

EUROPE Agence européenne du médicament et obligations de transparence : 4 ans d'évaluation par *Prescrire*

Résumé

● *Prescrire* et le Collectif Europe et Médicament ont contribué au renforcement des obligations de transparence des agences du médicament en Europe par la Directive et le Règlement 2004. *Prescrire* a ensuite évalué l'application de cette transparence par l'Agence européenne du médicament (EMA).

● De 2005 à 2008, *Prescrire* a envoyé 81 demandes de documentation ou d'information complémentaires à l'EMA, de quatre types : demandes de documents qui auraient dû être rendus publics sur son site internet, mais alors manquants (tels que les rapports publics d'évaluation européens (EPAR) ou leurs mises à jour) ; demandes de documents établis par l'Agence, mais dont la loi n'impose pas qu'ils soient rendus publics sur son site internet (des rapports complets sous-jacents aux EPAR surtout) ; demandes de documents reçus et détenus par l'Agence et établis par un tiers (firmes pharmaceutique ou agences nationales du médicament surtout) ; demandes d'information diver-ses hors document.

● Les demandes de *Prescrire* ont permis d'accélérer l'accès public à de nombreux EPAR ou à leurs révisions sur le site internet de l'EMA, ou d'en faire corriger des anomalies. Elles ont donné accès à des informations de pharmacovigilance jusqu'alors non rendues publiques. Elles ont mis l'EMA face à ses obligations de transparence en matière de déclaration de conflits d'intérêts des experts de ses comités.

● Les demandes de *Prescrire* ont surtout révélé la réticence de l'EMA à fournir des informations complètes, sa lenteur à répondre, son refus de transmettre des données cliniques de rapports d'agences nationales et de tout document de firmes pharmaceutiques, tels que les rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR).

● L'EMA censure certaines parties importantes de documents comportant des informations d'intérêt scientifique. Le fait que l'EMA occulte ainsi des documents au nom de l'intérêt des firmes témoigne de l'insuffisance de la prise en compte de l'intérêt des patients en Europe.

Rev Prescrire 2009 ; 29 (309) : 534-540.

En 1995, l'Union européenne s'est dotée d'une agence communautaire du médicament, l'European medicines agency (EMA), compétente notamment pour les autorisations de mise sur le marché (AMM) par procédure centralisée (a)(1).

L'EMA doit notamment évaluer la "sécurité", l'efficacité et la qualité des médicaments dont elle recommande l'autorisation par la Commission européenne (2,3). Les recommandations de l'EMA relatives aux médicaments à usage humain sont émises par une commission spécifique : le Committee for medicinal products for human use (CHMP) (1,2). Cette commission est principalement responsable des AMM et de ses modifications ultérieures (alias variations) (b).

La transparence, élément-clé de l'évaluation des médicaments

Dès l'origine, l'EMA a publié sur son site internet, pour chaque AMM, un rapport d'évaluation appelé European public assessment report (EPAR) (c)(1,2). Dans les années 1990, les EPAR ont représenté un grand pas en avant vers une transparence sur le médicament, par rapport à l'information fournie par les agences nationales (4).

La transparence des agences du médicament sur leur fonctionnement, leurs décisions, et les données sur lesquelles ces dernières sont basées, est un élément-clé pour inciter les agences à prendre des décisions au plus près de l'intérêt des patients.

Trop d'affaires désastreuses en termes de santé publique, comme celle de Vioxx® (*rofécoxib*) au début des années 2000, viennent saper la crédibilité des firmes pharmaceutiques, et des agences du médicament qui en sont trop près (5).

La pratique abusive du secret par les agences du médicament, dénoncée dans la déclaration internationale d'Uppsala de 1996, est devenue de plus en plus dommageable pour les patients (6).



Source d'informations pour Prescrire. Depuis son origine, pour rédiger ses synthèses méthodiques sur les nouveaux médicaments, *Prescrire* recoupe les données triées de diverses sources documentaires : bases de données bibliographiques, ouvrages de référence, organismes d'évaluation spécialisés, agences du médicament et firmes pharmaceutiques responsables de ces produits et qui détiennent des informations essentielles non accessibles par ailleurs (7).

Au début des années 2000, au sein du Collectif Europe et Médicament, *Prescrire* a beaucoup contribué à faire renforcer les obligations de transparence qui s'appliquent aux agences du médicament dans l'Union européenne (8). À partir de 2005, pour prolonger son action et évaluer l'application par l'EMA de ses obligations en matière de transparence, *Prescrire* a renforcé sa veille des informations disponibles sur le site internet de l'EMA. L'insuffisance des documents mis en ligne sur ce site a conduit *Prescrire* à interroger l'Agence à plusieurs dizaines de reprises.

Dans l'expérience de *Prescrire*, l'EMA a-t-elle joué le jeu de la transparence ?

81 demandes de Prescrire à l'EMA

Entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2008, 81 demandes ont été adressées par *Prescrire* à l'EMA.

