

Bruxelles, 5 février 2013

Analyse conjointe

Proposition de nouveau Règlement sur les essais cliniques :

- La protection des participants doit être préservée
- Le droit à l'information des citoyens doit être renforcé

Sommaire de l'analyse conjointe

Introduction

Directive 2001 versus proposition de nouveau Règlement :
va-t-on jeter le bébé avec l'eau du bain ?

Dérégulation sous couvert de "simplification"

Changements dangereux à la définition des essais cliniques
Essais cliniques dits "de faible intervention" : la prudence s'impose
Modification "substantielle" : porte ouverte à l'inconduite scientifique

La subsidiarité des États membres en matière d'éthique gravement menacée

"Disparition" des Comités d'éthique
Une évaluation unique pour tous les États membres concernés, avec très peu de possibilités de se désolidariser ("opt-out")
Des délais intenables et une procédure d'autorisation "implicite" s'appliquant par défaut
Un simulacre d'"évaluation éthique" par les États membres (partie II) : une évaluation réduite au consentement éclairé, et limitée à leur "propre territoire"

Une révision qui offre des opportunités majeures d'améliorations

Exiger des essais cliniques comparatifs avec "la meilleure intervention courante avérée"
Améliorer l'accès des citoyens à l'information
Notification des effets indésirables : ne pas "laisser le renard garder le poulailler"

En conclusion : plusieurs améliorations majeures s'imposent

Proposition de nouveau Règlement sur les essais cliniques :

- La protection des participants doit être préservée**
- Le droit à l'information des citoyens doit être renforcé**

Introduction : Directive 2001 versus proposition de nouveau Règlement : va-t-on jeter le bébé avec l'eau du bain ?

Adoptée en 2001, la Directive 2001/20/CE, pierre angulaire de la législation européenne sur les essais cliniques, est unanimement reconnue comme ayant permis “une nette amélioration de la sécurité et de la validité éthique des essais cliniques dans l’UE, ainsi que de la fiabilité des données obtenues grâce à ces essais cliniques” (1,2).

Cependant, la Directive 2001/20/CE est accusée d’engendrer des procédures administratives lourdes et coûteuses pour les essais cliniques multicentriques en raison d’exigences pour les dossiers de demande parfois différentes entre les États membres (2).

Pour justifier la nécessité de réviser la réglementation européenne sur les essais cliniques, la Commission européenne affirme qu’“entre 2007 et 2011, le nombre de demandes d’autorisation d’essai clinique a baissé de 25 %” dans l’Union européenne, tout en reconnaissant qu’“il serait erroné d’attribuer ce déclin de l’activité en matière d’essais cliniques à la seule Directive 2001/20/CE” (2). En effet, le contexte mondial est à prendre en compte (a).

Le 17 juillet 2012, la Commission européenne a présenté sa proposition de nouveau Règlement sur les essais cliniques (2). Ce texte vise à “renforcer l’attractivité de l’UE en matière de recherche clinique” et il abrogerait la Directive 2001/20/CE (3).

D’un côté, plusieurs mesures de la proposition de Règlement sont bienvenues, notamment :

- La mise en place d’un dossier plus harmonisé** pour les demandes d’autorisation initiales d’un essai clinique et pour les demandes de modification substantielle (*annexe 1 et 2 de la proposition de Règlement*) ;
- La création d’un ‘portail UE’ unique et amélioré, connecté à une base de données européenne** (*articles 77 et 78 de la proposition de Règlement*) qui permettra :
 - o aux promoteurs des essais de déposer en un point unique leur demande préalable à la conduite d’un essai clinique ;
 - o aux États membres de partager travail et information ;
 - o au public d’accéder plus facilement à certaines informations.
- Cependant il n’est pas précisé si ce ‘portail UE’ – qui serait mis en place et géré par la Commission européenne – remplacerait la base de données européenne ‘EudraCT’ actuellement administrée par l’Agence européenne du médicament (b).
- La mise en place d’un mécanisme national d’indemnisation dans tous les États membres** afin d’aider notamment les promoteurs ‘non commerciaux’ à obtenir une couverture pour d’éventuelles indemnisations en cas de dommages subis par les sujets (c) (*Chapitre XII, article 73 de la proposition de règlement*).

a- Depuis plus de dix ans, les firmes pharmaceutiques connaissent une sérieuse panne d’innovation. Le modèle commercial actuel de recherche et développement est de plus en plus critiqué, et de nombreux universitaires et chercheurs demandent des essais cliniques indépendants pour évaluer les médicaments (réf. 14, 15).

Par ailleurs, il est – et il restera – plus facile et moins cher pour les firmes pharmaceutiques de conduire des essais cliniques dans les grands pays en développement (Chine, Inde) où le recrutement des participants est plus simple (réf. 13).

b- ‘EudraCT’, la base de données de tous les essais cliniques dans la Communauté depuis le 1^{er} mai 2004, a été mise en place conformément à la Directive 2001/20/CE. En novembre 2012, l’Agence européenne du médicament (EMA) a clairement exprimé sa volonté de rendre publiques les données cliniques et a demandé un cadre juridique clair pour faciliter la mise en œuvre de ces mesures de transparence (réf. 16).

c- D’après l’analyse d’impact, il est difficile pour les promoteurs “non commerciaux” d’obtenir cette couverture via une assurance (réf. 2).

D'un autre côté, il semble que la Commission européenne n'ait pas tenu compte des améliorations importantes apportées par la Directive 2001/20/CE en termes de protection des sujets recrutés dans les essais cliniques. Et la proposition de Règlement pourrait notamment porter atteinte à la responsabilité des États membres en matière d'éthique.

Dérégulation sous couvert de “simplification”

Plusieurs mesures contenues dans la proposition de Règlement essais cliniques de la Commission européenne visent à déréguler la recherche interventionnelle sur les sujets humains.

Changements dangereux à la définition des essais cliniques. La Directive 2001/20/CE (*article 2(a)*) donne une définition exhaustive d'un essai clinique, incluant "*toute investigation menée chez l'homme (...)*" (**d**).

