



## Europe et pharmacovigilance : appliquer la nouvelle réglementation et aller au-delà

● À l'occasion d'une consultation publique sur le fonctionnement actuel de la pharmacovigilance dans l'Union européenne lancée par la Commission en mars 2006, la revue *Prescrire* a présenté sa position au printemps 2006.

● Une pharmacovigilance publique au service des patients exige de faciliter l'accès aux données de pharmacovigilance, de cesser de mélanger les rôles respectifs des firmes et des agences, et de prévoir un financement public à la hauteur des missions à assurer.

● Pour aider les professionnels de santé et les patients à repérer les mises en garde les plus importantes et les plus récentes, les parties du résumé des caractéristiques et de la notice modifiées pour raison de pharmacovigilance doivent être clairement mises en évidence.

● L'instauration d'une véritable transparence doit faciliter l'accès aux données et aux motivations des décisions de pharmacovigilance, notamment en supprimant l'obstacle artificiel du "secret commercial" opposé à une transparence sur les données de consommation des médicaments, qui quantifient la population exposée au risque médicamenteux.

● Les autorités et les agences ne doivent pas défendre les seuls intérêts des firmes, au détriment de l'intérêt des patients.

● La capacité actuelle d'intervention des firmes dans l'élaboration des lignes directrices et dans les processus des décisions relatives à la pharmacovigilance doit être remise en cause pour faire cesser les conflits d'intérêts et davantage prendre en compte l'intérêt des patients.

● Le financement public de la pharmacovigilance doit se substituer à celui provenant actuellement des redevances payées par les firmes pharmaceutiques pour assurer : le recueil public des notifications d'effets indésirables ; l'information des patients ; la maîtrise

de la diffusion des informations de pharmacovigilance par les pouvoirs publics ; le contrôle effectif des obligations des firmes en matière d'études après commercialisation ; la conduite d'études indépendantes de pharmacovigilance ; l'évaluation de l'impact des décisions de pharmacovigilance.

● Les patients doivent pouvoir notifier directement les effets indésirables aux autorités concernées, dans tous les pays.

● L'indépendance des décisions relatives à la commercialisation des médicaments, prises pour raison de pharmacovigilance, exige : que le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) soit restreint à l'octroi des autorisations de mise sur le marché et des nouvelles indications ; et qu'un Comité européen de pharmacovigilance soit créé, chargé de produire des avis directement à examiner par l'Autorité, sans retour au CHMP. Cette séparation est de nature à permettre le cas échéant le retrait du marché de médicaments.

● La nouvelle réglementation européenne offre la possibilité d'améliorer la pharmacovigilance : il est urgent de l'appliquer pleinement, puis de l'améliorer là où elle comporte des lacunes.

*Rev Prescrire* 2006 ; 26 (274) : 544.

La Commission européenne a lancé le 15 mars 2006 une consultation publique sur le fonctionnement actuel de la pharmacovigilance dans l'Union européenne, régi par la Directive et le Règlement européens sur le médicament, publiés au *Journal Officiel de l'Union européenne* le 30 avril 2004 (1,2,3). En préalable à cette consultation bienvenue, la Commission européenne a rendu public un rapport évaluant les forces et les faiblesses de la pharmacovigilance actuelle en Europe (4). Patients, professionnels de santé et firmes pharmaceutiques ont été invités à exprimer leur avis et à proposer des modifications (3).

À ce sujet, la revue *Prescrire* a constaté que d'une part, le nouveau cadre régle-

mentaire européen est encore insuffisamment appliqué, et que d'autre part, des dispositions manquent dans ce nouveau cadre pour parvenir à un système adéquat, répondant aux besoins de santé publique, notamment tel qu'exprimé par la Déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance, formulée par l'International Society of Drug Bulletins (ISDB) en 2005 (5). Voici les principaux points de la contribution de la revue *Prescrire*.

### **La transparence est un préalable à une pharmacovigilance efficace**

Informé le public et les professionnels de santé en matière de pharmacovigilance fait partie des missions de l'Agence européenne des médicaments (EMA) depuis sa création, et encore plus clairement aujourd'hui (articles 57.d, 57.e et 57.f du Règlement (CE) 726/2004). Mais, au printemps 2006, force est de constater que l'information est délivrée au compte-gouttes par l'EMA.

