

CONFERENCE DE PRESSE

Spécialités pharmaceutiques contenant du Valproate de sodium Plan d'actions DGS – ANSM

23 février 2016

Prise de parole du Directeur général de la Santé, Pr Benoît Vallet

Pour débiter cette intervention, je voudrais avoir un mot pour les personnes **souffrant du Syndrome de l'Anticonvulsivant** et des effets indésirables liés aux spécialités pharmaceutiques contenant du Valproate de sodium et pour les familles concernées. La Présidente de **leur Association d'Aide (l'APESAC)** a été reçue ce matin par le directeur de cabinet de la ministre des affaires sociales et de la santé, qui lui a présenté le rapport de la mission IGAS. Elle sera également reçue le 7 mars par la ministre qui souhaite avoir un échange avec elle sur les suites à donner à ce rapport et sur les plans d'action mis en œuvre.

A- Rappel de l'histoire

Le 22 juin 2015, la ministre des affaires sociales et de la santé a confié à l'Inspection générale des Affaires sociales (IGAS) une mission d'enquête sur les spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium.

Le valproate de sodium commercialisé en France depuis 1967, s'est rapidement imposé comme l'un des traitements de référence de l'épilepsie, puis des troubles bipolaires. **Dès les années 1980, un lien entre la prise de valproate de sodium ou d'autres traitements de l'épilepsie pendant la grossesse et la survenue de malformations à la naissance a été scientifiquement documenté.**

A la fin des années 90, début des années 2000, le risque de troubles du développement neurologique et de syndrome autistique sera aussi scientifiquement établi. Plusieurs centaines d'enfants exposés in utero au valproate de sodium ont des malformations, des troubles psychomoteurs et des troubles envahissants du développement comme l'autisme. **Le valproate de sodium est néanmoins encore aujourd'hui un traitement de référence incontournable pour certains patients atteints d'épilepsie.**

L'Agence européenne du médicament a réévalué, en octobre 2013, le bénéfice-risque chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte de l'ensemble des médicaments contenant du valproate de sodium. A la suite de ces travaux dont les conclusions ont été rendues en décembre 2014, l'ANSM a communiqué aux médecins de nouvelles règles de prescription le 26 mai 2015.

C'est dans ce contexte que la ministre chargée de la santé a confié une mission d'enquête à l'IGAS avec un double-objectif :

- d'abord, reconstituer la succession des événements et des choix concernant l'utilisation du valproate de sodium au cours de grossesse afin d'analyser les mécanismes de prise de décision ;
- ensuite, évaluer les informations relatives aux médicaments contenant du valproate de sodium, transmises aux médecins, pharmaciens et aux patients.

Vous le savez, la ministre des affaires sociales et de la santé a fait de la transparence une exigence essentielle de son action. Parce qu'elle considère qu'il s'agit d'un droit incontournable pour les patients. Et parce que la transparence conditionne l'adhésion, la confiance des Français dans notre système de santé.

Je vais donc revenir sur les conclusions du rapport qui vient d'être remis à la Ministre et qui sera rendu public dès la fin de matinée, avant de vous présenter les objectifs du plan d'action qui sera ensuite complété par le Directeur général de l'ANSM.

B- Conclusions du rapport

I- Deux enseignements principaux résultent du rapport de l'IGAS.

Premier enseignement : la mission rappelle qu'au cours des années 1980 et 1990, des publications scientifiques ont commencé de documenter de plus en plus précisément les malformations congénitales associées à la prise de certains traitements antiépileptiques et en particulier au valproate de sodium.

Les toutes premières observations de retard de développement neurologique et de troubles du spectre de l'autisme chez des enfants exposés in utero sont, quant à elles, rapportées au début des années 1990. Plusieurs études ont alors été menées. Si les résultats de ces études n'ont été publiés qu'en 2009, la mission considère qu'à partir de 2003-2004, l'accumulation des signaux justifiait des mesures d'information des autorités sanitaires nationales et de l'agence européenne à l'attention des médecins et des patientes.

