

# La politique du médicament en danger

L'Agence européenne du médicament (alias EMEA) est clairement aujourd'hui une institution au service des firmes pharmaceutiques et non au service de la santé des européens. Au sein de la Commission européenne, le médicament est rattaché à la Direction "Entreprises" et non à la Direction "Santé et protection des consommateurs", et tout est fait pour favoriser la compétitivité à court terme des firmes pharmaceutiques européennes vis-à-vis de leurs concurrentes.

Dans les années 1970, l'Europe du médicament s'est développée de façon harmonieuse : marchandises industrielles, les médicaments devaient néanmoins alors s'inscrire dans une perspective de santé publique. Lors de son entrée en activité, en 1995, l'EMA devait notamment, selon ses attributions, favoriser l'information des professionnels et des patients.

Il y a loin des principes à la réalité. Et les modifications de la réglementation européenne du médicament que cherchent à faire adopter, dans les tout prochains mois, les industriels et leurs alliés de la Commission, sont très inquiétants (lire pages 5-15).

Certains évoquent l'américanisation du marché européen du médicament. Mais l'Europe ne disposera même pas des moyens de contrôle de la Food and Drug Administration, ni de la transparence des institutions américaines (lire pages 16-20).

Les citoyens doivent intervenir, et exiger une politique du médicament au service réel de la santé, ainsi que la transparence effective de toutes les administrations, fussent-elles européennes et spécialisées dans le médicament.

**La revue Prescrire**

## Sommaire

• Appel .....	2-3
<i>Il faut redresser le cap de la politique du médicament à usage humain</i>	
• Editorial .....	4
<i>Champ libre</i>	
• <i>Aujourd'hui, la politique du médicament se conçoit à l'échelon européen</i> .....	5-7
<i>La répartition des rôles au sein de l'Union européenne</i> .....	6
• <i>En pratique, la politique actuelle du médicament tourne le dos à la santé publique</i> .....	8-10
<i>Un membre du CPMP prend position</i> .....	9
• <i>La politique du médicament au service de l'industrie</i> .....	11-13
<i>Les dangers de la procédure d'AMM par reconnaissance mutuelle</i> .....	12
• <i>Pour une réglementation qui réponde aux besoins élémentaires de santé publique</i> .....	14-15
• <i>Internet</i>	
- <i>Les agences du médicament ont des devoirs d'information</i> .....	16
- <i>FDA : un exemple de transparence</i> .....	17-18
<i>MedWatch</i> .....	18
- <i>EMA : un faux-semblant de transparence</i> .....	18-20

**Directeur de la publication :**  
Jacques Juillard

**Adresse postale :**  
La revue Prescrire - BP 459 -  
(F) 75527 Paris Cedex 11  
E-mail : [revue@prescrire.org](mailto:revue@prescrire.org)  
Site internet : [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org)

## POSITION

**Appel aux responsables politiques nationaux et européens**

# Il faut redresser le cap de la politique du médicament à usage humain

**Il est vital de replacer le Médicament dans une logique de santé publique, au service des citoyens, en privilégiant l'indépendance et la transparence à tous les niveaux.**

**Pour préserver durablement son efficacité et son dynamisme à l'échelon mondial, il est tout aussi vital que l'industrie pharmaceutique soit énergiquement orientée pour répondre aux besoins réels de santé publique et de progrès thérapeutiques, en Europe et dans le reste du monde.**

**Les membres de l'association Mieux Prescrire et la Rédaction de la revue Prescrire appellent les responsables politiques concernés (députés européens, ministres du Conseil de l'Union européenne, commissaires européens) à reconsidérer les orientations contenues dans les propositions de Directive et de Règlement relatifs au Médicament préparées par la Direction générale Entreprises de la Commission européenne.**

**Dans l'intérêt de la santé publique, ils appellent ces responsables à adopter de nouvelles orientations s'inscrivant dans une politique générale au service des populations.**

**Pour ce faire, ils demandent que soient prises les mesures suivantes :**

**Santé publique avant politique industrielle.** *Le Médicament étant un élément important de la politique de santé, les structures administratives, européenne et nationales, chargées des autorisations de mise sur le marché et du suivi après commercialisation doivent dépendre directement des responsables Santé des États et de l'Union.*

Dans ce cadre,

- ce sont les ministres de la Santé de l'Union qui doivent décider, avec le Parlement, de la politique européenne du médicament et de l'adoption des Directives et Règlements afférents, et non les ministres de l'Industrie ;
- l'Agence européenne du médicament (EMA) doit dépendre de la Direction générale Santé et Protection des consommateurs, et non plus de la Direction générale Entreprises de la Commission européenne.

**Indépendance financière.** *Le Médicament étant l'objet d'enjeux financiers considérables, il est essentiel que les structures et les personnes chargées de l'administration et du contrôle des médicaments soient indépendantes des firmes pharmaceutiques sur le plan financier.*

Dans ce cadre,

- le budget des États et de l'Union doit rapidement couvrir à 100 % le budget des agences nationales et européenne du Médicament ;
- les redevances dues par les firmes pharmaceutiques, notamment pour les demandes d'autorisation des médicaments, doivent être versées aux budgets des États et de l'Union, et non directement aux agences, de façon à empêcher toute forme de clientélisme ;
- le montant de ces redevances doit être calculé de façon à ce que les industriels aient nettement intérêt à choisir la voie centralisée de l'autorisation européenne de mise sur le marché s'ils veulent accéder à l'ensemble des pays de l'Union ;
- les conflits d'intérêts des personnels, des experts et des organismes sollicités doivent être régulièrement déclarés, examinés et pris en compte dans la pratique ; ils doivent être rendus publics.

**Libre accès aux données scientifiques.** *Le Médicament ne doit pas faire exception au devoir de transparence de l'ensemble des institutions européennes et nationales concernées. Ce devoir est d'autant plus essentiel que sont*

*en jeu ici des informations scientifiques qui peuvent permettre de mieux soigner et/ou de faire un meilleur usage des thérapeutiques disponibles. Il s'inscrit aussi dans le cadre du devoir moral des collectivités de rendre publiques les informations issues de la recherche clinique, à laquelle des milliers de malades ont accepté bénévolement de participer.*

Dans ce cadre,

- les agences nationales et européenne du Médicament doivent se réorganiser pour rendre accessibles au public et aux professionnels de santé, sous des formes synthétiques, détaillées et référencées, les informations scientifiques qui leur ont permis de prendre leurs décisions, positives ou négatives. Et ce aussi bien pour ce qui concerne les autorisations de mise sur le marché (nationales, européennes centralisées ou par reconnaissance mutuelle), que pour ce qui concerne la surveillance post-commercialisation (pharmacovigilance, réévaluation comparée du bénéfice, survenue d'erreurs médicamenteuses, etc.).

**Procédures centralisées et exigeantes.** *L'effort d'harmonisation européenne et de concentration des moyens entrepris depuis 1995, au travers de la création de l'Agence européenne du médicament (EMA) et de la procédure centralisée des autorisations européennes de mise sur le marché des médicaments, doit être poursuivi et amplifié.*

Dans ce cadre,

- la procédure d'autorisation de mise sur le marché par reconnaissance mutuelle doit disparaître, après un délai d'adaptation aussi court que possible, au bénéfice d'autorisations de mises sur le marché centralisées, efficaces et transparentes, et ce pour toute commercialisation d'un médicament dans plus d'un pays de l'Union européenne ;
- les moyens budgétaires de l'Agence européenne du médicament doivent être considérablement augmentés, de façon à ce que cet organisme clé de la politique européenne du Médicament puisse faire face à ses devoirs de compétence, d'indépendance, de transparence et de vigilance ;
- les délais d'attribution des autorisations de mise sur le marché (nationales ou européennes) ne doivent pas être systématiquement raccourcis : ils doivent permettre une évaluation sérieuse et complète des dossiers, dans le souci de la protection des patients ; les délais habi-



tuels ne doivent être raccourcis que dans des situations à délimiter précisément, correspondant à des affections graves, actuellement sans solution thérapeutique ;

- le réexamen périodique des dossiers d'autorisations de mise sur le marché (nationales ou européennes) doit être renforcé et réellement mis en œuvre ; il doit non seulement concerner les données relatives à l'efficacité et aux effets indésirables du Médicament, mais aussi à son utilité globale compte tenu de l'évolution des connaissances et des autres moyens thérapeutiques disponibles, médicamenteux et non médicamenteux.

**Une bonne information pour un bon usage.** *Le bon usage du médicament, et en particulier la prévention des effets indésirables et des erreurs médicamenteuses, nécessite une bonne information du public et des professionnels de santé.*

Dans ce cadre,

- il revient aux autorités nationales et européennes de prendre toutes les dispositions pour que se développent, au sein du public et des professionnels de santé, des supports d'information indépendante, documentée, référencée, comparative, élaborée de façon transparente et explicite, sur les maladies et sur les moyens thérapeutiques, préventifs, diagnostiques et de dépistage, et leur bon usage ;
- la dénomination commune internationale des médicaments, et non le nom de marque ou de fantaisie, doit être considérée comme le moyen principal de leur identification sur tout le territoire de l'Union, tant pour ce qui concerne les administrations responsables, que les utilisateurs, patients et professionnels de santé ;
- les firmes pharmaceutiques doivent être incitées et encouragées à améliorer l'information du public qui figure sur le conditionnement et dans les notices de leurs spécialités ;
- la publicité pharmaceutique doit être réglementée dans tous les pays de l'Union : contrôle a priori pour les médicaments d'automédication ; interdiction formelle de toute publicité grand public pour les médicaments de prescription ; contrôle a posteriori de la publicité destinée aux professionnels de santé ; application effective et rapide de fortes sanctions aux contrevenants.

**Transparence des coûts.** *Les médicaments ne peuvent s'inscrire dans une politique de santé au service de la population que s'ils sont disponibles, réparables sur tout le territoire, accessibles à l'ensemble des populations, et que leur prix soit compatible avec les budgets sociaux mobilisables.*

Dans ce cadre, et pour faire face à la montée spectaculaire des prix des médicaments,

- les responsables nationaux et européens doivent rapidement engager une étude rigoureuse relative au prix de revient industriel des médicaments, et particulièrement au coût réel de la recherche biomédicale ;
- ils doivent constituer, au niveau de l'Union et de chaque État, des organismes dotés de moyens importants, chargés de financer, d'orienter et de stimuler la recherche clinique de terrain nécessaire pour répondre aux nombreux besoins non couverts par la recherche financée par les firmes pharmaceutiques ;
- ils doivent préparer la mise sur pied, à l'échelon des États et de l'Union, de dispositifs institutionnels chargés de fournir, à l'ensemble des personnes concernées, patients, professionnels de santé, organismes de protection sociale, et sous une forme appropriée, synthétique, référencée, actualisée, les données comparatives relatives aux médicaments, permettant de réaliser des choix en toute connaissance de cause.

Ces évolutions décisives ne doivent pas être improvisées. Mais quelques années de travail soutenu suffisent pour les faire aboutir concrètement.

**La revue Prescrire  
Association Mieux Prescrire**

## Des principes fondamentaux incontournables

Discuter de l'évolution de la politique européenne du médicament fait appel à de multiples niveaux de préoccupation (sanitaires, humains, économiques, financiers, etc.), dont beaucoup ont été abordés dans la revue *Prescrire*.

Voici, pour ceux qui voudraient fouiller la question, quelques textes importants déjà publiés dans la revue et qui n'ont jamais été autant d'actualité :

- "Ce que sont les véritables progrès thérapeutiques dans le domaine du médicament" (n° 225, p. 81 et 140-145) : texte intégral de la Déclaration de l'ISDB (la Société internationale des revues indépendantes d'information sur le médicament), Paris 15-16 novembre 2001. Ne pas confondre "nouveau", "innovation" et réel progrès thérapeutique ; mettre en permanence le malade au centre de nos préoccupations.

- "Recherche biomédicale ; l'intérêt des personnes d'abord" (n° 219, p. 539-540 et 542-543) : texte intégral de la Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale, octobre 2000. Les nouvelles thérapeutiques doivent être évaluées par comparaison aux meilleures méthodes en usage ; le placebo ne doit être utilisé qu'en l'absence de traitements ayant déjà fait leurs preuves.

- "Pour la transparence des décisions officielles concernant les médicaments" (n° 172, p. 229 et 277-281) : texte intégral de la Déclaration d'Uppsala coordonnée par la section européenne de l'association Health Action International et la Fondation suédoise Dag Hammarskjöld, Uppsala 11-14 septembre 1996. Les principes de base, les obstacles et les moyens de promouvoir la transparence et le contrôle public des décisions officielles concernant les médicaments.

- "Sur la communication d'informations concernant la sécurité d'emploi des médicaments" (n° 187, p. 599) : texte intégral de la Déclaration d'Erica adoptée à l'issue de la

Conférence internationale sur l'amélioration de la communication des informations en pharmacovigilance, organisée sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) par, entre autres, le Centre collaborateur OMS d'Uppsala pour les effets indésirables des médicaments, Eric 24-27 septembre 1997. Les devoirs fondamentaux d'information et de transparence des institutions dans le domaine du médicament.

- "Penser et prescrire en DCI : une bonne pratique professionnelle" (n° 209, p. 561 et 606-623) : synthèse faisant référence sur le sujet (à laquelle on peut ajouter "Les médicaments génériques", dossier documentaire détaillé réalisé également par la Rédaction de la revue *Prescrire* : 232 pages, mise à jour février 2002). Centrer la gestion collective des médicaments autour de leur dénomination commune internationale (DCI), y compris pour leur prescription et leur dispensation, est un enjeu essentiel de la qualité des soins.

- "Internet : les agences du médicament ont des devoirs d'information" (ci-après, page 16) : grille d'analyse, et donc cahier des charges, qu'utilise l'équipe de la revue *Prescrire* pour évaluer les sites internet des agences du médicament. Cette grille a notamment permis à la revue de comparer les sites internet des agences américaine (ci-après, pages 17-18) et européenne (ci-après, pages 18-20).

- "Prix des médicaments remboursables quelle logique ?" "Première partie - Années 1990 : une libéralisation Internationale croissante défavorable au contrôle des prix des médicaments" (n° 222, p. 782-786) ; "Deuxième partie - Prix proportionnels à l'innovation : principe raisonnable, maigres résultats" (n° 223, p. 801 et 859-863). La liberté des échanges intracommunautaires est défavorable au contrôle des prix des médicaments. Trop de latitude est laissée aux firmes pharmaceutiques.

©LRP

Nous développons ici l'analyse de l'action de l'Agence européenne du médicament (EMA). Plus largement, nous vous invitons à faire un bilan de la politique du médicament en Europe.

Ce bilan est d'autant plus nécessaire que, très prochainement, deux propositions de Directive et de Règlement concernant la politique du médicament vont être soumises, pour adoption, au Parlement européen et au Conseil de l'Union européenne. Ces propositions

et elles sont perméables aux influences des citoyens. Encore faut-il que ceux-ci se préoccupent des sujets qui les concernent, et qu'ils s'expriment.

Et là est le vrai problème. Qui s'est occupé jusqu'à présent de la politique du médicament en Europe ? Pour ainsi dire personne, à part les industriels du médicament et leurs multiples courroies de transmission.

Il n'est donc pas étonnant que seul l'aspect industriel du médicament ait été

É D I T O R I A L

## Champ libre

ont été préparées et sont promues par la Direction générale "Entreprises" de la Commission européenne, dont dépend aujourd'hui directement l'EMA.