**Aider au repérage des décisions récentes de pharmacovigilance.** La lisibilité des modifications d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour raisons de pharmacovigilance n'est pas assurée à ce jour. Les chapitres ou paragraphes du résumé des caractéristiques et de la notice modifiés devraient être encadrés, soulignés ou apparaître en gras, pour permettre aux professionnels de santé et aux patients de repérer facilement les mises en garde les plus importantes et les plus récentes.

**Faciliter l'accès aux PSUR.** Les firmes ont l'obligation de fournir à l'EMA et aux États membres des rapports relatifs aux effets indésirables périodiquement mis à jour (Periodic Safety Update Report (PSUR)), tous les 6 mois pendant les 2 premières années de commercialisation d'un médicament, chaque année les 2 années suivantes, puis tous les 3 ans, au lieu de 5 ans auparavant (article 104.6 de la Directive 2004/27/CE ; article 24.3 du Règlement (CE) ▶▶

► 726/2004). Ces rapports doivent être accompagnés d'une évaluation du « *rapport bénéfique/risque* », mais l'accès du public à ces données importantes n'est pas explicitement prévu dans les textes adoptés en 2004 (a).

#### **Faciliter l'accès à EudraVigilance.**

Les informations recueillies sur les effets indésirables des médicaments, doivent être exhaustivement enregistrées dans la base de données (alias EudraVigilance) prévue par l'article 57.d du Règlement (CE) 726/2004 et « *doivent pouvoir être consultées en permanence par tous les États membres et par le public sans délai* » (article 102 de la Directive 2004/27/CE). Il est même prévu que les échanges seront facilités par la transmission électronique des effets indésirables par les firmes (article 104 de la Directive 2004/27/CE), et entre les agences (article 105 de la Directive 2004/27/CE).

Dès lors qu'elles résultent de notifications spontanées, les données sur les effets indésirables doivent être accessibles sans restriction. Quand elles ne comportent aucune donnée personnelle concernant les patients et les déclarants, il n'y a pas d'argument de confidentialité pour s'opposer à leur communication (6). La mise à disposition du public de telles données, par exemple aux Pays-Bas et au Royaume-Uni, n'a pas créé de problème particulier (7).

**À quoi servent les données accumulées par l'EMEA ?** L'Agence européenne du médicament n'est pas seulement responsable du contrôle du respect des obligations en matière de pharmacovigilance pour la procédure centralisée (article 57.f du Règlement(CE) 726/2004). Elle a également pour mission de centraliser le système européen de pharmacovigilance en relation avec les agences nationales.

Le rapport annuel 2005 de l'EMEA fait état de 42 120 notifications d'effets indésirables reçues d'États européens, de 49 445 reçues d'autres pays, de 1 150 PSUR (relatifs aux médicaments à AMM centralisée) (8). En 2005, l'EMEA indique qu'elle a intégré au total 144 786 notifications dans la base Eudravigilance, dont 73 198 concernant des médicaments à AMM centralisée (8). Mais les patients et les soignants n'en voient quasiment rien (9).

Les conditions dans lesquelles cette masse d'informations est traitée sont incertaines, notamment en ce qui concerne les notifications multiples d'un même cas. Un bilan périodique des noti-

fications européennes de pharmacovigilance doit être établi par l'EMEA.

**Faciliter l'accès aux motivations des décisions de pharmacovigilance.** L'article 22 du Règlement (CE) 726/2004 prévoit que les avis de la Commission européenne d'autorisation de mise sur le marché (CHMP) sont rendus publics, mais il n'est fait mention ni des travaux d'analyse des données de pharmacovigilance, ni des délibérations conduisant aux avis et décisions prises (2). Ainsi l'analyse des décisions prises pour les inhibiteurs dits "sélectifs" de la recapture de la sérotonine (IRS) montre qu'il n'a pas été possible de retrouver leurs motivations (4).

Or, l'article 126 ter de la Directive européenne 2004/27/CE stipule : « *En outre, les États membres veillent à ce que l'autorité compétente rende accessibles au public son règlement interne et celui de ses comités, l'ordre du jour de ses réunions, les comptes rendus de ses réunions, assortis des décisions prises, des détails des votes et des explications de vote, y compris les opinions minoritaires* » (1). Les obligations qui s'imposent aux États membres, doivent aussi s'imposer aux institutions européennes. Et dans l'esprit du Règlement (CE) 1049/2001 sur l'accès aux documents des institutions européennes, les motivations des avis, ainsi que les rapports sur lesquels ils s'appuient doivent donc être également rendus publics (10).

