

Redresser le cap de la politique européenne du médicament à usage humain

Le médicament n'est pas un produit industriel comme les autres. Il faut l'inscrire dans une politique de santé efficiente et transparente, qui reconnaisse des droits et des devoirs à chacun des acteurs (patients, professionnels de santé, pouvoirs publics, industriels) et tienne compte des nécessaires limites d'un financement pour l'essentiel collectif.

Le vote des députés européens du 23 octobre 2002, après examen en première lecture des projets de Directive et de Règlement sur le médicament, a largement pris en compte les intérêts des patients, amendant fortement des propositions de textes trop exclusivement orientées vers les intérêts industriels. Le Conseil des ministres de la santé du 3 juin 2003 a repris une série d'amendements en faveur de l'intérêt des patients (lire page 8). Mais d'autres amendements importants, pour la plupart combattus par la Commission européenne (Direction générale Entreprises), n'ont pas été repris par les ministres, ou ont été laissés de côté par manque de disponibilité des ministres, ou ont été considérés comme des "détails sans importance" (lire ci-dessous).

Ce qui reste à défendre en deuxième lecture

La deuxième lecture est l'occasion ultime d'expliquer en quoi certains points sont importants pour les patients, pour l'avenir de la politique du médicament dans les différents États membres de l'Union, et pour la solidité à long terme des firmes pharmaceutiques. Lors de cette deuxième lecture, le débat ne doit pas se transformer en un marchandage de mesures visant à préserver les intérêts industriels à court terme. Il doit conduire le Parlement et le Conseil à parachever un dispositif législatif et réglementaire solide, favorable à long terme à l'ensemble des acteurs concernés, permettant aux citoyens de l'Union, informés et responsabilisés, de faire le meilleur usage des véritables progrès thérapeutiques.

Pour contribuer à ce travail des députés et des ministres, le Collectif Europe et Médicament a listé ci-dessous les points à réexaminer, proposant pour chacun un ou plusieurs amendements accompagnés d'une justification.

1. Fonctionnement et transparence des agences

● **Représentation de la société civile (patients, consommateurs, professionnels de santé, organismes de protection sociale) au Conseil d'administration de l'Agence européenne du médicament** (amendement 116 – article 58-1 du Règlement – voté par le Parlement, repris par le Conseil pendant les travaux préparatoires, puis retiré *in fine*).

Nouvelle proposition d'amendement – article 58-1 du Règlement (remplace) : "Le

Conseil d'administration se compose de quinze membres désignés par le Conseil, après avis du Parlement européen donné dans un délai de trois mois, à partir d'une liste établie par la Commission qui comprend un nombre de candidats plus élevé que le nombre de membres à nommer, ainsi qu'un représentant de la Commission. Deux des membres retenus doivent être issus d'organisations industrielles (dont un représentant les producteurs de médicaments génériques), un d'organisations de patients, un d'organisations de professionnels de santé, un d'organismes d'assurance maladie. Les membres du Conseil

d'administration sont désignés de manière à garantir un niveau de compétence élevé et un large éventail d'expertise et, dans le respect de ces critères, la répartition géographique la plus large possible au sein de l'Union".

Justification : le Parlement européen et le Conseil des ministres européens de la santé ont adopté le principe de l'application à l'Agence européenne du médicament du règlement sur l'accès aux documents. De ce fait, cette institution sensible pourra être transparente pour les citoyens européens, ce qui constitue une garantie essentielle à son bon fonctionnement. La présence de représentants des

citoyens au sein du Conseil d'administration de l'Agence, est une garantie supplémentaire de bon fonctionnement, notamment pour l'application des règles de transparence.

● **Davantage de financement public pour l'Agence européenne du médicament (pour la base de données sur les médicaments, et pour les tâches de régulation : autorisations de mise sur le marché notamment)** (amendements 152 et 91 – respectivement considérant 17 bis et article 51-1-2-j du Règlement – votés par le Parlement, non repris par le Conseil). ►►

► **Nouvelle proposition d'amendement - considérant 17 bis du Règlement (nouveau) :** "Le budget de l'agence doit être constitué de contributions provenant du budget communautaire aux fins de la mise en œuvre des politiques communautaires et de redevances versées par le secteur privé. Les tâches essentielles de régulation de l'agence, qui contribuent à la sécurité sanitaire et à la protection du consommateur, pour ce qui concerne les médicaments, doivent être entièrement couvertes par le budget communautaire".

Nouvelle proposition d'amendement - article 51-1-2-j du Règlement (complète) : "(...) et assurer la maintenance de cette base de données de manière indépendante des firmes pharmaceutiques, grâce à un financement provenant du budget communautaire".

Justification : la question du financement des agences du médicament, aujourd'hui posée dans le monde entier, est particulièrement importante pour l'Agence européenne qui concerne un large ensemble d'États. Exemple : une base de données sur les médicaments financée par l'industrie pharmaceutique (au moyen des redevances payées par les firmes) ne permettrait pas de réellement comparer les médicaments entre eux : quelle firme aurait intérêt à laisser apparaître aux yeux du public que son médicament est moins bien évalué et n'a donc pas certaines indications des concurrents, ou que des effets indésirables plus nombreux ou plus graves ont été observés avec son médicament ?

● **Financement public pour les activités de pharmacovigilance des agences nationales, comme prévu pour l'Agence européenne** (amendement 117 - article 102 bis de la Directive - voté par le Parlement, non repris par le Conseil).

