



Propositions de la Commission européenne relatives à la pharmacovigilance : déstructurantes

Résumé

En décembre 2008, la Commission européenne a publié des propositions de Règlement et de Directive concernant la pharmacovigilance.

Malgré les récents désastres de santé publique, plusieurs mesures proposées sont de nature à affaiblir le système de pharmacovigilance européen, au lieu de le renforcer :

- plutôt que de renforcer l'évaluation après mise sur le marché pour tous les médicaments grâce au renforcement des systèmes nationaux et régionaux indépendants de pharmacovigilance, il est prévu le **recours accru à des "plans de gestion du risque"**, dont l'expérience révèle qu'ils servent souvent de caution pour alléger dangereusement les évaluations avant autorisation de mise sur le marché ;
- **fin de l'obligation de financement public des activités de pharmacovigilance**, réduisant les systèmes de pharmacovigilance des États membres au rang de prestataires au service des firmes pharmaceutiques, alors que les firmes ont justement intérêt à retarder la diffusion des données de pharmacovigilance ;
- **renforcement de la mainmise des firmes pharmaceutiques sur le recueil, l'analyse et l'interprétation des données, court-circuitant les systèmes de pharmacovigilance publics des États membres**, privant la collectivité de l'expertise de ces systèmes et au risque d'entraîner leur disparition à moyen terme ;
- **formalisation d'un Comité européen consultatif de gestion des risques (PRAAC) sans autorité ni autonomie, et dont les moyens d'action sont insuffisants ;**
- **organisation de la dilution des données de pharmacovigilance**, stockées directement dans une "méga-base" électronique, Eudravigilance, privant les experts indépendants des systèmes de pharmacovigilance de proximité d'informations indispensables à l'analyse fine des notifications ;
- **maintien de l'opacité sur les données de pharmacovigilance** (par exemple, pas d'accès aux rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)), sous prétexte de "confidentialité commerciale", alors qu'il s'agit de données scientifiques, appartenant au bien public, sur les effets indésirables subis par les patients.

Pour améliorer la sécurité des citoyens européens, les priorités sont de :

- les protéger de l'exposition aux effets indésirables

des médicaments qui n'apportent pas de progrès thérapeutique, en exigeant la démonstration d'un tel progrès comparativement aux traitements existants comme critère pour obtenir une autorisation de mise sur le marché ;

- **garantir le financement public du Comité européen de pharmacovigilance et des systèmes nationaux et régionaux de pharmacovigilance des États membres**, afin de leur garantir les moyens d'assumer, en toute indépendance, leurs responsabilités de protection des populations. L'efficacité de leurs travaux se traduira par des décisions plus réactives (par exemple, meilleur encadrement ou retrait du marché des médicaments dont la balance bénéfices-risques s'avère être défavorable), donc par des économies importantes liées à la diminution du nombre des hospitalisations, arrêts de travail, et consultations médicales dus aux effets indésirables de médicaments ;
- **développer l'indépendance intellectuelle des autorités sanitaires par rapport aux firmes**, grâce à une gestion plus stricte des conflits d'intérêts et en limitant l'influence des standards biaisés de l'International Conference on Harmonisation (ICH) ;
- **redéfinir le PRAAC comme un Comité européen de pharmacovigilance, qui soit un organe de coopération entre les systèmes de pharmacovigilance des États membres**, et qui ait l'autorité suffisante pour proposer directement à la Commission européenne les modifications des notices ou le retrait du marché des médicaments dont la balance bénéfices-risques est défavorable ;
- **organiser un recueil public européen des notifications des effets indésirables de qualité** (par exemple sous la forme d'une base de données telle qu'Eudravigilance), exclusivement alimenté par les systèmes de pharmacovigilance des États membres afin de bénéficier de leur expertise, dont les données doivent être rendues accessibles à l'ensemble des citoyens européens sous un format exploitable ;
- **responsabiliser les autorités sanitaires concernant l'exploitation efficace des données de pharmacovigilance européennes** (améliorer le retour d'information vers les déclarants, améliorer la réactivité des prises de décisions devant permettre de protéger les citoyens, etc.) ;
- **améliorer la transparence des activités de pharmacovigilance.**

À condition d'être fortement amendées, les propositions de la Commission européenne concernant la pharmacovigilance peuvent être réorientées au service de l'intérêt général.

Signataires



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. Contact: rita.kessler@aim-mutual.org.



ESIP. L'European Social Insurance Platform (ESIP) regroupe, sous la forme d'une alliance stratégique, plus de 40 organisations de sécurité sociale nationales obligatoires dans 16 pays membres et en Suisse. Les missions de l'ESIP sont de préserver une protection sociale de haut niveau en Europe, de renforcer les systèmes de sécurité sociale fondés sur la solidarité et de maintenir la qualité de la protection sociale européenne. Plus d'informations : www.esip.org. Contact : esip@esip.org. Remarque : A condition d'être concernés par le sujet de cette position qui doit relever de leur domaine de compétence, les membres d'ESIP la supportent.



HAI Europe. Health Action International (HAI) est un réseau global et indépendant, constitué d'organisations qui œuvrent dans les domaines de la santé et du développement, et d'organisations de consommateurs. Ses objectifs principaux sont l'amélioration de l'accès aux médicaments essentiels et la promotion de leur usage rationnel. Plus de renseignements sur www.haiweb.org. Contact : teresa@haiweb.org.



ISDB. L'International Society of Drug Bulletins (ISDB) est un réseau mondial de bulletins et de revues de thérapeutiques qui sont financièrement et intellectuellement indépendants de l'industrie pharmaceutique, et qui sont destinés aux professionnels de santé mais aussi aux patients et consommateurs. L'ISDB a été fondée en 1986 et rassemble actuellement 79 membres, présents dans 40 pays différents. Plus de renseignements sur : www.isdbweb.org. Contact : press@isdbweb.org.



MiEF. Le Collectif Europe et Médicament (alias 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. C'est dire aussi que le médicament n'est pas une marchandise comme une autre et que l'Europe est une opportunité pour tous ses citoyens de pouvoir disposer, dans ce domaine, des meilleures garanties en terme d'efficacité, de sécurité et de prix. Contact : europedumedicament@free.fr.

Sommaire

État des lieux : renforcer la pharmacovigilance est indispensable

Exposition injustifiée des patients à des effets indésirables évitables

Intérêts économiques et dissimulation des données

Des structures de pharmacovigilance à renforcer

Des Agences du médicament prestataires de service des firmes pharmaceutiques : lenteurs et opacité

Propositions de la Commission européenne : en apparences "techniques", en réalité déstructurantes

"Gestion des risques" : vers la généralisation, dangereuse, d'AMM prématurées ?

Une mission d'intérêt public "vendue" aux firmes

Mainmise des firmes sur le recueil des données

Renforcement de la mainmise des firmes sur l'interprétation des données

Un Comité européen consultatif de gestion des risques (PRAAC) sans autorité ni autonomie

Développer l'expertise indépendante

Opacité sous prétexte de "confidentialité commerciale"

Résumé de nos propositions concrètes pour un système de pharmacovigilance efficace

Renforcer les critères permettant l'octroi d'une AMM plus sûre

Assurer aux autorités les moyens d'être indépendantes des firmes

Assurer les moyens d'une pharmacovigilance publique efficace

Renforcer la transparence

Conclusion

Propositions de la Commission européenne relatives à la pharmacovigilance : destructurantes

Texte complet

Des désastres répétés de santé publique rappellent sans cesse la nécessité d'une pharmacovigilance efficace pour protéger les citoyens (a). Ils montrent que les alertes et les décisions sont souvent retardées afin de protéger le plus longtemps possible les intérêts des firmes dont les médicaments sont mis en cause (lire plus loin). Les coûts humains et financiers dus aux effets indésirables des médicaments sont élevés, et supportés par la collectivité : les effets indésirables sont à l'origine d'au moins 5 % des hospitalisations et sont la 5^e cause de décès à l'hôpital selon la Commission européenne elle-même.

