

GROUPE DE TRAVAIL N°5

« Optimiser la gouvernance et clarifier les missions des organismes intervenant dans les produits de santé »

Compte rendu de la réunion n°4 du 20 avril 2011

Thème de la séance : « Liens d'intérêt, procédures et circuits de décision »

Avant de passer à l'ordre du jour, le président Huriet propose que Lionel Bénéaiche, vice-président du groupe 5, plutôt que d'animer la séance, intervienne comme contributeur sur les questions d'experts, d'expertise, de liens et de conflits d'intérêt. Cette proposition est acceptée.

1. APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA SÉANCE DU 4 AVRIL 2011

Ce compte rendu est approuvé. Il intègre des modifications apportées après observations de Christian Lajoux et Philippe Lamoureux. Le compte rendu définitif de la séance du 4 avril sera publié sur le site.

2. QUELLES PROCÉDURES ? : liens d'intérêt, conflits d'intérêt - indépendance des experts et de l'expertise : quel cadre institutionnel ? - circuits de décision, quels principes pour une décision éclairée et réactive ?

Trois exposés et une contribution sont présentés en séance :

- Exposé du professeur Jean-Louis BERNARD, président du CPP Sud-Méditerranée II : « Le rôle du comité de protection des personnes dans la chaîne du médicament »
- Exposé de M. Louis CHAMPION, directeur général du laboratoire Stallergènes : « Expertise et liens d'intérêt : le point de vue d'un dirigeant de laboratoire »
- Exposé du professeur Christian RICHÉ, pharmacologue au CHU de Brest, ancien président de la commission de pharmacovigilance : « Quelles expertises pour l'AFSSAPS ? »
- Contribution de Lionel BENAICHE, magistrat, secrétaire général du service central de prévention de la corruption (SCPC), ancien responsable de la

les assises du médicament

cellule de veille déontologique de l'agence du médicament, vice-président du groupe 5 des Assises du médicament.

1. Les comités de protection des personnes.

L'exposé de Jean-Louis Bernard (voir annexe) évoque les sujets suivants :

- Le souci éthique dont la formalisation a présidé aux lois de 1988 (CCPPRB) et de 2004 (CPP) ;
- La double régulation (CPP – AFSSAPS) dans le dispositif d'instruction des dossiers de recherche biomédicale ;
- Les principes et les moyens de l'indépendance des CPP, de leurs membres, de leur fonctionnement, de leurs délibérations ;
- Le mode d'affectation des protocoles de recherche

Le débat qui suit porte principalement sur les questions suivantes :

1.1. Le statut des CPP

La reconnaissance des CPP en qualité d'autorité administrative indépendante pourrait certes conforter l'indépendance des CPP mais modifierait fortement l'ordonnement actuel du processus d'autorisation pour la recherche biomédicale. A cet égard, il ne faut pas confondre décision et avis conforme. Les CPP émettent des avis conformes mais la décision d'autorisation ou non de la mise en œuvre de la recherche appartient à l'AFSSAPS.

1.2. Les DPI

Le remplissage et la publication de déclarations publiques d'intérêt complètes et actualisées relèvent d'obligations législatives et fondent l'indépendance des membres des CPP. Ce dispositif a récemment fait l'objet d'un rappel aux ARS de la part de la DGS. Par ailleurs, un arrêté ministériel sur le règlement intérieur des CPP contient des dispositions à ce sujet.

1.3. L'activité et l'évaluation des CPP

- Il existe un phénomène de disproportion dans l'activité des CPP qu'avait fait apparaître un rapport sénatorial en 2001 sur le fonctionnement des CCPPRB. Une enquête réalisée en 2008 par le LEEM Recherche confirme que les soumissions de protocoles sont toujours concentrées sur un petit nombre de CPP, ce qui pose la question de la professionnalisation, de la qualification et de l'évaluation des CPP. Sur ce dernier point, il est très surprenant que les CPP n'aient jamais été évalués depuis leur création, l'élaboration par la HAS du référentiel d'évaluation n'étant pas finalisée. Une telle évaluation est indispensable, ne serait-ce que pour bénéficier d'une vision précise de l'action des CPP et préserver l'attractivité de l'ensemble du dispositif ;

les assises du médicament

- La mise en œuvre, proposée par certains, d'une affectation aléatoire des dossiers de recherche, ne fait pas consensus. Une affectation aléatoire des dossiers de recherche est proposée par certains pour lutter contre les risques de conflits d'intérêts institutionnels et améliorer l'indépendance de l'institution CPP. Un tel dispositif risquerait selon d'autres, en augmentant par exemple le délai de traitement des dossiers de soumission, de détériorer la position de la France dans le secteur de la recherche clinique, très concurrentiel au niveau international.

2. « Expertise et liens d'intérêt : le point de vue d'un dirigeant de laboratoire »

L'exposé de Louis Champion (voir annexe) et le débat qui suit mettent en lumière les points suivants :

2.1. L'expertise, les experts et le système de santé

- Tous les acteurs du système de santé (autorités sanitaires, industriels, patients) ont besoin des experts. Autorités administratives et industriels font structurellement appel aux mêmes personnalités. Dès lors, pour que les relations « experts » et « système de santé » soient acceptables, elles doivent être connues et publiques ;
- Un lien d'intérêt n'est pas nécessairement un conflit d'intérêt mais le devient lorsqu'il est caché ;
- Le concept de lien d'intérêt ne se limite pas à l'argent ;
- La réglementation existante, concernant par exemple la déclaration des conflits d'intérêt, n'est pas toujours appliquée et il conviendrait d'en faire une stricte utilisation.

2.2. Une évaluation morcelée du médicament

- Dans le circuit du médicament, il y a succession et non itération et absence d'évaluation globale et simultanée : évaluation du rapport bénéfice/risque (CPP et AFSSAPS), évaluation SMR et ASMR (CT – HAS), évaluation économique (CEPS) ;
- De ce fait, les décisions des autorités sanitaires sont parfois peu lisibles voire peu cohérentes.

2.3. La réglementation nationale doit être en cohérence avec la réglementation européenne

- Importance du nombre d'AMM européennes ;
- Montée en puissance de la pharmacovigilance à l'échelle européenne.

3. La fonction d'expertise et la gestion des conflits d'intérêt

les assises du médicament

L'exposé de Christian Riché et la contribution de Lionel Bénaïche (voir annexe) concluent à la nécessité de revoir en profondeur le système d'expertise et proposent, pour renforcer la fonction d'expertise, de :

- Séparer le recueil des données et l'expertise proprement dite ;
- Professionnaliser l'expertise et valoriser les experts (statut financier, déroulement de carrière) ;
- Faire de l'expertise interne le droit commun et de l'expertise externe (consultant) le complément utile voire indispensable de l'expertise interne ;
- Mieux gérer les conflits d'intérêts en réduisant le nombre d'experts et le nombre d'instances de régulation des conflits d'intérêt.

Le débat qui suit fait ressortir les points suivants :

- En matière d'expertise et de liens/conflits d'intérêts, les procédures sont très nombreuses (chaque organisme a les siennes), une des questions étant de savoir comment elles sont appliquées et comment les coordonner. A titre d'exemple, quelle période doit couvrir la déclaration de lien d'intérêt avant et après l'exercice de son activité par l'expert pour le compte d'une autorité sanitaire donnée ?
- Pour certains, les liens et même les conflits d'intérêt sont inhérents à l'exercice des fonctions d'expert. Dès lors, la transparence exige que ces liens et conflits soient déclarés et publiés ;
- En l'état actuel des dispositifs d'expertise et du nombre d'experts concernés, une gestion correcte des déclarations publiques d'intérêt est pratiquement impossible.

NB : les débats sur ce point de l'ordre du jour se poursuivront lors de la prochaine séance du groupe qui aura lieu le mercredi 4 mai.

ANNEXES

- 1) Exposé de Jean-Louis Bernard : « Le rôle du comité de protection des personnes dans la chaîne du médicament »
- 2) Exposé de Louis Champion : « Expertise et liens d'intérêt : le point de vue d'un dirigeant de laboratoire »
- 3) Exposé de Christian Riché : « Quelles expertises pour l'AFSSAPS ? »
- 4) Contribution de Lionel Benaïche

Le rôle des CPP dans la chaîne du médicament

Propos sur leur indépendance

les assises du
médicament

Jean-Louis BERNARD

CPP Sud-Méditerranée II – Marseille

cpp-sudmed2.fr

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX
ANNÉE 1904-1905 N° 42

DE
L'EXPÉRIMENTATION SUR L'HOMME
SA VALEUR SCIENTIFIQUE ET SA LÉGITIMITÉ

« Science sans conscience est le ruine
de l'âme ».
FR. RABELAIS.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
présentée et soutenue publiquement le 27 Janvier 1905

PAR
Pierre-Charles BONGRAND

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
ANCIEN PRÉPARATEUR DU SERVICE ANTIBIOTIQUE À L'INSTITUT PASTEUR DE BORDEAUX
(Médaille des épidémies, 1904)
ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX, LAURÉAT DES HÔPITAUX (1903)
Né à Tourney (Eure), le 8 novembre 1882.

Examinateurs de la Thèse { MM. MORACHE, professeur.... Président.
PICOT, professeur....
MONGOUR, agrégé..... Juges.
GAUTRELET, agrégé.....

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical.

BORDEAUX
IMPRIMERIE Y. CADORET
13, Rue Poqueux-Morles, 17
1905

CONCLUSIONS

I. L'expérience pratiquée sur l'homme, par pure curiosité scientifique, en dehors de toute idée thérapeutique, est parfois nécessaire.

Cette nécessité est particulièrement évidente lorsque l'on considère l'étude de certaines maladies infectieuses pour lesquelles les animaux présentent une immunité naturelle.