Les relevés de décisions ne comportant aucune motivation, tels les comptes rendus actuels de l'Agence du Royaume-Uni (MHRA), ne sont que de faux-semblants qui doivent disparaître au profit de comptes rendus argumentés précisément. Le début d'application de la Directive 2004/27/CE par l'Agence française des produits de santé (en dépit du retard de la France à transposer ce texte) s'est traduit par la publication d'un premier compte rendu de la Commission nationale de pharmacovigilance (11). C'est peu mais, en lui-même, ce document suffit à montrer tout l'intérêt pour les praticiens et les patients d'y accéder, pour mieux comprendre les décisions et mieux prévenir les effets indésirables. Cette démarche vers plus de transparence doit se poursuivre et devenir la routine.

**En finir avec l'hypocrisie de la "confidentialité commerciale".** Pour connaître le niveau d'exposition de la population au risque d'effet indésirable, il est nécessaire de disposer des données de consommation du médicament. C'est

d'ailleurs ce que prévoit l'article 23 bis de la Directive 2004/27/CE : « *À la demande de l'autorité compétente, en particulier dans le cadre de la pharmacovigilance, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché lui communique toutes les informations relatives au volume des ventes effectuées et toute information qu'il détient en relation avec le volume des prescriptions* » (1). Toutes les agences sont loin de disposer des données, notamment par tranche d'âge ou par sexe de la population exposée (4).

Ces données ne relèvent pas de la "confidentialité commerciale" dont fait état l'article 21 de la Directive 2004/27/CE à propos du contenu des rapports d'évaluation des agences accompagnant les octrois d'AMM. Il s'agit de données ayant un intérêt majeur pour la santé publique. Les autorités n'ont pas à les dissimuler, même s'il s'agit d'informations stratégiques pour les firmes en termes de parts de marché, qu'elles répugnent à dévoiler et qui assurent de confortables revenus aux sociétés spécialisées qui commercialisent des données économiques (b). L'importance de la population susceptible d'être menacée par un effet indésirable médicamenteux dépend directement des quantités de médicament commercialisées et constitue une donnée indispensable pour établir la balance bénéfices-risques du médicament concerné.

#### **Cesser de mélanger les rôles des agences et des firmes**

Les firmes ont des devoirs précis en matière de pharmacovigilance, notamment celui de fournir des données exploitables dans des délais rapides et de ne rien dissimuler. Mais elles n'ont en rien à se substituer au système de pharmacovigilance, ni à s'immiscer dans le processus d'analyse et de décision. Les conflits d'intérêts et les enjeux de santé publique sont trop grands pour que l'action des firmes soit crédible dans ce domaine.

**Exclure les firmes des processus de décision.** Le rapport à la Commission européenne a constaté que la surveillance des obligations de pharmacovigilance par les firmes n'est qu'à demi effective : le respect de la procédure d'urgence n'est contrôlé par les agences que dans 41 % des cas, celui de la remise régulière des PSUR ne l'est que dans 56 % des cas ; et les agences n'engagent une action à l'encontre des firmes que

dans 52 % des cas de non-respect de ces obligations (4). Ce constat est confirmé par d'autres enquêtes (12).

Autrement dit, la tendance est de fait à laisser les firmes se substituer aux agences de régulation au cours du processus de traitement et d'interprétation des données. La participation des firmes durant tout le processus, comme c'est actuellement le cas en France, crée des conflits d'intérêts majeurs, et n'est pas acceptable (6). La pression exercée par les firmes, par exemple au travers de recours administratifs engagés à l'encontre de décisions pourtant justifiées qui leur sont défavorables, telles que celles concernant les anorexigènes, conduit à des attermoissements dans la prise de décision, voire à l'absence de prise de décision d'alerte ou de restriction, et laissent des patients exposés inutilement aux effets indésirables de médicaments non indispensables (13,14).

Le rapport à la Commission européenne précise que les délais de prise de décision sont plus lents pour les médicaments dont l'autorisation est octroyée par les États membres que pour ceux dont l'autorisation est centralisée ou obtenue par reconnaissance mutuelle (4). Mais ce rapport ne permet pas d'apprécier dans quelle mesure les différences de réactivité entre certains États membres face à des problèmes communs de pharmacovigilance sont liées à des différences d'autonomie des agences nationales vis-à-vis des firmes.

La capacité d'intervention des firmes dans le processus des décisions de pharmacovigilance doit être sérieusement investiguée, et les recours abusifs contre ces décisions sévèrement sanctionnés.