Des motifs variés d'interrogations adressées à l'EMA. Les types de documents demandés par *Prescrire* à l'Agence ont été les suivants :

- des rapports publics d'évaluation (EPAR) relatifs à de nouvelles AMM ou des révisions d'EPAR, en raison notamment d'un long délai de mise en ligne ;
- des déclarations de conflits d'intérêts pour étudier l'indépendance de spécialistes ayant participé au renversement d'une décision de la commission d'AMM de l'Agence européenne (CHMP) initialement défavorable à un médicament ;
- des rapports complets établis par la commission d'AMM de l'EMA relatifs à des chapitres d'EPAR, dont la réglementation n'impose pas qu'ils soient rendus publics sur le site de l'EMA (demandes de *Prescrire* motivées par la mise en ligne d'informations laconiques relatives, notamment, à des modifications majeures d'information sur les effets indésirables dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP)) ;
- des rapports d'évaluation établis par des

agences nationales ayant été rapporteurs d'une AMM recommandée par l'EMA (pour les mêmes raisons) ;

- des rapports périodiques de pharmacovigilance (periodic safety update report, PSUR) établis par les firmes pour le compte des agences du médicament ;
- des lignes directrices de l'EMA sur le développement de certaines classes de médicaments, annoncées sur le site internet de l'Agence, mais sans suite.

En plus de demandes de documents précis, *Prescrire* a adressé d'autres demandes d'information à l'EMA, et notamment :

- des demandes de données sur la consommation de médicaments, en raison de l'absence de ces informations importantes dans les comptes rendus de pharmacovigilance de l'EMA (importantes pour estimer l'exposition de la population au médicament) ;
- des demandes de clarification de mentions incohérentes de RCP ;
- et une demande d'explication des règles relatives à l'éducation thérapeutique des patients.

En somme, *Prescrire* a adressé quatre types de demandes à l'EMA : des demandes de documents qui auraient dû être rendus publics sur son site internet, mais alors manquants (tels que les EPAR ou leurs mises à jour) ; des demandes de documents établis par l'Agence, mais dont la loi n'impose pas qu'ils soient rendus publics sur son site internet (des rapports complets sous-jacents aux EPAR principalement) ; des demandes de documents reçus et détenus par l'Agence et établis par un tiers (firmes pharmaceutiques ou agences nationales du médicament principalement) ; ainsi que des demandes d'informations diverses hors document.

EPAR : encore trop de retards de mise en ligne. L'année 2005 a principalement été marquée par des défaillances administratives : des délais très longs de mise en ligne sur le site de l'Agence de nouveaux EPAR ou de révisions de ces EPAR dont des extensions d'indication, ainsi que de nombreuses incohérences de dates et autres anomalies.

Ces défaillances ont pu retarder l'accès à l'information ou entraver leur repérage par le public.

Par deux courriers, en mars et en juin 2005, l'Agence, consciente de ses défaillances, a informé *Prescrire* qu'elle passait en revue tous les EPAR à mettre à jour, et qu'elle avait renforcé son dispositif de contrôle qualité (9).

À partir de 2006, ces défaillances se sont atténuées.

Mais les retards de mises en ligne n'ont pas disparu. En 2009, *Prescrire* doit encore réclamer certains EPAR retardataires. Cela étant, la moindre fréquence de ces défaillances a permis à *Prescrire* de recenser ses demandes sur d'autres documents.

Documents du CHMP : transparence en trompe-l'œil

Selon la règle adoptée par l'Agence, les modifications d'AMM (alias variations), qui doivent être rendues publiques, font l'objet d'une information résumée et publiée sous forme de tableaux à la rubrique "steps taken after granting authorisation" des EPAR.

C'est ainsi que l'Agence entend répondre aux obligations du Règlement européen n° 726/2004 de mise à jour des EPAR, en cas de variation ayant un impact sur la balance bénéfices-risques des médicaments (2).

Mais les informations en ligne sont souvent trop peu détaillées pour être pertinentes pour des soignants et a fortiori pour les patients. *Prescrire* demande donc à recevoir le rapport complet établi par le CHMP et sous-jacent à l'information résumée.

Selon les règles de l'EMA, ces rapports complets d'évaluation ne sont pas ►►

.....
a- Par ailleurs, l'Agence européenne (EMA) est l'arbitre des divergences éventuelles entre États membres sur des médicaments autorisés par des agences nationales. Parmi les motifs d'arbitrage, un risque grave rapporté sur un médicament ou la suspension d'une AMM dans un seul État, peut conduire l'EMA à trancher en faveur de son maintien ou de son retrait du marché européen (réf. 2,3).

b- À proprement parler, ce ne sont pas les membres du CHMP qui évaluent les données sur les médicaments : ce sont des évaluateurs et/ou d'autres spécialistes d'agences nationales. Pour chaque AMM, deux agences nationales dites "rapporteur" et "co-rapporteur" évaluent le médicament et rédigent un rapport d'évaluation. Les membres du CHMP sont des spécialistes d'agences nationales qui se réunissent chaque mois pour recommander à la Commission européenne l'octroi ou le refus des nouvelles AMM ou de leurs variations.

c- L'EPAR est un document établi par l'EMA et mis en ligne sur son site internet. Il est censé être intelligible par tout public. Pourtant, certaines rubriques sont uniquement publiées en anglais, notamment la partie "discussion scientifique". L'EPAR comporte un résumé des grands chapitres annexés à l'AMM : historique de la procédure ; résumé des données précliniques chez l'Animal ; résumé des données cliniques d'efficacité et d'effets indésirables chez l'Homme ; descriptif des conditions générales de l'AMM et du plan de gestion des risques (PGR), telles que les études à fournir par la firme après l'AMM ou "follow up measures", alias FUM. Au fil des modifications ultérieures d'une l'AMM, l'EMA publie aussi des résumés de certaines de ces variations sous forme de tableau. À chacun de ces chapitres résumés correspond un rapport plus informatif rédigé par le CHMP (commission d'AMM) mais qui n'est pas rendu public sur le site de l'EMA.

