

Europe et médicament : ce qui change avec la nouvelle législation



En ces lendemains d'élection européenne et en plein débat sur sa Constitution, répétons que l'Europe est et sera telle que les citoyens la voudront. La mise au point du nouveau cadre législatif européen relatif aux médicaments le démontre (pages 542-548).

Pendant plus de deux ans, agissant comme en "terrain conquis", les grandes firmes pharmaceutiques et leurs relais multiples ont cru pouvoir "se faire tricoter" une législation sur mesure, au mépris de la santé publique et de la survie économique des dispositifs de couverture sociale.

Et pendant plus de deux ans, des citoyens

À nouveau, il revient aux patients, aux professionnels de santé, aux consommateurs, aux gestionnaires de l'assurance maladie, aux responsables politiques soucieux de la qualité des soins, de veiller à ce que les "autorités compétentes" remplissent leurs nouvelles obligations, et contraignent les firmes au respect du cadre défini par la société.

L'Europe, ce n'est pas "loin" : c'est même là où se décide l'essentiel de nos choix de société. L'Europe, ce n'est ni "inaccessible" ni "incompréhensible" : il suffit de se retourner les manches et de ne pas laisser le champ libre aux intérêts particuliers. L'Euro-

É D I T O R I A L

Les fruits de l'action

de tous horizons, au premier rang desquels la revue *Prescrire*, ses abonnés, l'Association Mieux Prescrire et l'ensemble des membres du Collectif Europe et Médicament, se sont mobilisés pour décortiquer les projets de textes, expliquer les dangers, tirer les sonnettes d'alarme, faire des contre-propositions, rencontrer les députés européens et presser les ministres.

Au résultat, un changement de perspective : le législateur européen a insisté, fortement et sous de multiples formes, sur le fait que les médicaments ne sont pas des marchandises comme les autres. L'intervention des citoyens a permis des progrès majeurs dans la réglementation, concernant en particulier les obligations de transparence des agences du médicament.

pe, ce n'est pas "trop technique" : derrière chaque dossier se cachent en fait des choix de société.

L'Europe d'hier fut celle de la libre circulation des marchandises et des personnes, puis celle de la monnaie unique. L'Europe d'aujourd'hui s'étend de plus en plus au domaine social, aux services, notamment aux services de santé. Les batailles promettent d'être rudes, tant les enjeux financiers et humains s'avèrent contradictoires et considérables.

Bravo à tous ceux qui ont contribué à "redresser le cap" dans le domaine du médicament. Nos encouragements les plus vifs s'adressent à tous ceux qui défendent concrètement la promotion des soins de qualité.

La revue Prescrire

Europe et médicament : les succès obtenus par les citoyens

● **Les textes qui constituent le nouveau cadre législatif européen du médicament ont été publiés le 30 avril 2004, après plus de deux ans de procédure.**

● **L'enjeu était de taille : les nouveaux textes fixent le niveau des garanties apportées aux citoyens de l'Union européenne en matière d'autorisation de mise sur le marché (AMM), de surveillance des risques et d'information sur le médicament.**

● **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. Le lobby des grandes firmes pharmaceutiques a été omniprésent.**

● **L'intervention des citoyens a permis des progrès majeurs, en particulier concernant les obligations de transparence qui s'imposent désormais aux agences du médicament. Mais les grandes firmes pharmaceutiques, soutenues par la Direction générale Entreprises de la Commission européenne, ont empêché la prise en compte de la "valeur thérapeutique ajoutée" lors de l'autorisation des nouveaux médicaments, et ont obtenu une plus longue encore "durée de protection des données cliniques".**

● **Une mobilisation forte des citoyens est nécessaire pour obtenir une transposition fidèle en droit national et une application rigoureuse des textes dans l'intérêt des patients, et pour parer aux dérives et entorses induites par les intérêts financiers des firmes.**

L'harmonisation communautaire européenne dans le domaine du médicament remonte aux années 1960, avec comme fondement la Directive 65/65/CE. Elle s'est poursuivie tout au long des décennies suivantes, avec en particulier en 1995 la création de l'Agence européenne du médicament (1).

Après de multiples ajouts et modifications, deux textes principaux formaient jusqu'en 2003 le cadre législatif du médicament : la Directive 2001/83/CE instituant le code communautaire du médicament à usage humain, qui rassemblait les dispositions des Directives antérieures ; le Règlement 2309/93 établissant les procédures communautaires et instituant l'Agence européenne du médicament (2,3).

La Commission européenne, à qui revient l'initiative des textes communautaires, a présenté un projet de Directive visant à modifier de manière importante la Directive de 2001, ainsi qu'un projet de Règlement destiné à remplacer le Règlement de 1993. Au sein de la Commission, c'est la Direction générale Entreprises qui est chargée du médicament. Ses projets visaient surtout à améliorer la compétitivité de l'industrie pharmaceutique européenne, et à garantir le bon fonctionnement du marché unique européen compte tenu de l'élargissement de l'Union le 1^{er} mai 2004. À trop vouloir faciliter la mise sur le marché des médicaments, et favoriser leur promotion, les textes proposés remettaient en cause les garanties minimales en termes de santé publique (1,4).

La Commission européenne a dû revoir sa copie. La procédure suivie pour l'adoption des deux nouveaux textes a été la codécision, qui implique à la fois le Parlement européen et le Conseil des ministres (a). Elle a duré plus de deux ans, de fin 2001 à début 2004 (1,4à9).