### Remettre l'ICH à sa juste place.

Selon l'article 106 de la Directive 2004/27/CE, les lignes directrices relatives à la pharmacovigilance doivent être élaborées « selon les modalités adoptées à l'échelon international », faire « référence à une terminologie médicale acceptée à l'échelon international », et tenir compte « des travaux d'harmonisation internationale menés dans le domaine de la pharmacovigilance » (1). On conçoit bien ici le rôle d'organismes disposant d'une autorité internationale reconnue en santé, telle l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui dispose d'un centre collaborateur de référence en pharmacovigilance (Uppsala Monitoring Centre-UMC).

Mais l'International Conference on Harmonisation for technical requirements of registration of pharmaceuticals for human use (ICH), mise en œuvre

## La mobilisation des citoyens européens concernés par les effets indésirables des médicaments

La Directive et le Règlement européens sur le médicament, publiés au *Journal Officiel* de l'Union européenne le 30 avril 2004, ont été adoptés à la suite d'une procédure de codécision, qui implique à la fois le Parlement européen et le Conseil des ministres (1,2,3). Patients, consommateurs, professionnels de santé, organismes de protection sociale se sont mobilisés, notamment au sein du Collectif Europe et Médicament, pour intervenir dans les débats qui ont duré plus de deux ans, de fin 2001 à début 2004 (3).

Ainsi, en matière de pharmacovigilance, le Règlement européen (CE) 726/2004 a pour ambition « d'établir des procédures de pharmacovigilance strictes et efficaces, de permettre à l'autorité compétente de prendre des mesures provisoires d'urgence y compris l'introduction de modifications de l'autorisation de mise sur le marché et, enfin, de permettre à tout moment une réévaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament » (considérant 30) (2). Il vise également à permettre « la surveillance intensive des effets indésirables (...), de façon à garantir le retrait rapide du marché de tout médicament présentant un rapport bénéfice/risque négatif dans des conditions d'utilisation normales » (considérant 29) (2). Et la Directive européenne 2004/27/CE souligne la nécessité de renforcer « la pharmacovigilance et, d'une manière plus globale, la surveillance du marché et les sanctions en cas de non-respect des dispositions » (considérant 20) (1).

Depuis, les citoyens de certains pays européens se sont montrés plus attentifs encore qu'auparavant aux garanties apportées par les États et les agences de régulation en matière de pharmacovigilance. En témoigne la pétition irlandaise réclamant la création d'une instance indépendante de pharmacovigilance dans cet État membre (4). Au niveau national, des décisions relatives à l'organisation de la pharmacovigilance ont été prises, allant parfois dans le bon sens, tel l'accès aux données de pharmacovigilance aux Pays-Bas et au Royaume-Uni (5,6).

Cependant, les efforts du Collectif Europe et Médicament n'ont pas réussi à faire évoluer la nouvelle réglementation européenne sur la déclaration directe d'un effet indésirable par les patients. Ainsi, l'article 101 de la Directive 2004/27/CE n'évoque pas la déclaration par les patients (1).

©LRP

1- "Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain" *Journal Officiel de l'Union européenne* du 30 avril 2004 : L136/34-L136/57.

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" *Journal Officiel de l'Union européenne* du 30 avril 2004 : L136/1-L136/33.

3- Prescrire Rédaction "Europe et médicament : les succès obtenus par les citoyens" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (252) : 542-548.

4- Prescrire Rédaction "Redresser le cap des agences du médicament : l'exemple irlandais" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (262) : 461-462.

5- Prescrire Rédaction "Des données de pharmacovigilance en libre accès" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (271) : 268.

6- Prescrire Rédaction "Bonnes pratiques de pharmacovigilance : une actualisation obsolète" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (267) : 857 (texte complet disponible sur [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org)).

depuis 1990 par les agences du médicament et l'industrie pharmaceutique des États-Unis d'Amérique, d'Europe et du Japon, occupe une place qui apparaît excessive. À travers des conférences internationales, et surtout par le travail intensif d'un comité de 14 membres entourés d'experts industriels et administratifs, pratiquement sans patients ni soignants, l'ICH a abouti à l'adoption de recommandations aujourd'hui utilisées par les firmes et les agences. Celles qui concernent la pharmacovigilance sont regroupées sous le terme de "clinical safety" avec d'autres lignes directrices sur "l'efficacité".