Le 10 décembre 2008, la Commission européenne a publié des propositions de Règlement et de Directive concernant la pharmacovigilance (1,2).

Ces propositions, même si elles sont moins catastrophiques que celles soumises à consultation en février 2008 (b), sont très insuffisantes pour renforcer véritablement la pharmacovigilance en Europe.

État des lieux : renforcer la pharmacovigilance est indispensable

En 2009, l'organisation de la pharmacovigilance en Europe ne garantit pas la protection des citoyens européens, principalement parce que les intérêts économiques des firmes pharmaceutiques passent trop souvent avant la santé publique.

Exposition injustifiée des patients à des effets indésirables évitables. La grande majorité des nouveaux médicaments mis sur le marché n'apportent pas de réel progrès (3). Certains constituent même des régressions thérapeutiques en exposant inutilement les patients à des effets indésirables, alors que d'autres traitements plus sûrs existent déjà dans les mêmes indications (c). Par ailleurs, les médicaments sont mis de plus en plus prématurément sur le marché, aux dépens de l'évaluation, ce qui se traduit par plus de problèmes de pharmacovigilance ultérieurs (4).

Intérêts économiques et dissimulation des données. Une fois un médica-

ment sur le marché, sa rentabilité économique dépend de la confiance des soignants et des patients dans ce médicament. Lorsqu'une affaire de pharmacovigilance émerge, la chute des ventes du médicament impliqué et des cours boursiers de la firme le commercialisant révèle à quel point ces affaires nuisent à ses intérêts économiques. Les firmes sont logiquement poussées à dissimuler le plus longtemps possible ces données et les résultats défavorables des essais cliniques, afin de prolonger au maximum les ventes de leurs médicaments. Ce fut le cas lors des récentes affaires *rofecoxib* (Vioxx[®]), *olanzapine* (Zyprexa[®]), *quétiapine* (Seroquel[®]), etc. Le temps gagné par les firmes grâce à ces pratiques s'est traduit par des milliers de morts dans la population exposée à ces médicaments (d).

Des structures de pharmacovigilance à renforcer. De nombreux États membres ont mis en place des Centres régionaux de pharmacovigilance (Espagne, France, Italie, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Royaume-Uni) ou disposent, dans le cas de pays moins peuplés, d'un Centre national de pharmacovigilance, souvent au sein de l'Agence du médicament (Belgique, Croatie, Estonie, Grèce, Luxembourg, etc.). L'Allemagne dispose de plusieurs centres, certains spécialisés par type d'effets indésirables (par exemple, le Centre de documentation des réactions cutanées graves). Les professionnels de santé (médecins et pharmaciens notamment) ont l'obligation de leur notifier les événements indésirables constatés, notamment les effets indésirables graves et/ou inattendus.

Malgré la sous-notification des effets indésirables par les professionnels de santé (5), les Centres nationaux et régionaux réussissent à faire émerger des signaux grâce à l'expertise d'équipes spécialisées en pharmacologie, capables d'évaluer l'imputabilité des événements indésirables notifiés grâce à leur proximité avec la population et avec les professionnels de santé. Cette proximité, en termes de langue et de connaissance du mode de vie et des pratiques réelles des patients, leur permet de contacter facilement les déclarants, par exemple par téléphone. Ces équipes peuvent ainsi obtenir des précisions, et enrichir efficacement la notification, qui devient scientifiquement informative (e). En l'absence de ce travail, les notifications incom-

plètes ne peuvent pas être exploitées et les informations sont perdues. ►►

.....
a- Ces dernières années, on peut par exemple citer le *rofecoxib* (Vioxx[®]) (accidents cardiovasculaires mortels), les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (*paroxétine* (Deroxat[®], Paxil[®]), *fluoxétine* (Prozac[®]), et autres) et le *rimonabant* (Acomplia[®]) (risques de suicides majorés), l'*olanzapine* (Zyprexa[®]) (diabète et troubles métaboliques), la *rosiglitazone* (Avandia[®]) (troubles cardiaques mortels), etc.

b- Ces propositions ont suscité une opposition massive. Elles prévoyaient la généralisation des mises sur le marché prématurées de médicaments insuffisamment évalués, et la délégation aux firmes, pourtant juges et parties, d'activités qui relèvent de la responsabilité des systèmes publics de pharmacovigilance (réf. 8).

c- Depuis 1965, en Europe, les critères pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché sont la démonstration de l'efficacité, de la sécurité et de la qualité des médicaments. Mais il n'est pas demandé de montrer que le nouveau médicament est plus efficace ou moins dangereux que les médicaments déjà existants sur le marché pour les mêmes indications.

d- Par exemple, en 2000, les données de l'essai Vigor ont révélé un excès d'infarctus chez les patients sous *rofecoxib* (Vioxx[®]), un anti-inflammatoire. La firme Merck a alors avancé l'hypothèse d'un effet cardiovasculaire favorable du médicament comparateur utilisé dans cet essai. Le temps écoulé entre ces premiers résultats et le retrait du Vioxx[®], quatre ans plus tard, a été à l'origine de dizaines de milliers d'accidents cardiovasculaires parfois mortels.

Autre exemple en 2007, la firme Lilly a indemnisé pour un montant de plusieurs dizaines de milliers de dollars chacun des 28 000 plaignants aux États-Unis, qui l'accusaient de ne pas les avoir honnêtement informés des effets indésirables de l'*olanzapine* (Zyprexa[®]), un neuroleptique à l'origine de diabètes et de troubles métaboliques importants, pourtant connus de la firme.

On peut aussi citer les affaires *paroxétine* (Deroxat[®], Paxil[®]) de la firme GlaxoSmithKline, *citalopram* (Seropram[®], Celexa[®]) et *escitalopram* (Seroplex[®], Lexapro[®]) de la firme Forest Labs, *quétiapine* (Seroquel[®]) de la firme AstraZeneca, etc. La liste de ces exemples ne cesse de s'allonger.

e- Par exemple, c'est une équipe espagnole d'un centre régional qui a découvert, en analysant plus d'une centaine de cas, que la *trimétazidine* (Vastarel[®]) provoque des syndromes parkinsoniens réversibles à l'arrêt du traitement. Cet effet indésirable était inattendu, la *trimétazidine* étant une substance à laquelle sont attribuées des propriétés "antioxydantes" et "cytoprotectrices" sur le cœur. Ce résultat a été confirmé par plusieurs centres de pharmacovigilance régionaux français. Ce résultat doit permettre d'éviter "d'étiqueter" à tort comme parkinsoniens de nombreux patients sous *trimétazidine* : il suffit d'arrêter le traitement par *trimétazidine*, dont l'efficacité a d'ailleurs été contestée par plusieurs États membres lors de la procédure d'arbitrage. L'arrêt de ce traitement, dont la balance bénéfices-risques est clairement défavorable, évite d'avoir à mettre en place un traitement contre la maladie de Parkinson, qui provoque à son tour de nombreux effets indésirables supplémentaires.

► Les alertes que font émerger les Centres de pharmacovigilance permettent aux autorités nationales de prendre les mesures nécessaires pour protéger leurs populations (par exemple, retrait par plusieurs pays d'Europe de l'association *dextropropoxyphène + paracétamol* en 2005 ou du *nimésulide* dès 2002) (f). Ces retraits du marché sont des signaux forts pour les autres pays et l'Agence européenne du médicament.