Pour la Rédaction de la revue *Prescrire*, et pour de nombreux autres observateurs indépendants, ce bilan est loin d'être positif. Et dans 7 ans, il pourrait être encore pire, si les propositions actuelles, activement soutenues par le lobbying de certaines firmes pharmaceutiques, étaient adoptées telles quelles.

On peut souvent lire ou entendre dire que l'Europe est un "machin" technocratique, éloigné des populations, piétinant les vitalités nationales.

L'analyse détaillée du dossier "Médicament en Europe" montre qu'il n'en est rien. L'harmonisation est utile pour optimiser les ressources humaines et scientifiques, les institutions ne sont pas si mal conçues, elles ne sont pas figées,

pris en compte, que l'EMA ait été rattachée à la Direction "Entreprises" et non à la Direction "Santé et Protection des consommateurs", que son budget soit financé en majorité par les firmes, comme celui des Agences nationales du médicament, etc. Le médicament est avant tout perçu comme une marchandise au service de la vitalité de l'économie "européenne", et non comme un des moyens disponibles au service de la santé des européens.

Dans le domaine du médicament, la politique pro-industrielle de libre marché, non soumise à un cahier des charges de santé publique, conduit à des errements dangereux. Mais ce n'est pas là une fatalité. Il n'est jamais trop tard pour agir. On peut, on doit oser changer le monde quand il ne convient pas. Il suffit de ne pas laisser le champ libre.

**La revue Prescrire**

# Redresser le cap de la politique du médicament

La politique du médicament s'inscrit depuis plus de 20 ans dans le cadre européen, en France comme dans toute l'Union européenne. Il faut appréhender le fonctionnement des institutions européennes et l'évolution de la politique européenne du médicament pour faire évoluer favorablement les choses.

## Première partie

### Aujourd'hui, la politique du médicament se conçoit à l'échelon européen

Depuis une décennie, l'essentiel de la politique du médicament se décide et s'organise au niveau européen et dans un contexte d'harmonisation internationale. Il persiste quelques attributions locales (alias nationales, par exemple françaises), mais elles sont presque toutes encadrées par des règles communes aux différents pays de l'Union européenne.

Aujourd'hui, il est donc devenu indispensable de bien connaître le fonctionnement général des institutions européennes pour comprendre le nouveau cadre de référence du pays dans lequel on vit et on travaille.

Voici un glossaire pour s'y retrouver.

• **AMM = Autorisation de mise sur le marché.** L'octroi d'une AMM permet à une firme pharmaceutique de mettre sur le marché une spécialité pharmaceutique (médicament fabriqué de façon industrielle). Il existe aujourd'hui en Europe trois types d'AMM :

– AMM locale (alias nationale) : accordée par une agence nationale du médicament, après examen du dossier d'évaluation et avis de la Commission nationale d'autorisation de mise sur le marché. Valable seulement sur le territoire du pays où elle a été

accordée : par exemple, la France ;

– AMM européenne par la procédure centralisée : accordée par la Commission européenne, après instruction du dossier par l'Agence européenne du médicament (EMA) et sur avis de la Commission d'autorisation de mise sur le marché européenne (CPMP). Cette AMM est valable sur tout le marché communautaire, c'est-à-dire tous les territoires des pays de l'Union ;

– AMM par reconnaissance mutuelle (alias : par la procédure décentralisée) : accordée par les agences nationales du médicament des États membres sur la base de la reconnaissance d'une AMM ini-

tiale accordée par un des États membres. Cet État membre est dit "pays rapporteur" (alias "Reference Member State") (a), car il ►►

.....  
a- Ne pas confondre d'une part "pays rapporteur" qui qualifie le rôle joué dans la procédure par reconnaissance mutuelle par le pays ayant octroyé l'AMM initiale ; et d'autre part les "rapporteurs" et "co-rapporteurs" qui sont les membres de la Commission européenne d'AMM agissant dans le cadre de la procédure centralisée. Ces derniers sont chargés par la Commission européenne d'AMM (CPMP en anglais) d'analyser les dossiers d'évaluation des médicaments et de rapporter le résultat de leur analyse devant leurs collègues du CPMP. Ils n'agissent pas au nom de leur pays, mais comme membres d'une commission d'experts au niveau européen.





## La répartition des rôles au sein de l'Union européenne

• **Conseil européen : impulsion et orientation.** Le Conseil européen a un rôle d'impulsion et d'orientation politique générale. Chaque État membre y est représenté par le chef d'État ou de gouvernement, assisté du ministre des affaires étrangères.

• **Parlement européen : pouvoir législatif partagé et pouvoir budgétaire.** Le Parlement européen a le pouvoir législatif (en codécision avec le Conseil de l'Union européenne), le pouvoir budgétaire et de contrôle de l'exécutif. Il est composé des députés européens, élus pour 5 ans par les citoyens des États.

C'est la seule institution communautaire qui se réunit et délibère en public.

• **Conseil de l'Union européenne : pouvoir législatif partagé.** Le Conseil (des ministres) de l'Union européenne est aussi un organe législatif de la Communauté (en codécision avec le Parlement européen). Il est formé par un représentant de chaque État membre, au niveau ministériel, et sa composition varie en fonction des sujets abordés. Ainsi, un projet relatif au médicament peut être discuté par les ministres de la santé ou par les ministres de l'industrie, selon l'angle envisagé.

• **Commission européenne : monopole de l'initiative législative.** La Commission européenne dispose du monopole du droit d'initiative dans le domaine de la législation communautaire. Elle met en œuvre la préparation des textes, en principe dans l'esprit des grandes orientations tracées par le Conseil de l'Union européenne. Dans le domaine du médicament, les proposi-

tions de Directive et de Règlement en discussion en 2002 ont été préparées par la Direction générale "Entreprises" de la Commission européenne. La Commission européenne est par ailleurs l'organe exécutif de l'Union : elle veille à l'application des traités et décisions communautaires. Ses services emploient un nombre important de fonctionnaires européens : environ 20 000 en 2002.

• **Des comités consultatifs.** Le **Comité économique et social**, qui comporte trois groupes (employeurs, travailleurs et activités diverses), a un rôle consultatif. Par exemple, il a organisé une consultation sur la réglementation du médicament en cours de discussion. Le **Comité des régions**, créé dans l'esprit d'une Europe proche des citoyens, et constitué de représentants des collectivités locales et régionales, a également un rôle consultatif.

• **Directives et Règlements.** La portée des Directives et des Règlements est définie par l'article 249 du Traité des Communautés Européennes :

« Pour l'accomplissement de leur mission et dans les conditions prévues au présent traité, le Parlement européen conjointement avec le Conseil (NDLR : le Conseil de l'Union européenne), le Conseil (NDLR : le Conseil européen) et la Commission (NDLR : la Commission européenne) arrêtent des règlements et des directives, prennent des décisions et formulent des recommandations ou des avis.

Le règlement a une portée générale. Il est obligatoire dans tous ses éléments et il est directement applicable dans tout État membre.

La directive lie tout État membre destinataire quant au résultat à atteindre, tout en laissant aux

instances nationales la compétence quant à la forme et aux moyens.

La décision est obligatoire dans tous ses éléments pour les destinataires qu'elle désigne (NDLR : elle ne s'impose qu'à ces destinataires).

Les recommandations et les avis ne lient pas (NDLR : ils n'ont pas d'effet obligatoire ou contraignant) ».

©LRP

### Pour en savoir plus

• Communautés européennes "Annuaire inter-institutionnel - Qui fait quoi dans l'Union Européenne ?" Office des publications officielles des Communautés européennes, Luxembourg 2002. Outre des informations générales sur les institutions, cet annuaire comporte les listes de tous les parlementaires et membres des différentes institutions. L'ensemble de ces informations est aussi accessible via le serveur Europa du Parlement européen (voir ci-dessous).

• Sauron JL "L'application du droit de l'Union européenne en France" La Documentation Française Collection Réflexe Europe, Paris 2000 : 135 pages.

• The ABC of Community Law "Borchardt KD" - Fifth edition. European Communities 2000 ; European Commission, Directorate - General for Education and Culture - Publications Unit, rue de la Loi - Wetstraat 200, B-1049 Brussels (disponible dans toutes les langues de l'Union).

• Sites internet :

- Parlement européen <http://www.europarl.eu.int> (pour l'essentiel dans toutes les langues de l'Union).  
- Union européenne en ligne <http://www.europa.eu.int/inst-fr.htm> (pour l'essentiel dans toutes les langues de l'Union).

► établit le rapport d'évaluation qui sera soumis à reconnaissance par les autres pays. L'EMA est tenue informée par la firme, mais le CPMP n'est consulté que pour arbitrage, en cas d'opposition d'un ou plusieurs États à l'octroi de l'AMM.

• **EMA = European Agency for the Evaluation of Medicinal Products** (alias Agence européenne du médicament). Créée par un Règlement européen de 1993, et fonctionnelle depuis 1995, l'EMA a son siège à Londres. Elle a un rôle de coordination des ressources scientifiques mises à disposition par les États membres pour l'évaluation et la surveillance des médicaments (à usage humain et à usage vétérinaire).

Elle n'a pas de pouvoir décisionnel, mais elle doit donner des avis aux institutions européennes : essentiellement à la Commission européenne (qui octroie les AMM) et aux États membres (par exemple en matière de pharmacovigilance).

L'EMA dispose de commissions consultatives (principalement le CPMP) et de groupes de travail constitués d'experts provenant des différents pays de l'Union.

En 2001, l'EMA employait 208 fonctionnaires (prévisions pour 2002 : 251), et son budget s'élevait à 65 866 000 € (prévisions pour 2002 : 70 547 000 €), dont 69 % constitués par les taxes et redevances payées par les firmes pour l'examen de leurs dossiers (1).

• **CPMP = Committee for Proprietary Medicinal Products** (alias Commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain). Le CPMP est une des commissions consultatives de l'EMA.

Il comprend actuellement 2 experts de chacun des pays de la Communauté, choisis pour leur expérience dans l'évaluation des médicaments, nommés pour une période de 3 ans renouvelable, et qui sont tenus d'agir en tant qu'experts scientifiques, mais non comme représentants politiques de leurs pays d'origine.

Le CPMP est chargé de donner un avis sur les demandes de mise sur le marché des médicaments humains, dans le cadre de la procédure centralisée. Il est égale-

ment consulté, lors des arbitrages, dans le cadre de la reconnaissance mutuelle.

Il est aidé par des groupes de travail spécifiques (efficacité, sécurité, pharmacovigilance, biotechniques, médicaments dérivés du sang, médicaments de phytothérapie, etc.). Il existe par ailleurs aujourd'hui, auprès de l'EMA, une autre commission chargée de rendre des avis sur les médicaments orphelins : le COMP, alias Committee for Orphan Medicinal Products.

• **EPAR = European Public Assessment Report** (alias rapport public d'évaluation). Les EPAR sont publiés par l'EMA sur les médicaments autorisés par la procédure centralisée. Ils sont



censés rendre compte de l'état du dossier d'évaluation présenté par la firme à l'EMA, de l'analyse réalisée par le CPMP et des motifs étayant l'avis de celui-ci. Il s'agit en pratique d'un document concis, duquel ont été retirées toutes les données considérées comme confidentielles d'un point de vue industriel et commercial, et qui a reçu l'aval de la firme concernée.

Seuls les octrois d'AMM par la procédure centralisée donnent lieu à la publication d'un EPAR. Aucun rapport d'évaluation n'est disponible en cas de refus d'AMM. De même, aucune des nombreuses décisions prises par reconnaissance mutuelle ne donne lieu à un EPAR.

• **RCP = Résumé des caractéristiques du produit** (en anglais = SPC, pour Summary of Product Characteristics). Annexé à l'AMM, parfois appelé "carte d'identité du médicament", le RCP résume l'état des connaissances sur le médicament au moment de l'octroi de l'AMM, puis de chacune de ses révisions quinquennales.

Pré-rédigé par la firme, il est déposé à l'agence concernée en même temps que la demande d'AMM. Il est finalisé lors de l'octroi de l'AMM, et traduit dans les différentes langues de l'Union quand il s'agit d'une AMM européenne.

Le RCP est construit selon un plan européen imposé, dans lequel viennent s'insérer des mentions supplémentaires tout au long de la vie du médicament : par exemple, des mises en garde contre des effets indésirables mal connus ou inconnus initialement.

Le RCP constitue la base des mentions que la firme devra faire figurer sur toute publicité dirigée vers les professionnels de santé (par exemple, une monographie d'un dictionnaire de spécialités comme le dictionnaire Vidal, une brochure, un encart publicitaire).

Une autre annexe de l'AMM (appelée aujourd'hui Annexe IIIa, et auparavant Annexe II) reprend les informations contenues dans le RCP, dans un langage censé être compréhensible par le public. Cette annexe constitue la base des mentions à reproduire sur la notice du médicament.

• **Blue box.** La "blue box" dénomme le cadre entouré d'un filet bleu qui figure sur les conditionnements des spécialités pourvues d'une AMM européenne centralisée.

Dans ce cadre, se trouvent les mentions propres à la réglementation nationale du pays dans lequel la spécialité est commercialisée.

On y trouve en particulier le statut légal dans le pays, par exemple la liste de substances vénéneuses (en France, liste I ou liste II ou liste des stupéfiants), ou la prescription restreinte à telle catégorie de prescripteurs, ces éléments n'étant pas encore totalement harmonisés dans l'ensemble de l'Union.

• **Numéro d'AMM européenne.** Lorsqu'une spécialité a obtenu une AMM européenne par la procédure centralisée, son numéro d'AMM (que l'on retrouve par exemple sur le conditionnement ou sur les monographies du dictionnaire Vidal) est constitué des éléments suivants :

- les lettres "EU", pour Union Européenne (en anglais European Union) ;
- le chiffre "1" ou "2", selon qu'il s'agit d'un médicament à usage humain ("1") ou vétérinaire ("2") ;
- deux chiffres, correspondant à l'année de la première autorisation : ex. 95 pour 1995 ;
- trois chiffres, correspondant à un numéro attribué au médicament ;
- trois chiffres, caractérisant chaque spécialité de la gamme en fonction de sa forme, de son dosage et de la présentation (c'est-à-dire la contenance du conditionnement).

Exemple : EU/1/97/031/044 correspond à l'AMM de la spécialité à usage humain NeoRecormon®, forme injectable, dosage à 6 000 UI par seringue, présentation en boîte de 6 seringues, autorisée en 1997 par la procédure d'AMM européenne centralisée.

Nous avons déjà expliqué dans la revue *Prescrire* la signification des numéros d'AMM des spécialités ayant obtenu une AMM française, numéros qui correspondent au Code CIP (Club Inter-Pharmaceutique) (2,3).

• **ICH = International Conference on Harmonisation for technical requirements of registration of pharmaceuticals for human use.** Le processus de l'ICH a été mis en œuvre en 1990, à l'initiative des autorités de régulation et de l'industrie pharmaceutique des États-Unis d'Amérique, d'Europe et du Japon.

Son objectif est d'harmoniser les procédures visant à la mise sur le marché des médicaments, en adoptant à la fois des recommandations communes pour l'évaluation et des modalités administratives similaires.

À travers des conférences internationales (qui se sont tenues tous les deux ans environ), et surtout par le travail intensif d'un comité de 14 membres entourés d'experts industriels et administratifs, l'ICH a abouti à l'adoption de plus d'une centaine de recommandations aujourd'hui utilisées par les firmes et les agences.

Cette harmonisation rapide peut être considérée comme bienvenue dans la mesure où elle permet une économie de moyens (avec, par exemple, moins de répétition inutile d'essais semblables sur l'Animal ou sur l'Homme). Elle peut aussi faire craindre un nivellement par le bas des exigences internationales en matière d'évaluation.