Lors du vote en première lecture au Parlement, en 2002, les députés ont adopté de très nombreux amendements qui privilégiaient plutôt la santé publique, malgré la forte pression du lobby industriel (6). Lors de l'examen des textes par les ministres européens de la santé, certains ont rejeté des amendements qui risquaient de défavoriser financièrement les agences nationales du médicament,

voire les grandes firmes pharmaceutiques implantées dans leurs pays. D'autres ont mieux défendu les intérêts des patients, tandis que la Commission, présente à chaque étape, continuait à soutenir les intérêts industriels (lire en annexe "Morceaux choisis" sur le Site internet Prescrire www.prescrire.org). Une position commune a été adoptée par le Conseil des ministres le 3 juin 2003 (8).

Durant le dernier trimestre 2003, députés et ministres ont été pressés, notamment par la Direction générale Entreprises de la Commission et par les organisations représentant les firmes, d'aboutir avant l'entrée dans l'Union des nouveaux États membres. Les derniers compromis, adoptés le 17 décembre 2003, ont été négociés dans l'urgence.

Au résultat, la Directive et le Règlement adoptés, publiés au *Journal Officiel de l'Union européenne* le 30 avril 2004 (10,11), diffèrent nettement des propositions initiales. Nous en présentons ci-dessous les points les plus importants pour les patients et les soignants, en comparant pour chaque point le nouveau texte à celui précédemment en vigueur, et en précisant le cas échéant les mesures les plus dangereuses qui ont été évitées (b).

Transparence des agences : des obligations sans précédent

La principale nouveauté réside dans les obligations des agences du médicament en matière de transparence. Ce point n'était pratiquement pas abordé dans les textes en vigueur antérieurement.

Agences nationales : accès du public aux ordres du jour, aux comptes rendus des réunions, aux rapports d'évaluation. La Directive exige dorénavant des États membres que « l'autorité compétente (NDLR : l'agence nationale chargée du médicament) rende accessibles au public son règlement interne et celui des 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 » (D article 126 ter). Elle stipule que les autorités compétentes rendront « publiquement accessibles » et « sans retard »

Europe et médicament :


un dossier complet,
en français et en anglais,
en libre accès
sur www.prescrire.org



les autorisations de mise sur le marché (AMM), avec leur rapport d'évaluation et les raisons de leur avis indiquées séparément pour chaque indication thérapeutique du médicament (D articles 21-3 et 21-4).

Agence européenne : accès du public à tous les documents motivant les décisions. Dans le Règlement 2004, la quasi-totalité des articles concernant des décisions de l'Agence européenne du médicament et des documents motivant ces décisions comportent une obligation de rendre ces documents accessibles au public (lire ci-après, à propos de chaque domaine de compétence de l'Agence). En outre, l'article 73 du Règlement 2004 stipule que le Règlement européen 1049/2001 sur l'accès aux documents détenus par les institutions européennes s'applique désormais à l'Agence. Celle-ci est donc tenue de constituer un « registre (...) afin de rendre disponibles tous les documents accessibles au public (...) » comme le font déjà d'autres institutions. Ces registres ont été créés en Europe pour rendre possible et facile l'accès aux documents, même lorsqu'ils sont très nombreux et divers. D'autre part, l'article 80 du Règlement 2004 précise que le règlement intérieur et les procédures de l'Agence doivent être mis à disposition du public, au siège de l'Agence et sur internet.

Sanctions rendues publiques. Selon l'article 84 du Règlement 2004, la Commission européenne doit en outre rendre publics « les noms des titulaires d'autorisations de mise sur le marché (NDLR : européennes centralisées) (...) ainsi que les montants et les motifs des sanctions financières infligées » en cas de non-respect du Règlement par les firmes.

 Ces nouvelles obligations ont été demandées avec force notamment par le Collectif Europe et Médicament. Si les citoyens veillent à leur application complète et durable, elles permettront de mettre fin à l'opacité des agences du médicament.

Indépendance des agences : de petits progrès

Le financement des agences chargées du médicament est aujourd'hui majoritairement constitué des redevances payées directement par les firmes pharmaceutiques, notamment pour l'examen de leurs demandes d'AMM (12). Les spé-

cialistes qui travaillent auprès de ces agences étant par ailleurs souvent impliqués dans l'évaluation des médicaments pour le compte des firmes, l'influence des firmes sur les agences est considérable (13). Dans les textes réglementaires jusqu'à présent en vigueur, la question des conflits d'intérêts était peu abordée : absente de la Directive, elle figurait succinctement dans un article du Règlement.

Déclaration publique des intérêts particuliers. La Directive 2004 demande désormais aux États membres de veiller « à ce que les agents (...) chargés d'accorder les autorisations, les rapporteurs et les experts (...) n'aient dans l'industrie pharmaceutique aucun intérêt financier ou autre qui pourrait nuire à leur impartialité. Ces personnes font chaque année une déclaration de leurs intérêts financiers » (D article 126 ter).

Le Règlement 2004 précise que les intérêts financiers des membres du Conseil d'administration, des membres des comités, des rapporteurs et des experts auprès de l'Agence européenne du médicament doivent être déclarés « chaque année ». Le même article oblige à une déclaration « à chaque réunion, eu égard aux points de l'ordre du jour » des intérêts particuliers « qui pourraient être considérés comme préjudiciables » à l'indépendance de ces personnes. Et il ajoute : « Ces déclarations sont rendues accessibles au public » (R article 63-2).

Davantage de financement public de la pharmacovigilance. D'autre part, la Directive stipule que « La gestion des fonds destinés aux activités relatives à la pharmacovigilance, au fonctionnement des réseaux de communication et à la surveillance du marché est sous le contrôle permanent des autorités compétentes afin de garantir leur indépendance » (D article 102 bis), ce qui n'impose pas, hélas, que les fonds soient d'origine publique.