Nouvelle proposition d'amendement - article 102 bis de la Directive (nouveau) : "Pour garantir une totale indépendance des autorités compétentes, en vue d'assurer la sécurité sanitaire et la protection des consommateurs, les activités liées à la pharmacovigilance et à la surveillance du marché doivent bénéficier d'un financement public à la hauteur des tâches confiées à ces autorités".

Justification : le domaine de la pharmacovigilance est extrêmement sensible, comme on a pu le voir lors de récentes affaires concernant la cévistatine, les anorexigènes, le vaccin contre l'hépatite B, les anti-inflammatoires dits anti-COX 2, etc. La mise en évidence d'un effet indésirable peut avoir des effets financiers négatifs très importants pour une firme, et la tentation est grande pour les firmes de ne pas tout dire dans ce domaine. Seul un financement public peut donner aux agences nationales, comme à l'Agence européenne, l'indépendance nécessaire pour analyser dans le calme les données de pharmacovigilance et prendre les mesures qui s'imposent. C'est pour cela que le principe d'un financement public a été adopté pour les activités de pharmacovigilance de l'Agence européenne du médicament. Il est également nécessaire pour les agences nationales.

● **Participation de scientifiques de terrain à la Commission d'autorisation de mise sur le marché de l'Agence européenne du médicament, et pas seulement de représentants des agences des États membres** (article 54-1-2 du Règlement, mais pas d'amendement voté en première lecture).

Nouvelle proposition d'amendement - article 54-1-2 du Règlement (nouveau) : "(...) Chaque membre doit être accompagné en permanence d'un expert scientifique indépendant également nommé par le Directeur exécutif, chaque État étant ainsi représenté par un tandem administratif et scientifique. (...)".

Justification : il est difficile pour les représentants des administrations des États de ne tenir aucun compte des intérêts nationaux, qu'ils soient administratifs ou industriels ; et il est quasiment impossible pour ces représentants de se mettre en contradiction avec l'agence de leur propre pays ou avec une grande industrie pharmaceutique implantée dans leur pays. Ces dernières années, des insuffisances d'évaluation des nouveaux médicaments, ou dans l'analyse des effets indésirables suspectés d'anciens médicaments, ont été révélées par des scientifiques de la Commission d'autorisation de mise sur le marché, et mises en rapport non seulement avec des défauts de compétence, mais aussi avec un manque d'indépendance vis-à-vis d'États ou de firmes.

● **Saisine obligatoire du comité scientifique de l'Agence européenne en cas de décisions divergentes d'États membres à propos d'un même médicament** (amendement 64 - article 30 de la Directive - voté par le Parlement, non repris par le Conseil).

Nouvelle proposition d'amendement - article 30 de la Directive (remplace) : "Lorsqu'un médicament fait l'objet de plusieurs demandes d'autorisation de mise sur le marché, introduites conformément aux articles 8, 10 et 11 et que des États membres ont adopté des décisions divergentes concernant son autorisation de mise sur le marché, sa suspension ou son retrait, les différences qui apparaissent en conséquence entre les Résumés des caractéristiques de ces médicaments dans la base de données européenne définie à l'article 51-1 du Règlement (ajouter n° définitif après adoption) doivent être portées à la connaissance du Comité des médicaments humains de l'Agence européenne du médicament. Le Comité doit rendre un avis sur ces divergences, et cet avis doit être rendu public immédiatement. En cas de divergence majeure entre les

décisions des États, la procédure prévue à l'article 32 s'applique".

Justification : à l'époque du marché unique, il est déroutant pour les citoyens des différents pays de l'Union de se trouver confrontés à des médicaments qui n'ont pas les mêmes indications, la même posologie, le même statut réglementaire, la même notice, dans les différents pays de l'Union. La bonne harmonisation du marché ne doit pas se faire seulement de manière administrative ; elle implique l'analyse scientifique des données disponibles dans les différents pays. Pour avoir une chance d'être bien comprise, elle doit en outre tenir compte des habitudes thérapeutiques en cours dans les États membres. De multiples exemples ont montré l'utilité des avis du Comité et des groupes de travail scientifiques de l'Agence, qu'il s'agisse de contraception, de diabétologie, de cardiologie, de neuro-psychiatrie, etc.

2. Évaluation du médicament

● **Obligation pour les firmes de réaliser au moins un essai clinique comparant le médicament au traitement de référence, ou, au minimum, obligation pour les agences d'indiquer dans leurs rapports d'évaluation si le dossier d'AMM comporte, ou non, des données cliniques comparatives** (amendements 136 et 29 - article 8-3-i de la Directive - votés par le Parlement, non repris par le Conseil) (voir aussi plus loin : information des patients).

Nouvelle proposition d'amendement - article 8-3-i de la Directive (complète) : "(...) un de ces essais au moins devra avoir comparé le médicament avec le traitement considéré comme optimal pour les patients au moment de la conception de l'essai".

Justification : de multiples médicaments sont aujourd'hui mis



sur le marché sans avoir été comparés avec les traitements de référence déjà disponibles. Ils sont seulement comparés au placebo, ou à des traitements qui ne constituent pas la référence, ou à des traitements de référence mais à des doses insuffisantes pour être efficaces, ou au contraire à des doses trop fortes des traitements de référence et donc moins bien supportées par les patients ; ou bien encore ils sont comparés chez des patients qui ne sont pas véritablement les patients qui prendront le médicament (patients de tranches d'âge différentes, patients à des stades différents de la maladie, etc.). De ce fait, il est impossible de savoir si le nouveau médicament est plus efficace, et/ou plus sûr que le traitement considéré comme optimal pour la catégorie de patients concernés. Et impossible donc de savoir si les patients vont avoir intérêt ou pas à utiliser le nouveau médicament, et si ce nouveau médicament mérite un prix élevé ou une protection particulière en raison de sa valeur thérapeutique ajoutée.

