



Position sur l'initiative de la Présidence néerlandaise de l'Union européenne "Les médicaments prioritaires pour les citoyens de l'Europe"

L'initiative de la Présidence néerlandaise de l'Union européenne est considérée comme bienvenue par le Collectif Europe et Médicament, tant la discordance est grande aujourd'hui entre le marché du médicament et les besoins de santé publique, aussi bien en Europe que dans le reste du monde, et en particulier dans les pays démunis.

Le Collectif Europe et Médicament souligne néanmoins que la mise sur le marché de nouveaux médicaments n'est pas la première des priorités pour améliorer de façon tangible la santé des citoyens de l'Union européenne. Il convient en premier lieu de prendre en compte les priorités suivantes :

- prendre des mesures d'envergure en matière de prévention primaire, notamment nutritionnelle et environnementale, comme celles préconisées par l'Organisation Mondiale de la Santé lors de la 57ème Assemblée mondiale de la Santé en 2004 ;

- mieux prévenir les erreurs liées à l'utilisation des médicaments déjà disponibles, notamment par l'amélioration de leur conditionnement ;

- mieux prévenir les effets indésirables des médicaments déjà disponibles, par une pharmacovigilance renforcée et plus transparente.

Pour ce qui concerne la mise au point de nouveaux médicaments, le Collectif Europe et Médicament retient les axes prioritaires suivants :

- exiger une évaluation comparative pertinente avant commercialisation, afin que cesse la mise sur le marché

Le Collectif Europe et Médicament, qui regroupe une soixantaine d'organisations de patients, de consommateurs, de professionnels de santé et d'assurance maladie, de douze pays de l'Union européenne, se félicite de l'initiative prise par la Présidence néerlandaise de l'Union européenne dans le domaine du médicament. Les États membres sont tous confrontés aujourd'hui à des dépenses vertigineuses pour assurer l'accès de leurs citoyens à des médicaments nouveaux de plus en plus chers, dont on connaît rarement la valeur thérapeutique ajoutée par rapport aux traitements, préventifs ou curatifs, déjà disponibles. Dans ces conditions, le fait de reconsidérer les priorités de

recherche ne peut être que bénéfique, et la Présidence néerlandaise aura eu le mérite d'ouvrir publiquement le débat.

Le Collectif Europe et Médicament considère néanmoins que l'initiative "Médicaments prioritaires", telle qu'elle est présentée aujourd'hui, ne contribuera à améliorer la santé des citoyens de l'Union que si elle prend en compte d'autres aspects sanitaires essentiels.

Les réformes à mettre en œuvre en Europe doivent concerner en premier lieu la prévention primaire, par des mesures non médicamenteuses, ainsi qu'une meilleure utilisation des médicaments déjà disponibles visant à éviter les

de médicaments dont on ne connaît pas l'apport en progrès thérapeutique, et qui peuvent se révéler plus nocifs que d'autres déjà disponibles ;

- identifier les besoins de recherche à partir des carences et des insuffisances actuelles dans les domaines suivants : médicaments anciens utiles mais jugés non rentables par les firmes ; modalités d'utilisation des médicaments par les patients ; comparaisons avec les traitements non médicamenteux ; médicaments destinés à traiter des maladies dont la gravité sert d'excuse à une évaluation insuffisante (cancers, sclérose en plaques, maladie d'Alzheimer, infections virales, certaines maladies rhumatismales, et les douleurs qui y sont associées) ; médicaments destinés à des patients à risques, notamment les patients âgés ;

- décider des priorités de recherche et de l'attribution des fonds de soutien dans la plus grande transparence vis-à-vis des citoyens de l'Union.

La multiplication des affaires de pharmacovigilance qui secouent le monde du médicament dévoilent les insuffisances des firmes et des agences du médicament. Elles doivent conduire à un sursaut des États membres et de leurs autorités chargées de la santé publique. Une initiative de la Présidence de l'Union européenne en faveur d'une évaluation plus rigoureuse des médicaments, d'une recherche orientée vers les patients qui en ont le plus besoin, y compris en dehors de l'Union, et d'une priorité accordée à la prévention primaire, serait particulièrement bienvenue.

erreurs médicamenteuses et à prévenir les effets indésirables.