Professionnels de santé et patients n'ont pratiquement pas participé à ce processus. Ils ont pourtant intérêt à le suivre attentivement et à intervenir quand des recommandations leur paraissent inadéquates (ces recommandations sont accessibles sur les sites des grandes agences du médicament, dont l'Agence européenne).

©LRP

.....  
**Extraits de la recherche documentaire Prescrire.**

1- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products "Work Programme 2002" 18 December 2001 : 62 pages ("Annex 1 - EMEA establishment plan 2000-2002" pages 42-43 ; "Annex 2 - EMEA budget summaries 2000-2002" page 44).

2- Prescrire Rédaction "Préserver la signification du Code CIP" *Rev Prescr* 2001; **21** (213) : 32.

3- Prescrire Rédaction "Modification du code barres sur les vignettes" *Rev Prescr* 2002 ; **22** (227) : 268.

**Pour en savoir plus**

Les informations clés relatives à la réglementation européenne du médicament peuvent être trouvées grâce aux sources suivantes :

- Sur l'histoire de la construction du droit européen du médicament : Campion G "Clefs pour l'Europe du médicament" Éditions de Santé, Paris 1996 : 251 pages.
- Sur la réglementation communautaire actuelle du médicament ; définitions, concepts, liste des textes en vigueur : Brunet P "Dictionary of the main reference terms - Pharmaceutical law in the European Union" Éditions de Santé, Paris 1999 : 236 pages (en anglais).
- Sur les procédures d'autorisation de mise sur le marché et leur mise en pratique : Commission Européenne "La réglementation des médicaments dans l'Union Européenne - Volume 2A. Avis aux demandeurs - Médicaments à usage humain" Office des publications officielles des Communautés européennes 1998 : 175 pages.
- Sur les textes européens en vigueur (directives, règlements) et les propositions de modifications de ces textes : site internet, l'Union européenne en ligne <http://europa.eu.int/eur-lex>

## Deuxième partie

# En pratique, la politique actuelle du médicament tourne le dos à la santé publique

C'est dans son application pratique que l'on peut juger une politique. Et pour ce qui concerne le médicament, c'est au double niveau, national (français, belge, italien, etc.) et européen, que l'on peut juger la politique qui lui est appliquée.

Cette politique est-elle transparente ? S'inscrit-elle aujourd'hui dans une démarche de santé publique cohérente ? Vise-t-elle à renforcer la responsabilité et le rôle des différents acteurs (patients, professionnels de santé, administratifs, industriels) ?

Les lecteurs assidus de la *revue Prescrire* peuvent tirer de chaque numéro de la *revue*, et en particulier des bilans récapitulatifs de fin d'année, des réponses à ces questions. Les autorités françaises chargées du médicament y ont souvent été montrées du doigt pour leur pratique du secret, l'opacité de leur surveillance après commercialisation des médicaments, le peu d'efficacité de leur politique d'encadrement des prix des médicaments, etc.

Pour ce qui est de l'Europe, les lecteurs de la *revue* ont aussi pu constater :

- que les autorisations de mise sur le marché (AMM) centralisées ne correspondent pas souvent à de réels progrès thérapeutiques (1,2,3) ;
- que l'Agence européenne du médicament (EMA) est financièrement dépendante des redevances des firmes pharmaceutiques pour équilibrer son budget (a) (4) ;
- que l'EMA, à l'image de son site internet, est un organisme opaque pour les citoyens et les professionnels de la santé (5) ;
- que les règles européennes actuelles entravent de fait tout contrôle efficace des prix des médicaments à l'échelon national (en France, par exemple) (6,7).

La *revue Prescrire* n'est pas la seule à dénoncer les insuffisances et les déviations actuelles des pratiques locales et européennes qui éloignent la politique du médicament

de ses objectifs initiaux. Voici trois autres analyses à titre d'exemples.

### Le constat de l'ISDB : des agences laconiques

Lors de sa création, l'EMA s'est engagée à offrir des garanties de transparence comme le font aujourd'hui toutes les institutions européennes dans l'esprit de la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne (b) (8). Elle a fait de la publication systématique des rapports d'évaluation des médicaments autorisés par la procédure centralisée le fleuron de sa politique de communication. Ces documents d'une dizaine de pages (pour la partie scientifique utile), appelés EPAR (pour European Public Assessment Report), étaient censés être rédigés par les services de l'EMA, puis être rendus publics et mis à jour.

Les revues européennes indépendantes de thérapeutique consacrées aux médicaments, et regroupées au sein de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins), ont tout d'abord salué positivement cette initiative, et transmis des propositions d'amélioration à l'EMA (9).

Puis, observant une détérioration de la qualité des EPAR, le groupe européen de l'ISDB a réalisé et publié une étude détaillée de 9 EPAR consécutifs (septembre 1996 à août 1997), puis de l'ensemble des EPAR publiés en 1999 et 2000. Ces études ont comparé l'information diffusée par l'EMA et celle disponible dans les dossiers complets qu'avaient pu réunir les membres de l'ISDB. Le constat fut très négatif : les EPAR n'étaient ni harmonisés, ni fiables, ni correctement actualisés (10,11).

Depuis, l'équipe de la *revue Prescrire*, qui analyse les dossiers de tous les nouveaux médicaments, peut témoigner que les choses se sont encore dégradées. L'EMA ne dispose pas de moyens documentaires indépendants des firmes pharmaceutiques (c). Dans beau-

coup de cas, pour ne pas dire plus, l'analyse des EPAR donne à penser que ces documents sont rédigés intégralement ou en grande partie par les firmes elles-mêmes, ou directement par simples "copier-coller" à partir des dossiers des firmes (d). Trop souvent, les EPAR sont imprécis, voire incohérents. Et surtout la publication erratique de leurs mises à jour sur le site internet de l'EMA en fait des documents de valeur aléatoire (5).

Les EPAR n'existent que pour une minorité des AMM, les "AMM centralisées" : les AMM obtenues via le système totalement opaque et de plus en plus florissant dit de la "procédure par reconnaissance mutuelle" ne font l'objet d'aucun EPAR, ni même d'aucune information centralisée utilisable. Quasiment aucune agence nationale ne rend public son travail d'évaluation, même lorsqu'elle agit comme rapporteur dans le cadre de la procédure par reconnaissance mutuelle (les Pays-Bas ont fait depuis peu quelques exceptions).

### Les résultats inquiétants d'une enquête indépendante

Les résultats de 5 ans d'observation et d'analyse du système européen de régulation du médicament, publiés par 2 chercheurs britanniques, donnent à réfléchir alors que des propositions de Directive et de Règlement sur le sujet vont être soumises aux parlementaires européens (e) (12).

John Abraham, professeur de sociologie et directeur du Center for Research in Health and Medicine (Université du Sussex), et Graham Lewis, consultant en régulation internationale du médicament, ont examiné, entre 1994 et 1999, le fonctionnement des institutions européennes chargées du médicament et le rôle des États membres.

Leur travail, financé surtout par le Conseil britannique pour la

recherche économique et sociale, s'est appuyé sur des interviews de multiples acteurs dans une cinquantaine d'institutions et d'organismes administratifs industriels, consommateurs, de différents pays d'Europe (en particulier d'Allemagne, du Royaume-Uni et de Suède, pays à l'industrie pharmaceutique fortes), et sur les nombreux documents publiés et non publiés qu'ils ont rassemblés.

Les 2 auteurs rappellent dans quel contexte économique, sociologique et politique, s'est construit le système européen du médicament. Ils exposent ensuite leurs observations sur son fonctionnement, avec de nombreux exemples. Ils ont constaté que la tendance à produire et à autoriser toujours plus de médicaments, et de plus en plus vite, l'emporte sur les considérations de santé publique.

Ils analysent comment les agences chargées du médicament se retrouvent en compétition

Suite page 10 ►►

a- En 2002, la part industrielle du budget de l'EMA est passée à 69,46 % (réf. 14). Elle était de 53 % en 1998 (réf. 4).

b- Le principe de transparence figure notamment au chapitre "Citoyenneté" de la Charte, aux articles 41 "Droit à une bonne administration" et 40 "Droit d'accès aux documents" (réf. 8). Un Règlement relatif à l'accès aux documents, adopté en 2001, est entré en vigueur le 3 décembre 2001, et permet une application du principe de transparence (réf. 15).

c- Il faut souligner que l'EMA n'est pas la seule Agence du médicament dans ce cas. Pour ne prendre qu'un exemple géographiquement proche, l'Agence française des produits de santé ne dispose pas non plus de moyens de recherche documentaire d'envergure qui seraient indépendants des firmes, et qu'elle pourrait utiliser systématiquement pour analyser à la fois les données de la littérature, dont celles en provenance des revues indépendantes, et celles des autres agences du médicament dans le monde.

d- Selon les procédures internes de l'EMA, les EPAR sont communiqués aux firmes concernées, pour avis, avant publication. Il serait bon que l'EMA précise qui écrit les EPAR, comment, avec quels moyens, et qui a le dernier mot pour le "bon à publier".

e- Un ouvrage de 243 pages, étayées par plus de 400 références, rapporte les résultats de ce travail. Il constitue une source majeure d'information, particulièrement utile pour qui s'intéresse à la politique du médicament en Europe (réf. 12).





## Un membre du CPMP prend position (1)

**Pour le rattachement administratif de l'EMA à la DG Santé.** « Bien que sa mission soit de "promouvoir la protection de la santé humaine et des consommateurs de produits médicamenteux" (...), l'EMA dépend d'une administration de la Commission Européenne dédiée à l'industrie (...) dénommée Direction générale Entreprises.

La préoccupation fondamentale de l'EMA devrait être la santé publique, puisque c'est l'objectif final d'une amélioration de la disponibilité des médicaments. (...) Si les considérations de santé publique étaient prioritaires, l'approbation des nouveaux médicaments par l'EMA dépendrait de leur intérêt pour les patients, et ne serait accordée que pour des indications bien précises, après des recherches approfondies (...).

**Pour l'indépendance financière de l'EMA.** « L'EMA a deux sources de financement : une subvention de la Communauté européenne, et les taxes et redevances réclamées par l'EMA aux industriels pour l'évaluation des dossiers et divers services (...). L'EMA entre en compétition forcée avec les agences nationales du médicament pour ces droits, puisque (sauf pour ce qui concerne les produits de la biotechnologie) les industriels peuvent avoir recours à ces agences via la procédure décentralisée (NDLR : alias par reconnaissance mutuelle) avec l'espoir d'obtenir une approbation plus facilement qu'en s'adressant à l'EMA. Pour éliminer ce conflit, toutes les demandes d'autorisation de mise sur le marché européen devraient passer par une seule agence, l'EMA.

L'EMA devrait être autorisée à mener ses propres recherches (ou à passer des contrats de recherche avec de tierces parties) pour confirmer ou infirmer les données rapportées par les industriels. L'EMA devrait aussi avoir les moyens de mettre en œuvre des actions de pharmacovigilance, d'étudier l'utilisation des médicaments et de mener activement des recherches, au lieu de se fier uniquement à des rapports spontanés et à des données de seconde main.

L'Europe devrait reconnaître qu'il est nécessaire pour l'EMA d'endosser ces nouveaux rôles, et devrait lui procurer les substantiels investissements nécessaires. Bien quelle couvre une population deux fois plus importante que sa cousine d'Outre-Atlantique, l'EMA demeure beaucoup moins développée que la Food and Drug Administration des États-Unis d'Amérique. Si les subventions de l'Union européenne étaient à un niveau normal, les droits acquittés à l'EMA par les industriels ne représenteraient qu'une faible proportion de ses revenus ce qui permettrait à l'Agence d'être libre et indépendante ».

**Pour une expertise indépendante, et non juge et partie.** « Il n'est pas normal que la même organisation, et plus encore les mêmes individus (à savoir les membres du CPMP), conseillent les industriels sur les meilleurs moyens de développer un médicament, décident de la mise sur le marché de ce médicament, et en cas d'appel,

en décident à nouveau une seconde fois. Le conseil scientifique ne devrait pas être une activité systématique, et devrait être donné à l'initiative du CPMP plutôt qu'à la demande des firmes industrielles (...). Si le CPMP donne un avis négatif à propos d'un médicament, il ne devrait pas changer d'opinion sur le même dossier au bout de quatre mois à peine. Les appels ne devraient être possibles que pour des raisons sérieuses, comme un mauvais usage volontaire de données contenues dans le dossier. L'appel devrait être jugé par un groupe indépendant d'experts ne siégeant pas au CPMP.

L'évaluation des dossiers pourrait aussi être améliorée. Un des deux rapporteurs du CPMP est habituellement proposé par la firme pharmaceutique (...). Il est difficile de justifier cette pratique. Il y a peu de chances que les firmes pharmaceutiques choisissent un rapporteur parmi les membres du CPMP considérés comme ayant l'esprit critique. En outre, le dossier doit obligatoirement comporter un rapport effectué par un expert indépendant (...). En pratique, ces experts "neutres" tendent à mettre en exergue les vertus du nouveau médicament et non pas à donner une vision équilibrée de ses avantages et de ses inconvénients. Il serait moins hypocrite de demander à la firme pharmaceutique de préparer un résumé du dossier (...).

Les industriels peuvent arrêter la procédure plusieurs fois, et modifier le calendrier s'ils en estiment le besoin, tandis que le CPMP doit suivre une procédure rigide (...). Le CPMP devrait bénéficier de la même souplesse que les industriels dans la gestion de l'agenda du processus d'évaluation ».

**Trop d'évaluations non comparatives.** « La législation de l'Union européenne affirme à de nombreuses reprises que les médicaments doivent être évalués pour leur qualité, leur efficacité (a) et leur sécurité. Cependant, cette exigence a été interprétée et mise en œuvre comme si chaque médicament devait être mis à disposition dans un désert thérapeutique...

Le but apparent des industriels semble être de produire un catalogue européen de médicaments au sein duquel les médecins, ou même parfois les patients, pourraient choisir lesquels utiliser, et les services de santé nationaux lesquels rembourser. Mais s'il n'existe aucun moyen de faire des comparaisons solides entre les produits, comment les médecins et les patients pourraient-ils faire des choix informés ?

Ce point est abordé dans plusieurs recommandations, dont le document E10 de la Conférence internationale pour l'harmonisation de l'année 2000 (...), qui souligne que dans les essais, les médicaments devraient être évalués par comparaison avec les traitements concurrents et non avec des placebos. Ces recommandations ont provoqué une forte réaction de l'EFPIA (Fédération européenne des industries pharmaceutiques), qui a affirmé que pour des raisons légales, scientifiques et de santé publique, "la qualité, la sécurité et l'efficacité (a) doivent

rester les seuls critères d'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché (...).

En dehors des maladies rares, il existe peu de domaines thérapeutiques et peu d'indications dans lesquelles on ne dispose d'aucun traitement. C'est seulement dans ces cas que les nouveaux médicaments devraient être comparés à un placebo et non à un traitement actif (...)

**Coût occulté.** « En dépit d'appels répétés pour la prise en compte des aspects économiques et pour maîtriser le coût des soins, le CPMP continue de travailler dans un monde idéal dans lequel l'approbation des médicaments n'est limitée par aucune contrainte financière (...).

**RCP non comparatifs.** « Dans ces résumés des caractéristiques, les médicaments sont décrits comme s'ils étaient les seuls sur le marché. Il faudrait les comparer aux autres médicaments de mécanisme d'action similaire commercialisés dans les mêmes indications (...). Les résumés des caractéristiques des produits devraient être distribués aux médecins par les autorités nationales (...).