J'en viens donc au second enseignement de ce rapport, qui tient justement à l'actualisation de l'information. L'information est transmise à la fois par la notice d'information soumise par le laboratoire aux autorités sanitaires et destinée aux patients, et par le résumé des caractéristiques du produit (RCP) destiné aux médecins et aux pharmaciens. Ces deux documents doivent être régulièrement actualisés pour refléter l'état des données scientifiques et garantir l'information appropriée des patients.

La mission relève que la mention du retard de développement neurologique dans le RCP français n'est intervenue qu'en 2006, et l'explicitation des risques évoqués n'est intervenue qu'en 2010. Auparavant, un simple renvoi invitant à consulter le médecin en cas de grossesse était notifié.

Concrètement, des retards dans la prise en compte des données scientifiques, et des divergences d'information entre différentes spécialités contenant du valproate, sont relevés.

Le constat de la mission est clair : jusqu'en 2010, les autorités sanitaires nationales et européennes, ainsi que le principal industriel titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, ont manqué de réactivité. En ce qui concerne l'information des patients, le rapport indique, je cite : « Dans une approche comparative, la France n'est pas au nombre des pays les plus réactifs. »

II- Rappel des évolutions qui ont eu lieu depuis 2012, et orientations du plan d'action que la Ministre des affaires sociales et de la santé a décidé à la suite du rapport.

Un décret du 9 novembre 2012 a renforcé la réglementation en matière d'obligations de pharmacovigilance, en imposant notamment aux entreprises de déclarer, de façon objective et non trompeuse, au Directeur général de l'ANSM et à l'Agence européenne tout évènement de pharmacovigilance.

Depuis fin 2013, l'ANSM dispose réglementairement d'un accès aux données individuelles du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM). Un programme de travail en pharmaco épidémiologie a de fait été lancé en 2013 en collaboration avec la CNAMTS.

C- Plan d'actions

Le Directeur Général de l'ANSM et moi-même allons maintenant présenter le plan des actions qui ont été menées pour la France en ce qui concerne les nouvelles conditions de prescription et de délivrance du valproate de sodium, mais plus généralement au regard des recommandations du rapport de la mission IGAS qui sont déjà mises en œuvre, et qui visent à renforcer toujours plus la pharmacovigilance, la pharmaco-épidémiologie et la sécurité sanitaire des médicaments.

Deux axes d'action concernant l'ANSM sont mis en œuvre pour ce qui concerne la DGS :

- **La réorganisation de l'ANSM et des modalités de travail DGS/ANSM (1) ;**
- **Le contrat d'objectifs et de performance de l'ANSM (2).**

(1) La mise en œuvre des dispositions de la loi du 29 décembre 2011 visant à améliorer la sécurité sanitaire des produits de santé, a institué la réorganisation de l'ANSM avec la création de la direction de la surveillance et le développement d'un réseau de pharmacovigilance.

Des modalités d'information formalisées entre la DGS et l'ANSM ont été renforcées. J'ai **demandé au Directeur Général de l'ANSM de développer des systèmes d'information (SI)** adaptés aux besoins de l'agence et **de mettre en place des procédures écrites** décrivant clairement les tâches et responsabilités de chacun au sein de l'agence.

(2) La négociation avec l'agence de son contrat d'objectifs et de performance pour les années 2015-2018 a abouti à un renforcement des objectifs de l'agence en matière de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie.

La garantie d'un haut niveau de sécurité sanitaire des produits de santé tout au long de leur cycle de vie a été placée comme orientation stratégique n° 1 de ce contrat, afin de :

- 1) **Poursuivre les processus dédiés de réévaluation de la balance bénéfique/risque des médicaments**, au mieux par une saisine préalable de la commission de suivi bénéfique/risque (créée en février 2013 par le Directeur général de l'Agence) alimentée par la Direction de la surveillance, dans le cadre d'une approche par classe thérapeutique (**repris en recommandation n°1 de la mission IGAS**) ;
- 2) Renforcer l'organisation des systèmes de remontée des signalements de vigilance, d'inspection, et de contrôle.