II. Ces expériences sont immorales, car elles constituent le sacrifice de l'individu à la collectivité.

III. Pour en limiter le nombre, ces investigations devront être pratiquées dans des conditions de garanties telles pour la science, que leurs résultats soient indiscutables.

IV. Actuellement la société, qui a tout intérêt à laisser faire, puisqu'elle profite des résultats acquis, mais qui serait forcée de condamner ces essais, si elle en considérait la valeur morale, ferme les yeux.

V. De ce que ces expériences sont occultes et de ce que rien ne les régit, résultent des abus fâcheux, en particulier dans la façon dont sont recrutés les sujets.

VI. Permettre ces expériences dans certaines conditions, en exigeant, par exemple, qu'il y ait contrat entre le sujet et l'expérimentateur, serait diminuer l'odieux de recherches nécessaires. Ce contrat pourrait garantir au sujet certaines compensations, mais surtout il spécifierait formellement le consentement préalable.

VU BON A IMPRIMER :
Le Président de la thèse.
D^r G. MORACHE.

Vu : Le Doyen,
Pr le Doyen,
L'Assesseur délégué,
D^r SIGALAS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 16 janvier 1905.
Le Recteur de l'Académie,
RAYMOND THAMIN.

2

Le souci éthique et sa formalisation

- 1947 Code de Nüremberg
- 1964 Association Médicale Mondiale (Helsinki)
 - Comité d'éthique indépendant
- 1979 Rapport BELMONT - USA
 - 3 principes : respect de la personne, bienfaisance et justice
- 1988 Loi HURIET-SERUSCLAT
 - CCPPRB
- 2004 Loi de santé publique
 - CPP

Assises du Médicament – 20/04/2011 – Jean-Louis BERNARD – CPP Sud-Méditerranée II

3

Le rôle des CPP – code de la santé publique

«L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société.» (L1121-2)

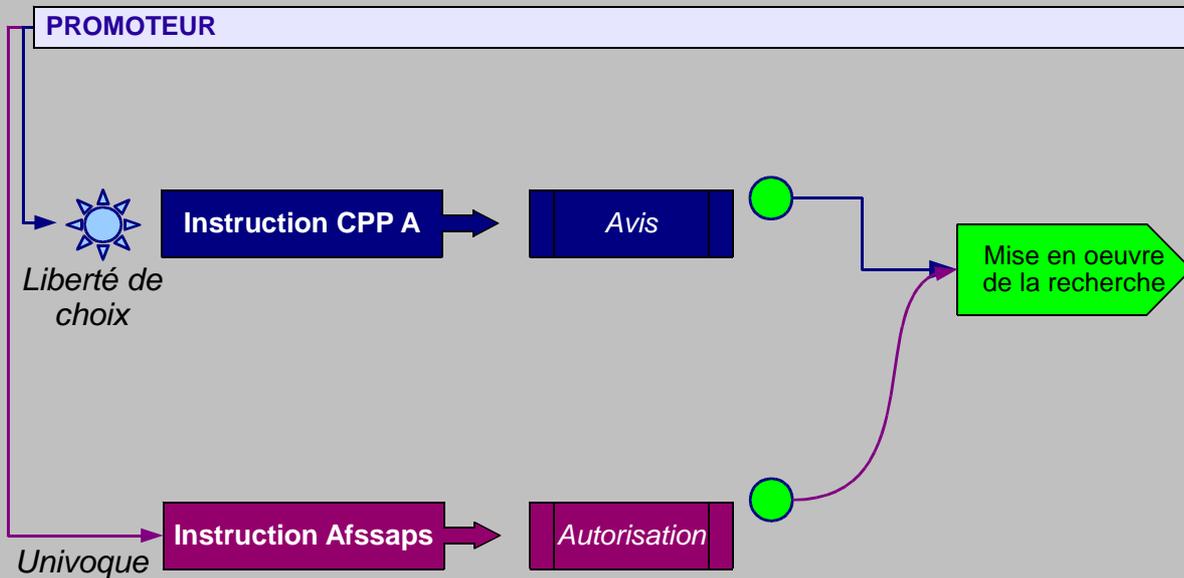
« Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

- *la protection des personnes, notamment la protection des participants ;*
- *l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ... le consentement éclairé,.. la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ;...*
- *la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;*
- *l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en oeuvre;*
- *la qualification du ou des investigateurs ;... » (L1123-7)*

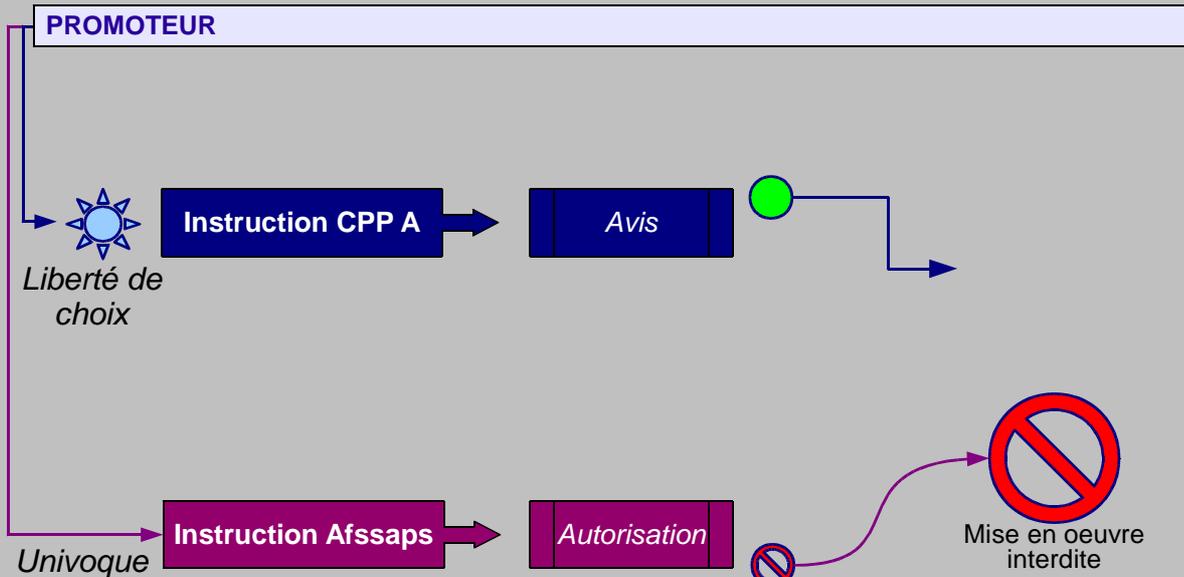
Assises du Médicament – 20/04/2011 – Jean-Louis BERNARD – CPP Sud-Méditerranée II

4

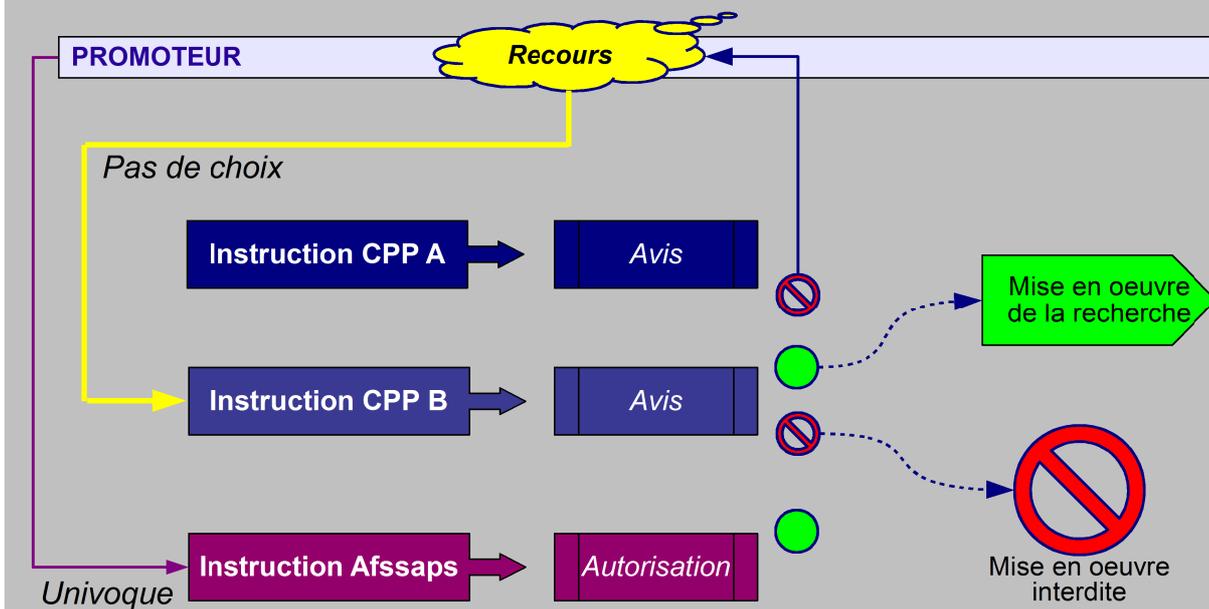
Rech. biomédicales : double régulation



Rech. biomédicales : double régulation



Rech. biomédicales : double régulation



Assises du Médicament – 20/04/2011 – Jean-Louis BERNARD – CPP Sud-Méditerranée II

7

A propos de l'indépendance des CPP

- Vis-à-vis des investigateurs
- Vis-à-vis des promoteurs
 - Privés
 - Publics

Assises du Médicament – 20/04/2011 – Jean-Louis BERNARD – CPP Sud-Méditerranée II

8

A propos de l'indépendance des CPP

- Vis-à-vis des investigateurs
- Vis-à-vis des promoteurs

President Clinton's Apology for the Tuskegee Syphilis Study

THE WHITE HOUSE
Office of the Press Secretary

For Immediate Release May 16, 1997

REMARKS BY THE PRESIDENT
IN APOLOGY FOR STUDY DONE

The East Room
2:26 P.M. EDT

The New York Times Reprints

This copy is for your personal, noncommercial use only. You can order presentation-ready copies for distribution to your colleagues, clients or customers here or use the "Reprints" tool that appears next to any article. Visit www.nytreprints.com for samples and additional information. Order a reprint of this article now.