**Manque de transparence.** « L'information sur les retraits des demandes d'autorisation de mise sur le marché est confidentielle, et aucune donnée n'est rendue publique. La publication de telles données serait utile à la santé publique. Par conséquent, il faudrait, soit interdire tout retrait de demande après le stade des évaluations préliminaires, soit rendre publiques les caractéristiques essentielles de tous les médicaments dont la demande d'autorisation a été retirée (...).

Lorsqu'un médicament n'est ni approuvé ni rejeté à l'unanimité, l'opinion de la minorité disparaît lors de l'élaboration du rapport d'évaluation européen rendu public sur ce médicament (EPAR). La reproduction de toutes les opinions sur tous les documents, y compris les résumés des caractéristiques des produits et les EPAR, permettrait à chacun de se faire une opinion. Il est évidemment indispensable de voter pour parvenir à des décisions réglementaires, mais cela ne signifie pas que la majorité ait toujours raison ».

**Reconnaissance mutuelle trop permissive.** « Le système décentralisé semble servir plus la libre circulation des produits pharmaceutiques dans l'Union Européenne que les intérêts des patients (...).

**Réévaluation nécessaire des AMM.** « Les intérêts de la santé publique seraient mieux servis par une mise à jour régulière du profil bénéfiques/risques des médicaments (...)

Traduction © LRP

.....  
a- Note du traducteur : le mot anglais employé ici est "efficacy", qui signifie "efficacité dans les essais cliniques" ; par opposition à "effectiveness", qui signifie "efficacité en pratique clinique quotidienne".

.....  
1- Garattini S et Bertele V "Adjusting Europe's drug regulation to public health needs" *Lancet* 2001 ; 358 : 64-67 (traduit par nos soins ; extraits).

suite de la page 8 ► dans un contexte d'harmonisation encore incomplet et observent qu'elles sont toutes majoritairement financées par l'industrie pharmaceutique, à l'exception d'une agence, celle de l'Allemagne qui, à l'époque de l'enquête, n'était financée qu'à hauteur de 40 % par des fonds industriels. Comme l'EMA, les agences nationales vivent surtout des taxes et redevances payées par les firmes qui demandent des AMM.

Les deux chercheurs rappellent, aussi, les risques liés au manque d'indépendance de nombreux experts scientifiques impliqués dans le système d'évaluation du médicament. Ils montrent, enfin et surtout, le manque total de transparence du monde de la régulation, et l'oubli de rendre compte des motifs des décisions.

L'impact de ces tendances sur les pays européens à industrie pharmaceutique plus faible que celle des pays où s'est déroulée l'enquête est seulement évoqué. Un prolongement de l'enquête serait le bienvenu au moment de l'élargissement de l'Union européenne.

### **Des experts font un constat sévère et proposent d'adapter la réglementation à la santé publique**

Silvio Garattini, un des animateurs de l'Institut italien Mario Negri, un centre de recherche en pharmacologie clinique mondialement reconnu pour ses compétences, notamment dans le domaine cardiovasculaire, est membre

du CPMP européen. Avec Vittorio Bertele, un autre spécialiste de l'Institut Mario Negri œuvrant comme expert auprès du CPMP, il a publié dans le *Lancet*, en juillet 2001, une analyse détaillée des faiblesses du système européen du médicament, et a proposé une série de mesures de redressement (13). Nous avons traduit dans l'encadré page 465 de larges extraits de leur analyse.

S'il ne fallait retenir qu'un message de ces deux experts, ce devrait être leur conclusion :

« En conclusion, la centralisation au moins partielle des autorisations de mise sur le marché au sein de l'EMA est une bonne chose, et devrait être progressivement accentuée pour aboutir à unifier l'approbation, le suivi et les politiques concernant les produits médicamenteux, y compris la pharmacovigilance et la surveillance de l'utilisation des produits.

La situation administrative de l'EMA devrait être modifiée afin qu'elle dépende de la Direction générale de la Santé et de la Protection des consommateurs, et non de la Direction générale Entreprises qui s'occupe de l'industrie. L'approbation des nouveaux médicaments doit comprendre une évaluation comparative. Le mécanisme d'autorisation des nouveaux médicaments devrait être plus critique.

Pour défendre les intérêts du public, les firmes pharmaceutiques ne devraient pas être autorisées à commercialiser des médicaments dans le seul but d'obtenir une part de marché. Le pouvoir croissant de l'industrie pharmaceutique impose un contre-pouvoir équivalent, afin que les médicaments continuent d'avoir une utilité pour les patients et ne soient pas seulement une source de profits commerciaux ».

### **Conclusion : il faut vite redresser le cap**

Depuis la création de l'EMA et la mise en œuvre effective de la politique européenne du médicament, 7 ans ont passé. Il est temps de tirer le bilan.

Celui que nous tirons n'est pas positif. L'EMA, conditionnée par son rattachement à la Direction générale "Entreprises" de la Commission européenne, n'est pas au service de la Santé publique. Elle se comporte essentiellement comme un prestataire administratif au service des firmes pharmaceutiques.

Les institutions européennes ont entrepris de réviser la Directive et le Règlement européens sur le médicament. Les orientations données à plusieurs reprises par le Conseil de l'Union européenne vont dans le bon sens : inscrire la politique du médicament dans un système de protection sociale au service des patients, favoriser un usage rationnel du médicament et la mise au point de nouvelles thérapeutiques constituant de réels progrès pour les patients.

Mais nous verrons dans le prochain numéro que les propositions de révision élaborées et promues par la Direction générale "Entreprises" de la Commission européenne aggravent les caractéristiques "pro-industrielles" à court terme de la politique actuelle. Elles s'écartent des orientations du Conseil, et exposent à des risques importants, à la fois les patients et, à terme, l'industrie européenne, en favorisant la commercialisation de médicaments qui n'apportent pas de réels progrès thérapeutiques.

©LRP

### **Extraits de la recherche documentaire Prescrire.**

1- Prescrire Rédaction "Nouveaux médicaments à AMM européenne : cotation Prescrire en 1999" *Rev Prescr* 2000 ; **20** (202) : 60.

2- Prescrire Rédaction "AMM européenne ne veut pas dire médicament "innovant" " *Rev Prescr* 2001 ; **21** (213) : 62.

3- Prescrire Rédaction "Nouveaux médicaments à AMM centralisée présentés en 2001 dans la revue Prescrire" *Rev Prescr* 2002 ; **22** (224) : 57.

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

5- Prescrire Rédaction "Site internet : EMA" *Rev Prescr* 2002 ; **22** (228) : 386-388.

6- Prescrire Rédaction "Quelle Europe du médicament ?" *Rev Prescr* 2001 ; **21** (223) : 801.

7- Prescrire Rédaction "Prix des médicaments remboursables : quelle logique ? Deuxième partie - Prix proportionnels à l'innovation : principe raisonnable, maigres résultats" *Rev Prescr* 2001 ; **21** (223) : 859-863.

8- "Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne" (2000/C 364/01) 18 décembre 2000 : 22 pages.

9- Bardelay D "ISDB Euro-group relations with EMA" *ISDB Newsletter* 1999 ; **13** (1) : 4-5.

10- International Society for Drug Bulletins "ISDB assessment of nine European Public Assessment Reports published by the European Medicines Evaluation Agency (EMA)" 26 June 1988 : 12 pages.

11- ISDB European Group "European Medicines Evaluation Agency" *ISDB Newsletter* 2001 ; **15** (1) : 11-13.

12- Abraham J et Lewis G "Regulating medicines in Europe - Competition, expertise and public health" Routledge, London & New York 2000 : 243 pages.

13- Garattini S et Bertele V "Adjusting Europe's drug regulation to public health needs" *Lancet* 2001 ; **358** : 64-67.

14- EMA "Work programme 2002 - Annex 2 - EMA budget summaries 2000-2002" 18 December 2001 : 44.

15- "Règlement (CE) n°1049/2001 du Parlement européen et du Conseil du 30 mai 2001 relatif à l'accès du public aux documents du Parlement européen, du Conseil et de la Commission" [NDLR : s'applique aussi selon son considérant 8, à toutes les agences créées par ces institutions] *Journal Officiel des Communautés européennes* du 31 mai 2001 : L145/43 - L145/48.

## Troisième partie

# La politique du médicament au service de l'industrie

Les textes qui constituent l'architecture du droit européen du médicament ont fait l'objet de multiples modifications au fil des quatre dernières décennies. Il en va ainsi pour la Directive 65/65/EEC de 1965, qui a posé les bases de la définition du médicament et le principe de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), obligatoire pour toutes les spécialités pharmaceutiques (c'est-à-dire les médicaments préparés industriellement). De même, pour les Directives 75/318/EEC et 75/319/EEC qui ont défini le socle de l'évaluation analytique, pharmacotoxicologique et clinique des médicaments, en vue de leur AMM.

Les versions des textes aujourd'hui en vigueur sont la Directive 2001/83/EC du 26 novembre 2001 et le Règlement 2309/93 du 22 juillet 1993.

### Les orientations du Conseil de l'Union européenne en faveur de la santé publique n'ont pas été suivies

La mise en place de l'Agence européenne du médicament (EMA), en 1995, et le rodage de son fonctionnement en matière d'AMM et de pharmacovigilance ont constitué une étape importante dans l'application pratique des textes européens. Sept ans plus tard, il est temps pour les instances européennes de tirer le bilan de cette expérience et d'adapter, si nécessaire, la réglementation en vigueur. Les orientations données par le Conseil de l'Union européenne pour cette adaptation ont été dégagées notamment à la Conférence européenne de Lisbonne sur les médicaments et la santé publique, en avril 2000 (1).

Tenant compte des tendances du développement du marché pharmaceutique, le Conseil a alors

souligné la nécessité d'identifier les médicaments apportant une réelle valeur thérapeutique ajoutée, d'évaluer le coût des médicaments pour en assurer l'usage rationnel et de développer une information sur les médicaments qui soit indépendante de l'industrie pharmaceutique.

Il a précisé que l'identification des médicaments constituant de réels progrès thérapeutiques était « *vitale non seulement dans une perspective de protection du consommateur, mais aussi d'un point de vue industriel* » (1).

Lors d'une Conférence européenne ultérieure sur la santé en Europe, qui a eu lieu à Gand en décembre 2001, à la fin de la présidence belge de l'Union européenne, ces objectifs ont été rappelés, et un bilan critique des institutions chargées du médicament a été dressé, appelant à mieux prendre en compte les intérêts de la santé publique (2).

La Commission européenne confie la tâche à sa Direction générale "Entreprises". La Commission européenne, en l'occurrence sa Direction Générale "Entreprises" dont relève de façon caractéristique l'EMA, a élaboré un projet de réforme de la réglementation du médicament. La Commission est là dans son rôle, puisqu'elle a le monopole de l'initiative des évolutions réglementaires (lire la première partie de ce dossier dans le n°229, pages 461-463). C'est donc elle qui est à l'origine de deux propositions de textes sur les médicaments à usage humain et vétérinaire (une Directive et un Règlement) qui sont discutées depuis 2001, en vue de leur adoption par le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne (3,4).

Ces propositions de textes sont accompagnées de deux documents dont l'analyse est particulièrement instructive : d'une part, un Mémoire explicatif des motivations des textes (5), et

d'autre part un document traitant de l'évaluation de l'impact probable des textes sur les industries du médicament (6).

La Direction générale "Entreprises" a choisi son camp. La lecture du Mémoire ne donne pas l'impression que la Direction générale "Entreprises" ait tenu compte des nombreuses critiques formulées dans les institutions et à l'extérieur. Il semble aussi qu'elle ait peu tenu compte de certaines orientations essentielles du Conseil de l'Union européenne. Cette impression est confirmée par la lecture du document sur l'impact industriel, puis par la lecture du contenu des propositions de Directive et de Règlement (3à6).

Ainsi, en matière de bilan des cinq années écoulées depuis la création de l'EMA, la Direction générale "Entreprises" semble s'être reposée essentiellement sur un audit de l'Agence réalisé en 2000, à la demande de la Commission, par le cabinet Cameron Mc Kenna and Andersen Consulting. Le Mémoire fait par ailleurs référence à des « *commentaires des diverses parties concernées (autorités des États membres, firmes pharmaceutiques, associations de l'industrie pharmaceutique, associations professionnelles de médecins et pharmaciens, et associations de patients et de consommateurs)* » (5). Mais il ne renvoie à aucun document précis qui aurait pu être élaboré par ces parties. Il n'évoque aucun des documents critiques relatifs aux insuffisances de l'EMA dont nous avons rendu compte dans la deuxième partie de notre dossier (n° 229, pages 464-466).

Sur un plan général, le Mémoire souligne surtout la volonté de la Direction générale "Entreprises" de prendre en compte les évolutions industrielles du moment, telles que « *la mondialisation* ». La Direction générale "Entreprises" en déduit que la

réglementation actuelle est inadaptée, et qu'elle risque d'isoler l'Europe et de défavoriser ses industries pharmaceutiques (5).

### Les objectifs affichés ne sont pas tous réellement visés

Les objectifs principaux annoncés dans le Mémoire paraissent d'emblée difficiles à concilier :

« *Assurer un haut niveau de protection sanitaire à la population européenne et une surveillance accrue du marché.*

– *Parfaire le marché intérieur pharmaceutique en prenant en compte les implications de la mondialisation, et en établissant un cadre législatif et réglementaire qui favorise la compétitivité de l'industrie pharmaceutique européenne.*

– *Faire face aux défis de l'élargissement futur de l'Union Européenne.*

– *Rationaliser et simplifier autant que possible le système pour améliorer sa cohérence, sa visibilité et la transparence de ses procédures et de ses processus décisionnels* » (5).

Le Mémoire reprend ensuite chacun des points sur lesquels la Direction générale "Entreprises" propose de modifier les textes. Il est intéressant de mettre en parallèle pour chacun de ces points : premièrement ce qui en est dit dans le Mémoire (5) ; deuxièmement ce qui en est dit dans le document intitulé "Évaluation de l'impact sur les industries du médicament" (6) ; et troisièmement les propositions de Directive et de Règlement qui seront soumises au vote des parlementaires et à l'approbation du Conseil (des ministres) de l'Union européenne.

**Autorisations de mise sur le marché plus faciles.** Le Mémoire souligne qu'il conviendra de maintenir la qualité des débats scientifiques ►►



## Les dangers de la procédure d'AMM par reconnaissance mutuelle

Les autorisations de mise sur le marché (AMM) par "reconnaissance mutuelle" (alias : par la "procédure décentralisée") sont accordées par les agences nationales du médicament des États membres de l'Union européenne sur la base de la reconnaissance d'une AMM initiale accordée par un des États membres. Cet État membre est dit "pays rapporteur" (alias "Reference Member State"), car il établit le rapport d'évaluation qui est ensuite soumis à reconnaissance par les autres pays. L'Agence européenne du médicament (EMA) est tenue informée par la firme, mais la Commission d'AMM européenne (CPMP) n'est consultée que pour arbitrage, en cas d'opposition d'un ou plusieurs États à l'octroi de l'AMM.

**Une procédure "transitoire" qui dure.** Cette formule a pu être comprise initialement comme une voie transitoire, en attendant la montée en régime des capacités de la procédure centralisée (lire la description de cette procédure dans le numéro 229, page 461). Mais depuis quelques années, la procédure par reconnaissance mutuelle s'est développée, et peu à peu elle s'est trouvée "institutionnalisée", sous l'impulsion de quelques agences nationales du médicament et des firmes pharmaceutiques. Et un des objectifs longuement développé dans les projets de Directive et de Règlement de la Direction générale "Entreprises" de la Commission européenne est de renforcer les droits des industriels de passer par cette voie, et de leur faciliter au maximum la tâche.