Une réforme des vigilances est engagée par la DGS dans le cadre de la stratégie nationale de santé. Cette réforme s'articule autour de trois axes :

- Faciliter et promouvoir la déclaration des évènements indésirables ;
- Optimiser et simplifier le dispositif des vigilances en région ;
- Améliorer la lisibilité et le pilotage des vigilances.

Seulement 5% des patients déclarent à la pharmacovigilance, et trop rares sont les professionnels en ville et dans le médico-social à le faire. Pour lever les entraves à la démocratie en santé d'un système complexe aux yeux du public et des professionnels en ville et dans le médico-social, **un portail commun des signalements, qui comprend la pharmacovigilance, sera mis en ligne d'ici la fin 2016. Ce projet vise à renforcer notre capacité à recueillir les signalements, y compris ceux de bruit faible.**

En matière précisément de pharmacovigilance, la lisibilité et l'efficacité des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sera renforcée, en veillant à la bonne articulation de leurs missions nationales et de leurs missions régionales. **Ce chantier de réorganisation se traduit dès cette année par l'intégration d'indicateurs de performance liés aux financements octroyés par l'ANSM.**

Les dispositions réglementaires du 9 novembre 2012 ont permis d'imposer aux industriels d'enregistrer tous les effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou à un produit, et de déclarer, par voie électronique, à la base de données européenne « Eudravigilance » tout effet indésirable grave et non grave suspecté.

Dans le cadre de la mise en œuvre du contrat d'objectif et de performance, l'agence a inscrit **une augmentation du nombre des inspections** qu'elle consacre au contrôle des obligations des industriels en matière de pharmacovigilance. **C'est par ailleurs un des objectifs de résultats que j'ai fixé au directeur général de l'agence pour l'année en cours. Ceci répond à la recommandation n° 2 du rapport de l'IGAS.**

- 3) Renforcer le développement de l'épidémiologie des produits de santé, repris par la **recommandation n°8 de la mission IGAS : formaliser une stratégie en matière de pharmaco-épidémiologie, incluant les registres des malformations congénitales et les bases de données disponibles, en mobilisant les organisations concernées sous l'égide de la DGS.**

Sous la présidence de la Direction générale de la santé et celle de la Direction générale de la recherche et de l'innovation, a été mis en place le nouveau Comité Stratégique des Registres en novembre 2015. Il a pour principale mission de définir une stratégie commune et coordonnée en matière de registres nécessaires à la surveillance épidémiologique et à la recherche. Ce comité réunit la DGOS, l'Inserm, l'InVS et l'INCa. Il est chargé de la politique des registres à l'échelon national, avec notamment les missions suivantes :

- Définir une **vision stratégique coordonnée des registres nécessaires à la surveillance épidémiologique** et à la recherche, fondée sur une analyse des besoins en termes de maladies et de couverture géographique ;

- Il s'assure **de la bonne répartition et prise en charge des financements** entre les organismes financeurs (DGOS, l'Inserm, l'InVS et l'INCa), les décisions relatives au niveau de financement des registres restant du ressort et de la responsabilité de chacun des organismes financeurs.

La stratégie nationale définie par le CSR s'enrichit d'informations sur les registres existants et la politique des registres au niveau européen et plus généralement international afin d'inscrire les orientations nationales dans ce contexte.

Dans ce cadre, il conviendra de renforcer la remontée des informations du registre des malformations, de sécuriser et **renforcer le budget dont dispose le Centre de Référence des Accidents Tératogènes (CRAT)** comme le précise la **recommandation n°9** de la mission IGAS. Une cohorte associant parents et enfants issus de grossesses exposées aux médicaments sera ainsi constituée, notamment **sur l'ensemble des troubles cognitifs et moteurs, afin de promouvoir des recherches en France permettant de décrire plus finement le tableau clinique des enfants concernés et la relation à l'étiologie en cause.**

Par ailleurs, la contribution de l'APESAC à l'élaboration de messages de prévention concernant la prescription médicale pendant la grossesse dans le cadre de la révision de la recommandation « diagnostic d'autisme chez l'enfant » sera sollicitée, compte-tenu de l'agrément d'association de santé qui lui a été récemment délivrée.