L'Agence européenne du médicament censure les données de pharmacovigilance

Les données sur les effets indésirables des médicaments sont sensibles. Sensibles pour les patients et les soignants, qui ont besoin d'y avoir accès pour améliorer la qualité des soins. Sensibles pour les firmes pharmaceutiques, dont les affaires sont freinées par la divulgation des limites de leurs produits, particulièrement leurs risques.

Les agences du médicament détiennent beaucoup de données sur les effets indésirables des médicaments. Mais elles en diffusent peu.

Pour son travail de synthèse méthodique, *Prescrire* demande souvent à l'Agence européenne du médicament (EMA) l'accès à des informations qui ne sont pas rendues publiques sur le site internet de cette agence. La réponse de l'Agence au sujet du *rimonabant* (ex-Acompli^o, retiré du marché depuis) est exemplaire de la censure exercée par les agences.

L'Agence a fourni à *Prescrire* plusieurs documents. Sur les 68 pages d'un rapport de l'Agence suédoise, il n'y a pas plus de 2 pages lisibles ; le reste du texte est méthodiquement noirci ligne par ligne, parfaitement caviardé, y compris la date du rapport ! (voir un aperçu page 537 et le document complet sur le site prescrire.org)

Sur un rapport de l'Agence européenne, 2 pages de données de fréquence des effets indésirables sont pareillement rendues illisibles. Etc.

L'Agence européenne se retranche derrière la protection des intérêts commerciaux et de la propriété intellectuelle pour tenter de justifier ces procédés.

Mais qu'est-ce qui justifierait que des autorités de santé privent les soignants et les patients d'informations de pharmacovigilance ? Quel secret industriel serait opposable à la nécessité de protéger les patients de la toxicité des médicaments ?

Pendant combien de temps encore les autorités vont-elles ainsi nuire à la population et se décrédibiliser en faisant passer les intérêts économiques des firmes avant ceux des patients ?

©Prescrire

► publiés sur son site. Ils sont toutefois accessibles selon le Règlement européen d'accès aux documents administratifs n° 1049/2001 (10).

Des rapports abusivement tronqués. Dans la plupart des cas, les documents transmis par l'EMA ont apporté des informations supplémentaires sur les effets indésirables. Mais ils ont parfois été fournis plus ou moins largement noircis et transmis sans leurs annexes comportant l'évaluation de l'agence nationale rapporteur de la variation.

Certaines mentions noircies étaient parfois importantes. Par exemple, suite à une demande sur une variation de pharmacovigilance concernant des troubles de la vision avec la *prégabaline* (Lyrica^o), quatre lignes du rapport du CHMP transmis étaient noircies dans le paragraphe exposant les conclusions du groupe d'experts en ophtalmologie (11).

Sur plusieurs documents, les parties noircies étaient relatives aux études de suivi à fournir par les firmes, appelées "follow up measures" (FUM), par exemple sur le rapport du CHMP portant sur divers effets indésirables de la *télithromycine* (Ketec^o) (12). Or les "FUM" sont une des dispositions permettant aux agences du médicament de demander aux firmes de plus amples informations sur des effets indésirables.

Lorsque *Prescrire* a demandé à recevoir le ou les rapports d'évaluation à l'appui d'une mention dans l'EPAR de l'*acide zolédonique* (Aclasta^o) de quatre cas d'ostéonécrose hors mâchoires, l'EMA a d'abord refusé de transmettre quoi que ce soit, au motif de la protection des intérêts commerciaux et de la propriété intellectuelle (13).

Prescrire a réitéré sa demande, considérant qu'elle était légitime en termes de santé publique.

Au final, l'EMA a précisé que la documentation demandée par *Prescrire* était une part d'un dossier de variation « confidentiel ». Elle n'a pas transmis non plus le rapport établi par le CHMP relatif à la variation, au motif que celui-ci reflétait ni plus ni moins les mentions mises en ligne sur son site (13)

Documents des firmes : top secret !

En 2008, *Prescrire* a souhaité en savoir plus sur les données d'effets indésirables résultant de l'application du plan de gestion des risques (PGR) du *rimonabant* (ex-Acompli^o), un psychotrope com-

mercialisé dans le traitement de l'obésité. Sa balance bénéfices-risques s'avérait de plus en plus défavorable, et il a été depuis retiré du marché (14,15).