Voici les critiques fondamentales régulièrement formulées à l'encontre de la procédure par reconnaissance mutuelle, système porteur de risques pour la santé publique et les malades (1,2).

**Un système particulièrement opaque.** La responsabilité de l'octroi des AMM par "reconnaissance mutuelle" étant diluée, et aucune règle

de transparence n'étant imposée, les données sur lesquelles s'appuient les agences nationales, pour octroyer ou non les AMM, ne sont pas rendues publiques, à de minuscules exceptions près (a).

Certes, cette opacité n'est pas propre aux AMM par "reconnaissance mutuelle", la quasi-totalité des AMM nationales sont dans ce cas en Europe, mais elle en est la caricature.

**Un véritable "marché" de l'octroi d'AMM.** Le budget de la plupart des agences nationales du médicament dépend en majorité, voire en totalité, des redevances versées par les firmes pharmaceutiques lors du dépôt de leurs diverses demandes d'AMM (b) (3). Il est donc crucial, pour l'équilibre financier de ces agences, qu'elles soient "bien vues" par leurs "clients", c'est-à-dire par les firmes, et surtout qu'elles ne les incitent pas à choisir la voie européenne centralisée d'obtention des AMM, véritable "concurrent" commun.

De fait, les firmes pharmaceutiques mettent en concurrence les agences.

**Un nivellement vers le bas des exigences.** Dans ce contexte, les firmes ont intérêt à choisir en priorité les agences qui ont le niveau d'exigence le plus bas et/ou qui sont les plus rapides à examiner les dossiers, ces critères, pas toujours, mais souvent liés.

En termes édulcorés, les agences sont mises en concurrence sur la base de critères de "flexibilité", comme disent les spécialistes (4). Et chacune est liée aux autres dans le cadre de la reconnaissance mutuelle : si une agence exprime trop souvent des désaccords, les autres agences pourraient se montrer à leur tour souvent en désaccord avec elle, quand elle est "pays rapporteur", lui faisant perdre son attrait pour sa "clientèle" potentielle.

**Disparité des décisions et dispersion des capacités d'expertise.** Dans le cadre de la procédure décentralisée, les critères de décision ne sont pas homogènes, et les capacités d'expertises scientifiques varient d'une agence nationale à une autre, de même que l'indépendance et le sens critique de ces expertises. Il s'en suit des possibilités variées d'octroi des AMM selon le "pays rapporteur", dont se jouent les firmes.

Au total, dès lors que la commercialisation d'un médicament est envisagée dans plus d'un pays de l'Union européenne, la santé publique bénéficierait de la disparition de la procédure par reconnaissance mutuelle, après un délai d'adaptation aussi court que possible, au profit d'une procédure européenne centralisée, renforcée, efficace et transparente.

©LRP

*a- Pour le moment, seuls les Pays-Bas ont fait un début d'effort de transparence dans ce domaine. Des représentants de l'Agence de Suède ont évoqué le projet de publication de rapports d'évaluation, mais sans pour l'instant le faire aboutir. L'obligation de rendre publics de tels rapports figure dans la loi française (art. L.5311-1 du Code de la Santé publique), mais elle n'est pas mise en application à ce jour.*

*b- Dans une enquête réalisée en 1999, seule l'Agence du médicament d'Allemagne n'était pas financée majoritairement par l'industrie pharmaceutique. Elle l'était néanmoins à hauteur de 40 % de son budget (réf. 2).*

1- Garattini S et Berthele V "Adjusting Europe's drug regulation to public health needs" *Lancet* 2001 ; **358** : 64-67.

2- Abraham J et Lewis G "Regulating Medicines in Europe - Competition, expertise and public health" Routledge London - New York, 2000 : 243 pages.

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

4- Bouzy C et Abadie E "L'Europe du médicament" *Rev Prat* 2002 ; **52** : 510-514.

► (au cours de l'évaluation des dossiers d'AMM) dans une Europe élargie à 20, puis 25 ou 28 pays membres (5). Il évoque brièvement l'importance donnée par le Conseil de l'Union européenne à l'identification de médicaments qui ont une valeur thérapeutique ajoutée significative par rapport aux médicaments déjà existants, mais pour affirmer qu'une évolution réglementaire dans ce sens n'est pas possible.

Le document sur l'évaluation de l'impact industriel assure quant à lui que les firmes obtiendront des autorisations dans des délais

plus courts, que la suppression de la réévaluation quinquennale leur fera faire des économies, et que la procédure par reconnaissance mutuelle dont elles apprécient la flexibilité sera maintenue (6).

Les propositions de Directive et de Règlement comportent ainsi :  
- le maintien d'une évaluation non comparative de la balance bénéfices/risques des nouveaux médicaments par rapport aux médicaments de référence déjà existants (ce qui a pour conséquence de ne pas permettre d'identifier les médicaments à réelle valeur thérapeutique ajoutée) ;

- un raccourcissement du délai d'examen des demandes d'AMM, pour les procédures nationales et par reconnaissance mutuelle, de 210 à 150 jours (ce qui ne va pas dans le sens d'une amélioration de la qualité de l'évaluation scientifique (a)) ;  
- une possibilité d'octroi encore plus rapide pour les médicaments dits "innovants" (sans définition de ce terme, et alors qu'un tel octroi devrait être réservé aux situations exceptionnelles : patients sans alternative thérapeutique, et présomption de l'apport thérapeutique d'une nouvelle substance) ;

- une suppression de la réévaluation quinquennale des AMM, et l'adoption du principe de l'AMM « indéfinie » (accordée une fois pour toutes), quelle que soit la procédure d'octroi utilisée ;  
- la facilitation de la procédure des AMM par reconnaissance mutuelle, en faisant gérer l'essentiel des points de désaccord, non plus par la Commission européenne d'AMM de l'EMA (le CPMP), mais par un groupe autonome, restreint, dit de "facilitation", représentant les pays (3,4).





### Pharmacovigilance confidentielle et à moindre frais.

Le Mémoire parle du maintien d'un haut niveau de sécurité des médicaments, et d'une meilleure gestion des crises de pharmacovigilance (5). Mais le document sur l'évaluation de l'impact industriel précise, lui, que les mesures de renforcement de la pharmacovigilance proposées ne devraient pas coûter aux firmes, puisque ces mesures correspondent au système déjà en place dans les firmes (6). On voit donc mal où est l'incitation à un renforcement.

Les propositions de Directive et de Règlement sont en fait minimalistes : essentiellement la fourniture par les firmes de rapports de pharmacovigilance sur leurs spécialités tous les 3 ans au lieu de tous les 5 ans aujourd'hui (b) (3,4). À noter que la constitution d'une base de données européenne de pharmacovigilance, souvent évoquée aujourd'hui comme un grand progrès par la Direction générale "Entreprises" ou par les organisations émanant de l'industrie pharmaceutique, faisait déjà partie des tâches de l'EMA depuis 1995 : ce n'est donc pas une nouveauté. De surcroît, il n'est toujours pas prévu que cette base soit rendue accessible aux professionnels de santé ou aux patients.

**Médicaments génériques entravés.** Le Mémoire parle de « rendre plus facile la mise sur le marché des génériques » (5). Mais le document sur l'impact industriel précise : « L'harmonisation de la période de protection des données (...) empêchera plus longtemps un fabricant de générique de demander une AMM allégée » (6).

Les propositions de Directive et de Règlement comportent de fait un allongement de la durée de protection des données, et donc une entrave à la mise sur le marché de certains génériques (3).

**Publicité grand public facilitée.** Le Mémoire est d'emblée très clair : « il devrait y avoir de la publicité directe auprès du public pour trois classes de médicaments (...) » (à titre expérimental) (5).

Sur ce point, sujet à grosse polémique ces derniers mois, la proposition de Directive est moins

nette que le Mémoire : elle utilise le terme d'"information" et non de "publicité". Mais dans la mesure où cela s'insère dans le chapitre de la Directive consacrée à la publicité générée par les firmes pharmaceutiques, il est clair qu'il ne s'agit pas d'information indépendante (3).

**Transparence des procédures et des décisions : promesses évasives.** La transparence des procédures et des décisions est annoncée dans le Mémoire (5), mais n'est jamais évoquée dans le document sur l'impact industriel (6).

Elle apparaît dans la proposition de Règlement : publication de rapports d'évaluation expurgés sur les médicaments autorisés via la procédure centralisée (mais cela existe déjà, et ces rapports, alias EPAR, sont de qualité très variable (lire le n° 229, page 464)) ; assurance de « la garantie d'un niveau approprié de transparence » par l'adoption de règles rendant accessibles au public « les informations qui ne sont pas de nature confidentielle (4) ». Des termes bien vagues pour un texte réglementaire.

### Un angle de vue industriel et non de santé publique

En résumé, si le Mémoire, qui précède les propositions de Directive et de Règlement, affiche quelques préoccupations de santé publique (5), les propositions elles-mêmes visent essentiellement à renforcer la compétitivité à court terme des firmes pharmaceutiques (3,4). Le document annexe sur l'évaluation de l'impact des propositions sur les affaires industrielles confirme cette orientation : il rassure clairement les firmes sur la portée des textes proposés (6).

De même, les conclusions du groupe intitulé "G10", groupe informel à forte représentation industrielle, constitué par la Commission européenne pour examiner les propositions, confirment qu'elles sont bienvenues du point de vue des firmes (c) (7).

Il est de ce fait logique que des professionnels de santé, des patients, des consommateurs et

des responsables d'organismes de couverture sociale aient perçu les risques de ces propositions pour la santé publique. Ils ont élaboré en commun, dans de nombreux pays d'Europe, des contre-propositions visant notamment à maintenir l'esprit initial de la réglementation européenne : une évaluation rigoureuse du médicament, une pharmacovigilance active, l'encadrement de la pression promotionnelle des firmes, dans le cadre d'une politique transparente du médicament résolu tournée vers la santé publique (lire ci-après page 14).

©LRP

.....  
**a-** 210 jours peuvent sembler longs. Mais quand on comptabilise toutes les étapes, il ne reste pas énormément pour l'étude approfondie du dossier. Ainsi, dans le cas de l'AMM européenne centralisée, les rapporteurs ont au mieux 70 jours pour rendre leur rapport.

**b-** Actuellement, les PSUR (en anglais *periodic safety update report*, en français *rapport périodique sur les effets indésirables*) doivent être fournis aux autorités compétentes (nationales ou européenne selon le cas) par la firme titulaire de l'AMM, tous les six mois pendant les 2 premières années suivant l'octroi de l'AMM, puis une fois par an pendant 3 ans, puis tous les 5 ans. Ces rapports sont censés comporter des données sur les volumes des ventes, les nombres de prescriptions et de patients supposés exposés au médicament, ainsi que les événements indésirables connus par la firme, sous forme détaillée puis résumée. Les rapports doivent en principe être accompagnés des résultats des essais mis en œuvre pour compléter l'évaluation de la sécurité du médicament. En pratique, il n'est pas possible de savoir ce que contiennent les PSUR, car ils ne sont pas accessibles publiquement, ni au plan national, ni au plan européen.

**c-** Le groupe "G10" est constitué de 13 membres : 2 membres de la Commission européenne (Direction générale "Entreprises" et Direction générale "Santé et protection des consommateurs"), 5 ministres, 3 représentants d'organisations d'industriels, le président de GlaxoSmithKline Europe (le premier groupe pharmaceutique européen), 1 représentant de la mutualité et 1 représentant des patients (réf. 7,8).

### Extraits de la recherche documentaire Prescrire.

1- 2281<sup>st</sup> Council meeting – Health "Follow up to the Lisbon-Conference on medicinal products and public health – Conclusions" Luxembourg 29 June 2000 : 8-9.

2- Mossialos E et coll. "The influence of EU law on the social character of health care systems in the European Union – Report submitted to the Belgian Presidency of the European Union – Final version" Brussels 19 November 2001 : 60-80.

3- "Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive

2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use (Text with EEA relevance)" 2001/0253 (COD) : 87-119 (disponible en français, 35 pages).

4- "Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Text with EEA relevance)" 2001/0252 (COD) : 14-57 (disponible en français, 45 pages).

5- "Explanatory memorandum" Précédant les textes 2001/0253 (COD) et 2001/0252 (COD) : 77-86.

6- "Impact assessment form. Impact of the proposal on businesses, particularly on small and medium-sized enterprises (SMEs)" 68-75 (partie Directive) et 126-133 (partie Règlement).

7- Albanese V "Compétitivité industrielle en Europe. Le G10 émet 14 recommandations" *Pharmaceutiques* 2002 ; 96) : 36-39.

8- European Commission, "High level group on innovation and provision of medicines. Recommendations for action" G10 Medicines - Report - 07 May 2002 : 30 pages.

## Quatrième partie

# Pour une réglementation qui réponde aux besoins élémentaires de santé publique

Depuis que la Direction générale "Entreprises" de la Commission européenne a rendu officielles ses propositions de modification de Directive et de Règlement sur le médicament (lire pages 11-13), et après le temps nécessaire à l'étude approfondie de ces textes complexes, diverses associations et organisations groupées en collectifs et des personnalités se sont manifestées de toutes parts auprès des institutions concernées et ont entrepris un "contre-lobbying" pour faire valoir d'autres points de vue. En voici quelques exemples.

### Les revues indépendantes

L'international Society of Drug Bulletins (ISDB (a)), dont la revue *Prescrire* assure actuellement la présidence, est intervenue dans de nombreuses instances européennes (b).

L'ISDB a en particulier mis l'accent sur le rôle spécifique des différents acteurs du système de santé en matière d'information sur le médicament : il faut soutenir le développement des sources d'information indépendantes dans le domaine thérapeutique ; on connaît les abus répétés et majeurs de la publicité pharmaceutique sur les professionnels de santé ; ces abus disqualifient par avance les industriels du médicament pour ce qui concerne l'information du public ; l'interdiction de toute publicité pharmaceutique directe auprès du public sur les médicaments de prescription doit être maintenue sur tout le territoire européen ; les industriels du médicament ont déjà assez à faire pour améliorer ce qui relève de leur propre responsabilité d'industriels, en particulier les notices et les conditionnements des médicaments (1).

L'ISDB a en outre dénoncé les

conséquences néfastes d'une accélération des procédures d'autorisation de mise sur le marché (par le raccourcissement des délais d'instruction, ou par l'utilisation fréquente de procédures accélérées même quand elles ne sont pas justifiées), du développement (au lieu de l'extinction) du circuit parallèle, complexe et opaque, dit de "reconnaissance mutuelle", et du non-réexamen des dossiers d'AMM après commercialisation, tous les 5 ans, comme initialement prévu, même si mal appliqué (2).

### Des membres du CPMP

Dans une lettre ouverte datée du 25 février 2002, 9 experts membres de la Commission d'autorisation de mise sur le marché européenne (CPMP) de l'Agence européenne du médicament (EMEA), appartenant à 7 pays (Espagne, Finlande, Islande, Italie, Norvège, Pays-Bas, Portugal), se sont adressés aux parlementaires qui auront à voter fin 2002 les modifications de la Directive européenne sur le médicament (3).