Mais la proposition de nouveau Règlement introduit de nouvelles définitions qui prêtent à confusion avec :

- le remplacement du terme "essai clinique" tel que défini par la Directive 2001/20/CE par la notion d'"étude clinique" (*article 2(1) de la proposition de Règlement*) ;
- la restriction de la définition d'un "essai clinique" à :
« une étude clinique obéissant à l'une des conditions suivantes :
(a) les médicaments expérimentaux ne sont pas autorisés ;
(b) selon le protocole de l'étude clinique, les médicaments expérimentaux ne sont pas utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché de l'Etat membre concerné ;
(c) l'affection du patient à une stratégie thérapeutique est fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'Etat membre concerné ;
(d) la décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique ;
(e) outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants. » (*article 2(2) de la proposition de Règlement*).

Ajoutée à la définition par défaut d'une "étude non interventionnelle" (*article 2(4) de la proposition de Règlement*), cette nouvelle définition plus restreinte d'un essai clinique permettrait à certains essais cliniques interventionnels d'être rebaptisés "études cliniques", tombant ainsi en dehors du champ d'application du nouveau Règlement relatif aux essais cliniques.

De telles interventions (par exemple des essais avec un médicament déjà autorisé dans le cadre d'études d'efficacité ou de "sécurité" post-autorisation ou d'études de phase IV, quand des procédures supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne sont pas requises par rapport à la pratique clinique normale) pourraient alors être menées sans avoir à demander d'autorisation aux États membres concernés ni avoir à obtenir le consentement éclairé des participants, ce qui est contraire à la Charte des droits fondamentaux dans l'Union européenne (4). Ces changements de définitions permettraient en outre le retour des "essais d'ensemencement" (en anglais, "seeding trials"), ces études marketing visant à déplacer les habitudes de prescription des médecins vers de nouveaux médicaments sous couvert de "recherche" en réalité dénuée d'intérêt scientifique (5).

► Pour éviter que les citoyens européens ne servent de cobayes sans même que leur consentement ne leur soit demandé, un principe simple devrait s'appliquer : les "observations" pourraient

d- Selon l'article 2(a) de la Directive 2001/20/CE, un "essai clinique" est défini comme « toute investigation menée chez l'homme afin de :

- déterminer ou confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux,
- et/ou mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux
- et/ou étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité » (réf. 1).

- relever de la définition d'une "étude", tandis que les "interventions" doivent relever de la définition d'un "essai".
- Les définitions plus compréhensives de la Directive 2001/20/CE doivent être réintroduites :
- remplacer le terme "étude clinique" tel que défini à l'[article 2\(1\) de la proposition de Règlement](#) par "essai clinique";
 - supprimer la nouvelle définition restreinte d'un essai clinique ([article 2\(2\) de la proposition de Règlement](#));
 - remplacer la définition par défaut d'une "étude non interventionnelle" ([article 2\(4\) de la proposition de règlement](#)) par la définition plus précise figurant à l'[article 2\(c\) de la Directive 2001/20/CE](#) (e).

Essais cliniques dits "de faible intervention" : la prudence s'impose. Dans une tentative pour "mieux différencier les obligations selon le profil de risques de l'essai", il est proposé de créer une nouvelle sous-catégorie d'essais cliniques.

Un "essai clinique de faible intervention" est défini comme : "un essai clinique obéissant à l'ensemble des conditions suivantes :

- (a) les médicaments expérimentaux sont autorisés ;
- (b) selon le protocole de l'essai clinique, les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché ou leur utilisation constitue un traitement standard dans l'un des États membres concernés ;
- (c) les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance impliquent au plus un risque ou une contrainte supplémentaire minimale pour la sécurité des participants par rapport à la pratique clinique normale dans l'un des États membres concernés." ([Article 2\(3\) de la proposition de Règlement](#)).

Quand un médicament expérimental fait l'objet d'une étude post-autorisation de mise sur le marché (AMM), il est utilisé conformément aux conditions prévues par l'autorisation, mais peut, néanmoins, entraîner des risques supplémentaires accrus pour la santé des participants. L'étude REGULATE sur le *benfluorex* (Mediator°) ou l'étude VIGOR sur le *rofécoxib* (Vioxx°) en sont des exemples (f).

Pour les essais cliniques de "faible intervention", le promoteur n'est pas tenu de "veille[r] à l'octroi d'une compensation conformément à la législation applicable en matière de responsabilité du promoteur" ([article 72 de la proposition de Règlement](#)). Cela signifie que les participants aux études de surveillance post-AMM ("safety" studies) – justement conduites en raison de doutes quant à des effets indésirables – n'auraient, paradoxalement, aucun droit à indemnisation de la part du promoteur si les effets indésirables surviennent lors de l'étude (g) !

- La définition d'un "essai clinique de faible intervention" doit être amendée pour exclure les études post-AMM d'efficacité et de surveillance, qui devraient entrer dans la définition standard d'un essai clinique (amender l'[article 2\(3\) de la proposition de Règlement](#));
- Aucun essai clinique ne doit échapper aux mécanismes d'indemnisation (amender l'[article 72 de la proposition de Règlement](#)).

e- Pour éviter que des études ne soient menées exclusivement à des fins de marketing, il serait utile d'ajouter la précision suivante à la définition d'une étude non interventionnelle : "Aucun paiement ni autre avantage ne peuvent être accordés à des professionnels de santé pour les encourager à prescrire, délivrer ou utiliser un médicament donné".

f- Le *benfluorex* (ex-Mediator°) et le *rofécoxib* (ex-Vioxx°) ont été retirés du marché pour des raisons de sécurité après la publication de résultats d'études qui auraient été considérées comme "essai de faible intervention" si cette définition avait été en vigueur :

- L'étude REGULATE avec le *benfluorex* (Mediator°) a exposé les patients à des risques supplémentaires de développer une valvulopathie cardiaque (réf. 17) ;
- L'étude VIGOR avec le *rofécoxib* (Vioxx°) a exposé les patients à plus de risques d'effets indésirables cardiovasculaires qu'en pratique clinique normale avec la prise d'autre anti-inflammatoire mieux éprouvé tel que l'*ibuprofène* (réfs. 18,19).

g- Les participants n'auront alors pas d'autre choix que d'établir la responsabilité du producteur conformément à la Directive 85/374/CE relative aux produits défectueux, ce qui est très difficile.

"Modification substantielle" : porte ouverte à l'inconduite scientifique. Selon l'*article 2(12) de la proposition de Règlement*, quand des modifications apportées à un essai clinique autorisé sont "susceptibles d'avoir une incidence substantielle sur la sécurité ou les droits des participants ou sur la fiabilité et la solidité des données obtenues", elles devraient être soumises à une procédure d'autorisation similaire à la procédure initiale. Cependant, la décision de considérer une modification comme substantielle ou non est à la discrétion du seul promoteur, malgré un conflit d'intérêt majeur.

