essais réalisés au cours du long développement du produit) ou recueillies par le système de pharmacovigilance. Elles réalisent aussi des inspections et des contrôles en laboratoire. À partir de la fin des années 1980, plusieurs pays ont en Europe remplacé les services administratifs qui étaient chargés de ces missions par des « agences » (en 1989 au Royaume-Uni, en 1993 en France, en 1994 en Allemagne). Il existe des explications nationales à ces réformes (par exemple le scandale du sang contaminé en France et en Allemagne). Cependant, à cette époque, ces pays sont aussi inquiets de la place qu'ils vont occuper dans le système européen d'évaluation des médicaments. Il s'agit donc d'améliorer à la fois la « performance » de leur autorité nationale (en termes de délais d'évaluation), sa compétence et sa crédibilité internationale. Une plus grande autonomie et des budgets propres financés – partiellement ou totalement – par les redevances payées par les industriels pour obtenir leur AMM constituent un moyen d'atteindre ces objectifs.

Pour une large part, les expertises réalisées par les agences nationales s'inscrivent aujourd'hui dans des délibérations européennes. La plupart des produits innovants sont par exemple évalués directement par l'agence européenne, à travers une procédure qui est dite « centralisée ». L'évaluation est alors conduite par un comité européen, composé de représentants des autorités nationales et la décision est prise par la Commission européenne. Pour chaque dossier, deux autorités nationales (à travers leur représentant) sont cependant nommées pour agir en tant que rapporteurs et pour préparer la construction de l'avis européen.

Savoir/Agir : La question du financement de ces régulateurs et politiques de régulation ne pose-t-elle pas plus largement celle de la transparence ?

Boris Hauray : Les autorités sanitaires européennes ont, dans leur ensemble, une longue tradition d'opacité. On peut néanmoins noter, depuis les années 1990, plusieurs initiatives positives dans ce domaine. Des déclarations d'intérêts, que doivent remplir les experts, ont été mises en place aussi bien au niveau français qu'europpéen, même si leur contrôle et leur mise à jour posent toujours question. L'agence européenne publie des rapports publics d'évaluation pour les médicaments évalués par la procédure centralisée, qui présentent les résultats des expertises et justifient les avis adop-

tés. Une directive de 2004 a aussi précisé que les autorités nationales devaient rendre accessibles au public l'ordre du jour et les comptes rendus de leurs réunions. Cependant, il est toujours difficile pour les acteurs qui souhaitent assurer une supervision du travail des agences et produire des jugements sur les médicaments, comme la revue *Prescrire* en France, d'avoir accès à certains documents et les comptes rendus publics du déroulement des réunions du comité européen restent, par exemple, très succincts.

Savoir/Agir : Cette perspective historique donne à voir les grands enjeux actuels, que l'affaire du Médiateur, entre autres, remet au centre de l'actualité. Comment présenteriez-vous ces enjeux ?

Boris Hauray : Les dispositifs de contrôle se sont construits sous forme de délégation aux firmes de la production des données scientifiques servant à l'évaluation des produits. Ce sont ces firmes qui majoritairement financent et définissent la recherche clinique sur les médicaments. Au-delà même de la question de la gestion des conflits d'intérêts des experts, cette délégation est aujourd'hui de plus en plus discutée. On sait en effet que le contrôle des essais cliniques par les laboratoires pharmaceutiques a un impact sur les résultats obtenus, du fait des stratégies des firmes visant à présenter leurs molécules sous un profil avantageux. Des données qui seraient importantes pour la santé publique ne sont, elles, pas produites.

Le contrôle des médicaments s'est par ailleurs concentré à partir des années 1960 sur le moment de la mise sur le marché des médicaments et donc sur l'évaluation initiale des dossiers d'AMM. Or les données produites avant la commercialisation des produits ne rendent qu'imparfaitement compte du rapport bénéfice-risque réel de ceux-ci. Par exemple, des effets négatifs rares ou résultant d'une utilisation prolongée d'un médicament peuvent ne pas être repérés dans les essais cliniques (dont la taille et la durée sont limitées). L'intérêt thérapeutique d'un produit peut aussi être remis en cause par l'arrivée ultérieure d'un produit concurrent. Cela souligne la nécessité de produire plus d'informations sur « la vie réelle » des produits et d'être davantage capable de modifier en conséquence, voire retirer, les AMM. Les décisions des autorités sanitaires ne règlent en outre pas tout : les pratiques de prescription sont aussi en jeu, ce qui soulève le problème central de la formation initiale et continue des médecins.

La question de la sélectivité des dispositifs d'AMM est plus largement posée depuis plusieurs années. Comme toute nouvelle molécule représente de nouveaux dangers, certains acteurs critiquent le fait que des médicaments qui n'ont pas fait la preuve de leur réelle « valeur thérapeutique ajoutée » par rapport aux traitements déjà existants soient néanmoins autorisés. Au final, l'enjeu n'est pas seulement « scientifique », il est fondamentalement politique : il s'agit de définir collectivement le type de médicaments que nous voulons voir commercialiser et le type de risques que nous acceptons, ou non, de prendre. ■