PRINTER-FRIENDLY FORMAT
SPONSORED BY

CONVICTION
Watch The Trailer

THE PRESIDENT: Ladies and gentlemen, on Sunday birthday. (Applause.) I would like to recognize the oth and their families: Mr. Charlie Pollard is here. (Applause.) Mr. Fred Simmons. (Applause.) Mr. Simr and he reckons he's about 110 years old, so I think it's two. (Laughter.) I'm glad he did. And Mr. Frederick N

So today America does remember the hundreds of me knowledge and consent. We remember them and their poor and African American, without resources and w they had found hope when they were offered free me Public Health Service. They were betrayed.

October 1, 2010

U.S. Apologizes for Syphilis Tests in Guatemala

By DONALD G. McNEIL Jr.

From 1946 to 1948, American public health doctors deliberately infected nearly 700 Guatemalans — prison inmates, mental patients and soldiers — with venereal diseases in what was meant as an effort to test the effectiveness of penicillin.

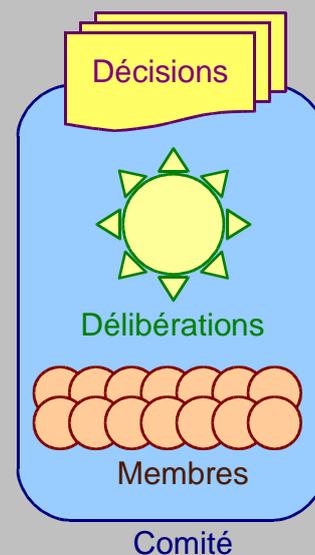
American tax dollars, through the National Institutes of Health, even paid for syphilis-infected prostitutes to sleep with prisoners, since Guatemalan prisons allowed such visits. When the

Assises du Médicament — 20/04/2011 — Jean-Louis BERNARD — CPP Sud-Méditerranée II

9

Indépendance et CPP

- *Objectif*
Impartialité des décisions
- *Conditions*
 - a. Indépendance des délibérations
 - b. Indépendance des membres
 - c. Indépendance du Comité



10

Assises du Médicament — 20/04/2011 — Jean-Louis BERNARD — CPP Sud-Méditerranée II

Indépendance des membres

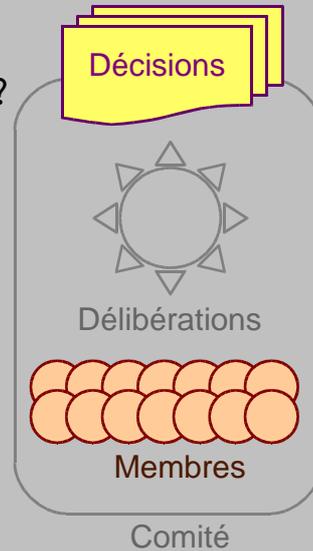
- «Les comités sont composés de manière à garantir leur indépendance...» (L1123-2)
 - Compatibilité avec des fonctions dans DRC?
- «Les membres... adressent au représentant de l'Etat dans la région... une déclaration mentionnant leurs liens, directs ou indirects, avec les promoteurs et les investigateurs de recherches. ... rendue publique et actualisée à leur initiative ... » (L1123-2)

Version 2006-1

DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS des membres des CPP
(recherche biomédicale)

Nom	Fonction
Prénom	Spécialité(s)
Établissement, société, organisme employeur	

- Publications incomplètes (membres, experts...)

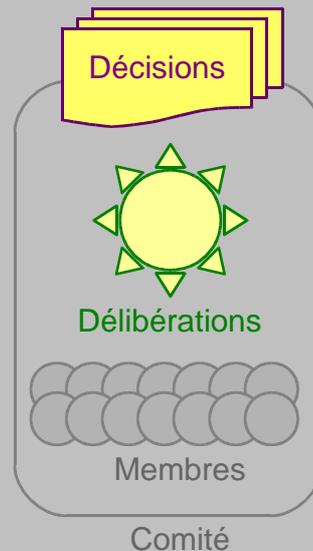


Assises du Médicament – 20/04/2011 – Jean-Louis BERNARD – CPP Sud-Méditerranée II

11

Indépendance des délibérations

- «Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur et de l'investigateur de la recherche examinée.» (art. L1123-2)
 - Nécessité de régler les modalités de fonctionnement interne : attente du référentiel d'évaluation des CPP
 - ex.: Le choix de l'expert désigné est argumenté et tracé dans le dossier.
 - ex.: Chaque rapport comporte l'attestation par l'auteur de l'absence de conflit d'intérêt.
 - ex.: Le relevé de décisions mentionne l'absence ou l'existence de conflits d'intérêt pour chaque dossier inscrit à l'ordre du jour.

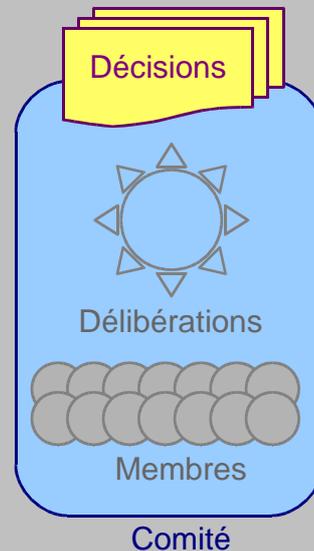


Assises du Médicament – 20/04/2011 – Jean-Louis BERNARD – CPP Sud-Méditerranée II

12

Indépendance de l'institution CPP

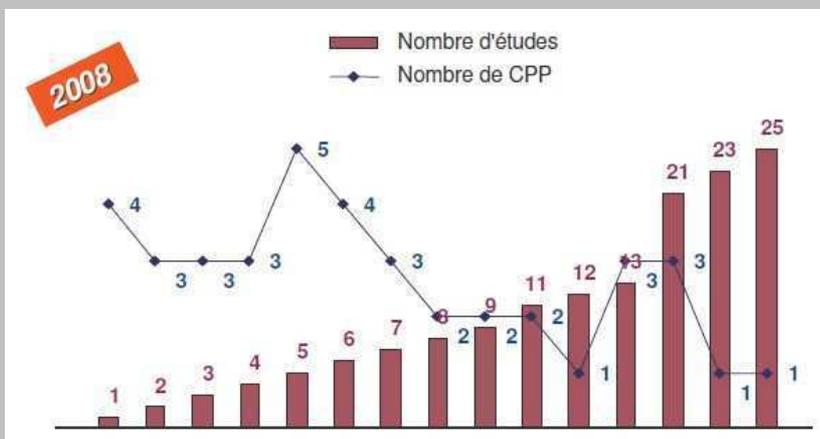
- « Les comités exercent leur mission en toute indépendance... » (art. L1123-1)
 - Risque de conflits d'intérêts institutionnels
 - Prédilection d'un promoteur pour un CPP lui donnant satisfaction
 - Aversion d'un promoteur pour un CPP ne lui donnant pas satisfaction



13

Indépendance de l'institution CPP

- Risque de conflits d'intérêts institutionnels



Des soumissions d'études toujours concentrées sur un petit nombre de CCP

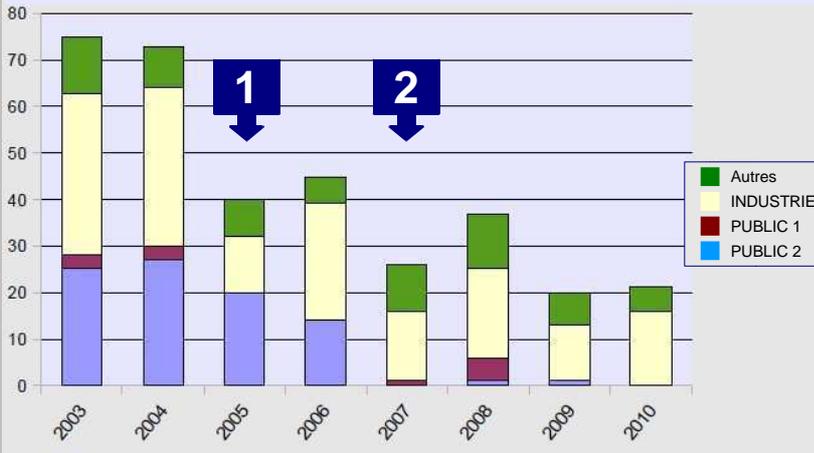
- 11 CPP, analysant plus de 10 études, représentent à eux seuls plus de la moitié des études (57,4%) analysées
- Comme cela avait été le cas lors de l'enquête 2006 pour laquelle 11 CPP représentaient 55% des études

14

Indépendance de l'institution CPP

- Risque de conflits d'intérêts institutionnels

Nombre annuel de nouveaux dossiers RBM / promoteur



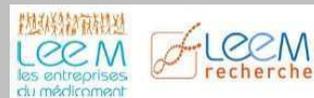
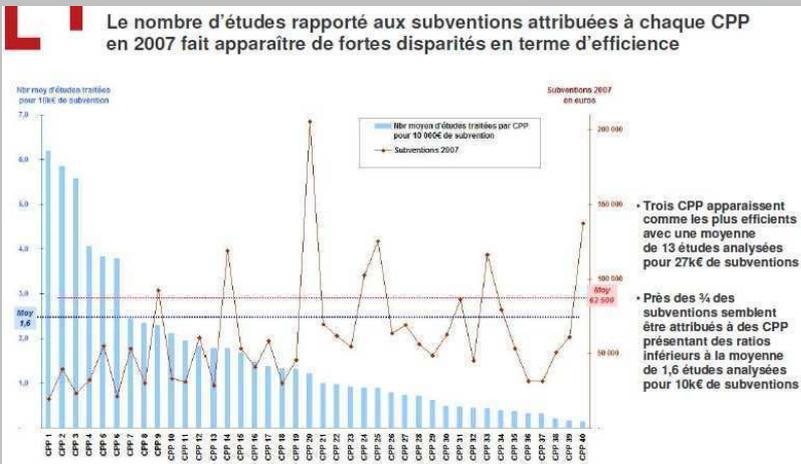
1. - renouvellement des membres
- évolution des procédures
2. - signalement à l'Afssaps d'un manquement grave