● **Délai de 90 jours garanti de façon explicite pour l'analyse scientifique du contenu du dossier de demande d'AMM par les experts des agences** (amendement 175 – article 6-3-1 du Règlement, et amendement 49 – article 17-1-1 de la Directive – votés par le Parlement et non repris par le Conseil).

Nouvelle proposition d'amendements – articles 6-3-1 et 13-6-2 du Règlement et 17-1-1 de la Directive (complètent) : (amendement identique dans les deux textes) "(...) dont au moins 90 jours pour l'analyse des données scientifiques et l'élaboration du rapport d'évaluation par les rapporteurs, sauf si ces derniers déclarent avoir terminé avant l'expiration de ce délai".

Justification : ce point n'est pas un simple "détail" comme l'écrit la Commission européenne. Le schéma de l'Agence européenne du médicament décrivant les étapes de l'instruction d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché mon-

tre qu'à l'intérieur des délais fixés pour cette instruction, les experts désignés comme rapporteurs disposent actuellement d'environ deux mois pour analyser le contenu scientifique du dossier (c'est-à-dire les données pharmaceutiques, les données de pharmacologie et de toxicologie chez l'Animal, et les données cliniques chez l'Homme, ainsi que les calculs statistiques qui en découlent). C'est très peu sachant que ces experts rapporteurs ne travaillent pas à temps plein, et qu'ils doivent de surcroît faire leur propre recherche documentaire complémentaire, pour rassembler les données que les firmes n'ont pas fournies et que l'Agence ne leur fournit pas non plus : ils ne reçoivent que le dossier (nécessairement sélectif et avantageux pour le médicament) constitué par la firme. Les délais sont également très courts dans les agences nationales, ce qui peut nuire à la qualité des analyses. Des exemples récents tels que celui de l'analyse trop superficielle des données relatives à l'agalsidase par l'Agence européenne du médicament, montrent qu'il faut de la rigueur, mais aussi du temps pour analyser les données.

● **Obligation de réaliser des essais de longue durée pour des médicaments destinés à un usage prolongé (maladies chroniques, prévention, etc.)** (amendement 176 – article 8-3-i-4 de la Directive – voté par le Parlement et non repris par le Conseil).

Nouvelle proposition d'amendement – article 8-3-i-4 de la Directive (nouveau) : "(...) résultats des essais à long terme appropriés pour les médicaments destinés à un usage prolongé par les patients".

Justification : un médicament destiné à être utilisé pour traiter une maladie de longue durée, ou pendant de nombreuses années à titre préventif (dans la prévention cardiovasculaire, le diabète, l'asthme, certaines maladies inflammatoires, des maladies neurodégénératives, la contraception, la schizophrénie, etc.), doit être évalué sur de longues périodes pour vérifier si son efficacité

se maintient, si des effets indésirables n'apparaissent pas à long terme, etc. De telles évaluations sont rares, alors que la tendance est à administrer les médicaments de manière de plus en plus prolongée dans de nombreux domaines : par exemple prévention cardiovasculaire, prévention des fractures de l'ostéoporose, syndromes dépressifs, etc. L'évaluation manque également souvent pour savoir quand et comment on peut arrêter le traitement : par exemple, les enfants traités pour le syndrome d'hyperactivité de l'enfant par le méthylphénidate arrivent à l'âge adulte sans que l'on ait de données claires sur l'arrêt de leur traitement.

● **Obligation de respecter les bonnes pratiques cliniques et les exigences éthiques pour les essais réalisés hors de l'Union européenne** (amendement 24 – article 6-1-1 du Règlement, et amendement 32 – article 8-3-i-3 de la Directive, adoptés par le Parlement et non repris par le Conseil alors que les considérants correspondants ont été repris).

Nouvelle proposition d'amendements – articles 6-1-1 du Règlement et 8-3-i-3 de la Directive (complète) : (amendement identique dans les deux textes) "(...) La demande doit comporter une preuve que les essais cliniques réalisés pour évaluer ce médicament ont été conduits conformément aux critères établis par la Directive 2001/20/CE, ce qui exclut généralement la reconnaissance d'essais cliniques réalisés dans des pays en développement dont la population locale ne profitera pas en premier lieu du médicament".

Justification : de nombreux essais cliniques sont réalisés aujourd'hui dans des pays en développement pour des raisons de coût, et aussi parce que l'on trouve dans ces pays plus de patients n'ayant jamais été traités (cas du sida par exemple), et de ce fait susceptibles de réagir de façon plus nette aux nouveaux médicaments. Certains de ces essais ont donné lieu à des abus qui ont

amené l'Association médicale mondiale à renforcer la Déclaration d'Helsinki, qui inspire les législations nationales sur les essais cliniques. Il n'est plus considéré comme éthique aujourd'hui de mener des essais cliniques dans des populations qui ne pourront pas bénéficier du traitement étudié.

3. Pharmacovigilance

● **Passage obligatoire par la procédure d'AMM centralisée pour les nouvelles substances, et pour les médicaments appartenant à des classes qui ont donné lieu à des mesures de pharmacovigilance** (Annexe I du Règlement ; il n'y avait pas eu d'amendement voté sur ce point, mais la proposition initiale de la Commission et le rapport du rapporteur Madame Grossetête était en faveur de la procédure centralisée pour toutes les nouvelles substances).