Il est démontré que les changements de protocole sont largement utilisés pour "torturer les données jusqu'à ce qu'elles avouent" et qu'ils constituent l'un des principaux obstacles rencontrés par les chercheurs qui s'efforcent d'interpréter les résultats des essais (6).

- ▶ **Toutes les modifications de protocole devraient être datées et enregistrées sur le portail de l'Union européenne, ce qui permettrait qu'elles soient publiquement accessibles ;**
- ▶ **La définition d'une "modification substantielle" devrait inclure l'arrêt prématuré d'un essai clinique** (amender l'*article 2(12) du nouveau règlement proposé*) (h).

La subsidiarité des États membres en matière d'éthique gravement menacée

La proposition de Règlement révèle que la Commission européenne semble considérer la procédure d'autorisation de conduire un essai clinique comme une simple formalité administrative, négligeant de prendre en compte les questions éthiques en jeu.

"Disparition" des Comités d'éthique. Afin de garantir une meilleure protection des participants aux essais cliniques dans l'Union européenne, la mesure clé de la Directive 2001/20/CE fut la création de Comités d'éthique dans tous les États membres. Les Comités d'éthique doivent "émettre leur avis, avant le commencement de tout essai clinique" sur la pertinence et l'acceptabilité de l'essai clinique (*article 6 de la Directive 2001/20/CE*). Pour ce faire, ils doivent évaluer la conception de l'essai, son protocole, ainsi que les bénéfices et les risques attendus pour les participants : les évaluations éthiques et méthodologiques ne peuvent être dissociées.

La proposition de Règlement **supprime toute référence aux Comités d'éthique**, remplacée par une vague formulation sur la nécessité de veiller à ce que "les personnes chargées d'évaluer la demande ne soient pas dans une situation de conflit d'intérêt", en particulier avec le promoteur de l'essai clinique (*article 9 de la proposition de Règlement*).

De surcroît, **les rôles respectifs des Comités d'éthique indépendants et des autorités compétentes dans les États membres ne sont plus différenciés**, malgré le risque de conflit d'intérêts des agences du médicament lorsqu'elles évaluent une demande d'autorisation pour un essai qui a fait l'objet de leurs conseils scientifiques auprès des firmes pharmaceutiques (i) (2).

La suppression de toute référence aux Comités d'éthique dispense désormais les États membres et les pays tiers de mettre en place des Comités d'éthique indépendants, au mépris du fait que les normes admises internationalement reconnaissent que les Comités d'éthique indépendants sont un outil efficace pour garantir la protection des sujets recrutés dans un essai clinique.

Conjointement avec d'autres dispositions, telles que des délais d'évaluation des demandes intenables, la généralisation d'une procédure d'"autorisation implicite" y compris sur des questions

h- L'arrêt prématuré d'un essai est pratique courante, notamment quand les résultats intermédiaires font apparaître des résultats "statistiquement significatifs" qui sont positifs pour le médicament à l'essai. En arrêtant plus tôt, les promoteurs évitent le risque d'obtenir des résultats différents d'ici la fin de l'essai si les résultats intermédiaires "statistiquement significatifs" étaient seulement dus au hasard. De plus, un arrêt anticipé empêche de découvrir d'éventuels effets indésirables qui apparaissent au bout d'un certain temps mais peuvent néanmoins s'avérer graves.

i- Les firmes pharmaceutiques paient parfois les Agences du médicament pour leurs conseils scientifiques sur les tests et les études à mener Afin de maximiser leurs chances d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). La Commission européenne explique elle-même : "La proposition de règlement ne 'mélange' pas la notion de conseil scientifique et l'autorisation des essais cliniques [notamment parce que] (...) il est parfaitement envisageable (...) que ces deux démarches aboutissent à des résultats contradictoires : s'il peut être souhaitable, dans l'optique de l'octroi futur d'une autorisation de mise sur le marché, d'obtenir certaines données cliniques à partir d'expériences sur des sujets humains, ce type d'essais peut être jugé inacceptable du point de vue de la protection des participants." (réf. 2 page 6).

d'éthique, et un champ d'application restreint pour l'"évaluation éthique" par les États membres (lire ci-dessous), **la proposition de nouveau Règlement risque de porter gravement atteinte à la protection des sujets recrutés dans les essais cliniques.**

En outre, la définition "raccourcie" d'un promoteur – où ne figure plus la responsabilité financière (*article 2(13) de la proposition de Règlement*) – signifie que les firmes pharmaceutiques qui sous-traitent la recherche clinique à des tiers (par exemple à des organisations de recherche clinique (contract research organisations, CRO) ou à des sociétés savantes) ne seraient plus considérées comme promoteurs des essais, et seraient donc exonérées des responsabilités qui incombent au promoteur.

Si « *les droits, la sécurité et le bien-être des participants priment sur les intérêts de la science et de la société* » comme l'affirme l'article 28 de la proposition de Règlement, alors :

- ▶ **Les normes de qualité éthiques et scientifiques internationalement admises contenues dans la Directive 2001/20/CE, notamment l'obligation de créer des Comités d'éthique, devraient être maintenues** (amender l'*article 9* pour réassigner un rôle clair aux Comités d'éthique indépendants et clarifier la répartition des rôles entre les autorités compétentes des États membres (c'est-à-dire les Agences du médicament) et les Comités d'éthique) ;
- ▶ **L'implication obligatoire de Comités d'éthique indépendants dans les parties I et II de l'évaluation doit être exigée :**
 - amender l'*article 6 de la proposition de Règlement* pour réintroduire deux critères qui doivent guider l'évaluation dans la partie I : l'acceptabilité de l'essai et un bénéfice potentiel pour les participants ;
 - amender l'*article 7 de la proposition de Règlement* pour ajouter qu'il faut tenir compte de la protection des participants ;
 - stipuler clairement qu'une décision négative du Comité d'éthique doit entraîner un refus d'autorisation (voir notre proposition d'amendement à l'*article 8(2) de la proposition de Règlement* en page 8) ;
- ▶ **La définition d'un promoteur doit préciser qu'elle inclut "un individu (...) ou une organisation qui prend la responsabilité de (...) financer" l'essai** (amender l'*article 2(13) de la proposition de Règlement*).