15

Indépendance de l'institution CPP

- Risque de conflits d'intérêts institutionnels

Le nombre d'études rapporté aux subventions attribuées à chaque CPP en 2007 fait apparaître de fortes disparités en terme d'efficacité



Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale

Enquête 2008

Rapport Final

Paris, le 10 Octobre 2008

• Trois CPP apparaissent comme les plus efficaces avec une moyenne de 13 études analysées pour 27k€ de subventions

• Près des 3/4 des subventions semblent être attribués à des CPP présentant des ratios inférieurs à la moyenne de 1,6 études analysées pour 10k€ de subventions

16

Indépendance de l'institution CPP

- Risque de conflits d'intérêts institutionnels

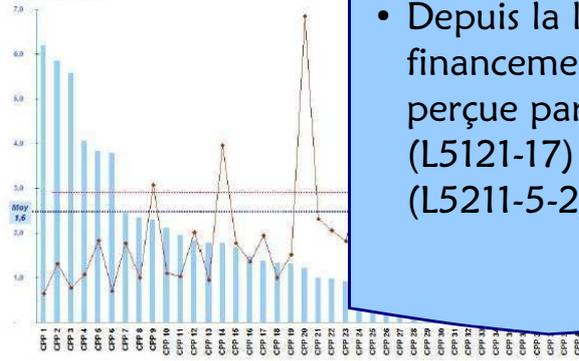


Place de la France dans la
Recherche Clinique
Internationale

Enquête 2008

Le nombre d'études rapporté aux subventions attribuées à chaque CPP en 2007 fait apparaître de fortes disparités en terme d'efficience

Nombre d'études traitées pour 10k€ de subvention



- Depuis la loi de finances 2009, le financement des CPP est issu de la taxe perçue par l'Afssaps sur les médicaments (L5121-17) et les dispositifs médicaux (L5211-5-2).

attribués à des CPP présentant des ratios inférieurs à la moyenne de 1,6 études analysées pour 10k€ de subventions

17

Assises du Médicament – 20/04/2011 – Jean-Louis BERNARD – CPP Sud-Méditerranée II

Indépendance de l'institution CPP

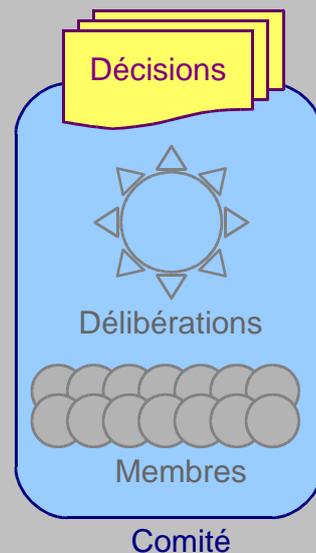
- « Les comités exercent leur mission en toute indépendance... » (art. L1123-1)

- Risque de conflits d'intérêts institutionnels
 - Prédilection d'un promoteur pour un CPP lui donnant satisfaction
 - Aversion d'un promoteur pour un CPP ne lui donnant pas satisfaction

- Conséquences néfastes

- **Equité des décisions**
- **Qualité des décisions**

car risque de mauvais fonctionnement par excès ou insuffisance de dossiers



18

Assises du Médicament – 20/04/2011 – Jean-Louis BERNARD – CPP Sud-Méditerranée II

L'affectation aléatoire

- Pour la saisine initiale, comme c'est déjà le cas pour les recours
 - Seule façon de prévenir les conflits d'intérêt institutionnels : l'impétrant ne choisit pas son jury.
- × *Complexité ?* Guichet unique existant
- × *Perte de proximité ?* Pas plus que pour les recours
- × *Perte de compétence spécialisée ?*
 - La non-spécialisation des CPP est un principe posé par le législateur (cf. recherches chez le mineur/pédiatre)
- × *Antinomie avec l'objectif de cohérence entre les décisions des CPP* : harmonisation des pratiques 😊 vs décisions ☹️

Conclusions

- L'indépendance des CPP est un maillon déterminant pour la protection des personnes dans le processus de développement du médicament.
- Elle devrait être confortée par :
 - La définition d'un statut : Aut. Adm. Indépendante ?
 - La publication effective des déclarations publiques d'intérêt des membres et des experts
 - La mise en œuvre de l'évaluation des CPP
 - L'affectation aléatoire des dossiers de recherche

Assises du Médicament



**Contribution du Dr. Louis CHAMPION
Directeur général de Stallergenes**

20 avril 2011

Groupe de travail n°5

Liens d'intérêt et conflits d'intérêts (1/2)

L'attente à l'égard du système de santé est double :

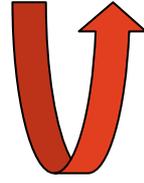
- 1- Être au bénéfice des patients :
 - Un système de santé transparent et sécurisé,
 - Un système de santé favorisant l'innovation thérapeutique.

- 2- Être responsable vis-à-vis des citoyens :
 - Un système de santé garantissant la maîtrise des finances publiques pour assurer sa pérennité,
 - Un système de santé égalitaire.

Liens d'intérêt et conflits d'intérêts (2/2)

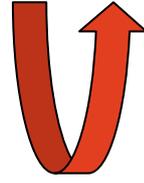
Le sujet « Expertise et liens d'intérêt » est double :

1- L'existence d'un lien d'intérêt peut se révéler préjudiciable pour les patients, les citoyens, les professionnels et l'ensemble du système de santé.



Conflit d'intérêts.

2- L'absence de lien d'intérêt, c'est-à-dire lorsqu'il n'y a pas, ou pas assez, de convergence entre les différents intérêts objectifs en présence, s'avère également dommageable.



Défaut d'intérêts.



Le conflit d'intérêts est aussi préjudiciable pour le système de santé que le défaut d'intérêts.

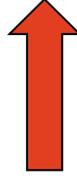
L'enjeu est donc double : gérer le conflit d'intérêts mais également le défaut d'intérêts.

Les deux caractéristiques du conflit d'intérêts

Plusieurs éléments sont constitutifs du conflit d'intérêts, selon le rapport de la Commission de réflexion pour la prévention des conflits d'intérêts dans la vie publique, remis au Président de la République le 26 janvier 2011 :

➤ l'existence d'un « conflit » :

« il ne suffit pas qu'il y ait simplement coexistence d'intérêts, ni convergence ou divergence, anodines ou fortuites, mais bien conflit, c'est-à-dire contradiction, opposition, antagonisme, interférence ou, au contraire, forte convergence, de nature à susciter un doute objectivement justifié. »

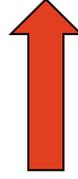


Crise de sécurité

➤

l'importance des apparences :

« il s'agit donc tout autant de s'assurer de la régularité et de l'impartialité subjective du processus de décision, que de son impartialité objective. »



Crise de confiance

Le risque des conflits d'intérêts est structurel

Les derniers travaux sur la question des conflits d'intérêts soulignent le lien structurel qui unit l'expertise et le système de santé.

- **Rapport de l'IGAS (15 janvier 2011) :**
« L'AFSSAPS se trouve à l'heure actuelle structurellement et culturellement dans une situation de conflits d'intérêts » ; il existe « une coproduction des expertises et des décisions qui en découlent ».
- **Rapport Sauvé (26 janvier 2011) :**
« dans le domaine de la santé publique, l'enjeu principal est de prévenir les conflits d'intérêts sans pour autant entraver l'indispensable recours à l'expertise » (p. 57).
« Il existe déjà des dispositifs à manier avec prudence et discernement » (p. 61).

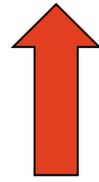
Sans experts, le système de santé ne fonctionne pas

➤ **Le système de santé a besoin d'expertise et d'experts pour fonctionner**

L'expertise constitue un élément structurant de tout système de santé.

Les autorités administratives font appel à des experts, seuls à même d'éclairer les aspects les plus techniques. Les experts participent ainsi structurellement à la prise de décision de l'administration.

Parallèlement, les industriels ont besoin des experts pour innover et se développer et font structurellement appel aux mêmes personnalités.



Comment garantir la place de l'expertise et des experts dans le système de santé, en permettant la convergence des intérêts, tout en prévenant les conflits d'intérêts ?

Sans transparence, le système de santé ne fonctionne plus

- **Le rôle des experts doit être strictement encadré et transparent**

Pour que les relations « experts » et « système de santé » soient acceptables, elles doivent être connues et publiques.

Sans transparence, il ne peut y avoir de confiance. Or, notre système de santé a besoin de confiance pour être efficace.

Le morcellement du système de santé tend à diminuer les liens d'intérêt

L'absence de liens d'intérêt par « absence de convergence » en raison de l'évaluation morcelée des médicaments peut donner naissance au défaut d'intérêts.

Un médicament est évalué par plusieurs agences sous des angles différents :

- L'évaluation du rapport bénéfice-risques par l'AFSSAPS,
- L'évaluation du SMR et de l'ASMR par la Commission de transparence (CT) de la HAS, sur la base du dossier d'AMM,
- L'évaluation économique par le CEPS, sur la base du dossier de l'HAS.

À aucun moment, le médicament n'est évalué de façon globale et simultanée par toutes les équipes concernées pour sa contribution au système de santé.