Nouvelle proposition d'amendement – Annexe I point 4 du Règlement (nouveau) : "Tout médicament à usage humain qui contient une nouvelle substance, ou une substance appartenant à une classe pharmacologique ayant fait l'objet de mesures de pharmacovigilance, ou d'une ré-évaluation de sa balance bénéfices-risques par l'Agence européenne du médicament, ou par une Agence d'un pays de l'Union ou d'un pays tiers".

Justification : par exemple, les effets indésirables musculaires provoqués par les statines, les effets indésirables cardiaques des anti-COX 2 ou des antihistaminiques H1, les divers effets indésirables des neuroleptiques et des antidépresseurs, qui ont donné lieu à de multiples mesures de pharmacovigilance, devraient conduire à autoriser les nouveaux médicaments de ces classes seulement après passage par la procédure centralisée. Pour toutes ces classes médicamenteuses sensibles, comme pour les substances ►►

► nouvelles et nécessairement encore mal connues, réunir l'expertise de l'ensemble des États membres, dans une procédure centralisée, plus transparente qu'au niveau de chacun des États, devrait apporter in fine plus de garanties aux patients.

● **Obligation pour les agences, européenne et nationales, de prendre en compte les données de pharmacovigilance émanant de pays tiers et de l'Organisation Mondiale de la Santé** (amendement 172 – considérant 15 de la Directive, mais il reste à insérer un article correspondant).

Nouvelle proposition d'amendement - article 25b du Règlement (nouveau) : "Dans son analyse des données de pharmacovigilance, l'Agence doit prendre en compte les données présentes dans la base de données de pharmacovigilance de l'Organisation mondiale de la santé et dans celles des pays tiers".

Nouvelle proposition d'amendement - article 102 alinéa 4 de la Directive (nouveau) : "Ce système tient compte également des informations présentes dans la base de données de pharmacovigilance de l'Organisation mondiale de la santé et dans celles des pays tiers".

Justification : le marché du médicament est aujourd'hui mondial, et il serait scientifiquement inconcevable de ne pas mettre en commun les connaissances de l'ensemble des pays en matière d'évaluation, en particulier dans le domaine de la pharmacovigilance. La base de données de l'Agence européenne sur les effets indésirables des médicaments, bien qu'invisible à ce jour, est semble-t-il déjà consistante. Mais la prise en compte d'autres données rassemblées par les autres pays ou organismes actifs en matière de pharmacovigilance, notamment au sein du centre collaborateur de l'OMS pour les effets indésirables, peut faire avancer plus vite la connaissance des risques liés aux médicaments, et donc la

gestion et la prévention de ces risques.

● **Incitation des patients à la notification spontanée des effets indésirables, en leur signalant le caractère nouveau et encore mal connu du médicament** (amendements 42 – article 13-3 bis du Règlement – et 81 – article 59-1-d-bis de la Directive – votés par le Parlement et non repris par le Conseil).

Nouvelle proposition d'amendements - articles 13-3 bis du Règlement et 59-1-d bis de la Directive (nouveau) : "(...) pour tout nouveau médicament, durant les cinq premières années suivant sa mise sur le marché, la notice doit comporter la mention "médicament nouvellement autorisé – merci de contribuer à une meilleure connaissance de ce médicament en signalant ses effets indésirables éventuels".

Justification : la récente expérience de recueil par la chaîne de la BBC (émission Panorama) du discours des patients souffrant d'effets indésirables dus aux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, et la comparaison de ce discours avec les notifications de ces mêmes effets par les médecins, suffit à montrer l'utilité qu'il y a à entendre les patients. Cette expérience a d'ailleurs amené l'agence britannique du médicament à réévaluer la paroxétine. La notification spontanée des effets indésirables par les patients ne suffit pas à imputer un effet à un médicament, pas plus que la seule notification par les professionnels de santé. C'est l'ensemble de ces moyens, ajouté aux enquêtes prospectives de pharmacovigilance, qui permet de faire progresser la connaissance et le bon usage du médicament. La nécessaire complémentarité des moyens en pharmacovigilance a été maintes fois rappelée par l'Organisation mondiale de la santé.

● **Possibilité pour les patients de notifier directement auprès des autorités quand ils n'ont pas d'autre recours** (amendement 54 – article 20-3 du Règlement voté par le Parlement, et article 101 de la Directive).

Nouvelle proposition d'amendement - article 20-3 du Règlement (complète) : "(...) Les patients sont encouragés à signaler les éventuels effets indésirables apparus lors de l'utilisation d'un médicament, soit à un médecin, un pharmacien ou une infirmière, soit, en cas de besoin, directement aux autorités compétentes chargées de la pharmacovigilance au moyen d'un formulaire mis à disposition dans les pharmacies".

Nouvelle proposition d'amendement - article 101 de la Directive (complète) : "Les États membres prennent toutes les mesures nécessaires pour encourager les patients à signaler les éventuels effets indésirables apparus lors de l'utilisation d'un médicament, soit à un médecin, un pharmacien ou une infirmière, soit, en cas de besoin, directement aux autorités compétentes chargées de la pharmacovigilance au moyen d'un formulaire mis à disposition dans les pharmacies".

Justification : l'expérience a montré dans tous les pays qui ont un système de pharmacovigilance que seule une partie des professionnels de santé participe régulièrement au système de recueil des effets indésirables. Si le médecin et le pharmacien d'un patient négligent d'envoyer une déclaration d'effets indésirables, ou en cas de relation dégradée entre un patient et ses praticiens habituels, ou de divergence d'appréciation d'un effet indésirable, il faut donner au patient isolé les moyens de signaler cet effet malgré tout.