Cependant, les autorités nationales osent de moins en moins prendre leurs responsabilités en termes de protection de leurs populations. Peut-être par crainte de se retrouver en porte-à-faux vis-à-vis de l'Agence européenne, des autorités des autres États membres ou des firmes, elles se contraignent désormais souvent à attendre les décisions de l'Agence européenne (EMA) avant de réagir. Certains pays attendent ainsi encore les résultats de l'interminable procédure d'arbitrage relative à l'association *dextropropoxyphène + paracétamol*, lancée début 2008 en raison de plusieurs centaines de cas de décès avec des faibles surdoses, alors que cette association n'apporte pas de progrès thérapeutique par rapport à d'autres antalgiques mieux tolérés.

Des Agences du médicament prestataires de service des firmes pharmaceutiques : lenteurs et opacité. Même en cas d'effets indésirables graves, on observe des délais inacceptables avant le retrait du marché. On peut citer l'exemple du *nimésulide* (g), du *rimonabant* (Acomplia®) (h), et celui du *rofecoxib* (Vioxx®) (i).

Pour comprendre ces lenteurs, il faut savoir que les Commissions d'AMM des Agences nationales et de l'EMA (CHMP) ont un double conflit d'intérêts avec les firmes :

– un conflit d'intérêts financier : les firmes sont les clientes principales des Agences, qu'elles financent via le paiement de redevances (j). Et beaucoup d'experts sollicités par les Agences sont aussi souvent ceux des firmes (k) ;

– et un conflit d'intérêts intellectuel : les Commissions d'AMM ont logiquement du mal à décider rapidement du retrait du marché d'un médicament qu'elles ont elles-mêmes autorisé, car cela met en cause leur travail d'évaluation et leur impose de revenir sur leur décision initiale.

En somme. Dans ce contexte, on attendait que les propositions de la Commission européenne :

– mettent fin à l'exposition des citoyens aux effets indésirables de médicaments n'apportant pas de progrès thérapeutique, en renforçant les critères d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ;

– renforcent l'expertise publique des Centres nationaux et régionaux de pharma-

covigilance et leur indépendance vis-à-vis des Commissions d'AMM des Agences ; – stimulent une pharmacovigilance plus active en Europe : davantage de transparence ; davantage de diffusion de synthèses et d'alertes ; davantage de retours d'information vers les déclarants pour encourager les notifications ; coopération plus active et plus soutenue entre les centres de pharmacovigilance.

Malheureusement, les propositions de décembre 2008 de la Commission européenne sont largement insuffisantes, voire clairement déstructurantes.

Propositions de la Commission européenne : en apparences "techniques", en réalité déstructurantes

Les propositions de Règlement et de Directive concernant la pharmacovigilance publiées par la Commission européenne en décembre 2008 sont présentées comme "techniques" (1,2). Elles ont en réalité une portée bien plus large et concernent chaque étape de la commercialisation des médicaments en Europe : de l'évaluation à la mise sur le marché, en passant par la surveillance et l'information relative au médicament.

Notre analyse des points critiques de ces propositions est présentée ci-dessous, accompagnée de → nos propositions concrètes d'améliorations.

"Gestion des risques" : vers la généralisation, dangereuse, d'AMM prématurées? L'évaluation des médicaments avant autorisation de mise sur le marché ne fournit que des grandes lignes sur les effets indésirables des médicaments, car les médicaments ont été testés pendant un temps limité sur un échantillon de patients sélectionnés. C'est le rôle de la pharmacovigilance d'étoffer la connaissance des effets indésirables pour limiter les dégâts dans la population réelle. La pharmacovigilance est une discipline scientifique observationnelle d'abord au service des patients.

Les propositions de la Commission prévoient de généraliser la possibilité de mettre en œuvre des "plans de gestion du risque", notamment en cas de préoccupation relative à « l'évolution défavorable du rapport bénéfices-risques du médicament autorisé », et qui seraient « proportionnés aux risques » (proposition de modification de l'article premier point 2.e) et propositions d'article 104 point 3.c) et 104 bis de la Directive, et proposition d'article 21 du Règlement). En cas de préoccupation concernant la sécurité d'un médicament autorisé pour "circonstances exceptionnelles", il est aussi prévu d'inscrire comme condition à l'autorisation de mise sur le marché, dans le plan de ges-

tion des risques, la nécessité d'effectuer des études post-AMM (propositions d'articles 22 bis de la Directive, et articles 10 bis du Règlement). Mais à chaque fois que les autorités sanitaires souhaiteront demander la réalisation de ces plans de gestion du risque ou études post-AMM, il est prévu qu'elles aient l'obligation de demander leur avis aux firmes avant de confirmer ces demandes (propositions d'articles 22 bis et 104 bis de la Directive) (l).

L'expérience acquise ces dernières années montre que les "plans de gestion du risque" ont trop souvent tendance à être utilisés pour rassurer le public lors de la mise sur le marché prématurée de médicaments dont l'évaluation est insuffisante. Les ►►

f- Par exemple, dès 2005, le Royaume-Uni et la Suède ont décidé de retirer du marché le *dextropropoxyphène* associé (*Diantalvic*® ou autre) suite à plusieurs centaines de cas de décès par surdose y compris peu importante et non intentionnelle. La Finlande et l'Espagne ont retiré le *nimésulide* (*Nexen*®) de leur marché dès 2002, suivis en 2007 par l'Irlande et la Belgique.

g- En 2007, après plusieurs mois de tergiversations, la Commission d'AMM de l'Agence européenne (CHMP) a bien confirmé les risques hépatiques du *nimésulide* (*Nexen*®), mais elle s'est contentée de demi-mesures en limitant notamment la durée de traitement à 15 jours, laissant les patients européens exposés à un risque mortel injustifié vu les nombreux anti-inflammatoires existants d'efficacité similaire mais moins dangereux.

h- De même, ce n'est que plus de 2 ans après sa commercialisation que le *rimonabant* (*Acomplia*®) a été retiré du marché européen en raison d'une balance bénéfices-risques défavorable dans l'obésité (lire la note (m) pour plus de détails). L'Agence étatsunienne avait quant à elle refusé d'octroyer une AMM au *rimonabant*.

i- Cet anti-inflammatoire n'a été retiré du marché européen, à l'initiative de la firme, que quatre ans après que l'analyse des résultats d'un essai par l'Agence du médicament étatsunienne (la FDA) ait montré un excès d'accident cardiovasculaires graves.

j- Par exemple, le rapport d'activité 2008 de l'EMA révèle, à la ligne "prestation de service", qu'elle a collecté près de 139 millions d'euros de redevances auprès des firmes pharmaceutiques, ce qui représente 74 % de ses recettes (pourcentage en constante augmentation).

k- Le cas de l'*erlotinib* (*Tarceva*®) de la firme Roche est édifiant. Après avoir obtenu une AMM dans certains cancers du poumon, la firme Roche a demandé une extension d'AMM dans les cancers du pancréas avancés ou métastasés. Cette extension lui a d'abord été refusée par la commission d'AMM de l'EMA (le CHMP) en juillet 2006. Suite à la contestation de la firme, l'EMA a réuni un groupe de 4 experts fin 2006, qui a émis un avis favorable pour cette extension. Or 3 experts sur les 4 étaient liés à Roche sur ce dossier sensible...

l- Il n'est par contre pas prévu que les demandes détaillées des autorités sanitaires, et les réponses des firmes influant sur le maintien et le contenu final de ces demandes, ne soient rendues publiques. Ces documents sont pourtant particulièrement informatifs, ainsi qu'en témoigne l'expérience étatsunienne relative aux études pédiatriques dont les demandes sont publiquement accessibles sur le site de l'Agence, la Food and Drug Administration (FDA), assorties des modifications demandées par les firmes.

