

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 déviances 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 résolulement 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- 2281st 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 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

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

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

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

.....
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 Propriétaires Médicinal 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.