Le développement de médicaments nouveaux définis comme "prioritaires" est certes une question importante, mais à une double condition : que les nouveaux médicaments fassent l'objet d'une évaluation rigoureuse et pertinente ; et que les priorités soient définies au regard des besoins réels, sur la base des données épidémiologiques. Ces besoins concernent certains groupes de malades en Europe, et des groupes beaucoup plus larges de citoyens des pays démunis qui ne font pas partie de l'Union européenne, mais que l'Europe doit résolument se décider à soutenir.

Faire de la prévention primaire une véritable priorité

Une grande proportion des maladies dont souffrent les citoyens européens appellent d'abord et avant tout des mesures préventives. Des mesures d'envergure en matière de prévention primaire nutritionnelle, environnementale, infectieuse, accidentelle, comportementale sont indispensables. Des moyens financiers et humains consacrés à ces mesures auraient plus d'effets sur la santé publique que les mêmes moyens financiers consacrés au développement et à la prise en charge sociale de soins curatifs, une fois les maladies instal- ►►

► lées. C'est le sens de la "Stratégie mondiale pour l'alimentation, l'exercice physique et la santé" que l'Organisation Mondiale de la Santé a défini en 2004 lors de la 57^e Assemblée Mondiale de la Santé.

Ainsi le développement de l'obésité, des maladies cardiovasculaires et du diabète est principalement lié aux habitudes alimentaires et au mode de vie. Ce n'est pas le développement des nièmes hypocholestérolémians ou hypoglycémians oraux qui est prioritaire, mais le soutien à l'éducation des enfants et des professionnels de santé, et la résistance aux pressions des lobbies du secteur des produits alimentaires.

La lutte pour réduire la consommation de tabac, cause de nombreuses affections cardiovasculaires et cancéreuses, n'est pas menée avec l'énergie que l'on est en droit d'attendre. Ce n'est pas la multiplication de médicaments d'aide au sevrage tabagique qui est prioritaire, mais des actions de santé publique d'envergure et une plus grande résistance aux lobbies des cigarettiers.

Le risque toxique (y compris cancérigène) des nouvelles substances chimiques employées dans les milieux industriels et agricoles est peu ou mal évalué avant leur commercialisation, et encore moins après. Le nombre de ces substances continue d'augmenter, et l'étude de leurs conséquences sur l'environnement, sur les espèces animales et sur l'Homme, reste insuffisante. Une initiative de la Présidence néerlandaise appelant à plus d'évaluation des risques, notamment cancérigènes, liés aux nouvelles substances chimiques serait particulièrement bienvenue.

Prévenir les erreurs liées à l'utilisation des médicaments déjà sur le marché

L'Union européenne est longtemps restée en retard dans le domaine de la prévention

des erreurs liées à l'utilisation des médicaments, erreurs dont les conséquences humaines et financières ont été mises en évidence aux États-Unis d'Amérique et dans certains États membres de l'Union européenne. Ces erreurs sont en partie liées à des défaillances dans les pratiques professionnelles, mais en partie aussi à des insuffisances dans la conception de l'emballage (alias conditionnement) des médicaments et dans la rédaction des informations qui les accompagnent (étiquetage, notice et autres supports). Ainsi, une simple ambiguïté dans le mode d'expression de la concentration d'un médicament ou la mauvaise conception d'un dispositif doseur, peuvent conduire à l'ingestion d'une dose toxique ; ou bien encore une mise en garde insuffisante sur l'étiquetage d'un médicament tératogène peut conduire à son administration à une femme enceinte.

Il y a lieu de mettre en place des systèmes de recueil des déclarations d'erreurs liées aux médicaments, permettant leur analyse approfondie, et de prendre toutes les mesures tendant à les éviter. Une fois transposée, la Directive 2004/27/CE devrait permettre d'améliorer certains aspects du conditionnement des nouveaux médicaments (dénomination commune internationale plus présente et en braille, notices testées par des patients avant commercialisation, etc.). Mais si rien n'est fait pour améliorer le conditionnement des anciens médicaments, beaucoup d'erreurs se produiront encore.

