

- BUSINESS REPORTING
- CONTRACT PUBLISHING
- PRESS RELATIONS

REPORTING D'ACTIVITE
PUBLICATION CONTRACTUELLE
RELATIONS PRESSE

>> interview

de Jean Marimbert

Directeur général de l'AFSSAPS – Agence
Française de Sécurité Sanitaire des Produits



interview

Jean Marimbert

Directeur général de l'AFSSAPS –
Agence Française de Sécurité Sanitaire
des Produits de Santé



La création de l'AFSSAPS en 1999 a constitué une étape importante pour l'industrie pharmaceutique ; c'est dorénavant cet agence qui délivre les autorisations de mise sur le marché des médicaments. Pouvez-vous expliquer à nos lecteurs les principales différences entre l'agence française et la FDA américaine ?

L'AFSSAPS a été créée en 1999 en vertu d'une loi promulguée en 1998 ; mais ses fondements datent de la loi Kouchner, du 4 janvier 1993. L'année 1999 marque la deuxième phase de la création de l'agence, avec l'élargissement des attributions, des domaines d'activité et des compétences à d'autres secteurs, notamment les dispositifs médicaux, les produits cosmétiques, la thérapie génique, etc. L'agence a un champ d'action relativement large, mais, contrairement à la FDA, elle n'est pas compétente en matière de régulation des aliments.

Dans la plupart des pays européens, des structures publiques s'occupent des médicaments et des dispositifs médicaux, mais pas des aliments. Au sein de la FDA, la gestion de la sécurité des aliments et des produits de santé est radicalement différente. En dépit de quelques interrelations entre les deux secteurs, notamment sur

les compléments alimentaires, ces deux domaines ont des problématiques très différentes ; autrement dit, au quotidien un même organisme unique traitant de deux domaines est conduit à travailler dans des directions différentes. Il ne s'agit pas de remettre en cause la viabilité du modèle mais d'en pointer les différences par rapport au système français. Notre modèle, en revanche, permet de couvrir 95 % des activités quotidiennes, et les contacts réguliers avec l'agence française de sécurité des aliments assurent la coordination nécessaire sur les problèmes et les enjeux communs. Je ne suis donc pas favorable à la fusion des deux organismes.

Nos deux agences ont néanmoins des points communs. Elles se ressemblent pour ce qui est de l'indépendance scientifique et opérationnelle vis-à-vis de l'industrie et de l'État, et de leur appartenance au système de santé publique dont le Ministre assure la responsabilité politique. Je suis ainsi tenu, dans le domaine de compétence de l'agence, de rendre compte à l'opinion publique ainsi qu'au Parlement, dans un contexte d'américanisation du système français, au sens d'un renforcement du contrôle et de la surveillance du Parlement sur le système de santé publique.

Nous avons des échanges réguliers et étroits avec le FDA, avec laquelle nous avons signé un accord de confidentialité depuis 2006.

L'accélération de l'intégration européenne ces dernières années a entraîné une coopération accrue entre les différents établissements publics par l'intermédiaire de l'EMA (Agence européenne pour l'évaluation des médicaments). Quelle forme de coopération aimeriez-vous voir se mettre en place entre ces agences ?

Aujourd'hui, il existe un réseau européen d'agences qui partagent leur expertise scientifique au service de la santé publique européenne. C'est la philosophie fondatrice de l'EMA, définie en 1995 et historiquement, la France a eu une influence majeure sur cette agence. Dès le départ, nous avons pris une part très active dans la création de l'EMA afin de nous assurer qu'elle ne deviendrait pas un organisme déconnecté des agences nationales mais serait plutôt le produit d'une expérience et d'un travail communs. La composition de l'EMA a également évolué avec l'élargissement de l'UE, et le passage de 15 à 27 pays ; l'agence européenne comprend aussi maintenant des membres de la Norvège, de l'Islande et du Lichtenstein. De plus, dans certains pays, les agences vétérinaires sont

séparées des agences des produits de santé, comme en France ; l'agence européenne a dû tenir compte de cette spécificité. Elle est devenue un centre d'excellence scientifique grâce aux contributions des agences nationales et de certains experts.