● **Obligation d'intégrer dans la banque de données publique de l'Agence européenne toutes les données de pharmacovigilance** (amen-

dement 157 – article 51-2 du Règlement – voté par le Parlement et non repris par le Conseil).

Nouvelle proposition d'amendement - article 51-2 du Règlement (complète) : "(...) La banque de données prévue au paragraphe 1 point j) est conçue pour permettre d'accéder, pour chacun des médicaments commercialisés dans l'Union, au résumé des caractéristiques du produit, à la notice, aux informations reproduites sur l'étiquetage, et aux informations de pharmacovigilance qu'il est prévu de rendre accessibles selon le paragraphe 1 point d)".

Justification : les médicaments ont à la fois des effets bénéfiques et des effets indésirables. Pour parvenir à une utilisation optimale des médicaments, les patients doivent pouvoir accéder à l'ensemble des informations, qu'elles concernent les bénéfices ou les risques, et à pouvoir ainsi connaître l'état de la balance bénéfices/risques d'un médicament. Maintenir l'opacité sur les informations concernant les effets indésirables des médicaments, ou rendre leur accès difficile réduit la confiance des patients dans les médicaments, les agences du médicament et les firmes pharmaceutiques. En outre, sans mise en balance des bénéfices et des effets indésirables, il n'y a pas de prise en compte sereine et de prévention de ses effets. Cela conduit à des situations de crise, de panique, des arrêts de traitement brutaux inopportuns le jour où une agence se décide d'un seul coup à annoncer un effet indésirable, à prendre une mesure de restriction d'usage ou de retrait du médicament.

4. Information des patients et des soignants

● **Permettre des comparaisons entre médicaments dans la banque de données de l'Agence européenne sur les médicaments commercialisés dans l'Union** (amen-



dement 91 – article 51-1-2-j du Règlement – voté par le Parlement et repris partiellement par le Conseil).

Nouvelle proposition d'amendement – article 51-1-2-j du Règlement (complète la deuxième phrase) : “ (...) et la base de données devra permettre des comparaisons entre les informations disponibles pour différents médicaments”.

Justification : *l'information utile dont les patients ont besoin sur les médicaments, et sur les moyens de se soigner en général, qu'ils soient médicamenteux ou non, doit être avant tout comparative, pour permettre des décisions éclairées. Seules des instances indépendantes peuvent fournir une telle information. L'Agence européenne doit faire partie des sources fiables potentielles et offrir pour cela une information comparative.*

● **Mention dans l'information officielle sur les nouveaux médicaments (et les nouvelles indications) des comparaisons avec les traitements déjà existants pour la même indication thérapeutique** (amendements 4 et 100 – considérant 28a et article 53a du Règlement – partiellement inadéquats mais votés par le Parlement et non repris par le Conseil ; et pas d'article correspondant dans la Directive, ce qui nécessite une harmonisation).

Nouvelle proposition d'amendement – considérant 28a du Règlement (remplace) : remplacer les deux dernières phrases par : “ (...) En conséquence, les firmes seront incitées à fournir des données cliniques comparatives, notamment par la mention de l'existence de telles données dans les rapports d'évaluation des agences sur les nouveaux médicaments soumis à autorisation”.

Nouvelle proposition d'amendement – article 12-3-2 du Règlement (complète) : “ (...) Le résumé mentionne également l'existence ou l'absence de don-

nées cliniques issues de comparaisons entre le médicament et les autres traitements déjà existants, pour la même indication thérapeutique, au moment de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, et le cas échéant résume brièvement ces données”.

Nouvelle proposition d'amendement – article 21-4-1 de la Directive (complète) : “Ce rapport d'évaluation mentionne l'existence ou l'absence de données cliniques issues de comparaisons entre le médicament et les traitements déjà existants, pour la même indication thérapeutique, au moment de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, et le cas échéant résume brièvement ces données”.

Justification : *à quoi bon être informé de manière non comparative sur les effets d'un médicament si l'on ne sait pas s'il va être plus efficace que les médicaments déjà disponibles (et sur quels critères de guérison, de soulagement, de prévention), ni s'il va exposer à plus ou moins d'effets indésirables (ou des effets différents en termes de fréquence ou de gravité) que les médicaments déjà efficaces dans la même situation, ni s'il va offrir ou non des avantages en termes de facilité de traitement ? Les patients, les professionnels de santé, et en règle générale tous ceux qui sont susceptibles d'utiliser, d'acheter, de rembourser un médicament, ont besoin de cette information comparative pour pouvoir faire des choix raisonnés.*

● **Information complète pour ceux qui soignent les patients : protocole des essais cliniques dans le résumé des caractéristiques du produit** (amendement 189 – article 11-5-10 bis de la Directive – voté par le Parlement et non repris par le Conseil).

Nouvelle proposition d'amendement – article 11-4-10 de la Directive (nouveau) : “ – un résumé du protocole et des résultats des essais cliniques

réalisés pour évaluer le médicament avant sa mise sur le marché”.

Justification : *avant de prescrire ou de conseiller un médicament à un patient, il est normal qu'un professionnel de santé veuille savoir comment ce médicament a été évalué, sur quels types de patients, de quel âge, dans quelles circonstances, pendant combien de temps. L'expérience montre que les dossiers d'évaluation des médicaments sont de valeur très inégale, que les comptes rendus de beaucoup d'essais cliniques ne sont pas publiés dans la littérature médicale, et que les praticiens ont intérêt à se renseigner. Les firmes n'ont pas à cacher comment elles ont fait évaluer leurs médicaments. Elles n'ont pas à le cacher en Europe alors que dans d'autres pays tels que les États-Unis d'Amérique par exemple, cette information est d'ores et déjà accessible.*

● **Information complète sur le conditionnement et la notice : DCI bien lisible, emplacement pour posologie, braille, etc.** (amendements 74 et 78 – article 54 de la Directive – votés par le Parlement et non repris par le Conseil).