Une évaluation unique pour tous les États membres concernés, avec très peu de possibilités de se désolidariser ("opt-out"). Pour simplifier la conduite d'essais cliniques multicentriques au sein de l'Union européenne, la Directive 2001/20/CE a prévu qu'une autorisation unique soit donnée par État membre (*article 7 de la Directive 2001/20/CE*). La proposition de nouveau Règlement vise à une centralisation encore renforcée : elle préconise qu'une évaluation unique soit réalisée pour l'ensemble des États membres concernés (*articles 5 à 8 de la proposition de Règlement*).

Pour ce faire, la proposition de nouveau Règlement prévoit une **évaluation en deux parties** qui déconnecte artificiellement :

- l'"évaluation scientifique" effectuée par un État membre rapporteur (partie I) (*articles 5 et 6 de la proposition de Règlement*) ;
- d'une prétendue "évaluation éthique" par les États membres, évaluation limitée à vérifier le respect de la procédure de consentement éclairé (partie II) (*article 7 de la proposition de Règlement*).

L'article 5 (1) de la proposition de Règlement prévoit que le « *promoteur propose l'un des États membres concernés comme État membre rapporteur* » au risque de voir un promoteur systématiquement choisir un État membre qui se montre plus "souple" dans ses évaluations que d'autres États membres concernés (d'où un risque de mise en concurrence des Agences).

Par ailleurs, selon *l'article 8(2) de la proposition de Règlement*, la conclusion de l'État membre rapporteur (partie I) s'impose aux autres Etats membres concernés (j) qui ne peuvent s'en désolidariser que pour deux motifs très restrictifs :

- « *en cas de violation de la législation nationale visée à l'article 86 [médicaments contenant des cellules, consistant dans de telles cellules ou issus de celles-ci]*;

j- Selon *l'article 8(2) de la proposition de règlement*, "Lorsque la conclusion de l'État membre rapporteur sur la partie I du rapport d'évaluation est que la conduite de l'essai clinique est acceptable ou acceptable sous conditions, la conclusion de l'État membre concerné est identique à celle de l'État membre rapporteur (...)".

- en cas de différences notables en matière de pratiques cliniques normales entre l'État membre concerné et l'État membre rapporteur susceptibles d'entraîner pour le participant un traitement de qualité inférieure à la pratique clinique normale » ; et uniquement si l'État membre concerné notifie son désaccord dans un délai de 10 jours « à la Commission, à l'ensemble des États membres, et au promoteur » accompagné d'une « justification détaillée par des arguments scientifiques et socio-économiques ».

En résumé, les droits et responsabilités des États membres concernés en termes d'évaluation de l'acceptabilité d'un essai se réduisent au droit de transmettre leurs "observations" à l'État membre rapporteur. Ils ne peuvent pas fonder leur désaccord avec les conclusions de l'État membre rapporteur sur leur propre évaluation de l'acceptabilité de l'essai.

- **Afin de préserver les droits des États membres concernés à réellement évaluer l'acceptabilité d'un essai clinique :**
- l'État membre rapporteur devrait être assisté d'un État membre co-rapporteur dans l'évaluation des demandes (amender l'[article 5 de la proposition de Règlement](#)) ;
- l'État membre rapporteur doit être dans l'obligation de dûment documenter et partager tout désaccord éventuel formulé par d'autres États membres concernés (amender l'[article 6 de la proposition de Règlement](#)) ;
- la liste des conditions prévues à l'[article 8\(2\) de la proposition de Règlement](#) permettant aux États membres de "contester" une décision doit être complétée par les deux motifs suivants :
 - **(Nouveau) (c)**: En cas d'existence d'une législation nationale qui impose une protection plus complète des participants aux essais, en particulier en ce qui concerne les populations vulnérables ;
 - **(Nouveau) (d)**: En cas de refus par le Comité d'éthique indépendant concerné d'autoriser la conduite de l'essai.

Des délais intenables et une procédure d'autorisation "implicite" s'appliquant par défaut.

La Directive 2001/20/CE n'a pas introduit le concept d'autorisation implicite pour la conduite d'un essai clinique. La Directive 2001/20/CE a introduit un concept d'autorisation administrative implicite qui permet de débuter un essai clinique si un avis favorable a préalablement été délivré par un Comité d'éthique, et ce uniquement si l'autorité compétente de l'État membre concerné n'a pas émis d'objection (k).

La proposition de nouveau Règlement prévoit des délais d'évaluation des demandes d'autorisation intenables car bien trop courts (I). Plus grave encore, le non-respect de ces délais par les États membres entraînerait une autorisation "implicite".

Ainsi, un essai clinique pourrait être déclaré de "faible intervention" par défaut ([article 5 points 3 et 4 de la proposition de Règlement](#)) en dépit des implications en termes de protection des patients. Une

k- Selon l'[article 9\(1\) de la Directive 2001/20/CE](#), "le promoteur ne peut commencer un essai clinique qu'après délivrance d'un avis favorable de la part du comité d'éthique et pour autant que l'autorité compétente de l'État membre concerné n'ait pas signifié au promoteur d'objections motivées". Le [considérant 11 de la Directive 2001/20/CE](#) confirme qu'une autorisation administrative "implicite" par l'autorité compétente des États membres [généralement l'Agence du médicament] est envisageable uniquement "en cas de vote positif du Comité d'éthique".

I- Voici quelques exemples de ces délais intenables :

- L'État membre rapporteur "proposé" dispose de **6 jours** pour vérifier si le dossier de demande est complet et s'il s'agit effectivement d'un essai clinique "à faible intervention" lorsque le promoteur le présente comme tel, et pour trouver un autre État membre rapporteur s'il ne souhaite pas l'être ; et, s'il demande des informations complémentaires au promoteur, il dispose seulement de **3 jours** supplémentaires à compter de leur réception pour vérifier les compléments d'information demandés ([article 5 points 3 et 4 de la proposition de Règlement](#)) ;
- L'État membre rapporteur dispose de **10 à 30 jours** pour produire son rapport d'évaluation (partie I), incluant le recueil des observations des autres États membres concernés ; et, si des explications complémentaires sont demandées au promoteur, il a seulement **3 à 5 jours** supplémentaires à compter de leur réception pour finaliser le rapport d'évaluation ([article 6 points 4 et 6 de la proposition de Règlement](#)) ;
- Les États membres ont **10 jours** pour produire leurs rapports d'évaluation sur des questions éthiques telles que le consentement éclairé (partie II) ([article 7 de la proposition de Règlement](#)) ;
- Un État membre a **10 jours** pour "communiquer son désaccord [sur la conclusion de l'État membre rapporteur concernant la partie I], justifié de manière détaillée par des arguments scientifiques et socio-économiques" ([article 8 points 1 et 2 de la proposition de Règlement](#)).

procédure d'autorisation "implicite" s'appliquerait aussi à la conclusion de l'évaluation effectuée par l'État membre rapporteur (partie I), même en cas de contestation si l'État membre concerné ne respecte pas le délai de 10 jours pour notifier son désaccord - désaccord qui ne peut de surcroit se fonder que sur deux motifs très restrictifs (cf. ci-dessus) (*article 8(4) de la proposition de Règlement*).