Dans cette lettre qui passe en revue tous les problèmes du moment, les signataires constatent et déplorent que le fonctionnement actuel de l'EMEA favorise les intérêts des firmes pharmaceutiques plutôt que l'intérêt de la santé publique. Ils dénoncent en particulier :

- le rattachement de l'EMEA à la Direction générale "Entreprises" de la Commission européenne, et son non rattachement à la Direction "Santé et Protection des Consommateurs" ;
- le financement de l'EMEA, assuré aujourd'hui à hauteur de 70 % par l'industrie pharmaceutique ;
- l'opacité de l'EMEA pour ce qui concerne ses buts, les données qu'elle utilise, voire certaines de ses décisions, alors que la Charte des Droits Fondamentaux

dans l'Union Européenne et le Règlement européen n° 1049/2001 sur l'accès aux documents prévoient plus de transparence ;

- le fait que les autorisations de mise sur le marché soient accordées à beaucoup de médicaments simplement équivalents ou seulement non-inférieurs à ceux qui existent déjà, sans que cela soit explicité publiquement ;

- les délais courts qui sont imposés aux experts pour rendre leur avis sur des dossiers d'évaluation fournis par les firmes ; dossiers qui ne permettent guère de conclure rapidement, en particulier du fait du manque de données comparatives.

### Des réseaux associatifs

De son côté, le réseau international non gouvernemental Health Action International (HAI (c)) et l'European Public Health Alliance, un groupement d'associations non gouvernementales européennes (EPHA (d)) ont organisé un symposium international ayant pour thème la publicité pharmaceutique directe auprès du public pour les médicaments de prescription (Bruxelles, 10 janvier 2002) (4).

À la suite de cette journée, qui a notamment permis d'enregistrer le témoignage d'équipes spécialisées nord-américaines, et d'entendre les arguments des responsables de la Direction générale "Entreprises" de la Commission européenne et ceux des représentants au plus haut niveau européen de l'industrie pharmaceutique, une déclaration commune de HAI et EPHA a été publiée. En voici des extraits :

« (...) Cette rencontre a clarifié un certain nombre de points :

- **Le public veut de l'information objective sur les médicaments de prescription.** Chacun a insisté sur le fait que le public a besoin d'avoir accès à de l'information équilibrée,

comparative, pertinente, mise à jour, précise et non biaisée sur les traitements médicamenteux et non médicamenteux. Seule la Direction générale Entreprises de la Commission européenne a défendu la proposition d'autoriser les industriels du médicament à faire de la publicité pour les médicaments de prescription.

- **Personne ne revendique la paternité de la proposition de la Commission.** (...) Selon la Direction générale Entreprises, cette proposition est issue de demandes exprimées par des groupes de patients, mais elle n'a pas été en mesure de citer le nom d'un seul groupe de patients en faveur de cette proposition.

Selon son Directeur général, l'European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA - Fédération européenne des associations et des industries pharmaceutiques) n'a aucune position concernant la publicité directe, et les représentants de AstraZeneca, de Novartis et de Merck Sharp & Dohme présents n'ont émis aucun commentaire.

Certains responsables nationaux des politiques de santé (tels que le Ministre hollandais de la santé) ont clairement déclaré qu'ils rejettent la publicité directe, mais qu'ils voulaient améliorer la qualité et l'accessibilité de l'information sur les médicaments (ce qui ne nécessite aucun changement législatif). (...)

- **Des données montrent que la publicité directe des médicaments de prescription met en danger la santé publique.** (...) Si on considère les presque 20 années de publicité directe aux États-Unis, il est clair que la publicité directe accroît inutilement la pression sur les budgets de santé publique, la délivrance d'informations de santé futiles ou trompeuses, et l'utilisation inappropriée et inutile des médicaments. L'expérience des États-Unis a montré qu'il est difficile et coûteux de faire respecter les lois qui réglementent la publicité directe, qu'elles sont couramment violées, généralement par des annonceurs qui minimisent l'information sur le risque et qui exagèrent les bénéfices.



Pour HAI et EPHA, « Il faut rejeter la proposition sous sa forme actuelle car elle n'est pas conforme à l'obligation qui découle de l'article 152 du traité de l'Union européenne, d'assurer un haut niveau de santé publique dans toutes ses activités. Elle n'est pas non plus conforme aux critères éthiques pour la promotion des médicaments à usage humain de l'OMS tels qu'ils ont été adoptés par tous les pays membres de l'OMS en 1988. (...)

Il faut appliquer vigoureusement la législation actuelle par des vérifications, des sanctions, et un suivi attentif de la publicité en direction des professionnels de santé et du grand public. (...)

Il faut développer une stratégie volontariste d'éducation et d'information des consommateurs, afin que le public reçoive et utilise une information objective de qualité sur les médicaments. Plus précisément, il faut :

– améliorer la qualité des notices d'information destinées aux patients pour les rendre plus faciles à lire, plus complètes et plus compréhensibles ;  
– encourager la production d'informations comparatives et indépendantes sur les médicaments, pour les professionnels de santé comme pour le public. En outre, il faut promouvoir des vérifications sur le terrain, indépendantes et périodiques de l'efficacité de l'information médicale pour éduquer et informer les professionnels et le public ;

– développer sur le long terme des moyens d'enseigner aux citoyens les principes de base qui sous-tendent les traitements rationnels et l'aptitude à l'évaluation critique ».

## Le Collectif Europe et Médicament

Le Collectif Europe et Médicament, constitué le 20 mars 2002 à Paris, s'est fixé pour objectif d'informer toutes les personnes concernées par la politique du médicament en Europe, et de présenter des amendements aux propositions de Directive et de Règlement de la Commission européenne (e).

Voici des extraits des raisons de sa démarche (5) :

« **Le médicament n'est pas un produit de consommation banal.** Par définition, le médicament s'adres-

se à des personnes malades, ou à des personnes présentant des facteurs de risque. Par nature, son effet thérapeutique, ou préventif, s'accompagne d'effets indésirables potentiels. En outre, le marché du médicament est un "marché captif" ; le patient n'est pas un consommateur et prend son médicament non par choix, mais par nécessité. Ces particularités impliquent une évaluation rigoureuse des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché, une surveillance active des effets indésirables potentiels, une information fiable et complète de tous les acteurs du système de santé et de tout citoyen, malade potentiel. (...)

• **Une réduction de 210 à 150 jours du délai d'examen des dossiers de demande d'AMM ne permet pas de garantir une expertise de qualité.** Évaluer sérieusement les données pharmaceutiques, toxicologiques et cliniques relatives à un nouveau médicament demande un temps incompressible. L'expérience accumulée par les experts de l'Agence européenne du médicament montre que le respect des délais actuels est déjà difficile. (...) la procédure accélérée doit être réservée aux situations exceptionnelles, c'est-à-dire aux médicaments constituant un possible progrès thérapeutique significatif, pour des malades sans alternative disponible (...).

• **L'absence de réévaluation régulière des médicaments n'est pas concevable au rythme où évoluent les connaissances scientifiques.** La réévaluation des effets indésirables des médicaments en fonction des données nouvelles de pharmacovigilance s'impose pour garantir le bon usage des médicaments et la sécurité des patients.

La réévaluation des bénéfices comparatifs des médicaments, à la lumière des nouvelles données cliniques disponibles sur le plan international, est également indispensable pour ne pas priver les patients des traitements les plus efficaces à un moment donné. (...)

• **Une pharmacovigilance passive et opaque n'est pas une véritable garantie de sécurité.** Le recueil des notifications spontanées d'effets indésirables par l'Agence européenne du médicament est une bonne chose, mais à la condition que les données accumulées profitent à la meilleure connais-

sance des risques par ceux qui sont en mesure de les éviter : les professionnels de santé et les malades. La base de données ainsi constituée doit être accessible sur demande. Les rapports de pharmacovigilance doivent également être accessibles sur demande. (...)

Et surtout l'Agence européenne du médicament doit pouvoir aller au-delà et mettre en œuvre une pharmacovigilance indépendante et active. Elle doit disposer de moyens pour mettre en œuvre des enquêtes prospectives, en coordination avec les agences nationales des pays membres et des autres pays du monde. (...)

• **Trois principes fondamentaux sont à renforcer dans la Directive.** (...) Trois principes devraient être renforcés pour donner des garanties aux citoyens européens :

- **Principe de transparence.** (...) L'opacité qui entoure aujourd'hui l'Agence européenne du médicament est une entrave au bon usage du médicament. Le renforcement de la transparence est le seul moyen de restaurer la confiance des patients et des professionnels de santé dans une institution essentielle et de les associer au bon usage du médicament.

Les patients doivent être représentés et participer activement à l'ensemble des instances consultatives de l'EMEA. L'article 58 de la proposition de Règlement doit prévoir une représentation équilibrée entre les patients et l'industrie au Conseil d'administration de l'EMEA, ainsi que des procédures transparentes de nomination de ces représentants.

- **Principe d'indépendance.** (...) Les propositions de Directive et de Règlement doivent restaurer des garanties indispensables d'indépendance. Le financement communautaire de l'EMEA doit par ailleurs être notablement augmenté pour renforcer son indépendance et donner à l'Agence des moyens à la hauteur de sa tâche et de ses responsabilités.

- **Principe d'harmonisation.** Le travail déjà accompli pour harmoniser le système européen du médicament est considérable. Mais il reste beaucoup à faire en matière de pharmacovigilance (européenne et internationale), et surtout en matière d'autorisation de mise sur le marché. La procédure d'AMM dite centralisée est le témoin d'une bonne harmonisation, mais la procédure dite "par reconnaissance mutuelle" est encore

chaotique, et fait intervenir une expertise très hétérogène. De surcroît, totalement opaque, cette procédure ne peut être acceptée en confiance par les citoyens européens. (...) ».

© LRP

.....  
a- L'International Society of Drug Bulletins (ISDB) est un réseau international de revues de thérapeutique indépendantes de l'industrie pharmaceutique fondé en 1986. Site internet : [www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org)

b- Ses représentants sont intervenus notamment dans la Conférence "European Integration and Health Care systems : a Challenge for Social Policy", organisée par la présidence belge de l'Union européenne (Gand, 7-8 décembre 2001) (réf.1) et lors de la consultation menée par le Comité économique et social européen sur le thème "What are the consequences of EU commission's proposals on the health of EU citizens, notably on drug safety?" (Bruxelles, 6 mars 2002) (réf.2).  
c- Health Action International (HAI) est un réseau informel qui rassemble quelques 150 associations et groupes de consommateurs et autres, impliqués dans les questions relatives à la santé et aux médicaments dans plus de 70 pays.

Site internet : [www.haiweb.org](http://www.haiweb.org)

d- European Public Health Alliance (EPHA) représente plus de 80 associations et organisations non gouvernementales impliquées dans le domaine de la santé en Europe. Site internet : [www.ephah.org](http://www.ephah.org)

e- Le Collectif Europe Médicament regroupe de nombreuses associations familiales ou de consommateurs, groupements de patients, institutions mutualistes, organisations professionnelles de santé.

Email : [samia.nabi@prescrire.org](mailto:samia.nabi@prescrire.org)

.....  
**Extraits de la recherche documentaire Prescrire.**

1- Bardelay D - European Group of the International Society of Drug Bulletins "Information for consumers" European integration and health care systems : a challenge for social policy" Ghent 7-8 December 2001 : 8 pages.

2- International Society of Drug Bulletins "About the proposals of the EU Commission (COM 2001-404 Final) regarding drug approvals and pharmacovigilance" European, Economic and Social Committee, Bruxelles 6 mars 2002 : 8 pages.

3- Groupe des 9 experts du Comité de Proprietary Medicinal Products "Dear Members of the European Parliament - Proposed amendments to the EU pharmaceutical legislation" Milan 25 February 2002 : 2 pages.

4- Health Action International - European Public Health Alliance "Joint Statement on the proposed relaxation of the EU Ban on direct to consumer advertising of prescription medicines" 28 January 2002 : 3 pages (Traduction LRP : 6 pages).

5- Collectif Europe et Médicament "Position du Collectif" mars 2002 : 10 pages.



## SITES WEB

## Internet Les agences du médicament ont des devoirs d'information

Les agences gouvernementales du médicament ont des devoirs de transparence de leurs décisions et d'information vis-à-vis des responsables politiques et des industriels de leur pays, mais aussi vis-à-vis des citoyens et des professionnels de santé (1).

Compte tenu des impératifs techniques et humains, le média le plus approprié pour réaliser cette information publique est aujourd'hui le site internet : les coûts de diffusion sont réduits au minimum ; les mises à jour peuvent être réalisées quotidiennement ; les historiques des décisions peuvent être conservés ; etc.

Évaluer la qualité des sites web des agences permet d'évaluer leur travail, leur volonté et leur capacité à informer, c'est-à-dire à jouer leur rôle d'acteur de santé publique. On peut ainsi reconnaître celles qui sont utiles et fiables.

Bien sûr, c'est l'ergonomie du site qui est vue d'abord. Est-il facilement accessible, rapide à consulter, avec des moyens informatiques et logiciels courants ? Son arborisation est-elle claire ?

Au-delà de cette ergonomie, c'est sur sa capacité à répondre aux questions légitimes qui se posent à tout un chacun que doit être jugé le site d'une agence du médicament.

La grille d'analyse utilisée par l'équipe de la revue *Prescrire* pour évaluer le site d'une agence du médicament est reproduite en encadré ci-contre. Elle peut sûrement être complétée. Mais elle constitue un minimum indispensable. Il convient en particulier de souligner que toutes les informations doivent être mises à jour régulièrement et datées.

©LRP

1- "Pour la transparence des décisions officielles concernant les médicaments : la Déclaration d'Uppsala" *Rev Prescr* 1997 ; 17 (172) : 277-281.

### Grille d'analyse du site web d'une agence du médicament

#### 1- Organisation de l'Agence

- Organigramme : coordonnées des unités et noms des responsables ; listes des experts ; conflits d'intérêt
- Calendrier des réunions avec leur ordre du jour précis, et le cas échéant leur accès par le public
- Rapports d'activités annuels détaillés
- Comptes rendus du Conseil d'administration ; remarques des structures de contrôle financier ; etc.
- Budgets

#### 2- Socle réglementaire

- Ensemble des textes réglementaires et lettres de mission définissant le rôle et les objectifs de l'Agence, des commissions et groupes de travail qui l'entourent
- Ensemble des décisions et consignes collectives signées par les responsables de l'Agence
- Répertoires des génériques, des médicaments à statut particulier, des médicaments classés comme stupéfiants, des produits dérivés du sang, etc.
- Registre des interdictions de publicité et leurs motivations

#### 3- Comptes rendus d'évaluation

- Résumés des caractéristiques des médicaments (RCP) : annexe I (information des professionnels), annexe II (notice) et annexe III (étiquetage) de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), avec signalement précis des changements de libellé
- Rapports d'évaluation en vue de l'obtention de l'AMM (avec dates de rédaction et de mise à disposition ; mises à jours en évidence (a))
- Comptes rendus des débats des commissions et des groupes de travail spécialisés (ou trans-

cription de l'enregistrement de ces séances)

- Registre des essais cliniques terminés ou en cours - Évaluation comparative du rapport coût/utilité des médicaments : travaux des commissions ad hoc (en France : Commission de la transparence) ; accès à tous les avis de ces commissions et aux estimations du service rendu par rapport aux autres ressources du marché (en France : amélioration du service médical rendu (ASMR) et fiches de transparence) et des rapports les motivant
- Recommandations d'utilisation ; calendriers des vaccinations ; etc.