► exemples du *rimonabant* (Avandia[®]) et de la *varénicline* (Champix[®]) sont démonstratifs (**m**). Ces 2 médicaments n'auraient tout simplement pas dû être autorisés au vu des dossiers de demande d'AMM, ce qui aurait évité d'exposer inutilement la population à leurs effets indésirables graves.

Minimiser les dégâts des effets indésirables chez les patients commence par un renforcement de leur évaluation avant AMM. Cela passe aussi par une exigence de progrès thérapeutique pour obtenir l'AMM. La Commission européenne est malheureusement muette sur ces nécessités de renforcement de l'évaluation pré-AMM.

Pire, la généralisation de la mise en œuvre de plans de gestion du risque, éventuellement assortis d'études post-AMM, apparaît comme un motif pour alléger, à moyen terme, les évaluations avant AMM (**n**).

La Commission propose en effet de faciliter l'adoption par les États membres d'autorisations prématurées, assorties de "conditions" : il suffira par exemple que la réalisation d'études de sécurité post-autorisation soit prévue (*proposition d'article 21 bis de la Directive*). Contrairement aux dispositions en vigueur pour les AMM centralisées, il n'est pas prévu qu'il soit nécessaire de justifier d'un besoin de santé publique (patients en impasse thérapeutique par exemple) pour demander de telles AMM "conditionnelles" (**o**).

Il n'est pas précisé non plus que le maintien de ces autorisations doit être lié au respect des conditions prévues. Or, des années d'expérience des procédures d'AMM facilitées et accélérées montrent, en Europe comme aux États-Unis ou au Canada, que les firmes ne tiennent pas leurs engagements en matière d'évaluation post-AMM (6,7). L'inscription sur une liste de produits "sous surveillance intensive" de ces médicaments autorisés prématurément ne suffit pas à rassurer (*proposition d'article 23 du Règlement*).

Améliorations proposées :

→ **Tous les médicaments disponibles sur le marché européen doivent être sérieusement surveillés par le système de pharmacovigilance général, dont l'efficacité doit être renforcée à la fois aux niveaux européens et nationaux (lire plus loin).**

→ **Les plans de gestion du risque, éventuellement assortis d'études post-AMM, ne doivent pas ouvrir la porte à la généralisation d'AMM conditionnelles injustifiées, exposant les patients à des risques d'effets indésirables non détectés ou sous-estimés avant la mise sur le marché (proposition d'article 21 bis de la Directive). Ces plans ne pourront renforcer la pharmacovigilance que s'ils sont conçus et menés, sous le contrôle étroit des autorités de santé, afin de repérer tous les effets indésirables, mieux**

cerner leur fréquence et leur importance, y compris à long terme, et surtout prévenir leurs conséquences et leur répétition en contribuant à des décisions des autorités sanitaires plus réactives.

→ **Dans un contexte de dérégulation de la communication directe des firmes auprès des patients (multiplication de programmes dits d'accompagnement ou d'éducation thérapeutique ("disease management") financés par les firmes), il est indispensable que les plans de gestion du risque et les études post-AMM ne soient pas utilisés pour fidéliser les patients à telle ou telle marque de médicament.**

Une mission d'intérêt public "vendue" aux firmes. Les effets indésirables des médicaments sont des effets subis par des patients, au détriment de leur santé. La connaissance des effets des médicaments sur les patients appartient au bien public.

C'est aux pouvoirs publics de surveiller les effets indésirables : parce que les pouvoirs publics sont garants de la protection de la santé publique ; parce qu'ils ont pris la responsabilité d'octroyer des AMM.

Pourtant, en opposition avec l'esprit de transparence de la Directive 2004/27/CE et du Règlement (CE) 726/2004 (**p**), les propositions de la Commission prévoient de mettre fin à l'obligation de financement public tant au niveau national que communautaire (*proposition d'article 105 de la Directive et proposition de modification de l'article 67 du Règlement*).

Pire, la Commission européenne précise qu'elle n'exclut pas le financement des activités pharmacovigilance par les redevances versées par les firmes pharmaceutiques... alors que les firmes pharmaceutiques ont intérêt à retarder la diffusion des données de pharmacovigilance !

Confier le financement de la pharmacovigilance aux firmes est néfaste pour les populations (**q**). C'est aussi néfaste en termes de dépenses de santé, avec l'augmentation des dépenses liées aux prises en charges des dégâts dus aux effets indésirables de médicaments trop longtemps laissés sur le marché, ou trop longtemps laissés trop peu encadrés.

Améliorations proposées :

→ **L'obligation de financement public de la pharmacovigilance, activité de santé publique, doit être maintenue (Article 67.4 du Règlement (CE) 726/2004) et appliquée par les États membres, notamment en tenant compte des économies qui seront dégagées par la diminution du nombre des hospitalisations, arrêts de travail, et consultations médicales dus aux effets indésirables des médicaments.**

Mainmise des firmes sur le recueil des données. Le principe sous-jacent à la

proposition de la Commission européenne de confier la pharmacovigilance aux firmes est la "responsabilisation" les firmes sur le suivi des effets indésirables de "leurs" médicaments. Mais l'expérience montre qu'abandonner aux firmes pharmaceutiques les missions de recueil, d'analyse, d'alerte, et d'information sur les effets indésirables de leurs médicaments les met dans une situation intenable de conflits d'intérêts.

De nombreux exemples récents rappellent en effet que, dans un contexte d'impunité, le sens des responsabilités des firmes est souvent moins fort que la tentation de dissimuler les données ou d'en retarder la diffusion, afin de retarder ►►

m- Face aux effets indésirables (risque de suicides augmenté) et aux décès rapportés après la commercialisation du *rimonabant* (Acomplia[®]), médicament contre l'obésité dont l'AMM européenne avait été accordée sur des données peu solides et des risques mal cernés, les actions des agences se sont d'abord limitées à la mise en place d'un "plan de gestion des risques", qui n'a pas été rendu public (le rapport d'évaluation de ce plan réalisé par l'Agence suédoise a été transmis à l'équipe de rédaction de la revue *Prescrire*, suite à des demandes réitérées : 65 pages sur un total de 68 pages avaient été totalement noircies !). Ce n'est que plus de 2 ans après sa commercialisation que le *rimonabant* a été retiré du marché en raison d'une balance bénéfices-risques défavorable dans l'obésité.

De même, la balance bénéfices-risques de la *varénicline* (Champix[®]), qui a fait l'objet d'un plan de gestion du risque, n'est pas favorable dans le sevrage tabagique (syndrômes de sevrage, troubles psychiatriques dont risque de suicide augmenté, etc.).

n- Lors de la consultation de février 2008 sur le sujet, la Commission avait d'ailleurs présenté cet allègement de l'évaluation avant AMM comme un moyen d'améliorer la compétitivité des firmes : « des autorisations de mise sur le marché plus précoces permettent un retour sur investissement plus rapide, une augmentation de la confiance des investisseurs, donc la réduction du coût total de développement du produit » (section 3.2.1 de l'introduction à la consultation de février 2008).

o- Concernant les AMM centralisées, le Règlement (CE) 507/2006 précise qu'une AMM conditionnelle n'est en principe accordée que si « le rapport bénéfices-risques est positif ; (...) le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits ; les bénéfices pour la santé publique l'emportent sur le risque inhérent au fait que des données supplémentaires sont encore requises » (article 14.7). En outre, ces AMM conditionnelles doivent être réévaluées chaque année, et il est précisé dans la notice destinée aux patients que le maintien de ces AMM est conditionné au respect des conditions prévues.

p- La réglementation de 2004 a renforcé les moyens dévolus à la pharmacovigilance en exigeant son financement public : « les activités liées à la pharmacovigilance (...) bénéficient d'un financement public suffisant à la hauteur des tâches confiées » (article 67.4 du Règlement (CE) 726/2004). En pratique, cette obligation de financement public doit être mieux appliquée dans de nombreux États membres.

q- L'objectif affiché de consultants marketing dans le domaine de la gestion du risque est de « faire de la pharmacovigilance le département le plus créatif du marketing » (réf. 9,10).

