



Bruxelles, le 7 mai 2013

Lettre aux députés européens membres des Commissions ENVI, ITRE et IMCO

**Règlement relatif aux essais cliniques (analyse des amendements) :
Ne pas savoir = DANGER !**

Madame la Députée, Monsieur le Député,

La proposition de **Règlement relatif aux essais cliniques** est actuellement en cours d'examen (le vote en Commission ENVI aura lieu le 29 mai 2013). En tant que patients, chercheurs, médecins, scientifiques et représentants de la société civile, nous souhaitons attirer votre attention non seulement sur les dangers que représente ce texte, mais également sur les opportunités qu'il peut ouvrir.

DANGERS :

De nouvelles définitions ambiguës, notamment celle des essais cliniques "à faible intervention", risquent de transformer les citoyens européens en cobayes contre leur gré

Dans de nombreux cas (maladies rares, traitement anticancéreux, autorisations de mise sur le marché délivrées sous circonstances exceptionnelles ou sous conditions), les autorisations de mise sur le marché (AMM) sont accordées pour des médicaments alors que l'on ne dispose pas encore de preuves suffisantes quant à leur efficacité et leur innocuité. **Afin de compléter l'évaluation, des essais d'efficacité et de sécurité post-autorisation sont nécessaires.**

Or, selon la nouvelle définition proposée par la Commission européenne, il suffit que les médicaments aient été autorisés et soient testés dans l'indication prévue pour qu'un essai clinique soit dit "de faible intervention". **Les études d'efficacité et de "sécurité" post-autorisation seront ainsi considérés comme des essais cliniques "de faible intervention" même en cas de risques augmentés pour les participants (a).**

Cette mesure met en danger les participants. En effet, en cas d'essai dit "de faible intervention" il est prévu que :

- les promoteurs des essais soient dispensés de l'obligation d'indemniser les participants pour tous dommages subis;
- les autorités de régulation aient moins de temps pour étudier les demandes d'autorisation de conduire ces essais cliniques ;
- les obligations en matière de signalement des effets indésirables des médicaments soient moins strictes.

Afin de préserver la protection des participants aux essais cliniques, nous vous demandons de soutenir les amendements (AM) suivants :

- ***Sur la définition d'un essai clinique : AM 182 et AM 186***

Ces deux amendements réintroduisent la définition plus cohérente de la Directive 2001/20/CE et évitent ainsi que certains essais cliniques interventionnels soient classés comme "études cliniques", tombant ainsi hors du champ d'application du Règlement relatifs aux essais cliniques ;

- ***Sur la définition d'un essai clinique 'à faible intervention' : AM 185***

a- Par exemple, l'étude REGULATE sur le benfluorex (Mediator°) et l'étude VIGOR sur le rofécoxib (Vioxx°) seraient tombés dans cette catégorie puisqu'il s'agissait d'étudier des médicaments dans l'indication pour laquelle ils avaient obtenu une AMM.

L'**AM 185** inclut dans la définition d'un "essai clinique" « *les études de sécurité et d'efficacité post-AMM sur un médicament autorisé au cours des 10 dernières années*». Cette inclusion est conforme à la réglementation sur les médicaments (une autorisation de mise sur le marché fait l'objet d'une révision 5 ans après sa délivrance et n'est considérée comme illimitée qu'au bout de 10 ans minimum (Art. 24 de la Directive 2001/83/CE)), ainsi qu'à la législation récemment adoptée sur la pharmacovigilance (**b**) ; elle est également cohérente avec la classification de l'OCDE (**c**).

OPPORTUNITE :

Choisir la transparence pour protéger la santé publique

À l'heure actuelle, la moitié des essais cliniques ne sont jamais publiés. Parmi ceux qui sont publiés, les résultats positifs sont soigneusement mis en avant et d'importants effets indésirables sont souvent omis.

Bon nombre des récents désastres sanitaires auraient pu être évités si les données cliniques avaient été rendues publiques, accessibles à tous. En effet, l'accès public aux données cliniques permet une réévaluation indépendante des données (examen par la communauté scientifique).

Afin de protéger la santé publique, nous vous demandons de soutenir les amendements qui prévoient la publication détaillée des résultats des essais cliniques sous forme de rapports d'étude clinique comme le préconise l'eurodéputée rapporteur en Commission ENVI Glenis Willmott (**soutenir l'AM 21 et l'AM 59**) :

- La publication des données des essais cliniques va dans le sens de l'histoire. Le Règlement relatif aux essais cliniques pourrait constituer une étape historique vers une meilleure recherche scientifique et au final vers de meilleures thérapies et vers moins de risques pour les patients ;
- Soutenir ainsi la transparence permettrait aussi d'encourager et de renforcer l'assise légale de l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans la mise en oeuvre de sa politique de 2010 visant à élargir l'accès aux documents.