Après échanges de courriers avec l'EMA, les documents disponibles ont été identifiés, ce qui a permis à *Prescrire* d'affiner sa demande. *Prescrire* a alors demandé deux rapports du CHMP relatifs à deux variations de pharmacovigilance ; les rapports d'évaluation relatifs au PGR établis par l'Agence du médicament suédoise, rapporteur en Europe pour le dossier Acompli^o ; ainsi que les PSUR établis par la firme pour le compte de l'Agence européenne.

L'EMA a transmis les deux rapports du CHMP mais a refusé d'envoyer les autres documents. Après relance, l'EMA a transmis 6 autres documents apportant quelques informations. Mais, globalement, ces documents étaient inutilisables : ainsi 65 pages sur les 68 pages du rapport de l'Agence du médicament suédoise étaient totalement noircies (lire en encadré ci-contre et page 537).

Enfin, l'EMA a refusé toute transmission de PSUR, au motif que les PSUR sont des documents établis par une firme pharmaceutique (15).

Pourtant, les PSUR sont constitués de données cliniques sur les effets indésirables. Or selon les propres règles de l'EMA, les données cliniques ne sont pas considérées comme confidentielles (16). De plus, les PSUR sont avant tout des documents reçus et détenus par les agences du médicament. Ils devraient donc être accessibles auprès de l'EMA selon le Règlement n° 1049/2001.

Les faits sont là : en pratique, malgré les règles de transparence affichées par l'EMA, la protection des intérêts économiques des firmes passe avant l'accès aux connaissances scientifiques et avant la protection des intérêts des patients.

Conflits d'intérêts : gare aux experts masqués de l'EMA

Le Règlement européen n° 726/2004 impose à l'EMA de rendre publique la composition du CHMP et du conseil d'administration.

Tous les membres des commissions, des groupes de travail, et tous les experts doivent déclarer annuellement leurs éventuels liens d'intérêts financiers. Ces mêmes personnes doivent déclarer tout lien d'intérêts à chaque réunion eu égard aux points en discussion, et cette information doit être rendue accessible au public (2). ►►

Caviardage en guise de “transparence” : la censure d’un rapport d’évaluation du rimonabant (ex-Acomplia®) par l’Agence européenne du médicament



Prescrire demande souvent à l’Agence européenne du médicament (EMA) l’accès à des informations qui ne sont pas rendues publiques sur le site internet de cette agence. La réponse de l’Agence au sujet du *rimonabant* (ex-Acomplia®, retiré du marché depuis) est exemplaire de la censure exercée par les agences. L’Agence a fourni à Prescrire plusieurs documents, dont un rapport de l’Agence suédoise (Läkemedelsverket “Acomplia Final Assessment Report”). Sur les 68 pages de ce rapport, il n’y a pas plus de 2 pages lisibles ; le reste du texte est méthodiquement noirci ligne par ligne, parfaitement caviardé, y compris la date du rapport.

► **Transparence limitée sur les conflits d'intérêts.** Selon les règles internes de l'EMA pour la gestion des conflits d'intérêts, en date du 8 juin 2006, la liste des noms de spécialistes mis à disposition par les agences nationales pour participer aux commissions ou à d'autres groupes scientifiques, ou ceux des spécialistes additionnels, est rendue publique sur le site internet (17).

Mais en pratique, parmi les listes rendues publiques, seuls les membres du CHMP renseignent une déclaration de lien d'intérêts accessible en ligne. Pour connaître les déclarations des autres spécialistes, il faut les demander expressément (17,18).

Par ailleurs, selon l'Agence, des expertises nécessitent parfois des avis autres que ceux des spécialistes de l'EMA. Une commission d'AMM peut donc impliquer d'autres « membres » que les spécialistes d'agences listés sur son site (17). En outre, les EPAR ne contiennent aucune rubrique mentionnant l'ensemble des spécialistes ou « membres » sollicités et leur déclaration de liens d'intérêts. Il est donc difficile de présumer la participation de ces membres additionnels, à moins de les faire sortir de l'ombre en demandant à l'EMA la liste de toutes les personnes ayant participé à une commission en particulier.

Les demandes de *Prescrire* relatives aux spécialistes ont concerné de nouveaux médicaments ou de nouvelles indications pour lesquels un avis initialement défavorable du CHMP a été inversé suite à la consultation d'un groupe de spécialistes réuni pour réévaluer le dossier, à la demande de la firme.

Erlotinib : opacité autour d'une décision trouble. Le cas de l'*erlotinib* (Tarceva[®]), commercialisé par la firme Roche, est particulièrement démonstratif (18).

D'abord indiqué dans le cancer du poumon, Tarceva[®] a fait l'objet d'un avis négatif pour l'extension d'indication dans le cancer du pancréas en juillet 2006. Mais, en décembre 2006, cet avis est devenu favorable, suite à une réévaluation par un groupe de spécialistes en cancérologie.

Le 24 janvier 2007, *Prescrire* a demandé les noms des spécialistes ainsi réunis par l'EMA.

Le 14 février suivant, l'EMA a orienté *Prescrire* vers la liste des spécialistes de son groupe en cancérologie, en ligne sur son site. Mais pour les membres additionnels, l'EMA a refusé, au motif que l'extension d'indication n'avait pas encore été vali-

dée par la Commission européenne (d)(19).