#### 4- Pharmacovigilance

- Décisions en pharmacovigilance avec données fondant ces décisions : alertes, mises en garde, modifications du conditionnement, retraits de lots (incidents industriels), lettres circulaires (aux industriels, aux centres de pharmacovigilance, aux praticiens, etc.), retraits du marché ou suspensions d'AMM
- Modifications des RCP en rapport avec effets indésirables, interactions, grossesse, mises en garde, restrictions d'indications, posologie, surdosage, terrains particuliers
- Rapports des enquêtes de pharmacovigilance terminées
- Comptes rendus des réunions des commissions de pharmacovigilance, de pharmacodépendance, d'interactions médicamenteuses, grossesse et allaitement, etc.
- Médicaments à surveillance particulière (liste des enquêtes en cours, listes des médicaments "surveillés")
- Bulletins d'actualités en pharmacovigilance (national, et régionaux des centres de pharmacovigilance)

- Bilans des déclarations spontanées des praticiens et des études spécifiques de pharmacovigilance
- Liste des centres de pharmacovigilance, de pharmacodépendance, etc.
- Fiches téléchargeables de notification d'effets indésirables (de médicaments, de dispositifs médicaux, de phytothérapie, etc.)

#### 5- Consommation - Utilisation - Prix

- Données de consommation
- Données d'utilisation : non-observance, dépendance, dérapage d'indications, prescriptions non conformes aux RCP
- Arrêts de commercialisation, ruptures d'approvisionnement
- Catalogue à jour des prix des médicaments pris en charge par l'assurance maladie

#### 6- Autres produits

- La responsabilité des agences n'est généralement pas limitée au seul domaine des spécialités pharmaceutiques, les sites des agences doivent aussi, selon la réglementation en vigueur dans le pays et selon les missions des différentes institutions, traiter :
- des préparations magistrales, officinales, hospitalières ;
  - des plantes médicinales ;
  - des dérivés du sang ;
  - des dispositifs médicaux ;
  - des produits diététiques ;
  - etc.

©LRP

a- Ces rapports ont par exemple pour noms : *European Public Assessment Report (EPAR)* (Agence européenne) ; *Drug Review (Food and Drug Administration des États-Unis d'Amérique)*. Ils n'existent pas en France.



## SITES WEB



<http://www.fda.gov>

**FDA**  
FOOD AND DRUG  
ADMINISTRATION

### Un exemple de transparence

• En anglais  
• Accès gratuit, sans mot de passe

La Food and Drug Administration (FDA) évalue les bénéfices et les risques des produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux, tests de dépistage, etc.) et veille à la sécurité des aliments et de certains produits de consommation courante présentant un risque potentiel pour la santé (téléphones portables, fours à micro-ondes, etc.).

Remarquablement bien conçu, le site de la FDA comporte actuellement en ligne quelque 140 000 documents techniques ou administratifs.

Les principaux départements de la FDA ont chacun leur propre site sur le serveur de l'Agence.

**Les points forts.** La page d'accueil offre à chaque visiteur la possibilité d'accéder rapidement à ce qui l'intéresse :

- par type de public : consommateurs, patients, professionnels de santé, industriels, journalistes, femmes, personnes âgées, enfants ("Information for :");
- par publication ("Reference room");
- par nouveauté ("FDA news");
- par type de produits ("Products FDA regulate");
- par type d'activités : essais cliniques, commissions, vigilances, etc. ("FDA activities");
- par manière de contacter la FDA : pour signaler un incident,

demander un document public, etc. ("Let us hear from you"). Les principaux départements ont chacun leur site :

- Le **Center for Drug Evaluation and Research (CDER)** est responsable de l'évaluation des nouveaux médicaments en termes de qualité de fabrication, d'efficacité, de sécurité, de notices d'information, et donne son avis favorable ou défavorable à la mise sur le marché américain. Le CDER a sa propre page d'accueil : <http://www.fda.gov/cder/index.html>.

- Le **Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)** est chargé d'évaluer l'efficacité et la sécurité des produits thérapeutiques d'origine microbiologique, végétale, animale ou humaine, tels le sang et les produits sanguins, les vaccins, les anticorps monoclonaux, les enzymes et les interférons, les gènes, les greffons d'origine animale, les allergènes, etc. Les tests diagnostiques permettant d'identifier les agents infectieux sont également du ressort du CBER. Ce Centre a sa propre page d'accueil : <http://www.fda.gov/cber/index.html>.

- Le **Center for Devices and Radiological Health (CDRH)** est chargé de l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des dispositifs médicaux (prothèses et orthèses, lecteurs de glycémie, robots chirurgicaux, etc.), ainsi que de l'innocuité des produits émettant des radiations (fours à micro-ondes, écrans vidéos, téléphones cellulaires, équipements radiologiques, etc.). Les données américaines de matériovigilance, incluant les alertes publiques, sont rassemblées dans la rubrique "Postmarket issues". Le CDRH a sa propre page d'accueil : <http://www.fda.gov/cdrh/index.html>.

- Medwatch (lire en encadré page 706), département transversal de la FDA chargé de la pharmacovigilance et de la matériovigilance, a sa propre page d'accueil : <http://www.fda.gov/medwatch/index.html>

- Le **Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN)** a pour mission de veiller à la sécurité sanitaire de la

nourriture consommée par la population américaine (à l'exception de la viande, de la volaille et des œufs). La prévention des toxoinfections alimentaires ("food-borne illness") est l'un de ses objectifs principaux. Mais le CFSAN est également chargé de la sécurité des compléments nutritionnels et des additifs alimentaires, des laits en poudre destinés aux enfants et autres aliments utilisés en thérapeutique humaine. Les cosmétiques sont également de son ressort. Le CFSAN a sa propre page d'accueil : <http://vm.cfsan.fda.gov>.

**Les limites.** La FDA a l'obligation légale de rendre disponible sur son site l'information qu'elle détient (1). Les limites du site de l'Agence américaine sont celles de la FDA elle-même.

**Pour gagner du temps.** La page "FDA Manuals and Publications" permet un accès aisé à l'ensemble de la documentation présente sur le serveur. Les différents types de documents y sont classés à l'aide d'une courte liste alphabétique de mots clés. Chacun des Centres composant la FDA propose de plus sa propre liste de documents spécifiques en ligne.

Trois modes d'exploration sont proposés en bas de la page d'accueil général : un plan détaillé du site ("Site map"), un index par mots clés de A à Z ("A-Z index") et un moteur de recherche interne ("Search"). Les informations contenues dans les bases de données présentes sur le site ne sont pas accessibles par ces trois modes d'exploration : chaque base doit être explorée individuellement.

Une page d'accueil réservée aux professionnels de santé ("Health professionals"), regroupe à la manière d'un portail, toutes les pages du site FDA susceptibles de les intéresser : un gain de temps certain pour le professionnel qui vient juste "pour voir".

Le visiteur qui cherche une information précise gagne à utiliser le mode de recherche avancé ("Advanced Search") qui permet de trouver toutes les pages contenant un groupe de mots

contigus ou plusieurs mots non contigus, de chercher en texte intégral, dans le titre seulement ou dans le titre et les mots-clés, de filtrer les documents mis en ligne la veille ou la semaine passée. Les informations contenues dans les bases de données sont inaccessibles par ce mode. Il est conseillé de saisir les mots entièrement en minuscules ou entièrement en majuscules, puis de les mettre chacun entre guillemets, afin d'optimiser sa recherche (cliquer sur "Search tips" pour plus de détails).

Il est possible de s'inscrire à différentes listes de diffusion (FDA News Digest, FDA Consumer, MedWatch "What's new", etc.). L'accès à ces services se trouve au bas de la page d'accueil ("Subscribe to FDA's E-Mail lists").

Site créé en 1995

Éditeur(s). Food and Drug Administration.

**Financement.** Explicité. Le site est financé par la FDA, dont le budget prévisionnel pour l'année 2002 est de 1 414 391 000 US \$ (Environ 40 % de fonds publics et 60 % provenant des redevances versées par l'industrie).

**Présence de publicité.** Non.

**Devenir des données personnelles fournies par les internautes.** La FDA déclare ne jamais communiquer à des tiers les informations personnelles données volontairement (telles que l'adresse électronique qu'il faut donner pour s'abonner à une liste de diffusion de la FDA ou bien les coordonnées personnelles requises lors de la notification d'un incident de vigilance).

**Politique de mise à jour.** De nouveaux documents sont mis en ligne à un rythme quotidien. La mise à jour des documents publiés sur le site FDA est très régulière et des modifications sont susceptibles d'être mises en ligne chaque jour.

**Auteur(s).** La FDA emploie 9 000 personnes, incluant des chimistes, des microbiologistes, des cliniciens, des vétérinaires, des juristes, des ingénieurs biomédicaux, des inspecteurs de la santé, des inspecteurs de la pharmacie, etc. La FDA dispose par ailleurs de nombreux comités consultatifs (advisory committees) composés de spécialistes des divers domaines couverts par l'Agence. Les auteurs des documents mis en ligne sur le serveur de l'Agence peuvent être des fonctionnaires ou des collaborateurs extérieurs.

Informations vérifiées le 19 août 2001

©LRP

1- Prescrire Rédaction "Médicaments : exiger les informations des agences publiques" *Rev Prescr* 2001 ; 21 (217) : 381-382.

<http://www.fda.gov/medwatch/index.html>

## MedWatch

### The FDA safety information and adverse event reporting program

MedWatch est un programme de la FDA (lire page précédente) visant à encourager les notifications d'effets indésirables et à communiquer les alertes concernant les effets indésirables des médicaments, des produits biologiques, des dispositifs médicaux et des compléments nutritionnels du marché américain.

**Les points forts.** Les alertes de pharmacovigilance et les nouvelles mises en garde concernant les effets indésirables y sont rapidement et facilement accessibles.

La section "Safety information" permet d'accéder aux alertes de pharmacovigilance et aux documents explicatifs (lettres, rapports). Elle est divisée en 5 rubriques : produits biologiques, compléments nutritionnels, médicaments, dispositifs médicaux, autres. Un bref résumé des données de pharmacovigilance apparaît à l'écran, un lien hypertexte renvoyant aux documents détaillés, lettres aux professionnels de santé, rapports, etc. Les alertes sont archivées par année et par ordre alphabétique.

Toute modification des résumés des caractéristiques (RCP) des médicaments commercialisés aux États-Unis est mise en ligne. Ces modifications concernent tous les paragraphes des RCP : effets indésirables, précautions d'emploi, mises en garde, contre-indications, indications, posologie et mode d'administration, interactions, mais aussi la pharmacologie clinique, la carcinogénicité, etc. Le nouveau texte est facilement repérable, en gras et souligné. Si un texte exposant les données ayant conduit à ces modifications est en ligne sur le site de la FDA, un lien hypertexte dirige vers ce document. Les modifications des RCP sont archivées par date et par ordre alphabétique sur le site.

La fiche standard de notification d'effet indésirable peut être téléchargée. Les professionnels de santé et le public peuvent aussi notifier en ligne.

MedWatch invite le visiteur à lui retourner des commentaires ou à interroger la FDA sur des documents ou rapports concernant les produits à l'aide d'un formulaire en ligne.

Une section donne accès à la liste des retraits de lots ou de produits entrant dans le champ de la FDA. Les raisons des retraits sont toujours explicitées et concernent le plus souvent des erreurs industrielles (conditionnement, non respect des bonnes pratiques de fabrication, etc.), des contre-façons de spécialités (relativement fréquentes aux États-Unis, avec les détails permettant de les repérer), retraits de lots de produits dérivés du sang (identification d'un facteur de risque chez un donneur : exposition à un risque infectieux, traitement médicamenteux en cours, maladie en cours ; erreur d'étiquetage, etc.), non conformité de dispositifs médicaux, etc.

**Les limites.** MedWatch exerce une surveillance limitée aux médicaments destinés au marché des États-Unis d'Amérique. Il ne faut pas oublier qu'une substance commercialisée en France peut être commercialisée outre-Atlantique avec un autre nom de spécialité, des indications ou des dosages différents.

**Pour gagner du temps.** La section "What's new" donne les alertes des deux dernières semaines. Pour recevoir automatiquement les alertes par courrier électronique, il est possible de s'inscrire à la liste de diffusion de MedWatch "What's new".

©LRP

## SITES WEB



<http://www.emea.eu.int/>

### EMEA

AGENCE EUROPÉENNE POUR  
L'ÉVALUATION DES  
MÉDICAMENTS  
(EUROPEAN MEDICINES  
EVALUATION AGENCY)

## Un faux-semblant de transparence

• En anglais (certains documents sont disponibles en 11 langues)  
• Accès gratuit, sans mot de passe

L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) a pour missions principales :

- la coordination de l'évaluation scientifique des médicaments (procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché européen) et la saisine pour arbitrage scientifique de désaccords en matière de reconnaissance mutuelle des autorisations nationales de mise sur le marché (procédure européenne décentralisée) ;

- la coordination des activités liées à la pharmacovigilance à l'échelon européen ;

- la coordination des activités d'inspection dans le domaine industriel du médicament, notamment celles en rapport avec la vérification du respect des Bonnes pratiques de fabrication (BPF), des Bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et des Bonnes pratiques cliniques (BPC).

En outre, elle est chargée d'une mission de conseil scientifique dans la conduite des études précliniques et des essais thérapeutiques.

Durant ses 6 premières années d'existence, l'EMA a expertisé 339 demandes d'autorisation centralisées pour des

spécialités pharmaceutiques destinées à l'Homme, et donné un avis favorable à la mise sur le marché à 194 d'entre elles. Dans la même période, l'Agence a enregistré 1 399 demandes d'autorisation par reconnaissance mutuelle et effectué 10 arbitrages en ce domaine. De plus, elle a traité 5 240 demandes de modification d'AMM.

### Les points forts

L'EMA met en ligne 2 types intéressants d'avis et rapports d'évaluation.

**Des rapports d'évaluation (EPAR).** Les rapports publics européens d'évaluation (EPARs) des médicaments ayant reçu une autorisation de mise sur le marché communautaire par la procédure centralisée sont mis à disposition du public, ainsi que leurs révisions successives (rubrique Human Medicines, sous-rubrique Product information\Authorized products : <http://www.emea.eu.int/html/human/epar/epar.htm>).

Pretenant en compte les essais publiés, les EPARs font également référence à un certain nombre d'essais non publiés.

Aux débuts de l'Agence, les EPARs se présentaient sous la forme d'un document unique, en anglais. Certains EPARs parmi les plus anciens ne sont disponibles que dans ce format. Les EPARs comportent aujourd'hui 8 modules indépendants. Les raisons d'un tel découpage ne sont pas explicitées. Les modules 1, 3, 4 et 5 sont presque toujours traduits en 11 langues. Le module 2 l'est parfois. Les professionnels et le public français ont ainsi accès au résumé des caractéristiques du produit (RCP) (module 4) et à la notice (module 3) en langue française. Les modules 6, 7 et 8 des EPARs, qui concernent la discussion scientifique, les étapes suivies dans l'évaluation en vue de la mise sur le marché et, le cas échéant, les étapes suivies dans l'évaluation après autorisation, ne sont disponibles qu'en anglais.

### Des avis avant décision.

Depuis le 1<sup>er</sup> avril 2001, sous la pression de plusieurs organisations de citoyens et de professionnels, l'EMA a accepté que les avis du CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products, l'équivalent d'une commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM)) sur les demandes initiales d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain, soient rendus publics, dans une forme résumée, le jour même où la décision a été prise par cette commission, que cette dernière soit favorable ou défavorable à la commercialisation du médicament en Europe. Ces avis résumés (en anglais, "summaries of opinion"), longs d'une à deux pages maximum, sont mis en ligne et téléchargeables (<http://www.emea.eu.int/htms/human/opinion/opinion.htm>). Après accord ou refus de l'autorisation de mise sur le marché par la Commission européenne, l'avis résumé est supprimé du serveur de l'EMA pour être remplacé par le rapport public européen d'évaluation (EPAR) élaboré par le CPMP (voir, pour une description de cette procédure, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/163501en.pdf>).