Le Règlement 2004 est plus clair pour ce qui concerne les activités de pharmacovigilance de l'Agence européenne : ces activités « bénéficient d'un financement public (NDLR : c'est-à-dire par le budget communautaire) suffisant à la hauteur des tâches confiées » (R article 67).

La base européenne de données sur les médicaments accessible au public (c), dont la création est prévue par le Règlement 2004, doit en outre être établie, actualisée et gérée par l'Agence « de manière



re indépendante vis-à-vis des firmes pharmaceutiques » (R article 57-1-1).



Ces obligations peuvent paraître minimales. Mais dans une période où les firmes pharmaceutiques tendent à financer tout ce qui relève du domaine public, de telles mesures sont une belle victoire de ceux qui se battent pour l'indépendance des agences du médicament.

Évaluation des médicaments : discrète apparition de la "valeur thérapeutique ajoutée"

Jusqu'à présent, les seuls critères retenus pour permettre la commercialisation d'un médicament étaient sa "qualité pharmaceutique", son "efficacité" et sa "sécurité d'emploi". Pas de changement dans ce domaine : il n'est toujours pas exigé d'évaluation clinique comparative, ▶▶

a- Les ministres européens de l'industrie auraient pu être chargés du dossier (car le médicament dépend de la Direction générale Entreprises), mais ce sont les ministres de la santé qui ont participé à la codécision.

b- Pour faciliter le repérage, nous avons fait précéder chaque référence à un article des nouveaux textes de la lettre D pour les articles de la Directive 2001 modifiée 2004, et de la lettre R pour ceux du Règlement 2004.

c- Il s'agira d'une nouvelle base, au contenu élémentaire : elle ne contiendra que le texte des notices, mais elle aura l'avantage de recenser à terme tous les médicaments commercialisés en Europe, qu'ils aient été autorisés par la procédure nationale ou européenne centralisée.

Un échéancier à suivre

La Directive 2004/27/CE, publiée le 30 avril 2004 (1), modifie sur de nombreux points la précédente Directive 2001/83/CE. Elle ne s'appliquera dans chaque État membre qu'après sa transposition en droit national, qui doit être réalisée au plus tard le 30 octobre 2005 (article 3). Le Règlement (CE) N° 726/2004 (2) remplace le Règlement 2309/93. Il s'applique directement, sans transposition, à tous les États membres. Toutefois certaines de ses dispositions ne peuvent s'appliquer qu'en corrélation avec des dispositions prévues dans la Directive 2004 (3).

Voici les dates de mise en application des textes ou parties de textes, et des mesures correspondantes :

- **20 mai 2004** : mise en application immédiate de la partie du Règlement 2004 relative au fonctionnement de l'Agence européenne du médicament ;
- **20 novembre 2004** : le conseil d'administration de l'Agence devra avoir arrêté les modalités d'application à l'Agence du Règlement européen 1049/2001 (sur l'accès aux documents) ;
- **30 octobre 2005** : transposition effective par chacun des États membres de la Directive 2004, c'est-à-dire tout ce qui concerne l'autorisation et la surveillance du médicament au niveau national ;
- **20 novembre 2005** : mise en application du reste du Règlement 2004, notamment l'extension de l'obligation d'une procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne centralisée à quatre nouvelles classes thérapeutiques ;
- **20 mai 2008** : extension de l'obligation d'une procédure centralisée à deux classes thérapeutiques supplémentaires ;
- **2014 au plus tard** : la Commission européenne devra publier un rapport général sur l'expérience acquise dans l'application des nouvelles procédures.

©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 : L 136/34-L 136/57.

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 : L 136/1-L 136/33.

3- The European agency for the evaluation of medicinal products "Press release - New pharmaceutical legislation enters into force on 20 May 2004" London 3 May 2004 : 2 pages.

► visant à déterminer si le nouveau médicament apporte un progrès thérapeutique (alias "valeur thérapeutique ajoutée"), pour le patient, par rapport aux traitements de référence déjà disponibles, médicamenteux ou non médicamenteux.

Le besoin de comparaison n'est plus occulté. Le Règlement 2004 prévoit qu'« à la demande de la Commission », l'Agence européenne du médicament recueillera « toutes les informations disponibles sur les méthodes utilisées par les autorités compétentes des États membres pour déterminer la valeur thérapeutique ajoutée apportée par un nouveau médicament » (R article 60). Rien n'est dit des suites données à cette enquête, mais son annonce rappelle que les États sont conduits à pallier les insuffisances de l'AMM pour faire le tri entre les nouveaux médicaments.

Le concept de "valeur thérapeutique ajoutée" apparaît aussi au détour d'un article de la Directive 2004 sur la protection des données (D article 10-1), et de l'article correspondant du Règlement : l'année supplémentaire de protection au titre d'une nouvelle indication thérapeutique (lire page 547) sera accordée si cette indication est jugée « lors de l'évaluation scientifique conduite en vue de l'autorisation, apporter un bénéfice clinique important par rapport aux thérapies existantes » (R article 14-11).



Ainsi, la comparaison des nouveaux médicaments aux traitements de référence déjà disponibles, réclamée avec force par différents acteurs des systèmes de santé, mais repoussée par les firmes pharmaceutiques, apparaît pour la première fois dans la réglementation européenne du médicament. Cette comparaison n'est pas obligatoire avant AMM, mais un petit pas a été fait dans la bonne direction.

Des essais éthiques quel que soit leur lieu de réalisation. La manière de conduire les essais cliniques pour évaluer les médicaments n'est pas abordée dans la Directive et le Règlement 2004 : d'autres textes spécifiques s'appliquent aux essais, et en particulier la Directive 2001/20/CE sur les bonnes pratiques dans les essais cliniques. Toutefois un document important a été ajouté dans la liste de ceux qui doit fournir en Europe un demandeur d'AMM (par procédure nationale ou par procédure européenne centralisée) : une « déclaration attestant que les essais cliniques effectués en dehors de l'Union européenne répondent (NDLR : comme ceux réalisés dans l'Union) aux exigences éthiques de la Directive 2001/20/CE » (D article 8-i ter, R article 6-1).