Considérant que les règles de gestion des conflits d'intérêts ne justifiaient en rien un tel refus, *Prescrire* a réitéré sa demande.

Ce n'est que le 22 mai 2007 que l'EMA a transmis les noms des 4 membres additionnels, suivis, le 29 juin, de leur déclaration de conflits d'intérêts. Parmi ces quatre personnes, deux avaient déclaré un lien avec Roche, dont un n'avait pas actualisé sa déclaration depuis 2004. Un troisième a déclaré un lien avec Roche en 2007. *Prescrire* a rendu publics ces conflits d'intérêts dans son numéro de novembre 2007 (18).

Par la suite, en 2008, l'EMA a répondu rapidement à deux demandes de ce type relatives au *panitumumab* (Vectibix[®]) et à la *trabectedine* (Yondelis[®]) (20,21).

Demande d'informations : trop de lenteurs

La plupart des demandes d'informations de *Prescrire*, hors demande de document, ont finalement abouti à une information satisfaisante de l'EMA. Mais dans la plupart des cas, l'Agence a d'abord refusé de répondre ou n'a pas répondu dans les délais réglementaires.

Par exemple, en mars 2006, *Prescrire* a souhaité connaître les raisons du changement de dosage du patch Evra[®] (*norelgestromine + éthinyloestradiol*) baissant de 750 µg à 600 µg d'*éthinyloestradiol*. Trois mois plus tard, en l'absence de réponse, *Prescrire* a réitéré sa question (22). Ce n'est que le 19 juillet 2006 que l'EMA a expliqué les motifs administratifs de ce changement. Quelques jours plus tard, *Prescrire* a donc demandé de plus amples informations scientifiques, qui lui ont été transmises le 12 septembre, à l'exception des noms des investigateurs de l'étude de bioéquivalence, considérés comme confidentiels (22). Au total, il aura fallu plus de 6 mois pour obtenir une information satisfaisante.

Autre exemple : en juin puis en juillet 2007, *Prescrire* a demandé à l'EMA les données de consommation de 9 médicaments posant des problèmes particuliers de pharmacovigilance (23)(e). En août 2007, l'EMA a refusé de répondre, au motif que de telles informations étaient couvertes par le secret industriel. Finalement, le 29 octobre suivant, l'Agence a transmis les données sur les 7 médicaments dont elle avait recommandé l'AMM (23).

Pour une transparence totale. En somme, les demandes de *Prescrire* ont mis l'EMA face à ses obligations de transparence et à ses défaillances de qualité.

Nombre d'EPAR retardataires ont été mis en ligne plus rapidement. La correction d'anomalies repérées par *Prescrire* sur le site de l'Agence aura pu faciliter ensuite le repérage des informations par les autres usagers. Des demandes de rapports établis par le CHMP mais non rendus publics ont permis d'apporter un peu plus d'informations aux abonnés de *Prescrire*, notamment en pharmacovigilance.

En pratique, ces demandes ont révélé l'opacité de l'Agence européenne du médicament pour des motifs déjà exposés dans la Déclaration d'Uppsala de 1996 : secret (non-divulgaration d'informations sur le médicament ou laxisme et retard dans leur diffusion), paternalisme, embarras vis-à-vis des firmes ou de certaines agences nationales du médicament, influence des firmes pharmaceutiques, etc.

L'expérience de *Prescrire* montre aussi que persévérance et engagements sont nécessaires pour que l'EMA diffuse diverses informations d'intérêt public.

L'EMA a encore beaucoup de chemin à faire pour mériter la confiance des citoyens européens.

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction, sans aucun conflit d'intérêts ©Prescrire

d- Le CHMP émet des recommandations, mais c'est la Commission européenne, par sa Direction générale Entreprises, qui valide ou non ces recommandations par des décisions comme l'AMM. Régulièrement, l'EMA refuse de satisfaire des demandes de documents, au motif que la demande porte sur une recommandation qui n'est pas encore validée par la Commission européenne. Or, en matière de transparence, rien ne justifie un tel motif (réf. 10, 24).

e- Sept de ces médicaments ont été autorisés par l'EMA : célécoxib (Celebrex[®]), époétines alfa (Eprex[®]) et bêta (Neo-Recormon[®]), olanzapine (Zyprexa[®]), tacrolimus topique (Protopic[®]), rosiglitazone (Avandia[®]), tétracycline (Ketek[®]), et deux selon des procédures nationales ou de reconnaissance mutuelle : l'association dextropropoxyphène + paracétamol (Di-Antalvic[®] ou autre) et le méthylphénidate (Ritaline[®], Concerta[®]).

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- *Prescrire* Rédaction "Aujourd'hui, la politique du médicament se conçoit à l'échelon européen" *Rev Prescrire* 2002 ; 22 (229) : 461-463.

2- "Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments" Version consolidée du 26 janvier 2007. Site ec.europa.eu consulté le 15 février 2009 : 51 pages.

3- "Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain" Version consolidée du ►►

Comment obtenir un document ou une information auprès de l'Agence européenne du médicament ?