Et nous vous demandons de rejeter les amendements qui renforcent la protection des données soi-disant "commercialement confidentielles" ou "commercialement sensibles". S'ils étaient adoptés, ces amendements constitueraient une régression majeure et affaibliraient le système européen de réglementation pharmaceutique (**rejeter les AMs 120, 166, 169, 539, 667, 668, 669**).

Notre lettre ouverte conjointe "*Règlement sur les essais cliniques – Choisir la transparence pour protéger la santé publique*" explique :

- Pourquoi la publication d'un résumé des résultats des essais cliniques ne suffit pas ;
- Comment la publication des données cliniques détaillées (données brutes ou sous forme de rapport d'étude clinique (Clinical study reports)) fait progresser la recherche biomédicale (**d**).

Les opposants à la transparence invoquent des obstacles qui sont autant de prétextes servant à justifier l'opacité.

b- Les essais cliniques "à faible intervention" ne devraient pas inclure les médicaments sous surveillance renforcée tels que définis par la nouvelle législation sur la pharmacovigilance adoptée en 2010 (ces médicaments sont identifiés par un triangle noir pointant vers le bas ; sont concernées : les substances actives nouvelles, les médicaments qui ont reçu une autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles et sous conditions, malgré une évaluation insuffisante) (Considérant 10 de la Directive 2010/84/CE).

c- La classification de l'OCDE stipule que : "Certains facteurs de modulation liés aux produits [devraient être pris en compte pour classer] un essai dans une des catégories ci-dessus (...)[car ils] peuvent influer l'attribution du niveau de risque (...)" :

- "nouveauté du médicament et/ou de sa classe (y compris nouvelle formulation d'une substance commercialisée)" ;
- "nature innovante du traitement (par ex. thérapies/produits biologiques innovants) (...)"

("Recommandation de l'OCDE sur la gouvernance des essais cliniques" <http://www.oecd.org/sti/sci-tech/oecd-recommendation-governance-of-clinical-trials.pdf>).

d- La Lettre conjointe est disponible sur : <http://www.isdbweb.org/publications/download/175>

Elle est signée par AGE Platform Europe, l'Association Internationale de la Mutualité (AIM), la Collaboration Cochrane, le Collectif Europe et Médicament (MiEF, Medicines in Europe Forum), le Dialogue Transatlantique des Consommateurs (DTAC/TACD), l'European AIDS Treatment Group (EATG), Health Action International (HAI) Europe, l'International Society of Drug Bulletins (ISDB), la Plateforme européenne des institutions de protection sociale (ESIP), PLOS Medicine et WEMOS.

Vous trouverez en pièce jointe une note d'information d'une page, "Déconstruire les mythes du secret qui empêchent la transparence" (en anglais), qui répond aux questions suivantes :

- 1- Les données d'essais cliniques sont-elles des données "commercialement confidentielles" ?
- 2- La publication des résultats des essais cliniques met-elle en danger la protection des données personnelles des participants ?
- 3- La publication des résultats des essais cliniques représente-t-elle une charge de travail trop lourde pour les universitaires ou les chercheurs non-commerciaux ?
- 4- Les résultats des essais cliniques risquent-ils d'être mal interprétés et d'engendrer des peurs au sein de l'opinion publique ?

Vous trouverez aussi en annexe à cette lettre une **synthèse des principaux amendements positifs à soutenir, ainsi qu'une liste des amendements problématiques à rejeter.**

Nous avons également préparé une liste de vote qui analyse tous les amendements déposés en Commission ENVI. Si vous souhaitez en recevoir copie, merci de contacter Teresa Alves à talves@prescrire.org.

Nous restons bien sûr à votre disposition si vous avez des questions.

Dans l'espoir que vous tiendrez compte de ces recommandations, veuillez agréer, Madame la Députée, Monsieur le Député, l'assurance de notre considération distinguée.

**Le Collectif Europe et Médicament
(Medicines in Europe Forum)**

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

Annexe

Synthèse des principaux amendements positifs à soutenir, ainsi qu'une liste des amendements problématiques à rejeter

Positive amendments: to be supported

We ask you to support amendments that uphold patients' safety and protect public health, namely:

Article of the Regulation	Number of the AM	Content of the AM
Recital 2	2	Demands prior approval of a clinical trial by an ethics committee
Recital 59 a new	173	Enshrines right of access to documents (Charter of fundamental rights of the EU)
Article 2 – paragraph 2 – point 1 – introductory part	182	Reintroduces the definition of a clinical trial from Directive 2001/20 EC, by replacing the term clinical study by clinical trial.
Article 2 – paragraph 2 – point 1 – point c a new	185	Includes post-marketing efficacy and safety studies into the definition of a clinical trial.
Article 2 – paragraph 2 – point 2	186	Deletes proposed definition of a clinical trial, which is too restrictive and confusing.
Article 2 – paragraph 2 – point 6 a new	219	Introduces concept of best current proven intervention, in line with the Helsinki declaration.
Article 2 – paragraph 2 – point 20	237	Redefines notion of protocol to also include other relevant documents, such as successive versions and amendments.
Article 2 – paragraph 2 – point 30 a (new)	21	Defines notion of Clinical Study Report.