L'absence de convergence des intérêts objectifs entre les différentes autorités de santé

Exemple des comprimés d'immunothérapie destinés aux personnes souffrant de rhino-conjonctivite sévère, non contrôlée par les traitements symptomatiques :

➤ Les grandes agences, le PEI, l'EMA, la FDA, l'AFSSAPS, invitent les industriels à substituer les APSI (Allergène préparé spécialement pour un seul individu), médicaments qui ne sont pas des spécialités pharmaceutiques par des comprimés, qui sont des spécialités pharmaceutiques.

L'AFSSAPS a octroyé à ces comprimés l'AMM dans le cadre d'une Procédure de reconnaissance mutuelle (MRP).

➤ Les APSI ne sont pas dans le champ d'évaluation de la CT. Ils sont remboursés à 65 %.
La CT évalue les traitements symptomatiques, destinés à traiter des symptômes légers à modérés. Ils sont remboursés à 30 %.
La CT évalue les comprimés d'immunothérapie destinés aux pathologies les plus graves. Ils sont remboursés à 15%.

La perte du lien d'intérêt empêche le système de santé de remplir ses objectifs

Dans cet exemple, l'absence de convergence d'intérêts des différentes autorités de santé aboutit à un quintuple paradoxe :

- Elle induit une moindre prise en charge des patients souffrant des formes les plus sévères de la maladie par rapport à ceux ayant une pathologie légère.
- Elle bloque la substitution des APSI vers des produits mieux contrôlés et mieux évalués, les comprimés.
- Elle induit une médecine à 2 vitesses : 50% des patients ne sont pas couverts pour le reste-à-charge (RAC).
- Elle limite les économies pour les finances publiques et l'Assurance maladie. Avec un taux de remboursement de 30 % pour les comprimés, 45 millions d'euros d'économies seraient dégagés.
- Elle conduit au non-lancement d'un produit sur le marché français, dont le développement a pourtant été partiellement financé par le Crédit Impôt Recherche - CIR (30 millions sur les 120 millions consacrés au programme de recherche sur le comprimé).

Des propositions pour faire évoluer notre système de santé (1/2)

1. Faire de la transparence une caractéristique constitutive de notre système de santé
 - Chaque organisme, public ou privé, faisant appel à un expert, à titre gracieux ou non, doit rendre publics tous les contrats passés avec lui dans un rapport annuel : le « rapport expertise et transparence ».
2. Assurer la cohérence des décisions des autorités de santé
 - L'évaluation doit être intégrée : elle doit être à la fois médicale, économique et de santé publique, de manière à ce que les intérêts des citoyens, des patients et des autorités de régulation et de contrôle soient alignés.
 - Une instance de recours doit être prévue avec une capacité de débat réel et public.

Des propositions pour faire évoluer notre système de santé (2/2)

3. Stabiliser la réglementation relative aux autorités de santé
 - Les règles d'évaluation doivent être transparentes, explicites et stables. Par exemple, une « Déclaration d'intention de développement » fixant un délai et un cadre de performance pourrait être instaurée pour un programme de Recherche et développement (R&D).
 - Les règles doivent être cohérentes avec celles des autres pays européens et avec la réglementation européenne.

Contribution du Professeur C. Riché

Expertise et sécurité d'emploi des médicaments

Introduction

L'expertise des données de sécurité a, à l'Afssaps, deux finalités qui sont caractéristiques de la dualité des missions de cet Etablissement.

- Il existe d'une part une expertise des données de sécurité ayant pour finalité l'évaluation du risque d'un nouveau médicament dans le but de contribuer à l'établissement du rapport bénéfice / risque, donnée qui conditionne la mise sur le marché.

Nous le verrons, cette expertise de sécurité, dans le cadre de l'AMM, est une activité fortement en relation avec l'évaluation européenne.

- Le deuxième aspect concerne l'expertise des données de sécurité des médicaments commercialisés. Cet aspect est d'un certain côté plus complexe en terme de finalité puisque, certes, de plus en plus, il contribue à une activité européenne mais il conserve (et il y a un besoin réel de réflexion sur ce sujet) une part importante d'aide à la décision pour les autorités nationales en termes de Santé publique et de protection des ressortissants du territoire national.

Le but de cet exposé va donc être multiple : expliciter le fonctionnement de l'expertise de mise sur le marché et voir les évolutions possibles puis expliquer brièvement comment fonctionne l'expertise après commercialisation avec sa double finalité (contribution à l'Europe - données de base de la sécurité d'emploi des médicaments au niveau national dans le cadre de la qualité des soins), discuter quels liens doivent exister entre le pré-AMM et le post AMM et proposer quelques pistes en terme institutionnel.

Expertise des données de sécurité, à finalité de mise sur le marché d'un nouveau médicament.

Ce titre en lui-même résume la totalité du propos. Pour qu'un médicament arrive sur le marché, les institutions européennes ont procédé l'évaluation des candidats médicaments et le problème est de voir comment notre pays peut (en relation avec son passé et ses ambitions en termes de présence en Europe), contribuer à l'évaluation des nouveaux médicaments.

La France a été un grand pays évaluateur puis a connu une crise de l'évaluation mais a retrouvé, depuis quelque temps, sa place en termes de pays leader en nombre de dossiers d'AMM centralisée examinés par des Experts français. L'expertise d'un candidat médicament se fait en bénéfice/risque. Il y a des experts

les assises du médicament

pour les différentes parties du dossier et en particulier pour la sécurité du médicament.

L'Europe a un mode de fonctionnement tout à fait particulier. Elle ne dispose pas de capacité interne suffisante pour faire elle-même, avec ses propres personnels, l'expertise des dossiers. Elle délègue donc à des agences d'état (le pays rapporteur, le pays co-rapporteur) la mission de préparer ce travail qui est finalement discuté dans les instances de l'Agence Européenne.

Le système de fonctionnement de cette expertise européenne traduit au niveau de l'Afssaps pourrait, avec quelques modifications, servir d'ailleurs de modèle à toute l'expertise du médicament dans ce pays, en particulier dans le domaine de la sécurité.

Lorsque la France est rapporteur ou co-rapporteur, c'est l'Agence, et en particulier les représentants français qui gèrent le dossier et qui organisent cette expertise. Cette expertise est interne en ce sens que la personne qui va coordonner le dossier, avec le représentant français, est un des experts internes de l'Afssaps. Il va organiser un groupe de travail interne pour répartir les différentes sections du dossier (pharmaceutique, pré-clinique, partie clinique etc.) et en particulier dans la partie clinique, le bénéfice et le risque.

Les experts mobilisés en première ligne à de très, très rares exceptions, vont être des experts internes. Ce sont eux en particulier qui vont rédiger.

Il existe, pour la sécurité, une petite exception mais qui est en fait une sorte de pré-figuration de l'internalisation puisque quelques experts externes (un... trois...?) vont participer réellement à cette rédaction. En pratique, cela ne concerne de façon régulière, particulièrement qu'un expert qui est en quelque sorte internalisé sans l'être. Par contre les experts internes vont assez souvent avoir recours, sur des points précis, à des avis qu'ils vont recueillir en externe.

Ces avis proviennent le plus souvent des cliniciens ou des spécialistes très particuliers qui sont contactés et qui vont apporter leur expérience, donner un avis mais ne rédigeront pas.

Quelques fois, le sujet est aussi évoqué dans les groupes de travail (exceptionnellement à l'AMM) mais les contributions de ces groupes de travail sont purement orales, interprétées et éventuellement retranscrites par l'évaluation interne. La rédaction incombe donc totalement aux experts internes qui finalisent le dossier et qui vont le suivre en permanence pendant toute la procédure qui va conduire à la mise sur le marché ou au rejet du produit.

J'ai dit un peu plus haut que la France avait eu, après avoir été un grand pays d'expertise, des difficultés. Ces difficultés étaient particulièrement liées à des manques dans un certain nombre de domaines d'expertises internes de haut niveau

les assises du médicament

(pharmaceutique, pharmacovigilance...). C'est ce qui a amené d'ailleurs, sur des sujets tels que la Sécurité, à avoir recours à quelques experts externes qui rédigent et, *in fine*, sont pratiquement internalisés sans le dire.

Par contre, le modèle de recours à des consultants externes fonctionne bien mais demande que l'expert interne ait suffisamment de métier pour être capable de contextualiser et de mettre en forme les avis recueillis.

Le fonctionnement avec une expertise interne performante, ayant recours si besoin à des consultants externes, montre qu'il est possible de travailler suivant cette procédure, certes duale, mais non basée sur une équivalence entre expertise externe (consultants) et expertise interne (rédacteurs). Il n'y a plus lieu d'avoir cette confrontation illusoire entre les deux types d'expertise.

En termes de conflits d'intérêt, le travail est très fortement facilité. En pratique, les experts internes doivent être libres de conflits d'intérêt (ceci est gérable assez facilement). Les consultants n'ayant qu'un rôle informatif, certes doivent déclarer leurs intérêts mais cela n'est pas du tout rédhibitoire ce qui est important c'est la transparence, car même savoir ce que pense un expert impliqué dans les essais qui ont contribué à la demande de mise sur le marché, est une information parmi les autres.

En conclusion de cette partie, pour l'expertise dans le cadre de l'Europe, il y a clairement une expertise interne en charge du dossier et des contributions externes si besoin.

Les experts internes auditionnent éventuellement des consultants mais ce sont les experts internes (ou internalisés) qui rédigent.

Point important à souligner sur les modalités de travail de l'expertise européenne de mise sur le marché : les experts évaluent des données fournies par l'industriel. Ils ne sont pas chargés de recueillir les données, ni de générer des données. Ils travaillent sur des données qui ont été recueillies, vérifiées, classées, hiérarchisées par le demandeur d'AMM et leur mission est une véritable expertise.