6 des recommandations de l'ICH

concernant la pharmacovigilance ont été adoptées par le CHMP de l'EMA (4). Bien qu'elles ne soient pas opposables en droit communautaire, ces "recommandations" sont fortement struc- ▶▶

a- Les PSUR devraient être rendus publics conformément au Règlement (CE) 1049/2001 sur l'accès aux documents des institutions européennes, car ce sont des "documents de la Commission" (réf. 10). Obliger les citoyens européens à introduire un recours administratif entraîne des délais peu compatibles avec le fonctionnement normal du système de pharmacovigilance.

b- La Commission française de pharmacovigilance considère comme confidentielles des informations de nature industrielle et commerciale, telles que les procédés de fabrication, le contenu des activités de recherche-développement des entreprises, les informations économiques et financières, les stratégies commerciales.

▶ turantes et ont des conséquences importantes sur l'organisation de la pharmacovigilance, la structure des PSUR, et le traitement des données. La définition d'éléments cruciaux pour l'interprétation et l'échange des données de pharmacovigilance échappe ainsi à l'autorité européenne.

Les pouvoirs publics apparaissent en fait guidés par l'ICH, et donc par les firmes qui ont, en matière de pharmacovigilance comme en matière d'évaluation des médicaments, tendance à opter pour des exigences minimalistes.

L'indépendance conceptuelle de la pharmacovigilance européenne doit être restaurée. Les lignes directrices doivent être élaborées par les agences elles-mêmes, après des consultations publiques largement ouvertes bien au-delà de l'ICH, s'agissant d'un domaine particulièrement lourd de conséquences pour les patients.

### **Se donner les moyens d'une pharmacovigilance publique au service des patients**

En renforçant les moyens dévolus à la pharmacovigilance, la Directive 2004/27/CE offre l'opportunité d'une évolution importante du système européen de pharmacovigilance.

**Garantir le financement public de la pharmacovigilance.** Selon l'article 102 bis de la Directive 2004/27/CE : « *La gestion des fonds destinés aux activités relatives à la pharmacovigilance (...) est sous le contrôle permanent des autorités compétentes afin de garantir leur indépendance* » (1). Dans le même esprit, l'article 67.4 du Règlement (CE) 726/2004 stipule : « *Les activités liées à la pharmacovigilance, au fonctionnement des réseaux de communication et à la surveillance du marché bénéficient d'un financement public suffisant à la hauteur des tâches confiées* » (2).

Ce point est jugé urgent par le rapport à la Commission européenne (4). L'application de ce nouveau cadre législatif est d'autant plus urgente que les agences dites "de régulation" sont aujourd'hui financées majoritairement par les redevances payées par les firmes pharmaceutiques (8,15). La perception des taxes et redevances provenant des firmes pharmaceutiques représente plus des deux tiers des financements des agences française et européenne : respectivement 69,2 % pour l'EMA en 2005 et 73,5 % pour l'Afssaps en 2004 (8,15).

Cette dépendance ne permet pas de garantir l'impartialité des agences dans le domaine de la pharmacovigilance.

Le financement prévu par la réglementation européenne doit être suffisant pour mettre un terme à cette dépendance.

**Ne pas sous-traiter l'information en pharmacovigilance aux firmes concernées.** Le plus souvent, les "Dear Doctor letters" annonçant des modifications des résumés des caractéristiques (RCP) pour raison de pharmacovigilance émanent des firmes. Tout serait plus clair si, plutôt que de provenir des firmes, ces "Dear Doctor letters" émanaient des agences, affirmant ainsi la prééminence de la santé publique et l'autorité que leur ont déléguée les pouvoirs publics sur les intérêts particuliers de firmes privées.

En faisant des firmes les porte-parole des agences, la diffusion des "Dear Doctor letters" par les firmes entretient la confusion, que ce soit en Europe ou ailleurs, notamment aux États-Unis d'Amérique, et expose à tous les dérapages. Ce risque est bien réel comme le montre l'exemple français du *célécoxib* (Celebrex<sup>®</sup>) : l'Agence française a dû interdire a posteriori une lettre d'information relative au *célécoxib* qui, au lieu de comporter les mises en garde attendues, constituait de fait une publicité mensongère, vantant la sécurité d'emploi de ce médicament vis-à-vis du *rofécocixib* (ex-Vioxx<sup>®</sup>) retiré du marché (16).

Le financement prévu par la réglementation européenne doit être suffisant pour permettre aux agences d'assurer la diffusion des informations de pharmacovigilance par leurs propres moyens.