► les décisions défavorables aux ventes (**d,r**).

Il est cohérent que les firmes participent au recueil des données sur les effets indésirables de leurs médicaments, notamment quand elles sont recueillies lors d'essais cliniques ou d'études de sécurité post-AMM précises. Mais en aucun cas les firmes ne doivent être en situation centrale, quasi monopolistique, et évincer les autres acteurs de santé.

Les propositions de la Commission européenne ouvrent pourtant dangereusement aux firmes des possibilités de court-circuiter les systèmes publics de pharmacovigilance de chaque pays, puis de progressivement s'y substituer, au risque d'entraîner leur disparition à moyen terme. Ainsi, il est prévu que les notifications des professionnels de santé puissent se faire uniquement auprès des firmes : « *Les États membres prennent toutes les mesures appropriées pour encourager les médecins, les pharmaciens et les autres professionnels de la santé à signaler les effets indésirables présumés aux autorités compétentes nationales ou aux titulaires de l'autorisation de mise sur le marché* » (proposition d'article 102 point 1 de la Directive). C'est notamment ce qui permet à la Commission d'affirmer dans son étude d'impact que ses propositions n'entraînent pas de dépenses supplémentaires importantes pour les États membres ou l'Agence européenne (en effet, il sera ainsi possible de sous-traiter, puis de progressivement abandonner aux firmes, les actuelles missions des systèmes de pharmacovigilance (enregistrement et analyse des notifications des professionnels de santé), ce qui permettra de réduire les ressources humaines employées par les systèmes publics de pharmacovigilance ou de les réaffecter à d'autres tâches).

La Commission prévoit aussi que les firmes pharmaceutiques doivent enregistrer les notifications des professionnels de santé et des patients (proposition d'article 107 points 1 et 2). Elles seront chargées de transmettre ces notifications « *en un point unique dans la Communauté* » (base Eudravigilance) (proposition d'article 107 point 1). Cette construction ouvre la possibilité aux firmes de manipuler les données. Surtout, elle organise la dilution des données, et prive la collectivité de l'expertise des Centres de pharmacovigilance des États membres concernant les effets indésirables survenus sur leur territoire. Une unique "megadatabase" européenne de pharmacovigilance, déconnectée de la proximité avec le terrain, ne peut pas correctement appréhender les particularités linguistiques, géographiques, démographiques, de mode de vie, qui sont pourtant indispensables à l'analyse pertinente des cas. S'il est prévu que des Centres de pharmacovigilance puissent consulter la base Eudravigilance, ils n'auront accès qu'aux données qui y sont enregistrées, déconnectées d'informations de

terrain et sur le contexte, ce qui se traduira par des déperditions considérables d'informations.

Améliorations proposées :

→ *Les notifications, qu'elles proviennent des patients, des professionnels de santé, ou des firmes, doivent être recueillies et centralisées par les systèmes indépendants de pharmacovigilance de chaque État membre. Ceci nécessite que les firmes aussi leur transmettent systématiquement et exclusivement les notifications qu'elles recueillent. C'est à ces systèmes indépendants de pharmacovigilance qu'il revient de transmettre les données, enrichies par leur expertise, dans la base Eudravigilance, notamment afin de garantir la qualité du contenu d'Eudravigilance.*

Renforcement de la mainmise des firmes sur l'interprétation des données.

En ce qui concerne l'interprétation des données, il est prévu que les États membres puissent abandonner aux firmes le « *suivi de ces notifications* » (proposition d'article 107 point 4). Les firmes, pour tant juges et parties, conservent la responsabilité d'apprécier si elles considèrent que la balance bénéfices-risques de leurs produits évolue (proposition d'article 107ter qui stipule que la production de « *l'évaluation scientifique du rapport bénéfice-risque du médicament* » est réalisée par les firmes dans le cadre des rapports périodiques actualisés de sécurité (en anglais, periodic safety update reports (PSURs)).

Les propositions de la Commission européenne concèdent aux autorités un rôle de "contrôle" avec l'évaluation des PSURs, mais ces PSURs restent élaborés par les firmes (proposition d'article 107 quinquièmes et sexties) (s). Surtout, les propositions de la Commission européenne confondent encore les rôles de producteur de médicament, de régulateur, et d'expert.

Cette sous-traitance aux firmes de l'interprétation des données est un défaut majeur du système actuel de pharmacovigilance. Renforcer cette sous-traitance met encore plus en danger les patients. Renforcer cette sous-traitance achèvera de faire perdre aux autorités sanitaires leur autorité, leur expertise, leur crédibilité, puis leur autonomie.

Les propositions de la Commission prévoient que les PSURs soient transmis une seule fois pour toute la Communauté, et à une fréquence "adaptée" au profil de risques des médicaments, avec possibilité pour les firmes de contester cette fréquence (proposition d'article 107 quater point 6.c). L'obligation de fournir des PSURs pour les produits anciens considérés comme "d'usage bien établi" (depuis au moins 10 ans dans la Communauté) est supprimée (proposition d'article 107ter point 3). Pourtant, les exemples dramatiques d'effets

indésirables détectés tardivement, même après 30 ans de commercialisation (cancérogénicité, génotoxicité), ne sont pas rares (t). L'évaluation à long terme est par définition absente des dossiers de demande d'AMM. L'évaluation des effets à long terme des expositions *in utero* aux médicaments est particulièrement déficiente.

Par ailleurs, les propositions de la Commission renforcent la dépendance conceptuelle et technique des autorités sanitaires aux firmes, par la soumission aux normes de l'International Conference on Harmonisation (ICH), entité composée principalement de représentants des firmes et des responsables d'Agences du médicament (proposition d'article 101 point 4, proposition d'article 108).

Améliorations proposées :

→ *L'analyse des effets indésirables et la réévaluation de la balance bénéfices-risques des médicaments doit être confiée par les pouvoirs publics à des groupes de travail composés d'experts indépendants des firmes et des Commissions d'AMM, en toute transparence. Ces groupes devront travailler sur l'ensemble des données disponibles : les notifications des patients et des professionnels de santé aux Centres de pharmacovigilance, les rapports de cas correctement documentés transmis par les firmes (données brutes), les données publiées dans la littérature et enregistrées par l'agence européenne dans Eudravigilance, etc.*

→ *Les médicaments dits "d'usage bien établi" doivent faire l'objet de rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs) régulièrement, au moins tous les 5 ans ; ►►*

.....
r- Par exemple, en mars 2008, après 4 ans et demi d'enquête, l'Agence britannique (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), a finalement renoncé à poursuivre la firme GlaxoSmithKline pour dissimulation de données de pharmacovigilance chez les enfants concernant la paroxétine (Deroxat®, Seroxat®) en raison d'un cadre réglementaire insuffisant ("vide juridique" autour de la responsabilité d'information des firmes vis-à-vis des autorités concernant les utilisations hors AMM de leurs produits).

s- Les firmes ont en outre un droit de regard sur le rapport d'évaluation préparé par les autorités, qui devra leur être transmis en même temps qu'il est soumis au Comité européen consultatif de gestion des risques (PRAAC). Il est aussi précisé que le Comité doit tenir compte des observations présentées par les firmes (proposition d'article 107 sexties points 2 et 3).

t- On peut citer l'exemple du diéthylstilbestrol (DES), responsable de cancers et de malformations utérines chez les femmes exposées *in utero* à ce médicament, dont les effets indésirables ont été reconnus 30 ans après ; l'exemple de l'acide valproïque dont il a été découvert récemment qu'il est à l'origine de troubles neuropsychiatriques chez les enfants qui y ont été exposés *in utero* ; l'exemple de la germandrée petit chène, plante médicinale traditionnellement utilisée depuis des dizaines d'années mais qui s'est avérée être hépatotoxique ; l'exemple de l'association dextropropoxyphène + paracétamol retirée du marché dans plusieurs pays en 2005 alors qu'elle est commercialisée depuis le milieu des années 1960.