Nouvelle proposition d'amendement – article 54e de la Directive (complète) : “ (...) Un espace doit être prévu permettant au pharmacien d'indiquer la posologie prescrite à un patient en particulier”.

Nouvelle proposition d'amendement – article 56 de la Directive (remplace) : “Les mentions prévues aux articles 54, 55 et 62 doivent être clairement compréhensibles et facilement lisibles. Les mentions prévues à l'article 54 a doivent également figurer en braille sur l'emballage et la notice. Le texte de la notice destinée aux patients doit être mis à disposition, gratuitement et sur demande, sous d'autres formats : gros caractères d'imprimerie, braille, enregistrements magnétiques, format électronique, traduction dans d'autres langues”.

Justification : *un des progrès du XX^e siècle a été l'abolition des remèdes secrets, avec l'obligation pour les fabricants de bien étiqueter leurs médicaments. Même si aujourd'hui la mondialisation complique la tâche des fabricants (étiquetage et notices dans de nombreuses langues, réglementations diverses à respecter), l'étiquetage doit rester parfaitement informatif, y compris pour les patients malvoyants par exemple. Pour d'autres produits moins sensibles que les médicaments, des exigences contraignantes en matière d'étiquetage sont en vigueur ; le public comprendrait mal qu'un étiquetage non informatif soit toléré pour les médicaments.*

● **Mention de la DCI sur l'ensemble des publicités (destinées aux patients ou aux soignants) même si le médicament contient plusieurs substances, et même s'il s'agit d'une publicité dite “de rappel”** (amendement 106, 108 et 191 – articles 89 et 91 de la Directive – votés par le Parlement et non repris par le Conseil).

Nouvelle proposition d'amendement – article 89-1-b-1 de la Directive (modifie) : supprimer le dernier membre de phrase et arrêter à “dénomination commune”.

Nouvelle proposition d'amendement – article 89-2 de la Directive (remplace) : remplacer les mots “ou le nom de marque” par “et le nom de marque”.

Nouvelle proposition d'amendement – article 91-2 de la Directive (remplace) : remplacer les mots “ou le nom de marque” par “et le nom de marque”.

Justification : *la publicité n'est certes pas de l'information, mais il est indispensable qu'elle mentionne au moins de quoi se compose le produit dont elle fait la promotion, surtout s'agissant d'un médicament, a fortiori si celui-ci est une association de plusieurs substances. ►►*

► *La publicité pour des remèdes secrets se cachant sous un simple nom de marque pourrait conduire à des confusions, des erreurs, des prescriptions médicales et des conseils pharmaceutiques non raisonnés. Le principe du remède secret ne peut plus être admis au XXI^e siècle.*

5. Usage compassionnel

● **Incitation des agences nationales et des autorités sanitaires des États membres à trouver des moyens pour garantir l'accès à l'usage compassionnel pour les patients en impasse thérapeutique** (article 73 du Règlement (nouveau) : "La décision d'autoriser un programme d'usage compassionnel peut être prise à la demande des autorités d'un État membre, ou à la demande d'un groupe de patients ou d'un groupe de professionnels de santé concernés par la maladie").

Nouvelle proposition d'amendement - article 73-1b du Règlement (nouveau) : "La décision d'autoriser un programme d'usage compassionnel peut être prise à la demande des autorités d'un État membre, ou à la demande d'un groupe de patients ou d'un groupe de professionnels de santé concernés par la maladie".

Nouvelle proposition d'amendement - article 73-3a du Règlement (complète) : "(...) et ils sont chargés, conformément à l'article 5 bis de la Directive (2001/2053 (COD) – remplacer par n° définitif) de mettre en place un système qui garantisse aux patients en impasse thérapeutique concernés par le médicament de pouvoir en bénéficier dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel".

Nouvelle proposition d'amendement - article 5 bis de la Directive (nouveau) : "En cas d'exception à l'article 6, suivant la procédure prévue à l'article 73 du Règlement (2001/2052

(COD) – remplacer par n° définitif), les États membres sont chargés de mettre en œuvre un système qui garantisse aux patients en impasse thérapeutique concernés par le médicament de pouvoir en bénéficier dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel".

Justification : l'initiative de la mise en place d'un programme d'usage compassionnel, et son financement, ne doivent pas dépendre du seul bon vouloir de la firme qui développe le médicament. Permettre, sous certaines conditions, l'usage compassionnel de médicaments non encore totalement évalués, pour des patients qui n'ont pas d'autres alternatives, est une bonne chose. Mais encore faut-il que ces patients puissent le demander et que les États s'engagent à le mettre en œuvre, sans dépendre exclusivement des firmes.

6. Prolongation de l'exclusivité de commercialisation

● **Pas d'augmentation de la durée de "protection des données" au-delà de la limite tolérable par l'ensemble des États membres** (amendements 34 et 202 – article 10 de la Directive et amendement 46 – article 13-8 du Règlement).

Rappel pour clarification : Les médicaments sont protégés par des brevets (de différentes natures). En outre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament bénéficie aujourd'hui en Europe d'une protection des résultats des essais cliniques (alias "protection des données"). Elle se traduit par des contraintes pesant sur les firmes qui commercialisent des médicaments génériques (copies de médicaments originaux, alias "princeps").