L'évaluation relevant de la partie I porte aussi sur des questions d'éthique (conformité avec les exigences du Chapitre V relatif à la protection des sujets, à la pertinence et à l'acceptabilité de l'essai clinique). **Cette procédure d'autorisation "implicite" porte donc atteinte à la subsidiarité des États membres** et contrevient aux standards de protection internationalement admis en matière de recherche sur des sujets humains (m).

- ▶ **S'il est acceptable qu'une procédure d'autorisation purement administrative puisse être "implicite" après autorisation de l'essai clinique par un Comité d'éthique, une autorisation "implicite" lorsque des questions éthiques sont en jeu est en revanche inacceptable.**

Un simulacre d'"évaluation éthique" par les États membres (partie II) : une évaluation réduite au consentement éclairé et limitée à leur "propre territoire". L'un des principes éthiques fondamentaux reconnus internationalement en matière de recherche médicale est que les essais chez l'homme doivent être acceptables quant aux risques et aux contraintes qu'ils font peser sur les participants (4,7).

Cependant l'*Article 7(1) de la proposition de Règlement* limite l'"évaluation éthique" par les États membres (partie II) à une vérification de la conformité avec "*les exigences relatives au consentement éclairé fixées au chapitre V*" et avec quelques autres exigences (n), tout en restreignant encore davantage cette évaluation par les États membres à leur "propre territoire".

Réduire l'évaluation éthique à une simple vérification de la procédure de consentement éclairé porte atteinte au principe de subsidiarité des États membres et à leur responsabilité envers leurs populations.

- ▶ **La proposition de Règlement doit prendre en compte la diversité des États membres en matière de procédures d'évaluation éthique relative à la protection des participants aux essais, un principe que respectent les standards internationalement admis.**

Une révision qui offre des opportunités majeures d'améliorations

La révision du Règlement essais cliniques offre deux opportunités majeures d'améliorer les soins de santé en Europe :

- Exiger que les nouveaux médicaments soient évalués dans des essais cliniques comparatifs versus "la meilleure intervention courante avérée" ;
- Améliorer l'accès des citoyens à l'information, y compris sur les questions de sécurité.

Exiger des essais cliniques comparatifs. La Déclaration d'Helsinki (*article 32*) stipule que : "Les bénéfices, les risques, les inconvénients, ainsi que l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux de la meilleure intervention courante avérée (...)" et met en garde contre un

m- Par exemple, l'article 15 de la Déclaration d'Helsinki (2008), la Convention d'Oviedo sur les Droits de l'homme et la biomédecine, les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) telles que définies par la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH), etc.

n- Outre la conformité aux "exigences relatives au consentement éclairé fixées au chapitre V", l'*article 7(1) de la proposition de Règlement* précise que la partie II de l'évaluation porte également sur la conformité avec les exigences suivantes :

- les modalités de rétribution ou d'indemnisation des investigateurs et des participants, ainsi que les modalités de recrutement des participants ;
- la protection des individus par rapport à l'utilisation des données personnelles ;
- l'adéquation des personnes participant à la conduite de l'essai et l'adéquation des sites d'investigation ;
- la compensation des dommages éventuels ;
- les règles applicables à la collecte, au stockage et à l'utilisation future des échantillons biologiques du sujet.

recours aux essais cliniques versus placebo en précisant que "le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option" (7).

En effet, le recours à un placebo ou à un comparateur inapproprié est contraire à l'éthique parce qu'il constitue une perte de chance pour les participants à l'essai clinique.

De plus, un essai clinique qui compare le nouveau médicament avec la "meilleure intervention courante avérée" (alias "gold standard" ou "traitement de référence" déjà disponible) permet d'évaluer la valeur ajoutée apportée par le nouveau produit. Ces essais encouragent l'émergence d'innovation répondant aux réels besoins des patients et évitent l'exposition des citoyens européens à des régressions thérapeutiques (o).

- ▶ Pour les nouveaux médicaments, l'exigence d'essais cliniques comparatifs versus "meilleure intervention courante avérée" devrait être ajoutée en tant que "Principe général" (amender le *début du Chapitre 2 de la proposition de Règlement*);
- ▶ L'expression "*meilleure intervention courante avérée*", qui sera définie comme « *le régime thérapeutique suivi pour traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie ou un trouble selon les preuves scientifiques fiables actuellement disponibles* » (*amender l'article 1(6) de la proposition de Règlement*), devrait remplacer l'expression "pratique clinique normale" dans l'ensemble du texte.

Améliorer l'accès des citoyens à l'information. Les patients participent aussi aux essais cliniques dans l'espoir de faire avancer la science (8). Pourtant de nombreux résultats d'essais cliniques ne sont jamais publiés, ce qui diminue la valeur sociale de la recherche. La publication sélective, surtout quand les résultats des essais ne sont pas favorables, est une pratique courante des firmes qui biaise les analyses et qui conduit à des décisions coûteuses, inefficaces voire dangereuses (6). Par exemple, en 2009, de nombreux gouvernements des États membres ont constitué des stocks de millions de doses d'*oseltamivir* (Tamiflu[®]), un inhibiteur de la neuraminidase, gaspillant ainsi des milliards d'euros aux frais des contribuables, alors que l'efficacité du Tamiflu[®] dans la prévention des complications grippales n'est pas démontrée (9).

L'accès public aux données cliniques brutes détaillées et résumées est crucial pour protéger la santé publique car il permet des analyses indépendantes. Toute exception au principe général de la divulgation des données devrait devoir être justifiée en détails, n'être accordée qu'à titre temporaire, et ne jamais s'appliquer à l'intégralité d'un document (6, 9).