Le Collectif Europe et médicament se félicite des initiatives récentes prises par le Conseil de l'Europe dans le domaine de la prévention des erreurs liées à l'utilisation des médicaments. De leur côté, la Commission européenne et l'Agence européenne du médicament se déclarent désireuses d'améliorer l'information des patients sur les médicaments, mais portent bien peu d'atten-

tion à l'information fournie par les firmes (aux patients et aux professionnels de santé) sur les emballages et les notices, et à la garantie d'identification permanente des doses individuelles. Une initiative de la Présidence néerlandaise dans ce domaine serait des plus utiles.

Prévenir les effets indésirables liés aux médicaments déjà sur le marché

L'Union européenne s'est dotée depuis longtemps d'une réglementation en matière de pharmacovigilance, et tous les États membres disposent de systèmes de pharmacovigilance. Néanmoins, en pratique, les insuffisances sont encore grandes dans la surveillance et la prévention des effets indésirables des médicaments : faible attention portée aux effets indésirables dans les essais cliniques réalisés avant commercialisation (essais centrés sur l'efficacité et non sur le risque), recueil insuffisant des notifications d'effets indésirables (faible implication des professionnels de santé et des patients), opacité des systèmes quant aux données recueillies et à leur analyse, manque d'information fiable des professionnels et des patients.

La priorité est au renforcement de la pharmacovigilance par une politique transparente d'information des professionnels de santé et des patients, préalable indispensable à leur implication effective dans la prévention des effets indésirables.

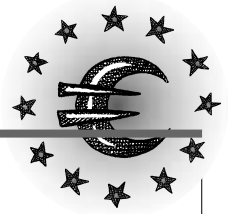
Les agences du médicament et les autorités sanitaires des États membres doivent par ailleurs contraindre les firmes à réaliser avec rigueur les études de pharmacovigilance qui sont souvent demandées au moment de l'octroi d'autorisations de mise sur le marché conditionnelles de nouveaux médicaments. Aujourd'hui, ces études sont trop souvent négli-

gées par les firmes, et leurs résultats ne sont quasiment jamais rendus publics. Les agences doivent aussi ré-évaluer plus attentivement les risques des médicaments au moment du renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché après 5 ans de commercialisation, en examinant notamment si des médicaments présentant moins de risques sont arrivés entre temps sur le marché.

Une prise de position de la Présidence néerlandaise en faveur d'une pharmacovigilance plus active et plus transparente est attendue, tout autant que des initiatives en faveur du développement de nouveaux médicaments.

Faire une priorité de la qualité de l'évaluation des nouveaux médicaments

Après une phase d'amélioration de l'évaluation des médicaments, au début des années 1980, notamment du fait de l'application des premières directives européennes sur les autorisations de mise sur le marché, puis sur la pharmacovigilance, le système de régulation a peu à peu cessé de réguler. Les grandes firmes pharmaceutiques ont fini par impliquer les agences du médicament (dont l'Agence européenne) dans l'adoption d'un compromis international pour l'évaluation (processus ICH : International Conference on Harmonisation) qui permet de commercialiser des médicaments sur la base d'une évaluation qui ne soit pas trop contraignante pour les firmes. Aujourd'hui, la plupart des nouveaux médicaments sont mis sur le marché sans que l'on sache quelle est leur valeur thérapeutique ajoutée par rapport aux médicaments déjà commercialisés, ni quelles sont leurs modalités optimales d'utilisation.



La priorité en matière de développement des médicaments en Europe est de cesser d'autoriser, au nom de la liberté du commerce, des médicaments insuffisamment évalués. Elle est aussi de réévaluer ceux qui sont sur le marché, pour une utilisation optimale des moyens thérapeutiques.