Les médicaments génériques peuvent être mis sur le marché après l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dite "allégée", c'est-à-dire accordée sur la base d'un dossier d'évaluation ne comportant pas d'es-

sai chez l'Animal ni chez l'Homme : les essais déjà réalisés sur le médicament princeps sont considérés comme suffisants, et leurs résultats peuvent être inclus dans le dossier de demande d'AMM du générique.

La "protection des données" consiste à interdire l'utilisation du dossier d'évaluation clinique du princeps pendant un certain nombre d'années. Jusqu'à présent, en Europe, ce nombre d'années était fixé à 6 ans pour la moitié des pays de l'Union européenne, et à 10 ans pour l'autre moitié. En outre, il était de 10 ans pour ceux fabriqués par biotechniques (ces médicaments devant faire l'objet d'une procédure d'AMM centralisée).

En 2001, dans les projets de nouvelle Directive et de nouveau Règlement, la Commission européenne a proposé de porter cette durée de "protection des données" à 10 ans pour tous les médicaments, et d'y ajouter 1 an en cas d'obtention par le princeps d'une nouvelle indication thérapeutique "jugée (...) apporter un bénéfice clinique important par rapport aux thérapeutiques existantes".

En 2003, après amendement par le Parlement et examen par le Conseil, le projet de Directive stipule qu'une demande d'AMM allégée pourra être déposée seulement 8 ans après l'autorisation du princeps, et que le générique ne pourra être commercialisé que 2 ans plus tard, soit dans les faits une "protection des données" de 10 ans (8 + 2) pour tous les médicaments autorisés par la procédure nationale (ou par reconnaissance mutuelle). Et le projet de Règlement stipule que, pour ceux autorisés par la procédure centralisée, la "protection des données" sera de 10 ans + 1 an pour une nouvelle indication thérapeutique "apportant un bénéfice clinique par rapport aux thérapeutiques existantes".

On se trouve donc, à ce stade de la procédure, devant une augmentation importante de la durée de "protection des données" pour tous les médicaments, sans aucune justification, sauf dans le cas de l'année supplémentaire pour nouvelle indication octroyée par la procédure centralisée.

Pas de nouvel amendement.

Justification : L'allongement de la durée de "protection des données" retarde l'arrivée de médicaments génériques sur le marché. Un ralentissement excessif, car non justifié, de la mise sur le marché des médicaments génériques ne serait pas supportable financièrement par les systèmes de protection sociale. Un allongement excessif de la "durée de protection" compromettrait rapidement l'égalité d'accès aux médicaments par les patients. Il faut rappeler que la durée de protection adoptée en première lecture est déjà la plus longue du monde.

● **Pas de réalisation systématique d'essais cliniques pour évaluer des copies de médicaments dont la bioéquivalence est difficilement démontrable par les méthodes classiques, ou de médicaments fabriqués par biotechniques : ces essais ne seraient pas pertinents** (articles 10-3 et 10-3a de la Directive, déjà actuellement inadéquats, et sur lesquels des amendements complémentaires risquent d'être déposés).

Nouvelle proposition d'amendement - article 10-3 (bioéquivalence non démontrable) et 3a ("biogénériques") de la Directive (supprime) : supprimer ces deux articles, qui imposent la réalisation d'essais cliniques alors qu'elle ne constituerait qu'une fausse solution, et serait de surcroît éthiquement contestable.

Justification : Il existe déjà des formes pharmaceutiques qui ne permettent pas de réaliser des études de bioéquivalence selon les méthodes traditionnelles en vue d'affirmer si l'on a bien à faire à des "génériques" substituables entre eux, en vertu des critères aujourd'hui retenus dans la réglementation. Par exemple, les formes pour application cutanée, ou les suspensions pour inhalation posent ce type de problème, et on est conduit à rechercher d'autres méthodes pour montrer leur équivalence thérapeutique.

Il existe également depuis très longtemps des modes de fabrication qui posent des problèmes de repro-



ductibilité, y compris d'un lot à l'autre (extraction à partir de produits naturels, ou fermentation par exemple).

Mais l'expérience montre que ce n'est pas en faisant et refaisant des essais cliniques, sur des effectifs et des durées nécessairement limités, que l'on peut montrer la totale similitude entre ces médicaments, ni déceler d'éventuelles différences. On aboutit toujours aux mêmes résultats : ces médicaments ont des balances bénéfices-risques du même ordre, et on peut les utiliser aux mêmes fins. Les différences éventuelles, liées au mode de fabrication, ne peuvent apparaître qu'après une

longue utilisation, chez un grand nombre de patients. Ainsi, on s'interroge aujourd'hui sur un éventuel lien de causalité entre le mode de fabrication des différentes époïétines et des effets indésirables à type d'érythroblastopénies, mais rien n'est encore clair; et un essai clinique complémentaire de petite dimension n'apporterait rien de pertinent.

En l'état des connaissances, obliger les fabricants de génériques de médicaments à bioéquivalence non démontrable par les méthodes classiques, ou fabriqués par biotechniques, à réaliser de nouveaux essais cliniques faussement rassurants, ne servirait qu'à protéger abusivement

les fabricants de médicaments princeps. Cela impliquerait l'inclusion, éthiquement contestable, de patients auxquels on ne proposerait aucune perspective de progrès thérapeutique, et l'investissement de ressources humaines et financières importantes pour des résultats non pertinents.