Les rapports d'activité annuels de l'EMA sont mis en ligne à <http://www.emea.eu.int/htms/general/direct/ar.htm>.

### Une transparence en fait très superficielle

Aucun compte rendu détaillé des réunions du CPMP n'est disponible. Les EPARs et avis du CPMP affichés ne sont qu'une pointe de l'iceberg de l'activité administrative de l'Agence.

**Opacité de la procédure de reconnaissance mutuelle.** Les rapports scientifiques relatifs aux autorisations par reconnaissance mutuelle, de loin les plus nombreux, ne sont pas mis en ligne sur le site de l'EMA. Environ 2 500 médicaments ayant fait l'objet d'une procé-

dure décentralisée (soit une procédure initiale d'AMM par reconnaissance mutuelle, soit une procédure de modification d'autorisation postérieure à une mise sur le marché) sont listés ailleurs, sur un autre site (European Product Index, <http://mri.medagencies.com/prodidx/>), mais seul le rapport public d'évaluation d'un de ces médicaments y est accessible.

Il n'existe, sur le site même de l'EMA, aucun lien hypertexte pointant vers les rapports d'évaluation ou les RCP produits par les 15 pays dans le cadre de leurs autorisations de mise sur le marché nationales.

### Ni références, ni datation claire.

Les rapports scientifiques (EPARs) relatifs aux autorisations centralisées ayant obtenu un avis favorable sont en ligne, mais sous une forme résumée. Les références bibliographiques des essais cliniques publiés sur lesquels s'appuie la discussion scientifique ne sont en général pas citées dans les EPARs.

Les textes révisés sont mis en ligne, mais sans date et surtout sans signalement clair des passages effectivement révisés.

### Pharmacovigilance à dose homéopathique.

L'EMA a pour mission d'assurer la pharmacovigilance de tous les médicaments utilisés dans les 15 pays membres de la Communauté européenne. Mais l'information de pharmacovigilance mise en ligne sur son site est indigente.

En 2001, l'EMA n'a mis en ligne que 7 alertes concernant la sécurité de médicaments déjà commercialisés en Europe ("Product safety announcements") et a retiré l'autorisation de 4 médicaments ("Market authorisation withdrawals").

Les sujets de pharmacovigilance débattus à l'EMA, ainsi que les comptes rendus des réunions relatives aux effets indésirables des médicaments ne sont pas rendus publics.

L'EMA ne propose pas aux professionnels la réception des alertes et des retraits ou suspensions d'AMM centralisées par courrier électronique : il faut

aller sur le site de l'Agence pour être informé (bouton rouge "Product alert", sur la page d'accueil).

L'EMA ne propose pas de fiches téléchargeables de notification d'effets indésirables de médicaments. Elle donne simplement le nom, le numéro de téléphone et l'e-mail de la personne à contacter (00 44 20 7418 85 92, [noel.wathion@emea.eudra.org](mailto:noel.wathion@emea.eudra.org)).

D'autres données de pharmacovigilance sont présentes sur le site, mais dispersées dans d'autres sections ou à l'intérieur des documents d'évaluation. Ainsi, les prises de position de l'EMA sur les risques de thrombose veineuse liée aux contraceptifs oraux dits "de troisième génération" ont été placées dans la zone du site destinée à la presse (rubrique "Press orientated information/Positions statements"). Les révisions des rapports publics européens d'évaluation (EPARs), qui concernent les médicaments du marché communautaire, ne sont pas individualisées lorsqu'elles sont consécutives à de nouvelles données de pharmacovigilance : pour obtenir ces informations, il faut afficher un à un chaque EPAR révisé, rechercher ensuite un à un les paragraphes modifiés afin de vérifier, par comparaison avec les versions antérieures, s'ils sont en rapport ou non avec des effets indésirables.

L'EMA n'a pas, à ce jour, de mission concernant les dispositifs médicaux et la matériovigilance.

### Navigation difficile dans un tel labyrinthe

L'accessibilité informatique et l'ergonomie du site sont extrêmement problématiques. Le navigateur de l'internaute doit être préalablement paramétré pour la lecture du langage informatique Java. D'après l'EMA, les utilisateurs de PC ne peuvent visualiser correctement ce site qu'avec Internet Explorer en version 5 minimum ou bien via

une version 4.7 de Netscape Navigator. Les utilisateurs de Macintosh doivent se servir quant à eux d'une version 4.7 de Netscape Navigator, en sachant qu'Internet Explorer donne, quelle qu'en soit la version, de piètres résultats. De plus, l'emploi de menus déroulants hiérarchiques, l'affichage exclusif de petites tailles de caractères et de fenêtres ne faisant apparaître que le début des textes contribuent également à opacifier et rendre très difficile l'utilisation du site par des visiteurs peu familiarisés avec ce type d'interfaces.

### Pour gagner du temps

Quoique dense, le plan du site (rubrique "Site Map" de la page d'accueil) est bien fait, et permet d'avoir une vue d'ensemble assez claire sur les différentes sections du site de l'EMA et d'y accéder en cliquant sur l'élément voulu du plan.

**Pages d'actualité.** Une liste rassemblant de nouveaux documents mis en ligne par l'EMA, mise à jour quotidiennement et présentée par ordre chronologique décroissant, est accessible à la page "Just published" (<http://www.emea.eu.int/whatsnewp.htm>). L'accès direct à cette page est recommandé pour se tenir au courant de l'actualité de l'EMA et ne pas se perdre dans le labyrinthe auquel peut mener rapidement la page d'accueil.

Une autre page web permettant de retrouver avec plus de facilité des informations pharmaceutiques ou réglementaires européennes se trouve sur le serveur de DG Enterprise (unité F2, Commission européenne). Cet organisme communautaire joue notamment un rôle d'interface entre l'Agence et la Commission européenne.

**Registre.** Le plan du site Pharmaceuticals ([http://dg3.eudra.org/F2/site\\_map.htm](http://dg3.eudra.org/F2/site_map.htm)) permet d'accéder au registre des médicaments communau- ▶▶



► taires à usage humain (uniquement ceux mis sur le marché selon la procédure centralisée) et au registre des médicaments orphelins (rubrique "Register"). Le premier registre peut être ouvert soit par ordre alphabétique de noms de spécialités, soit par ordre chronologique (il n'est pas possible de l'ouvrir par classe thérapeutique ou par dénomination commune internationale). Dans les deux cas, tous les médicaments sont listés sur une seule page. Un clic sur leur nom (hypertexte bleu) donne accès à leur RCP et à leur notice dans la langue de son choix.

**Moteur de recherche.** Le moteur de recherche interne au site de l'EMA propose deux modes de recherche ("EMA new Web" et/ou "EMA Web"). L'ancien serveur de l'EMA ("EMA web"), dont l'adresse Internet a été fermée en février 2001, contient cependant encore quelques EPARs. En cochant les deux options de recherche simultanément, on ne passera pas à côté de l'information sur les EPARs non encore transférée sur le nouveau serveur.

#### Site créé en 1995

**Éditeur(s).** L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA), en exercice depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1995, a ses bureaux à Londres. L'EMA est une "agence communautaire", autrement dit un organisme de droit public européen. Elle dépend de la Direction Générale industrielle de la Commission européenne (DG Enterprise). L'EMA, représentée légalement par son directeur exécutif, est dotée d'un conseil d'administration (management board) composé de 34 membres (2 représentants par État membre, 2 représentants du Parlement européen et 2 représentants de la Commission européenne). Elle dispose de trois commissions scientifiques qui sont responsables de la préparation des avis rendus par l'EMA sur les questions relatives à l'évaluation des médicaments à usage humain d'une part, vétérinaire d'autre part. La commission responsable des médicaments destinés à l'Homme, couramment appelée Commission des spécialités pharmaceutiques (Committee for Proprietary Medicinal Products ou CPMP), est composée de 30 membres (2 par État membre), et se réunit chaque mois. Une commission distincte rend exclusivement des avis sur les médicaments orphelins (Committee for Orphan Medicinal Products ou COMP).

Le CVMP ou Committee for Veterinary Medicinal Products est chargé des médicaments à usage animal.

Un organigramme (non daté) de l'EMA est disponible en langue française à <http://www.emea.eu.int/pdfs/general/admin/organigram/3129101fr.pdf>.

La liste des membres du CPMP est en ligne à <http://www.emea.eu.int/htmls/aboutus/cpmp.htm>.

En ce qui concerne les textes réglementaires définissant le rôle et les objectifs de l'Agence et de ses commissions, l'EMA renvoie, à Eudralex, sur le site "Pharmaceuticals" de DG Enterprise : <http://dg3.eudra.org/F2/eudralex/index.htm>.

Une vue d'ensemble synthétique sur la législation du médicament en Europe et les rôles respectifs des différentes institutions concernées (Commission, DG Enterprise, EMA, etc.) est téléchargeable à <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/brochure/pharmaeu.pdf>.

Enfin, il est utile de savoir que le site de l'EMA est seulement l'un des 6 sites communautaires sur le médicament en Europe. L'accès simultané à l'ensemble des sites concernés se fait via "Eudra Portal" à <http://eudraportal.eudra.org>.

**Financement.** En 1999, 2000 et 2001, l'EMA a été financée à environ 25 % par une subvention provenant de la Communauté Européenne, à environ 70% par les redevances industrielles et à 5% par des fonds "autres" (source : rapport annuel 2001 de l'EMA, téléchargeable à <http://www.emea.eu.int/htmls/general/direct/ar.htm>).

La redevance payée par une firme pour l'examen d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique donnée s'élève à 200 000 €, auxquels s'ajoutent 20 000 € supplémentaires pour chaque dosage et/ou forme galénique additionnelle du médicament et, le cas échéant, 5 000 € pour chaque présentation supplémentaire d'un dosage ou d'une forme galénique donnée. Si une firme demande un avis scientifique à l'EMA, la redevance variera de 30 000 à 60 000 € selon le nombre de disciplines scientifiques impliquées dans l'expertise.

**Présence de publicité.** Non.

**Devenir des données personnelles fournies par les internautes.** Pas de données personnelles demandées.

**Politique éditoriale.** Le code de conduite de l'EMA (<http://www.emea.eu.int/pdfs/general/admin/Conduct/3767499FR.pdf>) insiste avec force sur le fait que l'ensemble des travaux réalisés par l'Agence sont et doivent rester hautement confidentiels. Les membres du conseil d'administration, les membres des commissions et les experts s'engagent par écrit et sont tenus, leur vie durant, à la plus grande discrétion. Le même code de conduite affirme l'importance de rendre publiques toutes les informations susceptibles d'influer sur la santé des citoyens européens.

Le site web de l'EMA n'est que la partie visible de l'iceberg : on n'y trouve que les documents ou les informations que l'EMA a décidé de rendre

publiques, après consultation des industriels concernés.

Le résultat de cette double contrainte est une politique éditoriale du site insuffisamment explicitée et une politique de transparence confuse. Quelques paragraphes explicatifs dispersés dans les sections du site informent sur les types de documents et d'informations que l'EMA accepte de mettre à disposition des citoyens et des professionnels de santé, mais le plus souvent sans en expliciter clairement les raisons. Quelques documents indiquent que la question de la transparence est une préoccupation de l'EMA (lire, par exemple, le compte rendu de l'atelier "A clear step forward : Transparency at the EMA" consultable à <http://www.emea.eu.int/htmls/general/manage/ar.htm>). L'External Catalogue of EMA Documents (<http://194.81.125.53/EMEAApps/dbCat/OraExternalCatalogue.htm>), catalogue assorti d'un moteur de recherche spécifique et rassemblant la totalité des documents produits depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2000 au sein de l'EMA, quelle qu'en soit la nature, catégorise ces documents selon leur degré de confidentialité : P (document public), Rt (document sous embargo temporaire, titre non masqué), Ct (document confidentiel, titre non masqué), R (document sous embargo temporaire, titre masqué) et C (document confidentiel, titre masqué). Ainsi, les 109 rapports d'évaluation de médicaments produits par l'EMA en 2001 portent tous un titre masqué ("Assessment Report of a product") et sont tous classés C (confidentiels). La transparence de l'EMA consiste, ici, à expliciter que toutes ses évaluations scientifiques dans leur version complète, y compris des évaluations de médicaments autorisés, sont et resteront confidentielles. Les rapports européens publics d'évaluation (EPARs), résumés des rapports scientifiques complets élaborés en concertation avec chaque firme concernée, n'ont pas systématiquement le statut de document public (P) : si bon nombre sont sous embargo temporaire avec titre masqué (R), certains sont classés C (confidentiels), ce qui est paradoxal pour un rapport public. Les industriels ont en fait le droit de faire marche arrière pour retirer le dossier qu'ils avaient soumis jusqu'à quelques minutes avant que le CPMP ne rende son avis : dans ce cas de figure (plus de 50 dossiers concernés depuis 1995), le résultat des évaluations scientifiques reste confidentiel. L'avis en version intégrale de la commission des spécialités médicales concernant l'AMM d'un médicament ("CPMP opinion"), sur laquelle s'appuie la Commission européenne pour prendre la décision finale et officielle de mise sur le marché est et reste confidentiel. Seul un avis résumé est rendu public et ce, à l'occasion de la demande initiale d'AMM. En effet, les avis en version intégrale ou résumés du CPMP concernant les demandes de révision ultérieures de l'AMM ne sont pas systématiquement rendues publiques.

Par ailleurs, lorsqu'un médicament est autorisé sur la base d'une opinion majoritaire au sein du CPMP, les argu-

ments scientifiques de la minorité opposée à la mise sur le marché ne sont jamais explicités publiquement. On pourrait s'attendre à ce que la confidentialité des données s'applique exclusivement aux procédés industriels de fabrication des substances, mais les données scientifiques disponibles, qu'elles soient précliniques ou cliniques, sont loin d'être livrées systématiquement au public.

Les raisons générales conduisant à donner un statut confidentiel, temporaire ou définitif, à certains documents produits par ses commissions ne sont qu'exceptionnellement explicitées par l'EMA.

**Politique de mise à jour.** Certaines sections (alias modules) des EPARs sont assez régulièrement mises à jour, et notamment leur module 8, qui décrit les mesures prises postérieurement à la mise de la spécialité pharmaceutique concernée sur le marché communautaire. La fiche de présentation de chaque médicament autorisé signale quels modules ont été révisés et indique le numéro (et non la date) de la dernière révision. Quant à la nature des révisions effectuées, elle n'est qu'exceptionnellement signalée à l'intérieur des textes : pas de notice introductive, pas de traitement graphique (texte en italique ou en gras, soulignement ou surlignage) qui permettrait au lecteur de savoir précisément ce qui a changé dans les documents marqués comme révisés.

Pour couronner cette politique invraisemblable, le dernier item qui apparaît noir sur blanc dans chacun des modules des EPARs, à savoir la date de dernière mise à jour du document, n'est jamais renseigné. C'est se moquer littéralement du public.

**Auteur(s).** Plus de 3 000 experts européens sont mis à disposition de l'EMA par les autorités compétentes des quinze États membres pour réaliser les travaux d'évaluation sur lesquels s'appuient les deux commissions scientifiques de l'EMA pour rendre leurs avis.

La liste des noms des experts européens, classés par pays, est en ligne à <http://www.emea.eu.int/pdfs/aboutus/ExpertsCo.pdf>. Leurs domaines de compétence et les déclarations de conflits d'intérêt ne sont pas mentionnés dans cette liste, mais l'EMA affirme les donner à toute personne qui les demande.

Informations vérifiées le 7 mars 2002

©LRP