Ainsi les principes de la Directive 2001/20/CE, dont la transposition en droit français tarde beaucoup, doivent être respectés, qu'il s'agisse de protection des participants, de comités d'éthique, de notification des effets indésirables, même quand l'évaluation d'un médicament destiné aux Européens se déroule hors d'Europe.

AMM : le pire a été évité

Jusqu'à présent, la procédure européenne centralisée d'AMM n'était obligatoire que pour les médicaments fabriqués par biotechniques. La procédure nationale restait la plus couramment utilisée, avec de plus en plus souvent une reconnaissance mutuelle des AMM nationales entre États, procédure à la réglementation peu précise, et en pratique très opaque (4). Un délai de 210 jours devait être respecté pour l'examen des dossiers de demande d'AMM. Les AMM devaient faire l'objet d'un renouvellement quinquennal pour qu'un médicament puisse rester sur le marché. Tous ces points ont fait l'objet de modifications importantes.

Procédure européenne centralisée : plus souvent obligatoire. Le champ d'application de la procédure centralisée, qui repose sur l'expertise de la Commission d'AMM européenne (alias CPMP et qui devient CHMP, pour Committee for Medicinal Products for Human Use), et pas sur celle d'un seul État, a été élargi. En plus des médicaments fabriqués par biotechniques, à compter du 20 novembre 2005, elle deviendra obligatoire pour toute nouvelle substance dont l'indication revendiquée concerne : le sida, un cancer, une maladie neurodégénérative, le diabète, les médicaments ayant le statut de médicaments orphelins (d). Et à compter du 20 mai 2008, elle sera aussi obligatoire pour les médicaments des maladies auto-immunes et « autres dysfonctionnements immunitaires », ainsi que pour les médicaments des maladies virales (R article 3-1 et annexe).



Malgré les pressions en faveur de la procédure par reconnaissance mutuelle, jugée plus "flexible" pour les firmes et plus lucrative pour les agences les plus souvent sollicitées comme "État membre de référence", la procédure centralisée s'impose peu à peu. C'est ce que le Collectif Europe et Médicament avait demandé.



Procédures nationales : un peu moins opaques. Les procédures nationales, strictement ou par reconnaissance mutuelle, restent optionnelles dans tous les autres cas. Mais le "groupe de coordination" européen chargé d'examiner « toute question » relative à la reconnaissance mutuelle d'une AMM, et jusqu'à présent informel, a maintenant une existence légale : la Directive 2004 le définit, précise sa composition et stipule que son règlement intérieur sera rendu public (D article 27). Et selon le Règlement 2004, l'avis de la Commission d'AMM de l'Agence européenne (CHMP) sera sollicité « chaque fois qu'il existe un désaccord concernant l'évaluation d'un médicament dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle ». Cela se pratiquait déjà en principe, mais le Règlement 2004 précise que cet avis « est mis à la disposition du public » (R article 5-3).



Pour peu que les agences soient contraintes de respecter les nouvelles exigences en matière de transparence (lire ci-dessus page 542), chacun devrait enfin avoir un peu plus de visibilité sur ce qui se passe entre les agences nationales en cas de reconnaissance mutuelle d'une AMM.

Maintien du délai de 210 jours pour l'examen des demandes d'AMM. Le délai de 210 jours à respecter pour l'examen d'une demande d'AMM est maintenu, aussi bien pour la procédure centralisée que pour la procédure nationale (D article 17 ; R article 6-3). Ceci correspond à un succès des citoyens, car les firmes tenaient à raccourcir ce délai, et la Commission européenne proposait 150 jours pour la procédure nationale.

En cas de procédure centralisée, le Règlement 2004 autorise un délai de 150 jours, uniquement s'il s'agit d'un médicament « présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique », et si la demande est « dûment motivée » (R article 14-9).

Pas moins de 80 jours pour l'analyse des données scientifiques par les rapporteurs. Des garanties sont données par le Règlement 2004 pour que, dans tous les cas, lors de l'examen d'une demande par la procédure centralisée, les rapporteurs auprès de la Commission d'AMM européenne aient le temps de faire leur travail : « la durée de l'analyse des données scientifiques du dossier (...) (NDLR : à l'intérieur du délai de 150 ou 210 jours) ne peut pas être inférieure à quatre-vingts jours,

sauf dans le cas où le rapporteur et le co-rapporteur déclarent avoir terminé leur évaluation avant la fin de ce délai » (R article 6-3).

Dans la procédure par reconnaissance mutuelle, en cas d'arbitrage, la Commission d'AMM de l'Agence européenne peut avoir "jusqu'à quatre-vingt-dix jours" pour rendre son avis (D article 32-1).



Malgré la volonté industrielle de faire autoriser les médicaments le plus vite possible, seuls certains délais de transmission administrative ont été raccourcis, mais l'évaluation scientifique ne devrait pas être bâclée par manque de temps.

Obligation d'information sur les retraits de demandes et les refus d'AMM européenne centralisée. Jusqu'à présent, le retrait d'une demande d'AMM par une firme pouvait passer inaperçu. Désormais, dans le cas d'une demande par la procédure centralisée, les firmes doivent informer l'Agence européenne de leurs motivations, et l'agence doit rendre ces informations accessibles au public (R article 11).

De même, en cas de refus d'octroi d'une AMM européenne centralisée, l'Agence doit rendre accessibles au public les raisons de sa décision (R article 12-3).