Il serait plus utile de consacrer des moyens à l'étude de nouvelles méthodes (autres que les actuelles études de bioéquivalence) permettant de s'assurer de l'équivalence thérapeutique, et à leur reconnaissance au niveau international. Il serait plus utile également de mettre en œuvre une surveillance accrue des effets indésirables des

médicaments (génériques et princeps) après leur mise sur le marché, pour mieux connaître ces effets, montrer s'il existe des spécificités liées au mode de fabrication, et mieux en protéger les patients. Une pharmacovigilance active (prospective et non attentiste) aiderait à savoir s'il y a lieu de distinguer des catégories particulières de médicaments génériques nécessitant une évaluation clinique spécifique, du simple fait de leur mode de fabrication, ce que l'on ne sait pas clairement aujourd'hui. Il est en tout cas prématuré de légiférer sans connaissances scientifiques solides.

Ce qui a d'ores et déjà fait l'objet d'un accord

Une série de points défendus par le Collectif Europe et Médicament, dont certains majeurs, ont été votés par le Parlement et repris par le Conseil des ministres de la santé. Cette convergence conduit à pouvoir considérer ces points comme acquis.

1. Fonctionnement et transparence des agences

- application à l'Agence européenne du médicament du Règlement européen 1049/2001 sur l'accès aux documents (article 63-a du Règlement) ;

- déclaration des conflits d'intérêts : obligatoire, et rendue publique, pour tous les membres des commissions et des conseils de l'Agence européenne (article 56-2 du Règlement) ;

- rapport annuel de la Cour des Comptes européenne sur l'Agence européenne : obligatoire et rendu public (article 60-a du Règlement) ;

- pénalités infligées aux firmes par l'Agence européenne : rendues publiques avec nom de la firme et motif (article 74-3 du Règlement) ;

- accès public à la banque de données sur les médicaments tenue par l'Agence européenne ; extension à terme à tous les médicaments vendus en Europe (article 51-2 du Règlement) ;

- retraits de demande d'AMM : rendus publics avec les raisons (article 10a du Règlement) ;

- refus d'octroi d'AMM : rendus publics avec la motivation (article 11-2a du Règlement) ;

- conflits scientifiques entre l'Agence européenne et d'autres institutions scientifiques européennes ou nationales : documents rendus publics (articles 53-3 et 53-4 du Règlement) ;

- information rapide et motivée des professionnels de santé en cas de retrait, ou suspension, d'un médicament (article 18-4a du Règlement).

2. Évaluation du médicament

- ré-évaluation obligatoire de la balance bénéfices-risques du médicament après 5 ans de commercialisation et autre ré-évaluation à 10 ans en cas de problème de pharmacovigilance (articles 13-1 et 13-1-a du Règlement et 24-1 et 24-1-a de la Directive 2001/83/EC) ;

- procédure centralisée d'AMM obligatoire non seulement pour les médicaments issus de biotechniques, mais aussi pour les médicaments du sida, des cancers, des maladies neuro-dégénératives et du diabète (article 3-1 et annexe I du Règlement) ;

- mesures facilitant l'accès des petites et moyennes firmes à la procédure centralisée (redevances plus basses notamment) (article 61-2 du Règlement) ;

- obligations de respecter les bonnes pratiques cliniques et les exigences éthiques pour les essais cliniques réalisés hors de l'Union (considérant 12a du Règlement et considérant 10 bis de la Directive. Mais les amendements adoptés par le Parlement et modifiant en conséquence des articles des deux textes n'ont pas été repris par le Conseil : amendement 24 - article 6-1-1 du Règlement, et amendement 32 - article 8-3-i-3 de la Directive) ;

- inspections à caractère inopiné chez les fabricants (article 111 de la Directive).

3. Pharmacovigilance

- obligation de réaliser une seconde ré-évaluation de la balance bénéfices-risques, après 10 ans de commercialisation, pour les médicaments qui posent des problèmes de pharmacovigilance (articles 13-1 et 13-1-a du Règlement, et 24-1 et 24-1-a de la Directive) ;

- missions plus explicites pour l'Agence européenne en matière de pharmacovigilance (article 51-1-c du Règlement) ;

- financement des activités de pharmacovigilance de l'Agence européenne par des fonds publics (article 60-3-a du Règlement) ;

- obligation pour les firmes de fournir des données sur quantités vendues et quantités prescrites en cas de problème de pharmacovigilance (articles 12-4 du Règlement et 23-a de la Directive) ;

- et toujours l'application du Règlement sur l'accès aux documents (article 63-a du Règlement).

4. Information des patients

- obligation de tester, avant commercialisation, les notices et l'information portée sur l'emballage auprès de patients utilisateurs potentiels (articles 59 et 61 de la Directive) ;

- interdiction de la publi-

cité auprès du grand public pour des médicaments de prescription, même quand elle est déguisée en information sur les pathologies (article 88 de la Directive).

5. Usage compassionnel

- pour les patients en impasse thérapeutique, usage compassionnel possible avant AMM dans tous les pays de l'Union, avec approvisionnement garanti jusqu'à la date de commercialisation effective (article 73-7 du Règlement).

6. Approvisionnement sans rupture de stock

- obligation pour les firmes d'assurer un approvisionnement ininterrompu (article 81 de la Directive) ;

- obligation d'annoncer les arrêts de commercialisation au moins 2 mois à l'avance (articles 12-4 du Règlement et 23-a de la Directive).

CONTACTS

Collectif Europe
et Médicament -
Tel : 33 (0)6 73 00 15 40 -
Courriel :
europedumedicament@free.fr

Suivi technique
des amendements :
Action Europe -
la revue Prescrire -
Tel : 33 (0)1 49 23 72 80 -
Courriel : revue@prescrire.org