→ **Les bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes conditionneront l'organisation du système de pharmacovigilance européen. Elles doivent être élaborées en partant d'abord des besoins des patients européens et dans une perspective scientifique. Elles ne doivent pas être biaisées dès de départ par une exigence de conformité aux standards de l'ICH existants (proposition d'article 108). Au contraire, ces bonnes pratiques de pharmacovigilance devront ensuite servir de base pour redéfinir des standards de l'ICH davantage au service de la protection des populations.**

Un Comité européen consultatif de gestion des risques (PRAAC) sans autorité ni autonomie. Depuis 2004, l'Agence européenne (EMEA) est notamment chargée, grâce à ses Comités, de « coordonner la surveillance (...) des médicaments autorisés dans la Communauté et donner des conseils sur les mesures nécessaires pour garantir une utilisation sûre et efficace de ces médicaments (...); assurer la diffusion d'informations sur les effets indésirables des médicaments autorisés dans la Communauté par une banque de données consultable en permanence par tous les États membres; les professionnels de santé, les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché et le public disposent de niveaux d'accès appropriés à cette banque de données (...); assister les États membres dans la communication rapide d'informations » (article 57 points c à d du Règlement (CE) 2004/726). Pour ce faire, l'EMEA avait notamment mis en place un groupe de travail, le pharmacovigilance working party (PhWP), auprès de la Commission d'AMM (CHMP).

Il est prévu la formalisation d'un Comité européen de gestion des risques (en anglais "Pharmacovigilance Risk Assessment Advisory Committee", PRAAC) pour remplacer ce groupe de travail (proposition de modification de l'article 27 de la Directive et d'article 56 point 1.a) bis du Règlement).

Mais en pratique, le rôle du PRAAC sera toujours limité à :

- étudier des rapports d'évaluation préparés par les États membres (dans le cas d'AMM décentralisées ou par reconnaissance mutuelle) ou les rapporteurs (dans le cas d'AMM centralisées), sur la base des rapports périodiques actualisés de sécurité fournis par les firmes (PSURs) (proposition d'article 107 sexies point 2 de la Directive);
- évaluer les procédures communautaires de pharmacovigilance (par exemple dans le cas où un État membre souhaite retirer du marché ou suspendre l'autorisation d'un médicament pour des raisons de pharmacovigilance) afin d'émettre des "recommandations" (proposition d'article 107 duodécies points 2 et 3 de la Directive);
- évaluer les protocoles d'études de sécurité post-autorisation prévues pour être menées dans plusieurs États membres (proposition d'article 107 sexdecies de la Directive) et le résumé des résultats de ces études,

afin d'émettre des "recommandations" (proposition d'article 107 octodécies).

Le seul véritable progrès est que, dans le cadre des procédures communautaires de pharmacovigilance, le PRAAC pourra organiser des auditions publiques, ce qui contribuera à plus de transparence (proposition d'article 107 duodécies point 2 de la Directive).

C'est par contre au groupe de coordination (en anglais "Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human" (CMDh), composé d'un représentant par État membre) ou à la Commission d'AMM européenne (en anglais, "Committee for Medicinal Products for Human Use" (CHMP)) (dans le cas d'AMM centralisées), que reviennent de proposer à la Commission européenne la décision de maintenir, modifier ou suspendre l'AMM, et ce malgré leurs conflits d'intérêts intellectuels (u). Il n'est pas prévu que le CHMP et le groupe de coordination (CMDh) soient tenus d'appliquer les recommandations du PRAAC, qui n'aura, de fait, aucune autorité.

Après avoir été "alerté" par les autorités sanitaires ou les firmes (selon des modalités et des responsabilités qui ne sont pas clarifiées), le PRAAC est aussi censé « définir les priorités concernant les signes de risques nouveaux, de changement des risques existants ou de variation du rapport bénéfice/risque » en piochant dans la base Eudravigilance des données complémentaires (proposition d'article 107 nonies).

On voit mal comment un comité dépendant des redevances payées par firmes pharmaceutiques (proposition de modification de l'article 67 du Règlement), et aux moyens humains très limités (15 membres, pas même un par État membre), sans autorité, va pouvoir utilement exploiter la base de données Eudravigilance. D'autant plus que cette base Eudravigilance risque fort d'être un "fourre tout" inexploitable de données brutes, éventuellement transmises dans toutes les langues (ou, si elle est uniquement alimentée en anglais par trop de sources non spécialisées, avec un risque de pertes d'informations dues à des défauts de traduction, le domaine étant technique et nécessitant beaucoup de précision dans l'analyse), et sans avoir été travaillées par un système de pharmacovigilance de proximité.

Par ailleurs, il est bienvenu de préciser les modalités d'application, notamment les délais, de la procédure qui permet l'adoption de mesures urgentes de pharmacovigilance (proposition d'articles 107 à 107 terdecies de la Directive). Mais, plutôt que de renforcer les prérogatives du groupe de coordination (CMDh) et celles de la commission d'AMM européenne (CHMP), ce sont celles du nouveau Comité européen consultatif de gestion des risques (PRAAC) qu'il faut renforcer, si on veut qu'il puisse être réellement efficace.

Améliorations proposées :

→ **Le PRAAC doit être défini comme un**

organe européen de coopération entre les systèmes nationaux de pharmacovigilance, intellectuellement et hiérarchiquement indépendant des Commissions d'AMM. Il doit être renommé pour devenir le "Comité européen de pharmacovigilance".

→ **Ce Comité européen de pharmacovigilance doit être financé à 100 % par des fonds publics. Ses moyens doivent être renforcés, avec au moins un représentant par État membre, sans aucun conflit d'intérêts avec les firmes pharmaceutiques. La retranscription de ses réunions doit être rendue publique, y compris le détail des votes.**

→ **Ce Comité de pharmacovigilance doit avoir une force de recommandation de même niveau la commission d'AMM européenne (CHMP). Après analyse et discussions autour des évaluations réalisées par les États membres sous sa supervision, ce Comité doit pouvoir proposer directement à la Commission européenne une décision de retrait ou de modification de l'AMM, sans avoir à subir la censure des commissions d'AMM (CHMP ou groupe de coordination).**

→ **Ce Comité de pharmacovigilance doit avoir toute autonomie pour effectuer les recherches qui lui semblent nécessaires pour protéger les citoyens européens (pharmacovigilance active), et non être contraint d'attendre d'être "alerté" par les autorités sanitaires ou les firmes.**

Développer l'expertise indépendante.