**Organiser un recueil public des notifications des effets indésirables.** Selon la réglementation européenne, les firmes pharmaceutiques sont tenues d'assumer la responsabilité principale des effets indésirables de leurs médicaments. Il est cohérent que les firmes recueillent des données à ce sujet. Mais ces données concernent tout autant les patients, les soignants et la communauté scientifique. Le système de pharmacovigilance des firmes ne doit en aucun cas se substituer aux systèmes publics de pharmacovigilance.

Au printemps 2006, l'EMA n'est pas en mesure de recueillir directement des déclarations d'effets indésirables par les professionnels de santé et par les patients.

D'autres structures publiques doivent

être en mesure de recueillir les déclarations, tels les centres régionaux de pharmacovigilance prônés par le rapport à la Commission européenne (4).

Le financement prévu par la réglementation européenne doit être suffisant pour organiser un recueil public des notifications.

**À quand la notification par les patients ?** L'article 22 du Règlement (CE) 726/2004 se contente de stipuler que « *les patients sont encouragés à signaler tout effet indésirable aux professionnels de santé* » (2). Pourtant, la notification directe par les patients augmente utilement la sensibilité du système de pharmacovigilance, ainsi que cela a été montré dans le cas des IRS ou encore par une étude ayant identifié l'origine des informations décisives pour l'identification des effets indésirables chez des enfants (17,18).

Différents États de l'Union européenne recueillent d'ores et déjà directement les déclarations des patients : le Danemark, les Pays-Bas (LAREB), le Royaume-Uni (Yellowcard system de la MHRA) (c) (19). Des organisations indépendantes le font aussi : par exemple aux Pays-Bas (DGV), en Suède (Kilen), en Allemagne (Netzwerk ATI) (19). Face à la multiplication des affaires de pharmacovigilance, l'acceptation de la notification directe par les patients et son utilisation effective s'imposent pour restaurer la confiance.

Le financement prévu par la réglementation européenne doit être suffisant pour accueillir et informer les patients.

**Clarifier la capacité de la pharmacovigilance à intervenir sur les conditions d'autorisation.** La lenteur des procédures de décision en pharmacovigilance est perçue par les agences elles-mêmes et soulignée par le rapport à la Commission européenne, surtout en ce qui concerne les autorisations nationales de mise sur le marché (4).

L'avis des instances de pharmacovigilance, quelle que soit la procédure d'autorisation, est non contraignant ("non-binding recommendation"). Il n'est pas suffisamment pris en compte pour modifier, ou retirer le cas échéant, des AMM. De plus, les lignes directrices publiées en 2005 par la Commission européenne pour définir ce qui doit être considéré comme un « *risque grave pour la santé publique* », susceptible d'arrêter un processus de reconnaissance mutuelle d'une AMM, sont minimalistes, et ris-

quent d'exposer des patients à des médicaments sans avantage thérapeutique démontré (20).

Ainsi que le met en évidence un rapport étatsunien concernant la Food and Drug Administration (FDA), les défaillances dans le suivi après commercialisation des médicaments résultent du manque d'autorité de la structure de pharmacovigilance (Office of Drug Safety) sur le processus de prise de décisions après commercialisation, placé sous l'autorité de la structure d'autorisation de mise sur le marché (Office of New Drugs) (21).

Au niveau européen, il faudrait que la pharmacovigilance ne soit plus rattachée à la Commission d'AMM, le CHMP, sous la forme d'un groupe de travail, le "Pharmacovigilance Working Party" (PhVWP), mais relève d'un Comité européen de pharmacovigilance dont les avis, aussi motivés et argumentés que ceux du CHMP, devraient suffire à l'autorité administrative pour retirer ou modifier l'autorisation de mise sur le marché sans nouvel avis du CHMP. De même au niveau national : par exemple, en France, la Commission de pharmacovigilance ne devrait plus avoir à demander une réévaluation du "rapport bénéfice/risque" du médicament à la Commission d'AMM lorsqu'elle propose des modifications de l'autorisation de mise sur le marché.

**Maîtriser les études après commercialisation.** La réglementation européenne ne donne une base légale aux enquêtes et aux suivis de pharmacovigilance que pendant les 5 premières années de commercialisation des médicaments bénéficiant d'une autorisation centralisée et seulement sur des « *groupes de patients cibles* » (articles 26 et 57 du Règlement (CE) 726/2004) (2). Mais bien souvent, les études et suivis de pharmacovigilance conditionnant l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ne sont pas conduits dans les délais requis, parfois jamais (d).