Quelques connaissances de la réglementation sur l'accès aux documents administratifs européens et sur les règles de l'Agence européenne du médicament (EMA) suffisent pour procéder à une demande d'informations non rendues publiques ou pour anticiper des motifs de refus éventuels (a).

Savoir s'appuyer sur le bon texte juridique. Les Directives 2001/83/CE + 2004/27/CE et le Règlement n° 726/2004 imposent à l'EMA plusieurs obligations d'information : mise en ligne sans délai de l'European public assessment report (EPAR) pour les nouveaux médicaments et pour la mise à jour de leur évaluation après chaque variation majeure (modification de l'AMM ayant un impact clinique) ; mise en ligne de rapports d'évaluation de refus d'AMM (Withdrawal public assessment report WPAR) (1 art.21 et 125,2).

En cas de retard de mise en ligne ou de révision de documents, il suffit de le signaler à l'Agence par simple courriel : EMAInfo@ema.europa.eu.

Les documents qui ne sont pas rendus publics sur le site de l'EMA sont accessibles à tout public sur la base du Règlement européen n° 1049/2001 d'accès aux documents administratifs (3).

Pour les obtenir, il faut en faire la demande à l'EMA à l'adresse courriel ci-dessus. L'Agence a 15 jours ouvrables pour y répondre. Si l'Agence refuse, exposant ses motifs, le demandeur a 15 jours pour réitérer sa demande, exprimant ainsi son rejet des motifs de l'Agence. Il doit alors adresser sa relance au directeur de l'EMA (début 2009, il s'agissait de Thomas Lönngren : thomas.lonngren@ema.europa.eu).

Interlocuteurs successifs. Si l'Agence refuse une seconde fois, le demandeur peut déposer une plainte auprès du médiateur de l'Union européenne (www.ombudsman.europa.eu) ou entamer un recours juridique (4).

En cas de plainte au médiateur, le demandeur doit agir dans un délai de deux ans à partir de la date à laquelle il a eu connaissance des faits relatifs à la plainte (5).

Une fois la plainte reçue, le médiateur sollicite l'opinion de l'administration désignée, qu'il transmet ensuite au demandeur,

qui a un mois pour réagir (4). Selon la réaction du demandeur, le médiateur peut clore le dossier ou réexaminer la plainte puis rendre ses conclusions dans l'année qui suit (4).

Qu'est-ce qu'un document administratif ? Un document administratif est défini par le Règlement n° 1049/2001 comme tout document établi ou reçu par une institution européenne (lire aussi dans ce numéro en encadré page 540) (3). Les rapports des agences nationales versés aux dossiers des médicaments autorisés par l'EMA, les documents de firmes tels que les rapports périodiques de pharmacovigilance (periodic safety updated report, PSUR) doivent donc être accessibles.

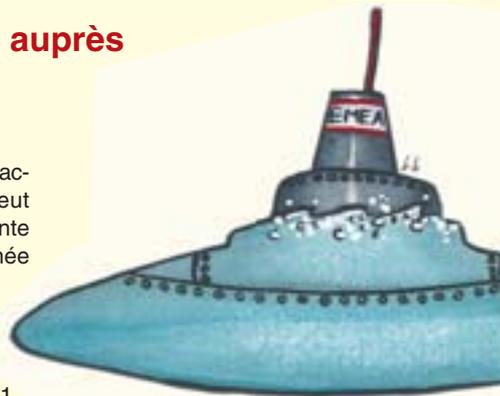
Parmi les motifs admis par le Règlement n° 1049/2001 pour refuser l'accès total ou partiel à un document administratif, se trouve la protection des intérêts commerciaux ou de propriété intellectuelle (3). C'est pour ces motifs de confidentialité que l'EMA a refusé de transmettre les documents demandés par *Prescrire* sur le *rimonabant* (ex-Acomplia[®]) (lire dans ce numéro pages 536 et 537).

Confidentialité : du flou autour de l'intérêt public supérieur. Mais par ces refus, l'EMA ne respecte pas la loi, car le Règlement n° 1049/2001 stipule que les motifs de refus s'effacent lorsqu'un intérêt public supérieur justifie la divulgation dudit document (3 art. 4-2). De plus, selon les règles de confidentialité établies par l'EMA elle-même, les données cliniques ne sont pas considérées comme confidentielles, quelle que soit leur origine (6).

Ce décalage entre les affirmations de transparence et la pratique est un frein important à l'accès aux documents.

Demandes d'informations : délais de réponse plus longs. Les demandes d'informations (hors demande de documents) ne font pas l'objet d'obligations, bien que le Règlement n° 1049/2001 impose aux institutions d'établir des règles de bonnes pratiques d'administration (3). Selon son Code de bonnes pratiques, l'EMA s'engage à répondre à toute question le plus raisonnablement possible, et au plus tard dans les deux mois (7).

©Prescrire



.....
a- L'EMA a soumis à consultation, pendant l'hiver 2008-2009, une actualisation de ses pratiques en matière d'accès aux documents (réf. 8,9). Prescrire et l'International Society of Drug Bulletins (ISDB) ont participé à cette consultation (réf. 10,11). Nous reviendrons sur le sujet dans un futur texte.