Dans de nombreux pays, il existe aujourd'hui des systèmes de pharmacovigilance publics qui ont fait la preuve de leur efficacité en révélant des effets indésirables parfois longtemps après la mise sur le marché des médicaments. Ces centres de pharmacovigilance, liées ou non au système hospitalo-universitaire de leur pays, établissent des plans de recherche en pharmacovigilance à long terme. Ils contribuent à l'indispensable analyse approfondie des effets indésirables présumés, afin de dégager des premiers éléments d'imputabilité. Ils mettent en place des enquêtes pour évaluer l'ampleur du phénomène et confirmer l'imputabilité. La proposition de la Commission ignore totalement ce travail pourtant fondamental (v). ▶▶

.....
u- Ces instances, qui avaient autorisé la mise sur le marché du médicament incriminé, auront du mal à se "déjuger" en remettant en cause leur décision initiale.

v- Dans la proposition de la Commission, qui se focalise sur le rôle des firmes dans le suivi de leurs médicaments récents, on comprend mal comment on aurait par exemple pu réévaluer la balance bénéfices-risques des anti-inflammatoires non stéroïdiens pendant la grossesse, ou les conséquences repérées tardivement de la consommation du diéthylstilbestrol chez les femmes issues de grossesses exposées à ce médicament chez les mères. Il est également très peu probable que les firmes continuent à surveiller leurs médicaments une fois qu'ils ne seront plus protégés par des brevets.

► La Commission européenne va jusqu'à mettre en place une organisation qui privera de données les équipes spécialisées des systèmes publics de pharmacovigilance, en permettant que soignants et patients notifient les effets indésirables directement aux seules firmes (*proposition d'article 102 point 1 de la Directive*) (lire ci-dessus). Il est même prévu que certains États puissent déléguer leurs missions de pharmacovigilance à un autre État membre (*proposition d'article 103 de la Directive*), ce qui affaiblira encore leur expertise et aggravera la sous-notification dans le pays au lieu de les encourager à la structurer grâce à des échanges avec les équipes expérimentées d'autres États membres (w).

La réforme de la pharmacovigilance européenne proposée mise sur le "tout électronique" (base de données Eudravigilance, portails internet pour les déclarations et l'information du public), dans l'objectif d'une économie d'échelle pour les firmes et les autorités.

C'est oublier que la pharmacovigilance de chaque pays permet une analyse fine basée sur son expertise par rapport à sa population, et sur sa proximité avec les professionnels de santé et les patients qui peuvent être contactés pour enrichir les notifications. La centralisation au niveau européen de toutes les notifications sans analyse intermédiaire aux niveaux régionaux ou nationaux risque d'aboutir à une dilution des données, dès lors ininterprétables, rendant finalement la base de données Eudravigilance inopérante.

Améliorations proposées :

→ **Le rôle central des Centres nationaux ou régionaux de pharmacovigilance dans le recueil puis l'analyse des notifications spontanées doit être promu et financé sur fonds publics.**

→ **La base de données Eudravigilance doit permettre aux autorités de santé des États membres de faire partager les informations dont elles disposent : chaque État membre bénéficiera ainsi du travail des autres États membres. La base Eudravigilance ne doit pas remplacer le réseau de proximité que constituent les systèmes nationaux publics de pharmacovigilance. Elle doit être alimentée par ces systèmes pour bénéficier de leur expertise.**

→ **La proposition de la Commission doit être réorientée vers un renforcement :**

– des systèmes de pharmacovigilance existants, auxquels doivent être donnés les moyens, par un financement public suffisant, d'être des systèmes d'expertise indépendants et compétents, de proximité, et de véritables acteurs d'une pharmacovigilance active ;

– de la coordination entre ces systèmes grâce à la mise en place d'un véritable Comité européen de pharmacovigilance (lire ci-dessus).

Opacité sous prétexte de "confidentialité commerciale". Les données

sur les effets indésirables, qui sont subis par les patients, sont des données scientifiques publiques, dont l'analyse et l'interprétation doit permettre de prévenir leur répétition, et conduire à des décisions indépendantes des firmes. Les données de pharmacovigilance ne sont pas des données commerciales recueillies par les firmes dans le cadre d'un service après vente.

La création de portails web minimalistes par les États membres (*proposition d'article 106 de la Directive*) et la promesse renouvelée d'un "niveau accès approprié" du public à la base Eudravigilance, ne suffisent pas à garantir l'accès public aux données de pharmacovigilance (x). Par exemple, il n'est pas prévu que les PSUR, pièces maîtresses pour permettre d'évaluer la balance bénéfices-risques des médicaments, soient rendus publics alors qu'ils devraient déjà l'être, conformément au Règlement (CE) 1049/2001 sur l'accès aux documents des institutions européennes. Les Agences refusent même de rendre leurs rapports d'évaluation de ces PSUR publics... pour protéger les intérêts commerciaux des firmes (y) ! Comment dans ces conditions accepter les motifs des décisions des autorités et les arguments sur lesquelles elles reposent ?

De plus, il est seulement prévu de rendre public un résumé des réunions des Comités (z) mais pas des groupes de travail des Agences, ni du groupe de coordination (*proposition d'article 26 du Règlement*). Pourtant, l'article 126 ter de la Directive 2004/27/CE relatif aux obligations des autorités en matière de transparence stipule que l'autorité compétente doit « rendre accessibles au public (...) les comptes rendus de ses réunions, assortis des décisions prises, des détails des votes et des explications de vote, y compris les opinions minoritaires ».

Améliorations proposées :

→ **Les effets indésirables des médicaments doivent être considérés comme devant faire l'objet de recueils, d'analyses et de propositions comme cela est par exemple fait pour les maladies infectieuses, surveillées par des systèmes publics nationaux, internationaux et notamment dans le cadre d'Euro-surveillance.**

→ **Les rapports d'évaluation des PSUR, effectués par les autorités de santé nationales pour le Comité européen de pharmacovigilance, doivent être rendus publics (aa), y compris en ce qui concerne les données de consommation, indispensables pour évaluer l'exposition de la population.**

→ **L'ensemble des données de pharmacovigilance d'Eudravigilance au niveau européen, et des bases de données nationales, doit être accessible au public, sous un format exploitable par les équipes indépendantes et les firmes souhaitant étudier de manière plus approfondie les effets indésirables de leurs médicaments. C'est ce que permet déjà, aux États-Unis, la Food and**

Drug Administration (FDA) avec des extraits trimestriels de la base de donnée Adverse Event Reporting System (AERS).

→ **Les comptes rendus des Comités doivent être détaillés, conformément à l'article 126 ter de la Directive 2004/27/CE, en prenant exemple sur les "transcripts" (transcription mot à mot des réunions) mis à disposition du public par la FDA. Les ordres du jour détaillés des réunions des Comités et des groupes de travail doivent être mis en ligne au plus tard la veille des réunions, de sorte que les comptes rendus ne soient pas amputés des sujets considérés comme n'ayant pas fait l'objet d'une "décision finale".**

Résumé de nos propositions concrètes pour un système de pharmacovigilance efficace

Renforcer les critères permettant l'octroi d'une AMM plus sûre.

Les critères de délivrance d'une autorisation de mise sur le marché doivent évoluer : exiger, au moment de la demande d'AMM, la démonstration qu'un nouveau médicament apporte un progrès thérapeutique permettrait d'éviter d'exposer inutilement la population à des dégâts évitables. Cette proposition semble la seule capable d'orienter la recherche médicale et pharmaceutique vers les domaines où les patients sont démunis. C'est un moyen efficace de faire cesser le gâchis actuel où les budgets santé des États membres financent, à prix fort, quantité de nouveaux médicaments qui n'apportent aucune valeur ajoutée voire même des régressions thérapeutiques. ►►

w- Comment les patients et les soignants s'y prendront-ils pour notifier les effets indésirables : devront-ils le faire sur le portail du système de l'État membre auquel leur État soustraie ses missions dont ils ne comprennent pas la langue ? seront-ils obligés de passer par les firmes présentes dans leur pays, mais alors qu'en sera-t-il des médicaments commercialisés par des firmes non présentes dans leurs pays ?

x- Cet accès était déjà prévu en 2004 (article 57 du Règlement (CE) 2004/726). En pratique, en 2009, les citoyens n'ont pas encore accès à cette base, et la proposition d'"accès approprié" du public à cette base, tel que l'entend l'EMA, est restrictive et très insuffisante (réf. 11).

y- La "confidentialité commerciale" relative aux données de consommation n'est pas acceptable : ces données sont vendues aux firmes par les sociétés spécialisées dans le commerce de données économiques. Mais ces données sont en réalité des données scientifiques permettant d'évaluer l'exposition de la population aux effets indésirables.

z- Comité des médicaments à usage humain (CHMP), Comité des médicaments orphelins, Comité des médicaments à base de plantes, Comité pédiatrique (Article 56 du Règlement (CE) 2004/726).

aa- Équivalents des European Public Assessment Report (EPAR) mis à disposition par la Commission d'AMM (CHMP).