L'EMA s'est également développée en tant qu'institution depuis sa création en février 2004. A cette époque, l'EMA employait environ 300 personnes ; elle compte aujourd'hui plus de 600 collaborateurs. Si les compétences réglementaires et scientifiques internes de l'EMA ont progressé, ce sont toujours les groupes de travail et les commissions scientifiques qui constituent sa principale source de connaissance. C'est un point à ne pas négliger dans le débat sur la centralisation. L'industrie, en particulier les entreprises les plus importantes, a tendance à penser en termes de centralisation, ce qui peut avoir des effets positifs dans une certaine mesure, mais peut également être contre-productif au-delà d'un certain seuil. Si l'on veut que les agences nationales, centres collectifs d'expertise, apportent de la valeur ajoutée à l'EMA, il faut qu'elles restent des centres indépendants de connaissance. Les agences nationales pourront fournir une expertise scientifique si elles conservent un minimum d'attributions scientifiques ; si l'on centralise toutes les attributions, les

agences nationales ne seront plus des centres collectifs ; et elles perdront leur crédibilité en tant que canaux d'information à destination des professionnels de santé et acteurs actifs de gestion de crise, le cas échéant.

C'est une question de dosage ; il faut veiller à ce que les agences nationales ne deviennent pas essentiellement des organismes dédiés aux affaires réglementaires. Il n'est pas possible d'accepter une vision aussi radicale car cela voudrait dire que les institutions nationales, comme l'AFSSAPS, se seraient résignées à n'être que des structures purement réglementaires. Une telle solution est peut-être viable dans certains pays, car le paysage pharmaceutique est différent selon les Etats ; mais ceux qui ont joué un rôle historiquement majeur dans le domaine pharmaceutique sont confrontés à une opinion publique forte sur la question ; un rôle purement réglementaire, ressenti comme passif, n'y serait pas accepté. Par exemple, après le retrait du Vioxx, on a assisté à un débat parlementaire intense et animé en France, au Royaume Uni et aux États-Unis, pays dans lesquels les agences ont dû expliquer la situation et la raison pour laquelle elles n'avaient pas été préalablement averties de l'intention du laboratoire de retirer son produit. J'ai pu rendre des comptes car je

pouvais m'appuyer sur de solides équipes scientifiques pour m'expliquer et expliquer aux médias ce qui s'était passé. Si une telle situation avait lieu dans un système centralisé, il n'y aurait aucun amortisseur au niveau national. A l'heure actuelle, du fait de leur compétence scientifique, les agences nationales sont considérées par le législateur, les médias et le public comme des institutions fiables qui ont la capacité d'expliquer des points complexes. Cela serait moins vrai si l'on s'orientait vers un modèle plus centralisé car, en fin de compte, il n'existe pas vraiment de scène européenne de santé publique, la plupart des débats controversés ayant généralement lieu au niveau national.

Il est vrai que les lois fondamentales dans le domaine sont édictées au niveau européen et que nous les appliquons depuis plus de 40 ans. La première directive européenne, qui date de 1965, était d'inspiration libre-échangiste, cette inspiration est fortement ancrée en Europe. Néanmoins, en termes de responsabilité, nous pensons encore en termes de responsabilité nationale. Il y a des débats au Parlement européen et des conférences de presse à Bruxelles, mais au bout du compte, lorsqu'un médicament est retiré, c'est à nous que s'adressent les législateurs, les professionnels de la santé et les médias.

En dehors des périodes de crise, les agences nationales jouent un rôle majeur dans le transfert d'informations à la population et traduisent les différences dans la chaîne de distribution entre les pays car le processus n'est pas harmonisé en Europe. Cela est dû au fait que la santé publique relève plus de la compétence nationale que de la compétence européenne. Les agences nationales ont trois niveaux d'engagement : le niveau européen pour les opérations quotidiennes, le niveau national qu'il ne faut pas négliger sous peine de sérieux retours de bâton et enfin le niveau international qui dépasse le niveau européen et qui se renforce, les régulateurs du monde entier étant de plus en plus conscients de la nécessité d'échanger des informations. On peut prendre comme exemple l'accord de confidentialité entre notre agence et la FDA ; 15 ou 20 agences ont signé des accords similaires, formant ainsi un réseau, certes informel.

Depuis 2006, nous nous sommes réunis quatre fois lors de sommets informels pour examiner les problèmes opérationnels et tenter de favoriser la coopération internationale. Il est indispensable de créer ces liens du fait de la globalisation croissante de l'industrie pharmaceutique dans son ensemble. La plupart des activités essentielles à la sécurité des produits

dépendent non seulement d'opérations réalisées en Europe ou en Amérique du Nord, mais également de réglementations sur d'autres territoires. Nous devons donc coopérer, par exemple, avec les autorités chinoises, indiennes, brésiliennes et d'autres puissances émergentes dans le secteur pharmaceutique. Nous organisons actuellement le flux d'informations entre les régulateurs de tous les continents sur tous les problèmes, en particulier en cas d'urgence. De plus, nous avons organisé des sessions de formation internationales, notamment celle de l'AFSSAPS sur la bioéquivalence il y a deux ans ; avec notre soutien, nos collègues de Singapour feront de même très prochainement. Il faudra ensuite favoriser le partage du travail au niveau international comme nous l'avons fait au niveau européen. Dans le domaine de l'inspection, nous devons nous appuyer davantage sur la coopération internationale sans court-circuiter les régulateurs locaux. La sécurité reposera toujours sur la combinaison de trois facteurs : la capacité des régulateurs nationaux à relever les défis auxquels ils sont confrontés, la responsabilité des fabricants en matière de surveillance de leurs fournisseurs et l'efficacité de la coopération internationale.