Dans ce sens, le Collectif Europe et Médicament propose les pistes suivantes :

– quand un nouveau médicament n'a pas été comparé au traitement de référence déjà disponible pour traiter la même maladie ou le même symptôme, les agences du médicament doivent demander une évaluation comparative pertinente avant commercialisation. Les exemples se multiplient aujourd'hui de nouveaux médicaments commercialisés qui se révèlent in fine n'apporter aucun bénéfice supplémentaire aux patients, mais plus de risques, et qu'il faut retirer du marché après les avoir remboursés au prix fort pendant plusieurs années. Continuer à accepter, au nom de la liberté du commerce, que soient mis sur le marché des médicaments dont on ne connaît pas l'apport en thérapeutique n'est pas une attitude responsable.

– quand une comparaison a été réalisée de manière inadéquate : traitement de référence à dose trop faible pour être efficace, ou à dose trop forte pour être bien supporté, ou chez des patients mal sélectionnés, une nouvelle comparaison à dose optimale, chez des patients réellement concernés, doit être exigée par les agences du médicament. Les dépenses consacrées à la réalisation d'essais cliniques non pertinents, et prises en charge in fine par la collectivité dans le prix des médicaments, constituent un gâchis considérable.

– quand les données d'évaluation ne permettent pas de savoir quel est le délai au bout duquel un traitement est efficace, ou devient inefficace, une évaluation appropriée doit être exigée. On manque également souvent d'essais évaluant la

durée optimale de traitement, et on se contente d'approximations qui entraînent des dépenses importantes, voire des effets indésirables.

– les besoins d'évaluation sont grands aussi dans le domaine de la posologie : les études de doses sont souvent la partie pauvre du dossier d'évaluation d'un nouveau médicament, ou d'un ancien médicament dans une nouvelle indication thérapeutique, si bien que les limites entre dose efficace et dose à risque d'effets indésirables sont mal connues.

– le recueil des effets indésirables au cours des essais cliniques n'est pas assez considéré comme une priorité : l'attention des investigateurs et des firmes est principalement tournée vers la démonstration de l'efficacité, si bien que l'on manque d'information sur les risques que peut faire courir le médicament.

– quand un médicament est autorisé pour le traitement en deuxième ligne d'une maladie, c'est souvent parce qu'il n'y a pas eu démonstration d'une efficacité supérieure en première ligne. Une autorisation pour un traitement en deuxième ligne ne devrait être octroyée que si le nouveau médicament a un profil d'effets indésirables différent de celui du médicament de référence, ou s'il reste efficace après échec du médicament de référence. Des éléments de réponse à ces questions doivent être réunis. Les mêmes besoins d'évaluation se retrouvent pour les médicaments de troisième ou quatrième ligne, en cancérologie par exemple.

– les données d'évaluation manquent aussi sur les groupes de patients à risques particulier, non seulement les insuffisants rénaux ou hépatiques, mais surtout les patients âgés, chez lesquels la iatrogénie médicamenteuse est particulièrement importante.

Actuellement, la plupart des évaluations menées en Europe sont financées par les firmes pharmaceutiques, qui ont beaucoup de latitude pour

organiser les essais cliniques et pré-cliniques. Lorsque l'évaluation apparaît insuffisante au moment de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, il est fréquent que l'autorisation soit malgré tout accordée, sous condition de réaliser des essais complémentaires, qui ne sont pas toujours menés à bien. Avant le début des essais cliniques, les projets de développement des médicaments devraient être examinés par les agences du médicament, ou par des instances indépendantes si les agences, en partie financées par les firmes, se révèlent défailtantes, pour déterminer notamment :

– à la lumière des essais réalisés chez l'Animal, quels sont les effets indésirables à rechercher le plus attentivement lors des essais cliniques ;

– au regard de l'indication thérapeutique pressentie, quels sont les traitements déjà existants, les attentes des patients et des soignants, et donc les comparaisons pertinentes à mettre en œuvre.

Identifier les besoins de recherche à partir des carences et des insuffisances actuelles

L'initiative de la Présidence néerlandaise visant à redéfinir les priorités de recherche est précieuse, car elle prend acte de l'inadéquation des médicaments commercialisés aujourd'hui : la plupart de ces médicaments concernent toujours les mêmes domaines, considérés par les firmes pharmaceutiques comme rentables, au détriment des domaines considérés comme non rentables.