Assurer aux autorités les moyens d'être indépendantes des firmes.

L'indépendance financière et intellectuelle des autorités par rapport aux firmes est cruciale. Un financement public des activités de pharmacovigilance à hauteur de leur mission est une disposition clé de la législation de 2004, à préserver absolument et à faire enfin appliquer (article 67.4 du Règlement (CE) 726/2004). Développer l'indépendance intellectuelle des autorités par rapport aux firmes passe par une gestion stricte des conflits d'intérêts, et une révision de la place accordée à l'International Conference on Harmonisation (ICH) dans l'élaboration des recommandations sur le médicament et sur la pharmacovigilance.

Assurer les moyens d'une pharmacovigilance publique efficace.

Une pharmacovigilance efficace nécessite une véritable volonté politique. Les priorités sont :
– de redéfinir (et renommer) le Comité européen de pharmacovigilance comme un organe européen de coopération entre les systèmes de pharmacovigilance des États membres ;
– de donner au Comité européen de pharmacovigilance l'autorité suffisante pour proposer directement à la Commission européenne les modifications des notices ou le retrait du marché des médicaments dont la balance bénéfices-risques est défavorable ;
– d'organiser un recueil public européen, de qualité, des notifications des effets indésirables. Ce recueil, qui peut être présenté sous la forme d'une base électronique telle qu'Eudravigilance, doit être exclusivement alimenté par les systèmes de pharmacovigilance des États membres, afin de bénéficier de leur expertise ;
– de responsabiliser les autorités sanitaires concernant l'exploitation efficace des données de pharmacovigilance européennes, et en particulier : inciter les professionnels de santé et les patients à notifier, y compris

en améliorant le retour d'information vers les déclarants ; effectuer des recherches (pharmacovigilance active) ; améliorer la réactivité des prises de décisions devant permettre de protéger les citoyens ;

- de rendre accessible les données de la base Eudravigilance à l'ensemble des citoyens européens, dans leur langue, après anonymisation ;
- de maîtriser les études après commercialisation, y compris dans le cadre des "plans de gestion du risque", qui doivent être menées par des équipes indépendantes et ne plus être utilisées un comme alibi pour octroyer des AMM prématurées ;
- de pouvoir sanctionner réellement les firmes ne respectant pas leurs obligations.

Renforcer la transparence. Les avancées réglementaires obtenues en 2004 en matière de transparence des autorités doivent être mieux appliquées et renforcées. Plusieurs mesures sont simples à mettre en œuvre :

- aider à un véritable repérage du profil des effets indésirables des médicaments et des décisions récentes de pharmacovigilance, hiérarchisant les points-clés en les faisant apparaître dans la notice en gras par exemple ;
- aider au repérage des médicaments mis sur le marché sans évaluation suffisante, à l'aide de la phrase « *Ce médicament fait l'objet d'une surveillance approfondie. Prière de signaler tout effet indésirable présumé à <nom et adresse internet de l'autorité nationale compétente>* » (proposition de modification de l'article 11 de la Directive), mais aussi du visuel déjà largement utilisé dans l'Union européenne : un triangle noir pointé vers le bas (▼) à côté du nom de marque sur chaque boîte et sur les conditionnements primaires ;
- assurer l'accès public aux informations de pharmacovigilance : rapports périodiques (PSUR) y compris les données de consommation ; rapports complets d'évaluation de ces PSUR ; accès aux notifications d'Eudravigilance et à un bilan péri-

dique des notifications sur Eudravigilance que l'Agence européenne devrait avoir l'obligation d'effectuer ; demandes d'études post-AMM ou de mise en place de plans de gestion du risque assorties des réponses apportées par les firmes ;

- rendre publiques les ordres du jour et la transcription intégrale des réunions du Comité européen de pharmacovigilance, les motivations détaillées des décisions de pharmacovigilance, y compris les opinions minoritaires et le détail des votes.

Conclusion

Avec l'octroi d'autorisations de mise sur le marché de plus en plus facilité et prématuré, et un système retardant la détection et les décisions qui s'imposent pour protéger la santé publique - au moins le temps de permettre aux firmes d'atteindre le "retour sur investissement" escompté -, la Commission européenne espère œuvrer en faveur de la compétitivité des firmes pharmaceutiques.

En réalité, la Commission européenne sacrifie sa mission de protection des citoyens européens (article 125 du Traité instituant l'Union européenne) au profit de la protection, à court terme, d'intérêts économiques des firmes pharmaceutiques ; et en freinant le développement d'une industrie pharmaceutique réellement innovante par un haut niveau de qualité.

Nous espérons que nos propositions concrètes aideront les Membres du Parlement européen qui représentent les citoyens, les Ministres de la santé des États membres, et la Direction Santé et Consommateurs de la Commission européenne, à améliorer les propositions de la Commission européenne.

À condition d'être fortement amendées, ces propositions peuvent être réorientées au service de l'intérêt général.



Association
Internationale
de la Mutualité (AIM)



Health Action
International (HAI)
Europe



European Social
Insurance Platform
(ESIP)



Collectif Europe
et Médicament



International Society
of Drug Bulletins
(ISDB)

Quelques références :

- 1- Proposed Directive: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0665:FIN:EN:PDF>
- 2- Proposed Regulation: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0664:FIN:EN:PDF>
- 3- Prescrire Editorial Staff "Prescrire's ratings of new products and indications over the last 10 years" *Prescrire Int* 2009; **18** (100): 85.
- 4- Carpentier D et al. "Drug review deadlines and safety problems" *N Engl J Med* 2008; **358**: 1354-1361.

5- Lorna Hazell and Saad A.W. Shakir "Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review" *Drug Safety* 2006 ; **29** :385-96.

6- US Government Accountability Office "Drug safety—Improvement needed in FDA's postmarket decision-making" and oversight process" Report GAO-06-402, 2006. www.gao.gov: 63 pages.

7- Lexchin J "Notice of compliance with conditions: a policy limbo" *Healthcare policy* 2007; **2** (4) : 114-122 (+ Annexes: 5 pages).

8- Prescrire Rédaction "Pharmacovigilance en Europe : un rejet massif des projets de la Com-

mission européenne" www.prescrire.org/aLaUne/dossierEuropeVigilanceRejetMassif.php.

9- "La gouvernance des risques : d'abord une volonté stratégique" *Pharmaceutiques* 2007 ; (mars) : 79.

10- Price Waterhouse Coopers "Unlocking the power of pharmacovigilance: an adaptive approach to an evolving drug safety environment - executive summary" April 2007. www.pwc.com/pharma: 4 pages.

11- EMEA "Draft Eudravigilance Access policy for medicines for Human use" 19 December 2008. www.emea.europa.eu/pdfs/human/phv/18743906_en.pdf (17 pages).