Afin de minimiser le risque de biais de publication, la Directive 2001/20/CE a prévu que les résultats de tous les essais cliniques soient publiés dans l'année qui suit la fin de l'essai. Toutefois les études disponibles aux États-Unis et en Europe montrent qu'environ 70 % des résultats des essais cliniques ne sont pas transmis aux autorités compétentes dans les délais (10,11).

Malheureusement, la proposition de Règlement ne prévoit pas de disposition claire devant faire respecter le droit d'accès du public aux données des essais cliniques. Il est seulement précisé que le promoteur « *transmet un résumé des résultats de l'essai clinique à la base de données de l'UE* » (...) « *dans un délai d'un an à compter de la fin de l'essai clinique* » (*article 34 (3) de la proposition de Règlement*), sans prévoir de sanction en cas de non-respect de cette obligation.

Si l'accès public à l'information doit devenir une réalité et non rester un vœu pieux, plusieurs mesures doivent être mises en œuvre :

- ▶ L'obtention d'un numéro universel d'essai (*Universal Trial Number* ou UTN) (attribué par l'Organisation mondiale de la santé) (12) ou d'un numéro d'enregistrement dans la base de données de l'Union européenne, assigné à chaque essai clinique, devrait être obligatoire avant

o- Un exemple bien connu d'une telle régression thérapeutique est celui du *rofécoxib* (Vioxx[®]), un agent anti-inflammatoire qui a obtenu son AMM alors qu'il n'était pas plus efficace que *l'ibuprofène* et qu'il exposait les patients à davantage de risques. En 2004, après plusieurs années de commercialisation, il a été retiré du marché lorsque des équipes de chercheurs indépendantes ont démontré une fréquence accrue d'effets indésirables cardiovasculaires, dont beaucoup d'événements mortels (en particulier des infarctus du myocarde) (réf. 19).

Un autre exemple très récent est celui de l'association *acide nicotinique + laropiprant* (Tredaptive[®], Pelzont[®] et Trevaclyn[®]) : l'autorisation de mise sur le marché a été délivrée prématurément puis les associations ont été retirées du marché en raison d'effets indésirables (réf. 20).

- toute évaluation d'un dossier de demande** (pour s'assurer que l'essai clinique est bien enregistré et faciliter le suivi des modifications ultérieures) ;
- ▶ **Les objectifs de l'essai doivent être précisés** : essai conduit à des fins réglementaires/commerciales ou à des fins non commerciales, cette mention devant figurer sur le formulaire de consentement éclairé (pour améliorer la transparence et l'information des participants) ;
 - ▶ **La définition d'un "protocole" doit inclure les versions successives du protocole initial en cas de modifications** (amender l'*article 2(20) de la proposition de Règlement*) ;
 - ▶ **Le principe général de l'accès public à l'information doit être clairement affirmé**, par exemple dans l'*article 78 (2) relatif aux objectifs de la base de données de l'UE, et il doit être clairement stipulé que le « Règlement (CE) No 1049/2001 s'appliquera aux documents détenus par l'Agence »* (pour renforcer la transparence de l'Agence européenne du médicament, EMA) ;
 - ▶ **En outre, pour permettre la mise en œuvre effective du principe général de transparence en pratique :**
 - **le format d'accès à l'ensemble des données brutes des essais cliniques doit être précisé** (ajouter une nouvelle définition, celle d'un "rapport d'étude clinique", à l'*article 2 de la proposition de Règlement* (p)), faire référence à ces "rapports d'études cliniques" dans l'*article 34 de la proposition de Règlement*, et exiger que des liens hypertextes facilitant l'accès à ces rapports soient insérés dans le document technique commun (common technical document, CTD) ainsi que dans les rapports publics d'évaluation (amender les *articles 53 et 78(7) de la proposition de Règlement*) ;
 - **il doit être clairement précisé que le rapport d'évaluation de l'État membre rapporteur doit être rendu public** (amender l'*article 6(2) de la proposition de Règlement*) ;
 - **en cas de non-respect des obligations du Règlement, les mesures correctives prises par les États membres ainsi qu'un résumé du résultat des inspections effectuées par les États membres ou par la Commission devraient être rendus publiques via le portail de l'Union européenne**, comme le fait déjà l'Agence étsunienne (US Food and Drug Administration, FDA) sur son site internet (amender les *articles 74, 75 et 76 de la proposition de Règlement*) ;
 - ▶ **La durée d'archivage du dossier permanent d'un essai clinique ne devrait pas se limiter à 5 ans comme proposé, mais être prolongée à un minimum de 30 ans après la fin de l'essai clinique ou**, si le médicament expérimental testé a obtenu une autorisation de mise sur le marché basée sur les résultats de l'essai clinique, **pendant toute la durée d'AMM de chaque principe actif étudié et/ou de ses biosimilaires ou bioéquivalents, plus une période supplémentaire de trente ans** (amender l'*article 55 de la proposition de Règlement*).
 - ▶ **De plus, afin de favoriser le respect des obligations prévues par la proposition de Règlement :**
 - **des obligations harmonisées devraient être imposées, par exemple que toutes les données cliniques figurant dans le document technique commun** (common technical document, CTD) dans le cadre d'une demande d'AMM **proviennent exclusivement d'essais cliniques dûment enregistrés et se conformant aux dispositions du Règlement** (compléter l'*article 25 de la proposition de Règlement*) (q) ; l'objectif est de décourager la conduite d'essais non éthiques dans les pays tiers et dans les pays en développement (r) (13) ;

p- La recommandation E3 de l'ICH définit un "rapport d'étude clinique" comme « *un rapport contenant l'intégralité du protocole et ses éventuelles modifications ultérieures avec leurs dates, un plan d'analyse statistique, le résumé des données d'efficacité et de sécurité sur l'ensemble des critères, ainsi que les données individuelles anonymisées des patients sous forme de tableaux ou de listings* » (réf. 9).

q- Les essais cliniques sont souvent conduits afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou une modification d'AMM (par exemple, une extension des indications thérapeutiques). Un moyen efficace de garantir le respect de la législation européenne serait de refuser d'accorder des AMM si les données fournies proviennent d'essais cliniques non enregistrés ou d'essais cliniques ne se conformant pas aux exigences du Règlement.

r- Il est plus facile pour les firmes pharmaceutiques de mener des recherches dans les pays pauvres (les réglementations sur le consentement éclairé sont insuffisantes ou peu respectées). Par exemple, Pfizer a conduit un essai sur la méningite chez des enfants au Nigéria avec son antibiotique *trovafloxacine* sans que les parents ne comprennent que leurs enfants étaient inclus dans l'essai (réf. 21).