.....
1- "Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain" Version consolidée du 30 décembre 2009. Site ec.europa.eu consulté le 9 avril 2009 : 129 pages.

2- "Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments" Version consolidée du 26 janvier 2007. Site ec.europa.eu consulté le 15 février 2009 : 51 pages.

3- "Règlement (CE) n° 1049/2001 du Parlement européen et du Conseil du 30 mai 2001 relatif à l'accès du public aux documents du Parlement européen, du Conseil et de la Commission européenne" *Journal Officiel des Communautés européennes* du 31 mai 2001 : L 145/43-L 145/48.

4- The European Ombudsman "Your complaint 1161/2007/TN against the European Medicines Agency" 24 October 2008 : 6 pages.

5- "Le Médiateur européen peut-il vous aider ? Guide et formulaire de plainte" Juin 2006. Site www.ombudsman.europa.eu consulté le 6 avril 2009 : 6 pages.

6- European Medicines Agency "Principles to be applied for the deletion of commercially confidential information for the disclosure of EMA documents" 15 April 2007 : 8 pages.

7- European Medicines Agency "The EMA Code of conduct" 1st January 2005 : 23 pages.

8- European Medicines Agency "Draft EMA policy on the practical operation of access to EMA documents - 18 December 2008". Site www.ema.europa.eu consulté le 2 mars 2009 : 5 pages.

9- European Medicines Agency "Output of the draft EMA policy on the practical operation of access to EMA documents in the context of authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use - 18 December 2008". Site www.ema.europa.eu consulté le 2 mars 2009 : 26 pages.

10- Prescrire "Excessive secrecy beyond the law ! Prescrire answer to Draft of "EMA policy on the practical operation of access to EMA documents"" 2 March 2009 : 5 pages.

11- International Society of Drug Bulletins "EMA : Excessive secrecy beyond the law ! Transparency should be the norm" : 3 pages.

Offensive de la Commission européenne contre la transparence

Le malaise de la Commission au sujet de la transparence est illustré par sa proposition en 2008 de modifier le Règlement (CE) n° 1049/2001 (1,2). Cette proposition prévoit de réduire la portée du règlement qui permet d'avoir accès aux documents, tout simplement en limitant la définition de ces documents à des documents établis « par une institution et formellement transmis à un ou plusieurs destinataires » (a)(2).

Cette proposition a suscité de nombreuses réactions hostiles, y compris de la part du médiateur européen qui y a vu, à juste raison, une régression de la transparence en Europe : « la proposition de la Commission signifierait l'accès à moins de documents, pas davantage » (3).

Le député rapporteur au Parlement européen pour la Commission des libertés civiles, de la justice et des affaires intérieures s'est aussi déclaré hostile à la modification de la définition des documents et a proposé de la supprimer par amendement (4).

Le Parlement européen a adopté cet amendement, parmi de nombreux autres. Il a demandé à la Commission européenne de revoir profondément sa proposition (5).

À suivre de près.

©Prescrire

a- La Commission a proposé de modifier la définition actuelle des documents concernés par le Règlement : « tout contenu quel que soit son support (écrit sur support papier ou stocké sous forme électronique, enregistré, sonore, visuel ou audiovisuel) concernant une matière relative aux politiques, activités et décisions relevant de la compétence de l'institution (...) » qui deviendrait : « tout contenu quel que soit son support (écrit sur support papier



ou stocké sous forme électronique, enregistrement sonore, visuel ou audiovisuel) établi par une institution et formellement transmis à un ou plusieurs destinataires ou autrement enregistré, ou reçu par une institution (...). Les notions de "établi par une institution" et de "formellement transmis" ont été critiquées comme une limitation du type de documents auxquels les institutions européennes devraient assurer l'accès (réf. 1,2).

1- "Règlement (CE) n° 1049/2001 du Parlement européen et du Conseil du 30 mai 2001 relatif à l'accès du public aux documents du Parlement européen, du Conseil et de la Commission européenne" *Journal Officiel des Communautés européennes* du 31 mai 2001 : L 145/43-L 145/48.

2- Commission des Communautés européennes "Proposition de Règlement du Parlement européen et du Conseil relatif à l'accès du public aux documents du Parlement européen, du Conseil et de la Commission 30-04-2008 - COM/2008/0229 final - COD 2008/0090" Site eur-lex.europa.eu consulté le 2 mars 2009 : 31 pages.

3- Ombudsman "Contribution of the European Ombudsman, P. Nikiiforos Diamandouros, to the public hearing on the Revision of Regulation 1049/2001 on public access to documents 02-06-08". Site www.statewatch.org consulté le 2 mars 2009 : 6 pages.

4- Cashman M "Rapport sur la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif à l'accès du public aux documents du Parlement européen, du Conseil et de la Commission (refonte) (COM(2008)0229 - C6-0184/2008 - 2008/0090(COD))".

5- Le Médiateur européen "Le Médiateur se félicite des suggestions du Parlement européen pour améliorer l'accès du public aux documents de l'UE - 11 mars 2009". Site www.ombudsman.europa.eu consulté le 9 avril 2009 : 1 page.

► 30 décembre 2009. Site ec.europa.eu consulté le 9 avril 2009 : 129 pages.