A partir du matériel fourni, ils doivent dire si le bénéfice / risque du produit candidat à la mise sur le marché répond à des critères définis. Pour la mise sur le marché, les choses sont donc claires : les experts expertisent, d'autres, en l'occurrence, là, les industriels recueillent les données soumises à cette expertise.

Expertise des données de sécurité des médicaments commercialisés.

Dans le domaine de l'après-commercialisation, le système est plus confus, aussi bien d'ailleurs à l'Agence Européenne qu'à l'Agence Française.

Dans le domaine de la sécurité, il y a un mélange des genres. Les systèmes dits de pharmacovigilance sont chargés de multiples fonctions, certes ayant un dénominateur commun, qui est le risque médicamenteux mais qui appartiennent

les assises du médicament

fondamentalement à des mondes différents. Cela va de l'information à la réalisation d'études en passant par le recueil, et l'expertise, chacune de ces activités demandant un professionnalisme qui en font autant de métiers différents.

En effet, le système de pharmacovigilance, en particulier français, recueille des données quand il ne cherche pas lui-même à en générer en procédant à la mise en place d'études. Il évalue également les cas rapportés en termes de pertinence et de qualité, il les classe, il les hiérarchise et seulement secondairement, il les expertise avec pour finalité le suivi de sécurité. Cette expertise a pour but de produire un avis conduisant soit à laisser les choses en l'état, soit à modifier les caractéristiques du produit (mises en garde, précautions d'emploi, exclusions de population particulière) soit en retirant le produit du marché.

Un deuxième point extrêmement important caractérise le système d'expertise post AMM en particulier à l'Afssaps ; celui-ci est le même ou très proche ou partiellement en recouvrement avec le système qui a contribué à la mise sur le marché. En France, les responsables de l'expertise à finalité de mise sur le marché sont aussi les responsables de l'expertise à finalité de surveillance du marché. Ce sont les mêmes qui expertisent pour l'AMM et qui contribuent à l'évolution des recommandations contenues dans le RCP ou conseillent la suspension voire le retrait des produits.

Bien qu'il s'agisse là d'un véritable point méritant un débat propre (faut-il séparer évaluation du risque pré-AMM de l'évaluation du risque post-AMM ?), je crois que plusieurs affaires internationales ont amené à réfléchir sur l'intérêt de la séparation entre expertise de mise sur le marché et expertise de suivi.

L'argument de ceux qui défendent l'unicité du système est de dire que ceux qui mettent sur le marché connaissent bien le produit et sont à même de pouvoir le suivre.

Ce qui peut paraître un avantage est, pour moi, un énorme inconvénient car cela peut conduire à persister dans l'erreur en sachant qu'il est toujours plus difficile, pour un individu, de se déjuger et d'aboutir *in fine* à une conclusion différente de celle qu'il avait initialement.

Certes, si on a une dualité, c'est-à-dire que les experts en charge de la surveillance sont différents de ceux de la mise sur le marché, cela demande un travail non négligeable pour ceux qui vont être en charge du post-AMM, pour assimiler l'ensemble des données mais, je crois que cette séparation entre évaluation pré-marketing et post-marketing est une donnée fondamentale que nous devons mettre en place dans notre pays.

Je voudrais, par contre, discuter avec vous un peu plus longuement du risque de la multifonction qu'a dans notre pays, mais aussi en Europe, le système de sécurité du médicament, c'est-à-dire aborder le mélange recueil / expertise.

les assises du médicament

En France le système de pharmacovigilance est en charge de l'information sur le médicament, de la formation des professionnels de santé dans le domaine du risque médicamenteux, du recueil de données, de la génération d'indicateurs, de la tenue de tableaux de bord et en plus il doit réaliser l'expertise des données de sécurité.

En pratique, l'Agence de Sécurité Sanitaire recueille les effets indésirables, les analyse sur un plan qualitatif et quantitatif, classe les observations, générant des listings et des tableaux de bord. Ce n'est que dans un second temps qu'elle procède, dans une finalité de santé publique, à l'expertise de ces données.

Cette façon de faire (recueil de données et expertises par le même organisme) est habituelle dans de multiples agences, établissements et instituts. Ceci conduit, de ce fait, à ce que chaque système d'expertise génère ses propres données. Celles-ci peuvent être très voisines voire en recoupement avec celles utilisées par d'autres expertises ayant d'autres finalités et étant générées par plusieurs institutions.

Le premier principe est que l'expertise, en santé publique, doit être séparée du recueil de données.

Il faut qu'un organisme (pourquoi pas l'INVS ?) recueille ou coordonne le recueil des données, pour l'ensemble des structures d'expertise, à partir de notifications spontanées, de screenings de bases de données (PMSI, Assurance-Maladie) ou à partir d'études épidémiologiques. Cet organisme vérifierait la pertinence, l'homogénéité et la qualité des données par exemple de sécurité d'utilisation du médicament. Il décrirait leurs caractéristiques, les classerait en termes de nouveauté, de nombre et de gravité. L'objectif final étant de présenter des données certifiées sous forme de listings, de tableaux, d'indicateurs... à partir de ce travail, seraient générées les alertes.

Et c'est donc en utilisant ces informations que doivent avoir lieu les différentes expertises qui répondent à des interrogations de décideurs, que ce soit en termes de politique de santé régionale, de politique de qualité et de sécurité d'établissements, de politique nationale ou de contribution à la définition de la politique européenne du médicament.

Ce qui a caractérisé les structures actuelles, c'est donc le mélange entre recueil et expertise.

Ce mélange a le défaut de consommer (gaspiller) du temps d'expert, impliquant la multiplication des experts.

De même, il entraîne la génération de recueils multiples, de sollicitations concurrentielles de bases de données, rendant pour le public et les acteurs de soin, le système particulièrement opaque.

les assises du médicament

A la suite de cet exposé, on comprend qu'il est nécessaire de revoir complètement notre système de pharmacovigilance, en particulier sous l'angle de l'expertise.

Les données de sécurité du Médicament peuvent être utilisées à différents niveaux (dans un service hospitalier, un établissement, les services des ARS, au niveau national voire européen).

Un même évènement peut être porteur d'informations qui vont contribuer dans un ou plusieurs de ces niveaux à améliorer : la qualité des soins, la sécurité du médicament, les informations réglementaires caractérisant ce médicament

Il faut donc d'un côté organiser le recueil des évènements et d'un autre côté organiser pour chaque niveau l'expertise de ces évènements.

Il ne faut pas croire que ceci conduise à une multiplication infinie des experts. Il existe depuis longtemps dans d'autres métiers (l'Aviation en est un) des systèmes qui permettent d'utiliser des données recueillies pour améliorer la qualité et la sécurité. Ces systèmes doivent être simples (les CREX en sont l'exemple dans les Services hospitaliers) ; donc pour tout ce qui est utilisation de ces événements recueillis et concernant la sécurité d'utilisation du médicament, la mise en place de structure souples doit permettre de répondre au besoin des établissements. Un certain nombre de textes sont récemment sortis ou en préparation pour mettre en place dans les établissements une prise en considération du risque médicamenteux sous tous ses aspects.

Au niveau des régions, il y a aussi pour la définition de la politique d'amélioration de la qualité des soins et sa mise en place, la nécessité de recourir à une expertise dans le domaine de la sécurité d'utilisation du médicament. L'implication des experts présents dans les centres régionaux de pharmacovigilance, en collaboration par exemple avec les Observatoires du Médicament (OMEDIT) peut être une réponse tout à fait judicieuse au besoin d'expertise nécessaire à la définition d'une politique régionale du médicament. Les CRPV trouveraient dans ces nouvelles activités une réelle intégration dans leur région.

Au niveau national, en restant dans le cadre de l'Afssaps, concernant la sécurité d'utilisation des médicaments, l'expertise doit répondre d'une part à l'attente qu'ont les autorités de ce pays en terme de sécurité d'utilisation nationale des médicaments commercialisés, mais aussi contribuer à maintenir la place de la France dans l'expertise européenne du Médicament.

Même s'il y a un lien très fort entre France et Europe, car la France c'est l'Europe, il ne faut pas négliger que certaines procédures (la suspension temporaire) peuvent être mobilisées au niveau national, dans l'intérêt des ressortissants de ce pays. Il faut donc une capacité d'expertise Française qui n'ait pas peur de prendre des initiatives

les assises du médicament

et de donner des avis potentiellement précurseurs par rapport aux décisions européennes en termes de sécurité.

Débarrassée du problème du recueil, l'expertise, au niveau de l'Agence doit donc être focalisée sur la sécurité de l'utilisation des médicaments dans ce pays et avoir un dynamisme et un volontarisme important pour porter à l'Europe les demandes françaises afin (contrairement à ce que l'on a observé ces temps derniers) que le message de la France soit considéré et pris en compte au niveau européen.

Si l'on part du principe que le recueil de données est une chose, que l'expertise en est une autre, et que l'on sépare expertise à finalité d'obtention d'AMM, de l'expertise à finalité de sécurité d'utilisation post AMM, on va pouvoir mieux organiser le travail des différents types d'experts.

Que doit être dans l'avenir un expert travaillant pour une institution ?

Cette réflexion concerne tous les experts quelque soit l'organisme d'état pour lequel il travaille.

Il faut commencer par définir ces experts : leurs caractéristiques communes et leurs caractéristiques spécifiques qui dépendent de la finalité de l'expertise (expertise dans le cadre européen, expertise à finalité de qualité des soins, nationale, régionale, locale).

Cette approche conduira vraisemblablement à un réajustement des moyens des Agences ou Autorités. L'Afssaps, actuellement, se caractérise par le fait qu'elle recueille et qu'elle expertise. Le travail de recueil mobilise des moyens en centrale (en particulier informatiques) et sur le terrain (centres régionaux de Pharmacovigilance), considérables.