Dans une récente réponse à des questions de parlementaires, le gouvernement allemand a expliqué que l'on ne devrait pas pouvoir utiliser les données d'essais cliniques non éthiques pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament en Allemagne (réf. 22).

- des sanctions harmonisées devraient être appliquées par les États membres concernés, par exemple refuser d'examiner toute nouvelle demande d'autorisation pour un autre essai clinique si le promoteur n'a pas respecté l'obligation de publier les résultats d'essais cliniques menés précédemment.

Notification des effets indésirables : ne pas "laisser le renard garder le poulailler". La proposition de Règlement prévoit la notification des effets indésirables graves présumés par les investigateurs au seul promoteur de l'essai clinique (*article 37 de la proposition de Règlement*). Ensuite, il est prévu que seules les suspicions d'effets indésirables graves et *inattendus* soient notifiées à l'Agence par les promoteurs via une "base de données électronique" que l'Agence sera chargée de mettre en place, et ce "*sans délai*" (mais aucune échéance n'est précisée) (*articles 36 et 38 de la proposition de Règlement*).

Or l'expérience montre que les promoteurs ne signalent souvent pas correctement les effets indésirables de leurs médicaments aux autorités sanitaires. Étant à la fois "juge et partie", ils ont tendance à :

- estimer que les suspicions d'effets indésirables ne sont pas liées à leur produit, ou
- à dissimuler l'information aussi longtemps que possible (s).

De plus, l'utilisation d'une base de données électronique signifie en pratique que les effets indésirables sont enregistrés sous forme de codes qui peuvent les priver de toute signification clinique (t).

Afin d'améliorer la détection précoce des signaux d'effets indésirables, tous les événements indésirables graves doivent être recensés, attentivement étudiés, puis enregistrés dans la base de données électronique par l'investigateur. En effet, les enquêtes sur les récents désastres sanitaires dus à des médicaments (par exemple, le *rimonabant* (Acomplia[°]) ou la *rosiglitazone* (Avandia[°])) montrent qu'ils auraient pu être évités si les effets indésirables graves rapportés lors des essais cliniques avaient bénéficié de plus d'attention (u). De plus, comment justifier que lors des essais cliniques seuls les effets indésirables inattendus soient notifiés, alors que toute suspicion d'événement indésirable doit être signalée après l'autorisation de mise sur le marché du produit ?

- ▶ Pour améliorer la détection précoce des signaux d'effets indésirables, l'investigateur – et non le promoteur – devrait notifier tous les événements indésirables graves – qu'ils soient inattendus ou non – à l'Agence ou aux États membres concernés (via la base de données électronique), et pas seulement au promoteur des essais cliniques. Cette notification par l'investigateur permettrait :
 - d'éviter des retards préjudiciables dans le processus de décision, notamment lorsque des mesures urgentes de protection des participants sont nécessaires ;
 - que les effets indésirables graves soient effectivement enregistrés dans les bases de données appropriées (amender l'*article 37 de la proposition de Règlement*) ;
- ▶ L'accès public au contenu de la "base de données électronique" doit être garanti (amender l'*article 36 de la proposition de Règlement*) ; par ailleurs, il faut clarifier le lien entre cette "base de données électronique" et la base de données de pharmacovigilance déjà existante Eudravigilance.

s- Par exemple, pour le seul été 2012, la rétention de données de pharmacovigilance par deux grandes firmes pharmaceutiques a fait la une des journaux :

- GSK a accepté de plaider coupable et de verser 3 milliards de dollars d'amendes notamment en raison de dissimulation de données de pharmacovigilance relatives au médicament antidiabétique *rosiglitazone* (Avandia[°]) (réf. 23) ;
- l'Agence européenne du médicament a entamé une procédure d'infraction contre Roche pour enquêter sur une suspicion de non-respect de ses obligations en matière de pharmacovigilance (réf. 24).

t- La codification d'un événement peut masquer la nature de cet événement. Un exemple parlant est celui des essais d'antidépresseurs dans lesquels les tentatives de suicides d'enfants étaient codés sous un autre libellé, par exemple "libilité émotionnelle" ou "hospitalisation", afin d'éviter leur découverte pendant aussi longtemps que possible (réf. 25).

u- Le *Rimonabant* (Acomplia[°]) a été autorisé pour le traitement de l'obésité. Mais l'un de ses effets indésirables était d'accroître le nombre de suicides. La réponse des Agences européennes du médicament s'est d'abord limitée à la mise en place de "systèmes de gestion des risques" et il a fallu environ 2 ans avant le retrait de son autorisation de mise sur le marché ! L'Agence étatsunienne (FDA) avait refusé d'autoriser ce médicament dès le début au motif que les risques détectés lors des essais cliniques n'avaient pas donné lieu à des explications satisfaisantes (réf. 26).

Bien que leur étude ait été « *entravée faute d'accès aux données sources originales* », des chercheurs indépendants ont effectué une méta-analyse des résultats disponibles des essais cliniques avec la *rosiglitazone* (Avandia[°]). Ils ont montré que « *la rosiglitazone était associée à une hausse significative du risque d'infarctus du myocarde et à un risque accru de décès pour causes cardiovasculaires à la limite du seuil de signification statistique* » (réf. 27).

En conclusion : plusieurs améliorations majeures s'imposent

La proposition de nouveau Règlement essais cliniques de la Commission européenne doit être profondément améliorée par le Parlement européen et le Conseil des Ministres de la santé afin de :

- préserver les acquis majeurs en matière de protection des participants apportés par la Directive 2001/20/CE ;
- reconnaître la responsabilité des États membres dans l'évaluation de l'acceptabilité d'un essai clinique ;
- encore améliorer la protection des participants et aussi favoriser une véritable innovation qui réponde aux besoins des patients, en exigeant notamment des essais cliniques comparatifs nouveau médicament versus "meilleure intervention courante avérée" ;
- améliorer l'accès des citoyens à l'information, notamment sur les questions de sécurité des médicaments.