Avec les centres ressources autisme nous pourrons aider à la mise en place de cette prévention dans la pratique quotidienne via une instruction aux ARS et l'association nationale.

Enfin, la HAS a été saisie afin que soit effectuée, comme l'indique la **recommandation n°6** de la mission IGAS, une évaluation périodique de l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) pour tous les médicaments inscrits sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée, indépendamment de leur date de première inscription sur la liste des médicaments remboursables.

Je laisse Dominique Martin, Directeur Général de l'ANSM, compléter maintenant la présentation de son plan d'actions.

Prise de parole du Directeur général de l'ANSM : Dominique MARTIN

Je vous parlerai des médicaments contenant du valproate de sodium (1) et du renforcement de la politique de surveillance des médicaments de façon générale (2).

(1) Pour ce qui concerne les médicaments contenant du valproate, les modifications de l'AMM, conformément aux règles en vigueur, se décident au plan européen sous la forme d'un arbitrage. Cet arbitrage a été lancé en octobre 2013 pour aboutir un an plus tard à une décision formelle en novembre 2014.

Cette procédure a permis une concertation au niveau européen avec les associations de patients et les professionnels de santé.

Les demandes de modifications des AMM ont été déposées par les laboratoires concernés dès janvier 2015.

Les principales recommandations de l'Europe ont été les suivantes :

- **Des modifications de l'AMM** : traitement initié et supervisé par un médecin spécialiste de l'épilepsie ou du trouble bipolaire ;
- **La diffusion d'une lettre d'information aux professionnels de santé ;**

- **La mise à disposition d'un matériel éducationnel comportant** : un guide pour le prescripteur, une brochure pour les patientes, la possibilité de mise en place d'un formulaire d'accord de soins laissé à l'appréciation des Etats membres.
- **La réalisation d'une étude d'utilisation européenne** pour « évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques et pour caractériser davantage les schémas de prescription du valproate » (le protocole en a été validé en janvier 2016 ; collecte des données mars 2016-mai 2018 ; rapport final janvier 2019)

L'ANSM a mis en œuvre, dès le mois de mai 2015, un plan d'action qui reprend la totalité des mesures prescrites par l'Europe y compris l'adoption du formulaire d'accord de soins facultatif.

Leur mise en place a été accompagnée d'une importante campagne d'information auprès des professionnels de santé par des courriers ciblés, des rencontres directes et des points presse dédiés.

Les mesures d'application immédiate pour les initiations de traitement, et dès que possible pour les renouvellements, devaient être prises au plus tard le 31 décembre 2015, pour tenir compte des délais d'accès aux spécialistes.

L'ANSM a mis en œuvre des actions complémentaires à l'arbitrage propre à la France.

Nous avons souhaité qu'il y ait un **contrôle par le pharmacien**, de l'application des nouvelles conditions, au moment de la délivrance, **et une modification de l'étiquetage des médicaments** à base de valproate (boîte à disposition, déploiement progressif à partir du 1er mars).

Comme cela a été évoqué par le DGS, le 9 décembre dernier la HAS et l'ANSM ont publié conjointement une recommandation sur les alternatives au valproate dans l'épilepsie et dans les troubles bipolaires, **ce qui correspond à la recommandation n°7 de la mission IGAS de mettre en cohérence les positions de l'ANSM et de la HAS.**

Enfin, en complément de l'étude lancée au plan européen, l'agence a mis en place plusieurs études au niveau national pour suivre le respect des nouvelles conditions de prescription et de délivrance :

- **Un sondage a été confié à Vivavoice en octobre 2015** auprès de 200 pharmaciens d'officine sur la connaissance et les premières applications des CPD. Il a montré un niveau de connaissance du dispositif par l'ensemble des acteurs concernés, patientes, prescripteurs et pharmaciens en charge de la délivrance, très insuffisant.
- **Une étude observationnelle a été demandée par l'ANSM aux laboratoires en lien avec le CNOP** (échantillon de 1000 femmes/400 pharmaciens d'officine). Cette étude va débuter en mars 2016 ; le rapport final est attendu avant l'été 2016.
- **Une étude conjointe ANSM/CNAMTS**, sur le suivi des mesures de minimisation du risque est en cours :
 - Avec description des femmes exposées en âge de procréer : analyse déjà réalisée (résultats inclus dans le rapport IGAS) ;
 - Une analyse du profil des femmes exposées pendant la grossesse et conséquences sur les malformations avec des premiers résultats attendus cette année ;
 - Une analyse du profil des utilisatrices de valproate après mise en place des mesures de minimisation du risque visant à mesurer l'impact de ces dernières. L'étude très importante de suivi s'étendra jusqu'à 2018.