Ces dernières années, des efforts ont été faits dans l'Union européenne pour répondre aux besoins des patients atteints de maladies rares. Le Règlement 141/2000/EC sur les médicaments orphelins permet d'ores et déjà de favoriser le développement de médicaments pour ces patients. Le Collectif Europe et Médicament considère qu'il

reste à surveiller la mise en application de ce règlement : le statut de médicament orphelin est-il bien attribué dans tous les cas à des substances qui concernent très peu de malades, et des progrès sensibles ont-ils été enregistrés pour ces malades ?

Aujourd'hui, l'Union européenne est en train d'élaborer, dans le même esprit, un règlement sur les médicaments pédiatriques. Les besoins de médicaments spécifiques existent en effet pour certains groupes d'enfants : à la fois besoin de formes et de dosages adaptés à un usage pédiatrique, et surtout besoin d'évaluation clinique de certains médicaments chez des groupes particuliers d'enfants. Ce projet utile ne doit cependant pas laisser penser qu'il n'existait jusqu'à présent aucun médicament pour les enfants : dans certains domaines, il en existe beaucoup, et ils sont excessivement consommés (c'est le cas par exemple des antibiotiques dans certains pays, des psychotropes dans d'autres). Le Collectif Europe et Médicament demande que les groupes spécifiques d'enfants qui manquent de médicaments adaptés soient définis avec précision, et non en fonction de pratiques courantes non fondées, parfois inutiles, voire risquées.

Dans beaucoup d'autres domaines, on manque non pas de médicaments en tant que tels, mais de connaissances sur les médicaments existants : connaissances permettant de tirer le meilleur bénéfice de ces médicaments, de mieux éviter leurs effets indésirables, et surtout choisir les traitements les plus pertinents. Pour le Collectif Europe et Médicament, c'est ce manque de données pertinentes qui doit guider les recherches prioritaires. Ainsi :

– les médicaments anciens utiles, vendus à des prix bas, ne font l'objet d'aucun essai comparatif complémentaire (études de dose, essais comparatifs au sein d'une classe, etc.). Pire, les firmes cessent parfois de les commercialiser pour des ►►

► raisons de rentabilité. Un soutien à des recherches sur ces médicaments, voire à leur commercialisation, peut dans certains cas être une priorité. Le cas des diurétiques utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle est exemplaire.

– sur les modalités d'utilisation des médicaments, en particulier lors des traitements chroniques et pour les médicaments en associations multiples, on dispose de peu de travaux de qualité, y compris d'études observationnelles. Le développement de telles études pourrait conduire à une meilleure utilisation des médicaments déjà disponibles, et limiter à la fois les erreurs médicamenteuses et les effets indésirables.

– les comparaisons entre traitements médicamenteux et non médicamenteux ne sont pas fréquentes, du fait du cloisonnement des équipes de recherche et des intérêts financiers divergents. Les domaines sont pourtant nombreux dans lesquels le recours à des traitements non médicamenteux (chirurgie, kinésithérapie, psychothérapie comportementale, etc.) doit être pris en considération.

– en oncologie, de nombreuses associations de médicaments sont utilisées sans avoir été évaluées. Même dans les protocoles de traitement recommandés, les schémas posologiques varient d'un côté à l'autre de l'Atlantique ou d'une "école" à l'autre. S'agissant le plus souvent de médicaments cytotoxiques qui entraînent des effets indésirables importants, il devrait y avoir un recensement plus systématique et une évaluation des différents protocoles utilisés pour une même indication ; de façon à éliminer les protocoles les moins satisfaisants.

– dans des pathologies graves, telles que la sclérose en plaques ou la maladie d'Alzheimer, la commercialisation de médicaments qui n'ont pas été comparés au traitement de référence ne devrait pas être autorisée ; en particulier lorsque la comparaison de ces

nouveaux médicaments versus placebo a fait apparaître un bénéfice marginal et des effets indésirables notables. La gravité d'une maladie et l'efficacité limitée du traitement de référence ne constituent en rien des excuses : au contraire, elles doivent conduire à des évaluations rigoureuses afin de pouvoir proposer mieux aux patients.