Au niveau national, des associations comme Sicos pour l'industrie chimique pensent qu'il est nécessaire de mieux informer le patient sur la source des produits qu'il utilise. Que fait l'AFSSAPS pour informer la population ? Est-ce une mission importante ?

Il est très important d'informer, mais je ne suis pas sûr que la connaissance de la source d'un produit donne une quelconque garantie au patient. Le produit peut venir d'un pays d'Europe où se posent des problèmes de qualité ; je pense qu'il serait injuste de désigner un pays comme source de danger. La qualité doit être surveillée partout, même si les tous derniers problèmes se sont posés en Chine. Il est clair qu'il existe un problème de surveillance dans les pays où le nombre de sites pharmaceutiques augmente rapidement. Cela ne veut pas dire que cela concerne l'ensemble des fabricants chinois ou indiens car il existe de nombreux professionnels très compétents dans ces pays. L'enjeu est de s'assurer que le niveau de qualité et de fiabilité devienne aussi homogène qu'en Europe. À l'inverse, il peut subsister des problèmes en Europe et nous devons être très prudents avant de donner des leçons aux autres.

L'un des problèmes auxquels sont confrontées les agences, en particulier

dans les pays en développement, est la prolifération des médicaments contrefaits. Ce problème, récemment souligné par l'ancien Président de la République Jacques Chirac, semble s'étendre aux pays développés. Quel en est l'impact sur les agences en Europe ?

La contrefaçon est une véritable plaie pour la communauté médicale. J'admire mon ancienne collègue nigériane de la NAFDAC, Dora Akunyili, femme énergique et extraordinaire, qui est devenue ministre dans son pays. Lorsqu'elle a pris ses fonctions il y a près de 10 ans, le pourcentage de médicaments contrefaits approchait les 80 % ; grâce à son action, il s'élèverait aujourd'hui à 50 %. C'est encore trop, mais ce résultat est spectaculaire sur une période si courte ; elle en a payé un lourd tribut avec la perte d'un membre de sa famille en représailles de l'action qu'elle menait. Ce n'est qu'un exemple du fardeau de cette épidémie sur les systèmes de santé du monde entier, en Afrique en particulier. Nous devons collaborer avec les fonctionnaires locaux pour surveiller et punir sévèrement les contrefacteurs.

En Europe, lorsque j'ai pris mes fonctions il y a 5 ans, il ne s'agissait que d'une menace lointaine pour les pays développés. On ne peut pas en dire

autant aujourd'hui, car certains pays européens ont été confrontés à des problèmes de contrefaçon au sein de la chaîne légale, ce qui heureusement n'est pas encore le cas en France, mais pourrait le devenir. Nous savons aujourd'hui qu'il est important d'améliorer la fiabilité de la chaîne pharmaceutique en renforçant la collaboration entre les autorités locales des autres pays ayant une industrie pharmaceutique bien ancrée, et les fabricants de médicaments.

Quel message souhaitez-vous adresser en conclusion aux lecteurs de Pharmaceutical Executive ?

Je voudrais insister sur le fait que l'AFSSAPS a beaucoup investi dans plusieurs domaines au cours des dernières années, en y jouant un rôle majeur. Nous avons d'abord fait de gros efforts en matière de pharmacovigilance avec la mise au point de plusieurs plans de gestion des risques depuis 2005 grâce à l'énorme travail des docteurs Anne Castot, Carmen Kreft-Jais et de leurs équipes.

Nous avons également pris des initiatives en matière de transparence et je suis personnellement convaincu que c'est une étape indispensable si nous voulons conserver la confiance du monde extérieur. Pour plus de

transparence, les agences doivent non seulement publier plus d'informations sur les médicaments, mais également indiquer plus clairement comment elles évaluent les produits. En 2005, avant toute obligation légale, l'AFSSAPS a commencé à mettre en ligne tous les comptes rendus des commissions de pharmacovigilance, puis a poursuivi avec d'autres commissions, comme la commission d'autorisation de mise sur le marché. Cette pratique est en place depuis quatre ans et nous n'avons pratiquement jamais eu de critiques sur les comptes rendus publiés sur internet, de la part des laboratoires comme du public en général. C'est bien la preuve que la transparence peut être payante.