Accès du public aux conditions qui suspendent l'AMM. Désormais, quand une AMM est octroyée sous conditions (par exemple à condition de réaliser des essais cliniques complémentaires, ou de mettre en œuvre un suivi spécifique de pharmacovigilance), les agences (nationales ou européenne selon la procédure) doivent rendre accessibles au public la liste des conditions, les délais et les dates d'exécution. Le maintien de l'AMM est lié à la réévaluation annuelle de ces conditions (D article 22 ; R article 14-7).

La publication au *Journal Officiel de l'Union européenne* des AMM octroyées par la procédure centralisée doit, selon le Règlement 2004, comporter la dénomination commune internationale (DCI) de la substance active (R article 13-2), ce qui n'était même pas obligatoire jusqu'à présent.

Pas d'AMM "éternelle" : réévaluation obligatoire au bout de 5 ans. Un moyen de diminuer les contraintes qui s'imposent aux firmes était de supprimer le renouvellement quinquennal des AMM, souvent réduit jusqu'à présent à une formalité administrative, mais qui peut aussi être l'occasion d'une réévaluation. La Commission avait proposé

que l'AMM devienne à durée illimitée. In fine, la Directive et le Règlement 2004 stipulent que : l'AMM « est valable pendant cinq ans » et qu'elle « peut être renouvelée au terme des cinq ans, sur la base d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque effectuée par l'autorité compétente » (D article 24-2 ; R articles 14-1 et 14-2). Les nouveaux textes mentionnent la possibilité d'une seconde réévaluation : « Une fois renouvelée, l'autorisation (...) est valable pour une durée illimitée, sauf si l'autorité compétente décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, de procéder à un nouveau renouvellement quinquennal (...) » (D article 24-3 ; R article 14-3).



La réévaluation de la balance bénéfices-risques des médicaments après 5 ans de commercialisation aura une importance stratégique. Il est nécessaire de veiller à ce que les agences ne la transforment pas en une simple formalité administrative, mais au contraire prennent en compte toutes les données disponibles.

Accès au médicament avant AMM : l'"usage compassionnel" reconnu. Un article du Règlement 2004 introduit un concept nouveau dans la réglementation européenne : celui d'"usage compassionnel". Il autorise la mise à disposition de médicaments qui font l'objet soit d'une demande d'AMM européenne centralisée en cours, soit d'une évaluation clinique en cours, pour des patients « souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger » et « ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé » (R article 83-2).

Les avis de la Commission d'AMM de l'Agence européenne sur ces autorisations exceptionnelles doivent être rendus publics (R article 83-6). L'accès des patients au médicament doit être maintenu entre l'octroi de la véritable AMM et la commercialisation effective du médicament, pour éviter toute interruption du traitement (R article 83-8).



Il s'agit là d'un premier pas, à l'échelle européenne, en faveur des patients en impasse thérapeutique, à rapprocher du concept d'"autorisation temporaire d'utilisation" (ATU) qui existe en France (14). Mais le texte ne concerne pas ▶▶

d- En Europe, un médicament peut avoir le statut de médicament orphelin s'il a pour indication une affection qui ne touche pas plus de 5 personnes sur 10 000 habitants dans l'Union. À propos du Règlement spécifique à ces médicaments, lire la réf. 22.

► les médicaments passant par la procédure nationale, et il ne répond pas à toutes les attentes des associations de patients mobilisées pour préciser les propositions de la Commission. Ainsi, il ne mentionne pas qui peut être à l'initiative d'une demande d'usage compassionnel, ni comment seront financés les programmes d'usage compassionnel.

Étiquetage et notice mieux conçus pour les patients

L'étiquetage des médicaments était jusqu'à présent très réglementé, mais surtout en vue de protéger les firmes et les agences en cas d'accident dû au médicament. Les parlementaires européens ont déposé de nombreux amendements en faveur d'un étiquetage plus informatif pour les patients. Et malgré beaucoup de réticences d'autres intervenants, certains amendements ont été retenus.

DCI plus présente, et en braille. L'emballage extérieur et le conditionnement primaire (flacon, blister, etc.) doivent mentionner la dénomination commune internationale (DCI) « *lorsque le médicament contient jusqu'à trois substances actives* » (D article 54-a), au lieu d'une seule auparavant et dans les propositions de la Commission. Dorénavant, les associations médicamenteuses à doses fixes devraient donc être mieux identifiables, même si rien n'est dit sur la taille minimale de la mention de la DCI. Sur l'emballage extérieur, la DCI, le dosage, la forme pharmaceutique et le nom de marque, doivent figurer en braille (D article 56 bis).

Notices testées par les patients avant AMM. La notice accompagnant toute boîte de médicament doit désormais « *réfléter les résultats de la consultation (NDLR : par la firme) de groupes cibles de patients, afin de garantir sa lisibilité, sa clarté et sa facilité d'utilisation* » (D article 59-2). Et lors de la demande d'AMM, « *les résultats des évaluations réalisées en coopération avec des groupes cibles de patients* » doivent être fournis par la firme à l'agence compétente (D article 61-1).



Si patients et consommateurs veillent à l'application de la Directive, ils pourront disposer d'une information plus claire concernant leurs médicaments.

Publicité : pas directement auprès du public pour les médicaments de prescription

Jusqu'à présent interdite en Europe, mais installée dans d'autres pays, la publicité directe auprès du public pour les médicaments de prescription (alias "direct to consumer advertising", DTCA) a failli être autorisée. C'était le vœu des firmes, et la Commission européenne avait élaboré une proposition tendant à légaliser la publicité déguisée pour l'occasion en "information" du public (5).