Article 2 – paragraph 2 – point 30 b	241	Adds to the notion of Clinical Study Report.
Article 5 – paragraph 5 a new	286	Requires the assessment report to be submitted through the EU portal and be made publicly available.
Article 6 – paragraph 5	320	Requires Member States considerations to be included in the assessment report, and in case they differ from the reporting Member State's assessment, to indicate the reasons thereof.
Article 11	387	Deletes provisions that separate ethical from scientific assessment.
Article 15	409	Requires substantial modifications to the protocol to be authorised by an independent ethics committee, prior to their implementation.
Chapter IV a new	446	Enshrines regulation No.1049/2001 and public access to clinical study reports through hyperlink in database.
Article 34 – paragraph 3	51	Requires the submission of the clinical study report and its lay summary to the EU database within one year of completion of the trial.
Article 46 a new	584	Requires all new interventions to be tested against the best current proven intervention (also includes exceptions).
Article 49 – paragraph 2	59	Specifies the clinical study report as the format for disclosure of clinical trial information.
Article 53 – paragraph 1	597	Requires all clinical study reports submitted to be easily searchable and publicly available online.
Article 78 – paragraph 3 – indent 3	666	Deletes provisions that hinder public access to the database, or independent researchers to analyse results.
Annex I – point 13 – indent 8 a new	71	Demands submission of full statistical analysis plan, which ensures research robustness and prevents data manipulation.
Annex I – point 53 b (new)	74	Requires information and informed consent forms to be reviewed by patients prior to be submission.

Hazardous amendments: to be rejected

We would like to highlight the problematic amendments, which we consider to be hazardous to patient safety and public health.

Article of the Regulation	Number of the AM	Content of the AM
Recital 3a new	84	Excludes non-interventional studies, among which post-authorisation safety studies (conducted to complete a drug's evaluation), from the scope of the regulation. This would cut off access to valuable scientific data.
Recital 8	90	Enforces the tacit authorisation procedure when Member States do not meet set deadlines, even when ethical issues are at stake.
Recital 20 a new	120	Hinders access to information by considering all clinical data to be commercially confidential before a marketing authorisation has been obtained, and some sections also after approval – a major backtrack from the current situation and from the European Medicines Agency's 2010 policy to widen public access to documents.

Recital 23	126	Establishes unclear/vague exceptions to the informed consent procedure.
Recital 52	166	Limits scope of database, by stating that it should not hamper the protection of commercial interests, including Intellectual Property Rights. Specifically established commercially confidential information not to be disclosed.
Recital 52 a new	169	Invokes the protection of commercially confidential information in order to avoid harming competitive position of sponsors.
Article 29 – paragraph 3 a new	473	Establishes exceptions to the informed consent procedure.
Article 33 – title	517	Deletes notification of the end of the subjects' recruitment period, which is worrying as it can affect the protocol and influence trial results.
Article 34 – paragraph 3 – subparagraph 2 a new	539	Limits access to data, by invoking protection of commercial confidentiality information. Requires summaries of results (not full Clinical Study Reports) to be public one month after marketing approval of the drug, or in case of non-approval up to one year.
Article 73	632	Deletes the national indemnification mechanism.
Article 78 – paragraph 3 – indent 3 a new	667	Invokes the protection of commercially confidential information, in detriment of access to data.
Article 78 – paragraph 3 a new	668	Introduces the summary of results as the format for disclosure of clinical trial information.
Article 78 – paragraph 5	669	Limits access to data, states that no commercially confidential information or information undermining Intellectual Property Rights should be publicly available.

A full voting list analysing all amendments is available upon request

We have prepared a voting list analysing all the amendments under discussion, guided by the following principles:

- Upholding ethics, in accordance with the Helsinki Declaration;
- Ensuring maximum transparency and minimum conflicts of interest in clinical research;
- Protecting patients and clinical trial participants by ensuring maximum safety;
- Enabling thoughtful review by member states by increasing response timelines;
- Upholding the safety of trial participants and the integrity of clinical research by avoiding tacit agreement;
- Minimizing the delegation of important responsibilities from the investigator to other parties.

Should you be interested in receiving a copy, please contact Teresa Alves at talves@prescrire.org