En matière d'essais cliniques, nous avons dû mettre en œuvre, en 2006, la directive de 2001 car la réglementation nationale n'est entrée en vigueur qu'à cette date. Le Dr Chantal Belorgey, Présidente du CTFG (groupe de travail pour l'évaluation des essais cliniques multicentriques) en 2008, a mis en place avec ses collègues européens une procédure d'harmonisation volontaire (VHP) à disposition des promoteurs pour l'évaluation de leurs essais cliniques multicentriques. Elle a réussi avec son équipe nationale à mettre en œuvre cette directive tout en maintenant les calendriers

d'évaluation bien en deçà de la limite de 60 jours fixée par la directive. C'était un défi extraordinaire que de passer d'un simple système de déclaration à un modèle d'évaluation préalable qui est maintenant largement reconnu comme un résultat positif du côté de l'industrie. Les essais cliniques constituent l'un des domaines dans lequel les agences sont en interaction directe avec les laboratoires ; nous avons des discussions scientifiques avec les entreprises qui apprécient nos conseils, complémentaires de ceux de l'EMA.

En outre, nous élargissons notre rôle dans le domaine de l'innovation, et nous avons en particulier mis en place récemment une fonction d'interface avec les porteurs de projets innovants en santé. Au cours des deux dernières années, nous avons organisé plusieurs réunions avec les entreprises de biotechnologie qui sont confrontées à la complexité du paysage réglementaire, ce qui freine le développement de ces technologies. Nous essayons de simplifier leur démarche sans renoncer à notre rôle d'agence de sécurité sanitaire. L'AFSSAPS souhaite les aider à faire des choix plus favorables pour le développement de leurs produits et à éviter de rencontrer des problèmes dans les dernières étapes de l'évaluation.

En conclusion, pour que les agences nationales soient des partenaires actifs et influencent l'évolution de l'industrie, elles doivent relever trois défis. Le premier est la transparence, dont j'ai déjà parlé. Le deuxième est la compétence ; il faut adapter ses compétences à l'évolution des domaines réglementaires et scientifiques. C'est pourquoi au cours des dernières années, nous avons mis en place une politique ambitieuse de formation à destination des évaluateurs, des inspecteurs et du personnel de laboratoire, afin de répondre aux évolutions scientifiques.

Le troisième défi est l'efficacité ; la taille de notre agence est stable du fait de la politique générale en matière d'effectifs de la fonction publique. C'est une forte contrainte, pour une agence à qui l'on confie dans le même temps de nouvelles missions, notamment l'autorisation d'essais cliniques et de médicaments en accès libre. Le volume des demandes dans le seul domaine des autorisations de mise sur le marché a augmenté de 30 % en 2008 et pour l'ensemble des procédures (centralisée, reconnaissance mutuelle, décentralisée et nationale). Dans certains pays, le niveau des demandes par procédure nationale est en baisse, alors que les demandes par procédure décentralisée sont en forte hausse. On a observé une forte hausse des

demandes par procédure centralisée entre 2005 et 2008, puis une baisse qui témoigne d'un problème manifeste de tarissement du « pipeline » des nouveaux produits. Aujourd'hui, la proportion des demandes de produits génériques déposées par la procédure centralisée augmente, ce qui contribue à stabiliser l'approche centralisée. La France ne peut compter sur un effet de substitution entre les procédures nationales et les autres voies d'autorisation, parce qu'elle doit faire face à un nombre stable de demandes nationales et à un nombre nettement croissant de variations.

L'efficience est la clé pour arriver à faire face à l'accroissement des sollicitations opérationnelles, ce qui implique une adaptation constante et une plus grande sélectivité au moment de choisir les actions à mettre en œuvre en fonction du risque. Nous devons également restructurer en

priorité nos systèmes d'informations, et c'est pourquoi en 2006, nous avons commencé à mettre en place une refonte complète, dont nous recueillons aujourd'hui seulement les premiers fruits. Par exemple, mi-2008, nous avons commencé à offrir la possibilité d'un dépôt électronique des dossiers d'AMM qui représente aujourd'hui 50 % des nouveaux dossiers. Cela facilite la vie des fabricants, mais représente également une valeur ajoutée pour nous.

Pour résumer, l'Afssaps est consciente de la nécessité d'évoluer et de s'adapter pour répondre aux défis scientifiques et réglementaires. C'est un moteur puissant pour l'action au quotidien de l'agence et une exigence clé qui inspire son "Projet d'établissement" 2008-2010 et le "Contrat de Performance" 2007-2010 que j'ai signé avec les ministres de la santé et du budget.