– pour le soulagement de la douleur, l'évaluation des nouveaux médicaments est encore souvent inadéquate, car elle n'est pas réalisée dans les indications dans lesquelles le médicament sera finalement employé, en particulier pour les antalgiques de palier II sur l'échelle de l'OMS.

– dans la polyarthrite rhumatoïde et les maladies rhumatismales, presque tous les nouveaux médicaments commercialisés actuellement sont des immunodépresseurs. Les risques potentiels qu'ils peuvent faire courir à long terme doivent orienter la recherche vers d'autres voies complémentaires.

– dans des affections d'origine virale telles que les hépatites, l'efficacité des traitements est démontrée sur la diminution de la charge virale, qui est un indicateur acceptable faute de mieux. Mais on manque de données solides sur l'efficacité des traitements en termes de mortalité et de morbidité pour progresser dans la prise en charge des malades.

Restaurer la confiance et la crédibilité des autorités en pratiquant la transparence

Patients, professionnels de santé et citoyens de l'Union européenne en général, attendent des efforts de recherche dans le domaine de la santé et sont prêts à soutenir toutes les initiatives prises dans ce domaine. Mais ils savent par expérience que l'essentiel de la recherche, en particulier dans le domaine du médica-

ment, est réalisée en Europe par les firmes privées, que les agences de régulation ne se montrent pas assez exigeantes avec les firmes, et que ces dernières agissent par conséquent en toute liberté, dans une perspective de rentabilité à court terme. Cette situation a conduit à la commercialisation de très nombreux médicaments qui ne constituent pas des progrès thérapeutiques, et qui concernent toujours les mêmes domaines, commercialement "porteurs".

Si des fonds publics sont investis dans des recherches prioritaires, cette démarche a priori bienvenue doit s'accompagner de garanties d'indépendance quant au choix des priorités et à la surveillance des travaux de recherche. Le meilleur moyen de donner des garanties d'indépendance est de procéder en toute transparence. Dans ce sens, le Collectif Europe et Médicament propose les pistes suivantes :

– en fonction des besoins recensés, établir un cahier des charges, accessible au public, des recherches prioritaires à mettre en œuvre et pour lesquelles des fonds publics européens seront mobilisés ;

– conditionner l'attribution de fonds publics au respect du cahier des charges ;

– conditionner l'attribution de fonds publics à la transparence sur le coût des recherches menées ;

– impliquer professionnels de santé et patients dans la définition des priorités, mais aussi dans le contrôle du financement des travaux ;

– tenir un registre ouvert au public des recherches cliniques définies comme prioritaires et réalisées en totalité ou en partie avec des fonds publics.

– dès lors qu'un médicament est commercialisé et accessible par les patients, rendre publics les résultats des recherches cliniques réalisées sur ce médicament, y compris les résultats d'essais négatifs, interrompus, ou ayant changé de protocole en cours de réalisation.

Soutenir résolument le développement de médicaments pour les maladies négligées des pays les plus démunis

Au cours de la procédure de codécision qui a conduit à l'adoption de la Directive 2004/27/CE sur le médicament, le Collectif Europe et Médicament a constaté le faible intérêt de la Commission européenne, des ministres de la santé, et d'une partie des députés européens, pour les pays les plus démunis en termes d'accès aux traitements médicamenteux.

Le Collectif Europe et Médicament a apprécié que le rapport demandé à l'OMS par la Présidence néerlandaise de l'Union sur les médicaments prioritaires aborde aussi les priorités pour les pays démunis. Il attend des instances européennes, non plus une générosité de façade, mais un engagement intellectuel et financier décisif dans les recherches qui s'imposent, pour la lutte contre les maladies les plus graves qui sévissent dans ces pays (paludisme, tuberculose, infection par le HIV, maladie du sommeil, etc.), comme pour l'adaptation des médicaments déjà disponibles à l'utilisation dans les pays tropicaux.

Le document sur les maladies négligées annexé au rapport "Priority Medicines for Europe and the World" élaboré par l'Organisation Mondiale de la Santé à la demande de la Présidence néerlandaise de l'Union européenne montre l'ampleur des besoins et les pistes à suivre pour commencer à y répondre.

**Collectif Europe et Médicament
Novembre 2004**