La forte opposition des députés et de la plupart des ministres a permis de maintenir l'interdiction de la publicité pour les médicaments de prescription. Comme auparavant, elle ne s'applique pas « *aux campagnes de vaccination faites par l'industrie et approuvées par les autorités compétentes (...)* » (D article 88).

Gare à l'"information" sur certaines affections. Néanmoins, la Commission continue à défendre son projet, et elle a obtenu d'être chargée d'élaborer un rapport sur les « *pratiques actuelles en matière de communication d'information - notamment par internet - et sur leurs risques et leurs avantages pour les patients* » (D article 88 bis).

Selon le même article de la Directive 2004, elle pourra formuler des propositions définissant une stratégie d'information sur les médicaments.



Le récent discours du Commissaire chargé de la Santé et de la protection des consommateurs à l'assemblée générale de la Fédération européenne des industries pharmaceutiques (EFPIA) a annoncé le développement d'un partenariat public-privé pour l'information des patients sur les médicaments (15).

Sans attendre, les grandes firmes développent chaque jour un peu plus en Europe leurs campagnes dites d'"information" du public sur certaines affections. Les plus récentes sur les troubles de l'érection, le cholestérol, la dépression, l'ostéoporose, l'obésité ou les mycoses sont édifiantes : pour les firmes, il s'agit de convaincre le maximum de personnes qu'elles sont atteintes de certains troubles, et qu'elles doivent demander à leur médecin des prescriptions de médicaments.

En pratique, la réglementation est de plus en plus contournée.

Pharmacovigilance : encore trop d'opacité et peu d'attention portée au rôle des patients

La Directive et le Règlement 2004 ne changent pas fondamentalement le système actuel de pharmacovigilance, et apportent surtout des précisions sur la collaboration entre États membres dans ce domaine. Quelques acquis positifs sont toutefois à noter, ainsi que des carences.

Financement : une petite dose d'indépendance. Les fonds nécessaires aux activités de pharmacovigilance doivent être gérés au niveau national par les autorités compétentes ; et au niveau européen, le financement de ces activités doit être assuré par des fonds communautaires (lire ci-dessus page 543).

Peu de contraintes supplémentaires pour les firmes. En matière de recueil des effets indésirables, les firmes n'ont pas beaucoup plus de contraintes, même si les nouveaux textes sont un peu plus précis que les anciens. Elles doivent toujours remettre aux agences des rapports périodiques sur les effets indésirables de leurs médicaments : tous les six mois pendant les deux premières années de commercialisation, puis tous les ans pendant deux ans. Ensuite, les rapports doivent être remis tous les trois ans, et non cinq ans comme auparavant. Ces rapports (alias Periodic Safety Update Report, (PSUR)) doivent être désormais accompagnés d'une « *évaluation scientifique* » fournie par la firme « *portant notamment sur le rapport bénéfice/risque du médicament* » (D article 104-6 ; R article 24-3).

Recueil des données : toujours sans les patients. La possibilité pour les patients de rapporter directement aux agences les effets indésirables qu'ils suspectent n'a pas été intégrée. L'utilité des notifications venant des patients est pourtant aujourd'hui largement reconnue (16). Mais elle n'a pas été prise en compte, notamment par les ministres qui craignaient d'alourdir la tâche de leurs agences.

Les amendements visant à apposer durant 5 ans, sur les boîtes des nouveaux médicaments, la mention : « *médicament nouvellement autorisé, prière de signaler les effets indésirables* », ont été combattus avec force par la Commission, et rejetés.

Analyse des données : prise en compte des quantités vendues. On peut noter que les firmes doivent dorénavant fournir aux agences, sur deman-



de, « des données sur le volume des ventes ou des prescriptions » parmi les données nécessaires à l'évaluation des risques liés au médicament (D article 23-bis ; R article 23-c). Les agences ne devraient donc pas se contenter de données approximatives.

Retrait du marché en cas de balance bénéfiques–risques défavorable. La liste des motifs pouvant conduire un État à retirer un médicament du marché a été allongée. Dans la Directive 2001 on trouvait : la non-conformité de la composition, la nocivité dans les conditions normales d'emploi, et le défaut d'effet thérapeutique. Il s'y ajoute dans la Directive 2004 un autre motif : « *ou lorsqu'il est considéré que (...) le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable dans les conditions d'emploi autorisées* » (D article 117-1-c), plus pertinent que le « *niveau de risque inacceptable* » qui a failli être adopté.

Diffusion des données : a minima. Les nouveaux textes laissent entendre que le système européen de surveillance des médicaments va continuer à recueillir beaucoup de données, mais qu'elles resteront pratiquement inaccessibles aux patients et aux professionnels de santé.

Ainsi le Règlement 2004 prévoit simplement la mise à disposition du public des avis rendus par la commission compétente de l'Agence européenne sur « *les mesures nécessaires* » en cas de problème de pharmacovigilance (R article 22). Les propositions de la Commission ne le prévoyaient même pas. De plus, les données correspondant à des « (...) *effets indésirables graves, ainsi que les autres informations de pharmacovigilance(...)* » seront « *mises à la disposition du public, le cas échéant après évaluation* » (R article 26).



Ces derniers mots sont suffisamment flous pour permettre d'empêcher l'accès aux données. Il est peu vraisemblable que le monde de la pharmacovigilance devienne soudain transparent. Mais les autorités chargées de la pharmacovigilance ne pourront pas se retrancher derrière l'absence de moyens réglementaires pour agir.

Protectionnisme industriel : la victoire des firmes

Les moyens mis en œuvre par les firmes pharmaceutiques pour allonger le plus possible la protection de leurs médicaments contre les copies sont variés (17).

Avant la Directive et le Règlement 2004, la "protection des données" issues des essais cliniques était de 6 ans dans environ la moitié des 15 États membres de l'Union européenne, et de 10 ans dans les autres (dont la France) (e,f) (18).