Un contrôle strict de ces obligations devrait être assuré, sanctionné en cas de manquement par un retrait immédiat du marché et des pénalités financières d'un montant au moins égal au chiffre d'affaires généré pendant la période de commercialisation abusive.

Par ailleurs, lorsqu'un "signal" de pharmacovigilance l'exige, les études indépendantes nécessaires doivent être entreprises sans délai par les autorités sanitaires sur la base d'un financement public.

**À quand une gestion proactive du risque d'effet indésirable ?** Il n'y a pas de disposition dans la réglementation européenne incitant à un suivi particulier de certains médicaments (e). Pourtant, des listes incitatives de pharmacovigilance sont établies et régulièrement actualisées dans certains pays, telles celle de l'Agence britannique du médicament qui fait apposer un triangle noir pointe en bas sur l'étiquetage des nouveaux médicaments et des vaccins, celle de l'Agence suédoise du médicament ou encore l'Intensive Medicines Monitoring Programme (IMMP) en vigueur en Nouvelle-Zélande (22,23).

Cette pratique présente l'avantage d'inciter à la notification et d'accélérer l'acquisition de données de pharmacovigilance. Elle doit donc être généralisée, avec la tenue par l'EMA d'une liste globale au niveau européen des médicaments soumis à un suivi particulier de pharmacovigilance.

**Renforcer l'évaluation de l'impact des décisions prises en pharmacovigilance.** Selon le rapport à la Commission européenne, l'évaluation de l'impact des décisions de pharmacovigilance n'est couramment évalué que par 4 agences sur les 29 étudiées (4). Une lacune à rapprocher du défaut d'inspection des firmes au regard de leurs obligations de pharmacovigilance. De fait, des cas publiés de telles évaluations sont rares (24).

L'évaluation systématique de l'efficacité des mesures prises en pharmacovigilance, et plus particulièrement en tirant les leçons des situations de crise, exige de disposer des moyens nécessaires : une raison de plus pour veiller à la mise à disposition des moyens prévus par la réglementation européenne.

Les systèmes de pharmacovigilance doivent offrir les mêmes garanties à tous les citoyens européens, quels que soient le mode de commercialisation et le type d'autorisation de mise sur le marché des médicaments. La nouvelle réglementation européenne offre la possibilité d'améliorer la pharmacovigilance : il est urgent de l'appliquer avec rigueur, puis de l'améliorer là où elle comporte des lacunes.

©La revue Prescrire

c- L'Agence française du médicament, dans le cadre de groupes de travail "Associations de patients-consommateurs / Afssaps", a formalisé une « déclaration d'événement(s) indésirable(s) lié(s) à un produit de santé (fiche patient) » et un guide d'utilisation de cette fiche à destination des associations (réf. 25).

d- Voir par exemple : les reports successifs de la publication de l'étude dite Cadeus (réf. 26,27) ; l'expérience américaine dans ce domaine (réf. 21).

e- Selon l'article 126 bis.4 de la Directive 2004/27/CE, la seule obligation de l'EMA est la tenue d'un « registre des médicaments autorisés », consultable sur le site internet de l'Agence. L'Agence européenne n'est pas tenue d'y mentionner les raisons de la suspension d'une autorisation (réf. 1).

#### Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- "Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain" *Journal Officiel de l'Union européenne* du 30 avril 2004 : L136/34-L136/57.

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" *Journal Officiel de l'Union européenne* du 30 avril 2004 : L136/1-L136/33.

3- European Commission - Enterprise and Industry Directorate General - Consumer goods - Pharmaceuticals "Commission Public Consultation: An Assessment of the Community System of Pharmacovigilance" 15 March 2006 : 11 pages.

4- Reiss R "Assessment of the European Community System of Pharmacovigilance" Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research 25 January 2006 ; 199 pages.

5- International Society of Drug Bulletins "Déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance" *Rev Prescrire* 2005 ; 25 (260) : 276-280. Texte complet sur [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org) (ou sur demande à la revue *Prescrire*) (16 pages, 75 références).

6- Prescrire Rédaction "Bonnes pratiques de pharmacovigilance : une actualisation obsolète" *Rev Prescrire* 2005 ; 25 (267) : 857. Texte complet sur [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org) (ou sur demande à la revue *Prescrire*) (4 pages, 26 références).