**Association Internationale de la Mutualité
(AIM)**

**Medicines in Europe Forum
(MiEF)**

**International Society of Drug Bulletins
(ISDB)**

Wemos

Organisations cosignataires



AIM. L'Association Internationale de la Mutualité (AIM) regroupe des organismes autonomes d'assurance maladie et de protection sociale à but non lucratif opérant selon les principes de solidarité. Actuellement, l'AIM comprend 41 fédérations nationales représentant 29 pays. Elles fournissent une couverture sociale contre la maladie et d'autres risques sociaux à plus de 150 millions de personnes. À travers son réseau, l'AIM contribue de manière active à la sauvegarde et à l'amélioration de l'accès aux soins pour tous. Plus de renseignements sur : www.aim-mutual.org. Contacts: corinna.hartrampf@aim-mutual.org.



MiEF. Le Collectif Europe et Médicament (*Medicines in Europe Forum, MiEF*), créé en mars 2002, est fort de plus de 60 organisations membres, réparties dans 12 pays de l'Union européenne. Le Collectif Europe et Médicaments est composé des quatre grandes familles des acteurs de la santé : associations de malades, organisations familiales et de consommateurs, organismes d'assurance maladie et organisations de professionnels de santé. Ce regroupement est un fait exceptionnel dans l'histoire de l'Union européenne. C'est dire l'importance des enjeux et des espoirs que soulève la politique européenne en matière de médicament et de dispositifs médicaux. Contact : pierrechirac@aol.com.



ISDB. L'International Society of Drug Bulletins (ISDB), fondée en 1986, est un réseau mondial de bulletins et de revues de thérapeutiques qui sont financièrement et intellectuellement indépendants de l'industrie pharmaceutique. L'ISDB rassemble actuellement 80 membres dans plus de 40 pays différents. Plus de renseignements sur : www.isdbweb.org. Contact : press@isdbweb.org.



Wemos. Wemos influence les politiques internationales dans le but de garantir le respect, la protection et la promotion du droit à la santé. Dans sa démarche, Wemos s'intéresse particulièrement aux groupes les plus vulnérables de la société. La Fondation prône une conduite éthique, des politiques cohérentes et l'accès à la santé pour tous. Elle cherche par son action à améliorer durablement les politiques sanitaires néerlandaises, européennes et mondiales. Plus de renseignements sur : www.wemos.nl. Contact : annelies.den.boer@wemos.nl.

Références :

- 1- "Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain" *Journal officiel des Communautés européennes* 1.5.2001 : L 121/34 - L 121/44.
- 2- Commission européenne "Proposition de Règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE - COM(2012) 369 final - 2012/0192 (COD)" Bruxelles, 17.7.2012 : 107 pages.
- 3- Commission européenne "Pour renforcer l'attrait de la recherche clinique dans l'Union européenne, la Commission propose de revoir la réglementation des essais de médicaments" communiqué de presse ; Bruxelles, 17 juillet 2012 : 2 pages.
- 4- "Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne (2000/C 364/01)" *Journal officiel des Communautés européennes* 18 décembre 2000 : 22 pages. Disponible sur : www.europarl.europa.eu/charter/pdf/text_fr.pdf
- 5- Sox HC et Rennie D "Seeding Trials: Just Say "No"" *Ann Intern Med* 2008 ; 149 (4) : 279-280.
- 6- Gøtzche PC "Deficiencies in proposed new EU regulation of clinical trials" *BMJ* 2012; 345:e8522.
- 7- "Déclaration d'Helsinki sur les principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains" de l'Association médicale mondiale (Octobre 2008). Disponible sur : <http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/>.
- 8- Kmietowicz Z "Trial participants call for drug regulator to ensure study results are published" *BMJ* 2013 ; 346 : f382.
- 9- Wieseler B et coll. (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) "Access to regulatory data from the European Medicines Agency: the times they are a-changing" *Systematic Reviews* 2012, 1:50 doi:10.1186/2046-4053-1-50 (<http://www.systematicreviewsjournal.com/content/1/1/50>)
- 10- Ross JS "Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross sectional analysis" *BMJ* 2012;344:d7292;
- 11- Decullier E et al. "Fate of biomedical research protocols and publication bias in France: retrospective cohort study" *BMJ* 2005; 331:19-22.
- 12- http://www.who.int/ictrp/unambiguous_identification/utn/en/
- 13- WEMOS "The Globalization of Clinical Trials: Testimonies from Human Subjects": 64 pages.
- 14- Gagnon MA "Recherche clinique sous influence : penser les alternatives" *Rev Prescrire* 2012 ; 32 (342) : 311-314. Disponible en accès libre : <http://www.prescrire.org/Docu/Archive/docus/PiluleOr2012Gagnon.pdf> : 4 pages.
- 15- Rodwin MA "Independent Clinical Trials to Test Drugs: The Neglected Reform" Law School of Suffolk university (Legal studies research paper series: Research paper 12-58); 24 December 2012: 54 pages.
- 16- EMA "Workshop on access to clinical-trial data and transparency kicks off process towards proactive publication of data" Press release 23/11/2012: 1 page.
- 17- Derumeaux G et al. on behalf the REGULATE trial investigators "Echocardiographic Evidence for Valvular Toxicity of Benfluorex: A Double-Blind Randomised Trial in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus" *PLoS One* 2012; 7(6):e38273.
- 18- Jüni P et al. "Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis" *Lancet* 2004; 364: 2021-2029.
- 19- Prescrire Rédaction "Comment éviter les prochaines affaires Vioxx" *Rev Prescrire* 2005 ; 25 (259) : 222-225.
- 20- Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA "L'Agence européenne du médicament confirme la recommandation de suspension de Tredaptive, Pelzont et Trevaclyn" Communiqué de presse du 18/01/2013 : 1 page.
- 21- Boseley S, Smith D. "As doctors fought to save lives, Pfizer flew in drug trial team". *The Guardian* 2010 Dec 9.
- 22- Deutscher Bundestag. Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Niema Movassat, Annette Groth, Heike Hänsel, weiterer Abgeordneter und der Fraktion DIE LINKE. Drucksache 17/10709. Available online at: <http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/17/109/1710911.pdf>
- 23- "Glaxo Agrees to Pay \$3 Billion in Fraud Settlement" 2 July 2012; <http://www.nytimes.com>
- 24- www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/human/000582/WC500134174.pdf
- 25- Healy D "Let them eat Prozac" New York: New York University Press, 2004.
- 26- Prescrire Rédaction "Rimonabant - Acomplia®. Obésité : quelques kilos en moins mais trop d'inconnues" *Rev Prescrire* 2006 ; 26 (273) : 405-409.
- 27- Nissen SE and Wolski K "Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes" *N Engl J Med* 2007; 356:2457-2471.