L'agence a par ailleurs décidé une analyse complète de l'ensemble de la classe des antiépileptiques. Cette analyse qui a débuté en juin 2015 est toujours en cours. Les premiers retours sont attendus à la fin du 1^{er} semestre de cette année. **Cette démarche répond à la recommandation n° 1 de l'IGAS.** Elle sera, bien entendu, poursuivie sur d'autres classes thérapeutiques.

(2) L'agence conduit, de plus, **un programme important de renforcement de sa politique de surveillance**, au-delà bien entendu du valproate, centrée sur les principales actions suivantes :

- 1) Depuis 2012, les effectifs de pharmacovigilance ont été renforcés et l'orientation stratégique prioritaire du COP 2015-2018, comme cela a été rappelé, vise à « garantir un haut niveau de sécurité sanitaire des produits de santé tout au long de leur cycle de vie ».

Les actions en cours aujourd'hui poursuivent cette stratégie avec notamment des projets prioritaires qui visent à sécuriser les processus de surveillance en s'assurant du suivi des signalements du recueil de ces signalements jusqu'à la mesure d'impact, lorsque des mesures de réduction des risques sont mises en œuvre. **Cette politique, conduite en collaboration avec la DGS, répond à la recommandation n°10 de l'IGAS.**

- 2) Un focus particulier est fait sur la détection du mésusage avec à la fois l'inscription de cette question dans les priorités de la convention qui lie l'agence à la CNAMTS et la création d'une Mission confiée au Pr Bégaud sur les modalités de maîtrise de l'iatrogénie liée au mésusage médicamenteux. Un premier rapport fera l'objet d'une présentation au conseil d'administration de mai. **Ces démarches s'inscrivent dans la recommandation n°5 de l'IGAS.**

- 3) Le pôle interne à l'agence et les plateformes de pharmaco-épidémiologie de l'agence, en lien étroit avec la CNAMTS, constituent un outil aujourd'hui conséquent et sont entièrement dédiés au suivi des produits de santé en vie réelle. **Ainsi la CNAMTS et l'un des pôles conduisent aujourd'hui, en lien avec l'agence, des études spécifiques sur le valproate ce qui s'inscrit dans la recommandation n°8 de l'IGAS.**

Ces évolutions prennent place dans le cadre de la mise en place d'un système de management intégré qui comprend le développement d'une politique qualité qui couvre la totalité des actions de l'agence. **En réponse à la recommandation n°3 de l'IGAS, j'ai inscrit dans les projets de l'établissement l'obtention de la certification ISO 9001 dès l'année 2018.** Ce système intégré porte également le développement d'une politique de contrôle interne porté par la Mission de pilotage et de contrôle interne (MPCI) placée au niveau de la direction générale. **Il est prévu, en réponse à la recommandation n°4 qu'un premier auditeur soit recruté au sein de cette mission avant la fin de l'année 2016.**

Enfin, l'agence construit, en lien notamment avec le collège de médecine générale, et le collège des enseignants de médecine générale **un projet visant à refonder les relations de l'agence avec les professionnels afin de renforcer et de rendre plus efficace les échanges avec les professionnels**, sans lesquels cette politique de minimisation des risques ne pourrait être menée à son terme.

Dans ce cadre, l'ANSM compte d'ailleurs s'appuyer sur l'article 160 de la loi de modernisation de notre système de santé qui permet d'utiliser les adresses mails des praticiens pour diffuser de façon plus fluide l'information utile.

Ce sont là les principales actions en cours au sein de l'agence. Elles recouvrent l'essentiel des recommandations de l'IGAS relevant de l'ANSM.