7- Prescrire Rédaction "Des données de pharmacovigilance en libre accès" *Rev Prescrire* 2006 ; 26 (271) : 268.

8- European Medicines Agency "Annual report of the European Medicines Agency 2005" 9 March 2006. Site internet <http://www.emea.eu.int/> consulté le 17 avril 2006 (sortie papier disponible : 112 pages).

9- Prescrire Rédaction "Les agences du médicament annoncent leur volonté de transparence, mais on attend des faits" *Rev Prescrire* 2006 ; 26 (269) : 146.

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" *Journal Officiel des Communautés européennes* du 31 mai 2001 ; L145/43-L145/48.

11- Prescrire Rédaction "Compte rendu de la Commission nationale française de pharmacovigilance" *Rev Prescrire* 2006 ; 26 (273) : 427-429.

12- Koster MC et van den Oetelaar AH "European pharmacovigilance: an overview of pharmacovigilance inspections" *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005 ; 14 (10) : 711-713.

13- Prescrire Rédaction "Prescrire en questions : l'Agence française des produits de santé est-elle avant tout au service des patients, ou au service des firmes pharmaceutiques ?" *Rev Prescrire* 2005 ; 25 (266) : 793-796.

14- Prescrire Rédaction "Anorexigènes : rejet du pourvoi de la Commission européenne" *Rev Prescrire* 2003 ; 23 (244) : 740.

15- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Rapport annuel 2004". Site internet <http://agmed.sante.gouv.fr> consulté le 17 avril 2006 (sortie papier disponible : 112 pages).

16- Ministère des solidarités, de la santé et de la famille "Décision du 24 décembre 2004 inter- ▶▶

► disant des publicités pour des médicaments mentionnées à l'article L. 5122-1, premier alinéa, du code de la santé publique destinées aux personnes appelées à prescrire ou à délivrer ces médicaments ou à les utiliser dans l'exercice de leur art et exigeant la diffusion de rectificatifs" *Journal Officiel* du 26 janvier 2005 ; 1361.

**17-** Medawar C et coll. "Paroxetine, Panorama and user reporting of ADRs: Consumer intelligence matters in clinical practice and post-marketing drug surveillance" *Int J Risk Saf Med* 2002 ; **15** : 161-169. Présenté dans : "Effets indésirables : la notification directe par les patients est utile" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (253) : 621-622.

**18-** Haffner S et coll. "Detecting adverse drug reactions on paediatric wards" *Drug Saf* 2005 ; **28** (5) : 453-464. Présenté dans : "Effets indésirables des médicaments : chez les enfants aussi" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (270) : 193.

**19-** Health Action International Europe "Patients' reporting of adverse reactions - Outcomes of a seminar" 26 May 2005. Site internet <http://haiweb.org> consulté le 17 avril 2006 (sortie papier disponible : 11 pages).

**20-** Prescrire Rédaction "AMM et santé publique : les recommandations minimalistes de la Commission européenne" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (268) : 63-64.

**21-** United States Government Accountability Office "Drug safety – Improvement needed in FDA's postmarket decision-making and oversight process" Report GAO-06-402 March 2006. Site internet <http://www.gao.gov> consulté le 27 avril 2006 (sortie papier disponible : 63 pages).

**22-** Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - Committee on Safety of Medicines "Monitoring the safety and quality of medicines: New drugs and vaccines under intensive surveillance (black triangle list)". Site internet <http://www.mhra.gov.uk> consulté le 23 mai 2006 (sortie papier disponible : 2 pages).

**23-** New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority "Intensive Medicines Monitoring Programme". Site internet <http://www.medsafe.govt.nz> consulté le 2 mai 2006 (sortie papier disponible : 2 pages).

**24-** Murray ML et coll. "Effects of the Committee on Safety of Medicines advice on antidepressant prescribing to children and adolescents in the UK" *Drug Saf* 2005 ; **28** (12) : 1151-1157.

**25-** Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Partenariat avec les associations de patients et de consommateurs. Bilan et perspectives" mars 2006. Site internet <http://afssaps.sante.fr> consulté le 17 avril 2006 (sortie papier disponible : 42 pages).

**26-** Prescrire Rédaction "Comment éviter les prochaines affaires Vioxx<sup>®</sup>" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (259) : 222-225.

**27-** Prescrire Rédaction "Comment faire émerger des progrès thérapeutiques malgré un système d'innovation en faillite" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (270) : 225-228.