Génériques retardés. Après deux ans de débats intenses et l'affrontement du lobby des grandes firmes pharmaceutiques et du lobby moins puissant des firmes spécialisées dans les génériques (alias "généralistes"), la protection en Europe a été harmonisée à la hausse. Le compromis porte à 8 ans la "protection des données" des essais cliniques, sans possibilité de commercialiser un médicament générique avant 10 ans, que la procédure d'AMM soit nationale ou européenne centralisée (g) (D article 10-1 ; R article 14-11).

Prime aux nouvelles indications. Une année supplémentaire de protection peut être octroyée à la firme si le médicament a eu une nouvelle indication autorisée au cours des huit premières années de protection, et si cette indication apporte « *un avantage clinique par rapport aux thérapies existantes* » (D article 10-1 ; R article 14-11). Il sera bon de surveiller l'application de cette condition.

Une année de protection peut également être octroyée à une firme qui obtient l'AMM pour une nouvelle indication d'une substance déjà ancienne, dite "*bien établie*" (D article 10-5). Cette année de protection pourra encourager des travaux de recherche sur des substances dont les firmes se désintéressent, les jugeant peu rentables. De plus, l'article 10-5 de la Directive précise que les travaux réalisés devront être des « *études pré-cliniques ou cliniques significatives* ».

Cadeau aux firmes spécialisées en automédication. Autre nouveauté beaucoup plus contestable : une année de protection peut être obtenue par une firme pour un de ses médicaments "de prescription" qui change de statut et devient "d'automédication" (alias "over the counter" (OTC)), les données des essais cliniques éventuellement réalisés à cette occasion (encore appelée "switch") étant protégées (D article 74 bis). Il s'agit en général de substances utilisées depuis longtemps, pour lesquelles la réalisation de nouveaux essais est inutile (19). Mais le lobby des firmes spécialisées dans l'automédication a été entendu.

Protectionnisme aggravé par l'invention du "biogénérique". Les définitions du "médicament générique" et du

"médicament biogénérique", terme inventé pour la circonstance, ont été rendues à la fois très complexes et suffisamment vagues, de sorte qu'il sera plus difficile qu'auparavant pour les "généralistes" d'obtenir une AMM (D article 10-2, 3 et 4). En particulier, il leur sera plus difficile d'être dispensés de la réalisation de nouveaux essais précliniques et cliniques dès lors que le mode de fabrication d'un médicament (en particulier par biotechniques) sera un tant soit peu différent (20).



L'argent dépensé par les grandes firmes pharmaceutiques pour influencer députés et ministres, et pour lancer des rumeurs sur les risques potentiels des copies de médicaments, a été un bon investissement. Les organismes de Sécurité sociale et d'assurance complémentaire, et leurs affiliés, ne tarderont pas à en ressentir les effets économiques.

Et aussi

Il n'est pas possible de détailler ici tous les chapitres de la Directive et du Règlement 2004 (h). Notons simplement quelques autres nouveautés :

– quand un médicament n'est pas commercialisé, son AMM devient caduque au bout de 3 ans (D article 24-4 ; R article 14-4) ; ▶▶

.....
e- La "protection des données" consiste à interdire l'utilisation des données d'évaluation clinique d'un médicament princeps, pendant un certain nombre d'années. Ainsi, les firmes spécialisées dans les génériques ne peuvent pas les incorporer dans le dossier de demande d'AMM pour un médicament générique (réf. 18).

f- En France, jusqu'à présent, la durée de protection des données était bien de 10 ans, et non 15 comme indiqué en mai 2004 par le Ministre de la santé à la télévision. La durée de validité du brevet est, elle, de 20 ans.

g- Cela signifie qu'une firme spécialisée dans les génériques peut constituer un dossier de demande d'AMM en utilisant les résultats des essais cliniques réalisés pour évaluer un médicament princeps dès la fin de la 8^e année de "protection des données". Il peut ainsi obtenir une AMM, et se préparer à commercialiser son générique, mais la commercialisation ne pourra être effective que deux ans plus tard. Le médicament "princeps" est donc de fait protégé pendant 10 ans : 8 ans + 2 ans. Par ailleurs, la nouvelle Directive autorise la réalisation des essais nécessaires à la constitution d'une demande d'AMM avant l'échéance du brevet ou du certificat complémentaire de protection (principe dit de l'"exception Bolar" en vigueur aux États-Unis d'Amérique) (D article 10-6). De tels essais pourront désormais être réalisés dans l'Union européenne plutôt qu'à l'étranger comme actuellement (réf. 23).

h- Ainsi un chapitre de la Directive 2004, non détaillé ici, est consacré aux médicaments homéopathiques. Quant aux médicaments à base de plantes, ils ont fait l'objet d'une Directive spécifique, publiée elle aussi le 30 avril 2004, sur laquelle nous reviendrons ultérieurement.

► – les titulaires d'AMM sont tenus à une continuité du service (pas de rupture de stock) (D article 81), et ils doivent notifier aux agences les arrêts de commercialisation temporaires ou permanents deux mois au moins à l'avance, sauf circonstance exceptionnelle (D article 23-bis ; R article 13-4) ;

– les États membres doivent mettre en place des systèmes de collecte des médicaments inutilisés ou périmés (D article 127 ter), mais le texte ne dit rien de leur destruction ;

– les dossiers de demande d'AMM doivent comporter des informations sur l'impact environnemental du médicament (D article 8-3), notamment pour ce qui concerne les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés (R article 6-2) ;

– au Conseil d'administration de l'Agence européenne du médicament, les organisations de patients ont dorénavant 2 représentants, et les organisations de médecins 1 représentant ; alors que ces acteurs n'y étaient pas représentés auparavant (R article 65) (i) .