4- Prescrire Rédaction "L'information officielle de l'Agence européenne du médicament" *Rev Prescrire* 1996 ; **16** (168) : 835.

5- Prescrire Rédaction "Comment éviter les prochaines affaires Vioxx ?" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (259) : 222-225.

6- Prescrire Rédaction "Pour la transparence des décisions officielles concernant les médicaments : la déclaration d'Uppsala (texte intégral)" *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (172) : 277-281.

7- Prescrire Rédaction "Les agences du médicament ont des devoirs d'information" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (245 suppl. Se documenter) : 918.

8- Prescrire Rédaction "Directive européenne sur le médicament : les succès des citoyens finalement transposés en droit français" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (285) : 540-545.

9- European Medicines Agency "Lettres à Prescrire" 15 March 2005 + 30 June 2005 : 2 pages au total.

10- "Règlement (CE) n° 1049/2001 du Parlement européen et du Conseil du 30 mai 2001 relatif à l'accès du public aux documents du Parlement européen, du Conseil et de la Commission européenne" *Journal Officiel des Communautés européennes* du 31 mai 2001 : L 145/43-L 145/48.

11- Prescrire Rédaction "Lettre à l'EMA : prégabaline-Lyrica" 30 May 2008 + European Medicines Agency "Lettre à Prescrire" 20 June 2008 : 1 page + "CHMP Variation Assessment Report. Variation EMEA/H/C/000546/II/0023" 21 February 2008 : 6 pages.

12- Prescrire Rédaction "Lettre à l'EMA : tétracycline - Ketek" 22 December 2008 : 1 page + European Medicines Agency "Lettre à Prescrire" : 2 pages + "CHMP Variation Assessment Report. Variation EMEA/H/C/000354/II/0047" : 7 pages.

13- Prescrire Rédaction "Lettres à l'EMA : acide zolédronique-Aclasta" 29 October 2008 + 20 November 2008 : 2 pages au total + European Medicines Agency "Lettres à Prescrire" 18 November 2008 + 5 December 2008 : 3 pages au total.

14- Prescrire Rédaction "Rimonabant : suspension d'AMM annoncée, enfin !" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (302) : 897.

15- Prescrire Rédaction "Lettres à l'EMA : rimonabant - Acomplia" 18 September 2008 + 21 October 2008 : 2 pages au total + European Medicines Agency "Lettres à Prescrire" 7 October 2008 + 16 October 2008 + 30 October 2008 : 4 pages au total + "Acomplia FUM 027" 25 May 2007 : 1 page + "Acomplia FUM 030" 19 November 2007 : 2 pages + "Acomplia. Updated Joint Assessment Report" 14 November 2007 : 6 pages + "Acomplia Risk Management Plan 032" 25 April 2008 : 4 pages + "CHMP Variation Assessment Report. Variation EMEA/H/C/000666/II/0008" : 18 pages + "CHMP Variation Assessment Report. Variation EMEA/H/C/000666/II/011" : 13 pages + Läkemedelsverket "Acomplia Final Assessment Report of FUM 027" (date noircie) : 16 pages + "Acomplia Final Assessment Report" (date noircie) : 68 pages.

16- European Medicines Agency "Principles to be applied for the deletion of commercially confidential information for the disclosure of EMEA documents" 15 April 2007 : 8 pages.

17- European Medicines Agency "Policy on the handling of conflicts of interests of management board and scientific committee members and EMEA experts" 8 June 2006 : 5 pages.

18- Prescrire Rédaction "Experts sous influence" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (289) : 804 + **28** (293) : II de couv.

19- Prescrire Rédaction "Lettres à l'EMA : erlotinib-Tarceva" 24 January 2007 + 16 February 2007 + 22 May 2007 : 3 pages au total + European Medicines Agency "Lettre et Courriels à Prescrire" 14 February 2007 + 25 April 2007 + 29 June 2007 : 16 pages au total.

20- Prescrire Rédaction "Lettre à l'EMA : panitumumab-Vectibis" 25 March 2008 : 1 page + European Medicines Agency "Lettre à Prescrire" 16 April 2008 : 2 pages.

21- Prescrire Rédaction "Lettre à l'EMA : trabectedine-Yondelis" 26 March 2008 : 1 page + European Medicines Agency "Lettre à Prescrire" 15 April 2008 : 1 page.

22- Prescrire Rédaction "Lettres à l'EMA : norelgestromine + éthinyloestradiol-Evra" 13 March 2006 + 26 June 2006 + 24 July 2006 + 21 August 2006 + 18 September 2006 : 5 pages au total + European Medicines Agency "Lettres à Prescrire" 19 July 2006 + 8 August 2006 + 12 September 2006 : 6 pages au total.

23- Prescrire Rédaction "Lettres à l'EMA" : 11 June 2007 + 27 July 2007 : 2 pages au total + European Medicines Agency "Lettres à Prescrire" 8 August 2007 + 29 October 2007 : 3 pages au total.

24- European Medicines Agency "Rules for the implementation of Regulation (EC) n° 1049/2001 on access to EMEA documents" 19 December 2006 : 6 pages.