L'HAS, l'INVS recueillent, analysent et expertisent également. Il faut mutualiser le recueil de toutes ces institutions et l'Afssaps mais également par exemple l'HAS doivent devenir des agences d'expertise (pour l'Afssaps à finalité de sécurité d'utilisation du médicament dans ce pays et de contribution à l'expertise européenne et pour l'HAS, par exemple, à finalité de définition de prix et de rationalisation des pratiques de soin). L'Afssaps en tant qu'agence d'expertise des médicaments, ne doit donc plus regrouper que des experts performants, donc professionnalisés travaillant sur des données de qualité certifiées, provenant de l'Europe, des industriels, du système de recueil national.

Et sur le modèle de l'expertise qui existe déjà pour l'obtention de l'AMM, cela doit se traduire par une modification de ce que l'on appelle actuellement l'expertise interne et l'expertise externe.

Aussi bien pour l'expertise européenne, que pour l'expertise interne impliquée dans la surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments commercialisés, celle-ci doit être uniquement exercée par des personnes de haut niveau. Une partie de ces experts internes proviendront du pool de personnel actuel de l'Afssaps mais on doit

les assises du médicament

là aussi, envisager un renforcement de cette expertise interne par des recrutements externes en internalisant des personnes sélectionnées volontaires, qui viendront pendant une période donnée de leur carrière avec un contrat précis, sur un temps déterminé, apporter leurs compétences à cet organisme d'expertise sur le médicament.

Le fait d'internaliser l'expertise facilite énormément la gestion des conflits d'intérêts. Le principe de l'internalisation va de pair avec la libération des acteurs de tout conflit d'intérêts. L'avantage que tout ou partie de ces experts internalisés aient des contrats à durée déterminée assure un renouvellement permanent du pool d'expertise et vivifie par ces renouvellements le pool d'expertise lui permettant d'être en permanence adapté à l'environnement.

Pour renforcer les contacts de l'expertise interne avec le milieu externe, des acteurs externes impliqués à un haut niveau dans les activités de soins ou de recherche doivent venir à la demande, de façon formalisée ou informelle (c'est-à-dire en groupe constitué pour un temps donné ou en groupe institutionnalisé) s'adjoindre aux experts internes.

Il est nécessaire que ces acteurs externes ne portent plus le nom d'expert. La Justice a des experts mais ces experts peuvent recourir à ce que l'on appelle les « sachants » ; on pourrait, utiliser aussi le terme de consultants. L'industrie pharmaceutique d'ailleurs, lorsqu'elle fait appel à des acteurs externes (cliniciens, scientifiques) utilise ce terme. Ces consultants seraient recrutés par appel d'offre, sur des critères scientifiques donnés avec des profils de compétence définis et en toute connaissance de leurs liens potentiels. Les réunions porteraient le nom d'auditions. Pour être auditionné dans ces groupes additionnels à l'expertise, le fait d'avoir un lien d'intérêt n'est pas éliminatoire, et la seule condition pour participer à cette audition est que le lien soit clairement connu par les experts chargés de la question posée mais aussi par les autres consultants.

Petit détail pratique : les conflits d'intérêts doivent être régulièrement mis à jour, doivent être annoncés publiquement au début de la séance mais aussi rappelés en fin de discussion, par exemple avant un vote pour élaborer un avis, de façon à ce que la transparence soit permanente et qu'il n'y ait pas d'oubli en cours de séance des liens potentiels que peuvent présenter certains acteurs de la réunion.

Bien entendu, ces réunions doivent être ouvertes au public, respecter le principe du contradictoire, émettre des avis clairs et motivés.

En cas d'appel, il est nécessaire de respecter des procédures faisant en sorte que ce soit un groupe différent qui procède à l'appel. C'est ce qui se fait d'ailleurs pour les demandes d'AMM à l'Europe.

les assises du médicament

Cette division entre expertise interne et recours à des savoirs détenus par des acteurs impliqués dans les activités de soin ou de recherche permet de conserver cette approche duale entre un savoir expertal et un savoir pratique. Ce procédé permet d'avoir un suivi des liens d'intérêts des consultants externes souples et faciles, limite les conséquences d'une omission ou d'une imprécision dans les déclarations puisqu'en réalité l'expertise est assumée par les experts internes et les consultants sont là pour apporter une contribution, une information, faire des suggestions non décisionnelles.

Ceci ne dispense pas d'assurer des sessions de formation pour ces consultants, de faire prendre en compte leur activité de consultants dans leur carrière voire de les rétribuer comme le fait l'industrie pharmaceutique.

En résumé, pour faire progresser le système qui dans l'affaire Médiateur a été défaillant, il faut :

- séparer recueil des données et expertise.
- abandonner l'illusion d'une approche duale de l'expertise ; l'expertise fondamentalement ne se conçoit qu'intériorisée.
- enrichir cette expertise interne par des avis recueillis à l'extérieur, en créant cette notion de consultant empruntée au fonctionnement de la Justice (les Sachants) ou tout simplement empruntée à l'industrie pharmaceutique qui depuis de nombreuses années, a recours à des consultants externes à côté de son système interne.

Contribution de Lionel BENAICHE

Magistrat – Secrétaire général du service central de prévention de la corruption (SCPC), ancien responsable de la cellule de veille déontologique de l'agence du médicament, vice-président du groupe 5 des Assises du médicament.

Introduction : Cadre institutionnel

Création de l'Agence du médicament en 1993 : rénovation du système de sécurité sanitaire après l'affaire du sang contaminé.

Structure :

Création d'une entité spécifique et distincte du Ministère de la santé, sur le modèle des agences de régulation anglo-saxonnes (MCA, en particulier), et sous forme d'un Etablissement public à caractère administratif.

Caractéristiques :

Autonomie budgétaire, délégation par l'Etat du pouvoir de police sanitaire au directeur général de l'Agence du médicament (le DG agit seul, au nom de l'Etat).

Composition :

Agents permanents (soumis à des obligations proches de celles du statut de la fonction publique d'Etat ou hospitalière : désintéressement, obligation de secret et de discrétion professionnels, devoir de réserve, de loyauté...).

Expertise dite « externe », sensée apporter une garantie supplémentaire de qualité. Leur statut est celui de « collaborateurs occasionnels » du service public, ce qui implique, avant toute intervention et quelle que soit sa forme (traiter, rapporter, délibérer, voter...) :

- o de faire connaître ses liens, affiliations et intérêts avec les dossiers qui leur sont soumis pour avis ou expertise (cela s'opère par le biais de la déclaration d'intérêts, introduite en 1994 et rendue publique en 1996)

- o de respecter les règles relatives à l'objectivité et à l'indépendance lors de leur intervention en séance (règle du départ, principalement) ;

Objectif :

Garantir l'impartialité et l'indépendance du processus de décision en séparant le rôle des experts internes et externes (chargés de proposer au DG des normes, d'éclairer, de préparer sa décision) et du décideur – le DG de l'agence (chargé de décider sur la base de l'avis d'expert) ; à noter que le décideur n'est pas lié par l'avis, l'expertise qui lui ont été soumis (cf modèle judiciaire : l'expert rend ses conclusions au juge, et ce dernier est libre de les homologuer ou non) ;

les assises du médicament

Les décisions du DG sont soumises au contrôle juridictionnel administratif

A retenir :

- Pas de prohibition de principe, pour ces experts « externes », d'entretenir des liens de toute nature avec le secteur de référence, privé ou associatif ;
- La déclaration publique d'intérêts (DPI) est un simple instrument technique permettant à l'agence de faire respecter le principe d'indépendance régissant le processus de consultation ;

Si l'expert intervient sans avoir déposé une DPI :

- il se met en danger juridique
- (toute intervention – même minime, voire la seule présence dans la salle au moment de l'examen du dossier litigieux – l'expose à des poursuites pour prise illégale d'intérêts (article 432-12 et s du code pénal)
- il met en danger la validité des avis ou décisions rendus sur la base d'une procédure qui n'aurait pas respecté ces principes d'indépendance et d'objectivité
- (annulation par le tribunal administratif par la voie du recours en excès de pouvoir)
- il s'expose à des poursuites pénales des chefs de prise illégale d'intérêts (ou de corruption passive), de mise en danger de la vie d'autrui, de blessures ou homicides par négligence si une décision prise sur la base d'un avis rendu en méconnaissance de ces principes entraîne des dommages sanitaires, ceci concerne l'expert, mais également l'agence (ses agents et l'entité en qualité de personne morale : responsabilité cumulative)
- la responsabilité civile de tous ces acteurs peut être de surcroît mise en œuvre s'il existe un lien de causalité (direct ou indirect) entre fait générateur et dommage ;

L'obligation de déposer une DPI (pour l'expert), d'en contrôler la véracité et d'organiser la procédure consultative (vérifier les incompatibilités éventuelles en début de séance, demander aux experts « défaillants » de remplir sur le champ une DPI ou d'actualiser ce document si des liens nouveaux ont été contractés, consigner tous incidents relatifs au conflit d'intérêts sur un procès-verbal de séance, faire mention des opinions divergentes...) en fonction des liens déclarés **répondent, par conséquent, à un souci de sécurité juridique commune.**

Etat des lieux en 1997

Existence d'un incontestable socle déontologique initié par le DG :

Définition et typologie des intérêts en jeu, mise en place et publicité de la DPI, mise au point, avec le Ministère de la justice, d'une fiche de poste destinée au recrutement d'un magistrat ;

Création, dès son arrivée, d'une cellule de veille déontologique (CVD), avec pour objectif :

- d'accroître la transparence du processus de prise de décision,

les assises du médicament

- o de sensibiliser experts internes et externes au conflit d'intérêts et au risque pénal,
- o d'assurer l'indépendance, l'objectivité et l'impartialité de la procédure consultative,
- o de mettre en place des sessions de formation et des séminaires sur les responsabilités pénale, civile et disciplinaire des experts internes et externes,
- o définir et appliquer progressivement une procédure de sanctions différenciées suivant la gravité des transgressions ;

Ces objectifs ont été matérialisés principalement par :

- o La création d'une base de données (FIDES, acronyme de Fichier des intérêts déclarés),
- o La mise en place de sessions de formation internes sur les risques déontologique et pénal, o L'élaboration d'un guide de fonctionnement des commissions et groupes de travail,
- o L'organisation de séminaires pluridisciplinaires sur les responsabilités pénale, civile, disciplinaire, le conflit d'intérêts...