Veiller à la transposition de la Directive en droit français et à l'application du Règlement



La victoire des firmes pharmaceutiques a été large en matière de protectionnisme, mais ceux qui s'étaient mobilisés dans l'intérêt des patients ont été entendus dans de nombreux autres domaines.

Le pire a été évité : pas d'AMM à durée illimitée ; pas de raccourcissement des délais d'examen des demandes d'AMM ; pas de publicité directe pour les médicaments de prescription ; etc.

Et des avancées notables ont été réalisées : obligations de transparence sans précédent, qui s'imposent aux agences chargées du médicament, qu'elles soient nationales ou européenne ; introduction du concept de "valeur thérapeutique ajoutée" dans quelques articles des nouveaux textes ; évaluation des notices par des groupes de patients, à fournir dans le dossier d'AMM ; représentation des patients au Conseil d'administration de l'Agence européenne du médicament ; etc.

Le nouveau cadre législatif européen du médicament est cependant à la fois solide et fragile. Solide, parce qu'il repose sur des principes fondamentaux contenus dans le Traité de la communauté européenne et dans la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne,

tel le principe de l'accès des citoyens aux documents (21). Fragile, parce qu'il pourrait bien ne pas être appliqué, ou l'être seulement partiellement. Il n'est pas rare en effet, tout particulièrement en France, que la transposition des Directives européenne soit lente, et surtout que la loi et le règlement soient ignorés ou occultés en pratique.

Il revient aux patients, professionnels de santé, consommateurs, gestionnaires des systèmes d'assurance maladie, responsables politiques soucieux de la qualité des soins, de veiller à ce que les "autorités compétentes" remplissent leurs nouvelles obligations, et contraignent les firmes au respect du cadre défini par la société.

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction ©La revue Prescrire

i- Il n'y a aucun représentant des firmes pharmaceutiques, ni des organismes d'assurance maladie, alors que ces deux représentations ont figuré dans le projet de Règlement à différents stades de la procédure d'élaboration.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Prescrire Rédaction "Redresser le cap de la politique du médicament" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (229) : 460-466.

2- "Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain" *Journal Officiel des Communautés européennes* du 28 novembre 2001 : L 311/67-L 311/100.

3- "Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments" *Journal Officiel des Communautés européennes* du 24 août 1993 : L 214/01-L 214/21.

4- Prescrire Rédaction "Redresser le cap de la politique du médicament (suite)" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (230) : 540-547.

5- Prescrire Rédaction "Redresser le cap de la politique du médicament (suite)" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (232) : 703-706.

6- Prescrire Rédaction "Résultats du vote en première lecture sur les projets de Directive et de Règlement relatifs aux médicaments à usage humain" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (234) : 852-854.

7- Prescrire Rédaction "Future réglementation européenne du médicament : restons vigilants" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (239) : 346.

8- Prescrire Rédaction "Redresser le cap de la politique du médicament : l'action porte ses fruits" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (242) : 623-625.

9- Prescrire Rédaction "Premier bilan" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (247) : page IV de La Lettre aux Abonnés.

10- "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 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)" *Journal Officiel de l'Union européenne* du 30 avril 2004 : L 136/34-L 136/57.

11- "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 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)" *Journal Officiel de l'Union européenne* du 30 avril 2004 : L 136/1-L 136/33.

12- Prescrire Rédaction "Le financement des agences du médicament" *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (201) : 867-868.

13- Prescrire Rédaction "Conflits d'intérêts à l'Agence du médicament" *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (194) : 301-302.

14- Prescrire Rédaction "Médicaments sans AMM mais avec ATU (autorisation temporaire d'utilisation)" *Rev Prescrire* 1996 ; **16** (158) : 41-43 et (166) : 693-694.

15- Byrne D "Patient centred health policy in Europe" European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) Public Conference, Dublin 27 May 2004 : 6 pages.

16- Medawar C et coll. "Paroxetine, Panorama and user reporting of ADRs : Consumer intelligence matters in clinical practice and post-marketing drug surveillance" *Journal of Risk and Safety in Medicine* 2002 ; **15** : 161-169.

17- Prescrire Rédaction "Le renforcement tous azimuts des brevets dans le domaine pharmaceutique" *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (197) : 544-546.

18- Prescrire Rédaction "'Protection des données" : une arme industrielle anti-généralistes" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (243) : 666.

19- Prescrire Rédaction "L'exclusivité commerciale après un "switch" : autre moyen de protectionnisme industriel" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (245) : 827.

20- Prescrire Rédaction "L'invention du "biogénéraliste" : une autre arme au service du protectionnisme industriel" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (244) : 742.

21- "Charte des Droits fondamentaux de l'Union européenne (2000/C364/01)" reproduite dans *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (243) : 703-706.

22- Prescrire Rédaction "Médicaments orphelins - Le règlement européen enfin adopté" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (206) : 382-383.

23- European Generic Medicines Association "EGA board of directors urges early implementation of "EU Bolar provision" for generics to ensure the future of European research & development" Press release 25 March 2004. Site internet <http://www.egagenerics.com> consulté le 26 mai 2004 (sortie papier disponible : 1 page).

Annexe sur le Site internet Prescrire www.prescrire.org

Morceaux choisis...

La procédure de codécision qui a abouti à l'adoption de la Directive et du Règlement 2004 sur le médicament en Europe a duré plus de deux ans. Les représentants de la Commission européenne, des ministres et d'autres acteurs ont eu beaucoup d'occasions de s'exprimer sur le sujet. Certains de leurs propos méritent d'être rapportés. Ils dévoilent l'état d'esprit dans lequel travaillent ces différents acteurs (2 pages).