Parallèlement à la construction de ce cadre déontologique, une réflexion a été ébauchée sur la valorisation de l'expertise externe (collaborateurs occasionnels) en liaison avec les instances universitaires compétentes (CNU, M^de la recherche...).

Constat Décembre 2010

Les mesures préconisées n'ont pas été mises en œuvre de façon effective, absence de « portage » institutionnel ;

Le schéma de départ mis en place par le directeur général de l'agence et le ministère de la justice n'a pas été, dans ses grandes lignes, appliqué (principalement le positionnement et l'autonomie de la cellule de veille déontologique, qui n'a pas été en mesure de jouer pleinement le rôle de contrôle et de régulation attendu).

La notion de conflit d'intérêts s'est intégrée dans le discours, mais est restée pratiquement confinée à un état conceptuel et son utilisation dans la pratique de l'expertise n'a été que marginale ;

Affadissement, absence de volonté politique d'établissement d'assurer de façon prioritaire le principe d'indépendance des commissions consultatives et des groupes de travail (la base FIDES permettait de « croiser » les liens déclarés (contrats durables ou exceptionnels avec les entreprises, formations dispensées, études et analyses de produits ou molécules, liens intellectuels ou d'école, affiliations diverses avec le secteur du médicament...) avec l'ordre du jour des commissions ; pas de constitution de véritables secrétariats de commission et de groupe de travail (formalisme a minima)

Abandon de l'utilisation systématique, en vue de la détection des conflits d'intérêts, dès mars 1999 de la base de données FIDES recensant les liens ou affiliations croisés avec les données de l'ordre du jour des séances de travail ;

les assises du médicament

Conséquences :

- Absence de contrôle systématique des DPI (malgré un recensement effectué par la CVD de l'ensemble des instances de travail, de la vérification du dépôt, par ces différents membres des DPI, et de l'envoi massif de lettres de rappel) ;
- Quasi-impossibilité, compte tenu du nombre important d'experts auxquels l'agence recourt habituellement, de certifier l'indépendance des procédures consultatives ;
- Mise en évidence a posteriori du non respect des procédures d'exclusion garantissant l'indépendance des débats ;
- Pas de mise à disposition systématique des déclarations d'intérêts sur table en séance ;
- Pas d'interdiction de siéger pour les experts n'ayant pas déposé leurs DPI ;
- Respect aléatoire de la procédure de déport ou désinvestissement ;
- Non-respect de la règle ministérielle invitant, dès juillet 1998, les présidents des principales commissions de se défaire, lors de leur nomination ou entrée en fonction, de leurs liens éventuels (liens financiers seuls), alors même que l'entrée en vigueur de cette mesure revêtait un caractère progressif et pragmatique et se limitait aux seuls intérêts financiers,
- Absence de sanctions pour les experts en cas de transgressions avérées de ces principes;
- Ces déviations et ces non respects de la règle ont été réalisés dans un contexte :
- D'absence de vote systématique (au profit d'un consensus) ;
- De non consignation systématique des opinions divergentes sur procès-verbal ou fiche ;
- D'absence de réglementation du cumul des mandats au sein d'une ou de plusieurs instances, malgré les demandes ministérielles en ce sens,

Gouvernance

Faiblesses structurelles de l'expertise interne : les causes sont connues :

- Faible attractivité de carrière,
- Jeunesse et faible expérience professionnelle de beaucoup d'experts internes favorisant la permanence de rapports maître/élève, leader d'opinion médecin/jeune pharmacien de sorte que la confrontation d'expertise ne joue pratiquement pas
- Dispersion d'activité : l'expertise interne « administre » plus qu'elle n'instruit les dossiers à évaluer ;
- Longévité de certains cadres exposant à la routine ou à la rétention d'information (faible structuration des informations d'un département ou d'une direction à une autre, ces derniers étant trop nombreux), problème du recrutement encore trop endogamique ;
- Absence de procédure d'alerte (type WB) ;

Faiblesse de l'organisation de l'expertise externe :

- Existence d'une procédure de recrutement des experts externe mais absence d'un cahier des charges précisant ce à quoi s'engage l'expert en terme de production d'activité (certains experts rédigent, d'autres ne font que siéger et éventuellement

les assises du médicament

formulent oralement des avis lors de réunions, commissions groupe de travail, groupe ad hoc) ;

Conséquence : nombre important d'experts externes, complexification de la gestion des CI, grandes différences d'implication entre experts externes ;

- Absence de procédure systématisant l'organisation des différentes étapes d'une expertise lorsqu'elle mobilise plusieurs experts de compétences différentes (bénéfice, pharmaceutique, préclinique, pharmacovigilance) et de nature différente (interne externe)
- Experts externes non valorisés, voire même pénalisés au sein de leur propre structure (d'où tentations de nouer des liens multiples)

Faiblesse liée à la dispersion d'activité de certains experts :

Si pour le « bénéfice » les experts se consacrent uniquement à leur travail d'expertise, pour la « sécurité des molécules commercialisées » les experts se dispersent entre des activités de recueil, de réalisation d'études, et leur véritable travail qui est l'expertise des données ;

Cette dispersion conduit à un manque d'efficacité de l'expertise, en particulier dans le domaine de la sécurité (sentiment de manque de moyens, en relation avec la dispersion évoquée ci-dessus sur des activités ne relevant pas de l'expertise) ;

Préconisations

- Prendre acte de l'échec du modèle dual ou de « confrontation » des expertises internes/externes,
- Professionnaliser l'expertise : l'expertise est une activité qui, pour s'exercer, demande un recours de l'acteur à des connaissances et à une expérience professionnelle antérieure ;
- « S'énioriser » l'expertise, action allant de pair avec la professionnalisation, l'expertise ne peut se pratiquer qu'après avoir accumulé des connaissances et une expérience professionnelle ;
- Internaliser l'expertise (la totalité de ces experts serait par nature « désintéressée », donc on limite la gestion des CI aux seuls experts « qualifiés », cf infra) sur le modèle anglo-saxon.

Comment ? : faire venir, pendant une durée de 4 ans renouvelable une fois, des « experts externes » par voie de détachement ou de mise à disposition ;

- Restructurer et « solenniser » les procédures consultatives, en distinguant bien l'évaluation des dossiers (du ressort des experts internes) de l'expertise additionnelle (audition de personnes qualifiées que l'on peut appeler « consultants » pour les distinguer clairement des experts, sur des problèmes pointus) ; ces personnes qualifiées ou « consultant » seraient tenues de déclarer leurs intérêts (mais aucune prohibition de principe) ;
- Spécialiser et redéfinir l'activité d'expertise et son impartialité (voir modèle judiciaire) :

les assises du médicament

l'expert vérifie, analyse, évalue, apprécie, compare et propose en formulant un avis ; cette activité n'a rien à voir avec le recueil de données, qui constitue un savoir-faire différent ; l'expert ne doit se consacrer qu'à la fonction d'expertise (formulation d'un avis suite à une question posée) ;

- Dans le cas particulier de la sécurité du médicament, l'expertise du risque est disjointe du recueil des événements délétères (activité principale de la pharmacovigilance actuelle) ; avantage : réorienter les forces actuellement dispersées sur des activités qui ne sont pas de l'expertise, et qui sont souvent commune à diverses structures d'expertises actuelles (HAS, Afssaps, structures locales et régionales...)

- Augmentation de l'efficacité de l'expertise

- Valoriser l'expertise : l'internalisation, la professionnalisation, la « séniorisation », la distinction entre « expert » (par définition internalisé) et « consultant » facilite la valorisation (le niveau de rémunération, la prise en compte dans l'évolution de la carrière d'un expert internalisée est directement dépendante de l'organisme qui le recrute ; la nécessité (non absolue) d'avoir une expérience de consultant comme condition pour être recruté comme expert internalisé génère dans le domaine de l'expertise un parcours de carrière ;

Avantages

On évite la gestion des CI d'une cohorte de près de 3000 personnes (ce qui suppose un contrôle permanent, et génère perte de temps et d'énergie et coûte également très cher : prix des billets, défraiement...)

Ouverture des procédures au public (cf., monde judiciaire), et perfectionnement de ces procédures (respect du principe du contradictoire, motivation claire des avis, double degré d'appréciation, consignation des incidents de séance...)

On diversifie le recours aux savoirs externes par modification de la composition des commissions (expertise du 2ème cercle comprenant des juristes et des économistes, outre des observateurs extérieurs, représentants d'associations...) ; réduction du nombre des commissions, approche globale en bénéfice/ risque (attitude qui correspond à la pratique), dès lors, on écarte le soupçon : (les inconvénients résultant d'une plus grande transparence sont infiniment moindres que ceux résultant de l'immobilisme)

- multiplication des instances de régulation des CI ou des situations posant difficulté déontologique : départ dans le privé, contact avec l'industrie, problème des sanctions (rendre à la norme sa visibilité, modèle du « Misconduct », ne réserver les sanctions pénales qu'aux manquements les plus graves, instaurer et fortifier les médiations et régulations...) ; voir rapport SAUVE, préconisant la création de déontologues dans la haute fonction publique, gestion des CI par le Parlement, projet de loi gouvernemental sur la prévention des CI...)

- sessions de formation systématiques (on « solennise » par ce biais l'entrée en expertise)

- On organise les passerelles et offre des garanties de carrière aux experts internes.