

# Europe et médicament : la revue Prescrire est-elle compétente ?

## Lettre de Frédéric Pothier

Votre série d'articles sur le thème de la politique du médicament parus en mai, juin et juillet-août 2002 (n° 228 p. 386-388, n° 229 p. 460-466, n° 230 p. 540-547) m'a profondément irritée et déçue.

Irritée car, docteur en pharmacie, travaillant depuis une douzaine d'années dans l'industrie pharmaceutique à des postes divers en recherche et développement puis aux affaires pharmaceutiques, j'ai l'impression que vos articles ont été écrits par des ignorants : ignorants de la réglementation pharmaceutique, ignorants de la réalité de la vie d'un médicament à travers son dossier d'autorisation.

Déçue car, abonnée depuis 1985, je tenais la revue en haute estime, notamment en vertu de votre principe de validation des articles par des professionnels de terrain en activité. Or, je m'aperçois qu'il n'en est rien ici. La description de la situation actuelle et future de la réglementation européenne du médicament que vous donnez à lire est abstraite, livresque, mal digérée. La vision que vous en délivrez est partielle et partielle. Ces articles n'ont de toute évidence pas été relus par des professionnels de l'enregistrement du médicament. Mais l'enregistrement - comme la médecine - est un vrai métier, qui ne s'apprend pas sur internet ou dans des articles scientifiques, fussent-ils excellents.

Je précise que je vous écris en tant que professionnelle de santé abonnée à la revue, et en aucun cas au nom du laboratoire pharmaceutique qui m'emploie, ni au nom de l'association de patients dont je suis secrétaire, élue au bureau (l'association LIEN (Lutte Information Étude des infections Nosocomiales), membre du CISS (Collectif Interassociatif Sur la Santé)).

## Une lacune majeure : les variations

Vos articles font croire à vos lecteurs que les autorisations de mise sur le marché (AMM) seront accordées une fois pour toutes, sans révision régulière. C'est absolument faux, c'est une contre-vérité ahurissante. Vous n'avez tout simplement pas compris le mécanisme actuel de révision en temps réel des dossiers d'AMM, qui ne sera pas remis en cause par la révision de la législation du médicament en Europe. Ce mécanisme, c'est celui des variations. Sauf erreur de ma part, le terme "variation" n'est pas cité une seule fois dans les articles. Pas une. C'est pourtant le pilier majeur, avec les rapports de pharmacovigilance, alias Periodic Safety Update Reports (PSURs), de la réévaluation des dossiers d'AMM des médicaments. Aujourd'hui, comme hier et comme demain, l'essentiel des modifications du dossier initial doit faire l'objet d'une demande formelle d'autorisation des autorités de santé. Je cite par exemple : toute modification du procédé d'obtention du médicament (fabrication, contrôle), toute modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (événement indésirable, indication, interaction, prolongation de la durée de validité, changement de composition...). Les modifications sont classées en type I (mineures) ou II (majeures). La mise en œuvre des modifications revendiquées ne peut se faire qu'après octroi officiel d'un avis favorable. Les modalités concernant l'examen des modifications des termes d'une AMM sont définies par Règlement.

Dans la pratique, les dossiers d'AMM sont en constant remaniement et des demandes de variations peuvent être déposées auprès des autorités compétentes (nationales ou centrales selon la nature de l'AMM initiale) plusieurs fois par an et par spécialité. En général, plus un produit est jeune, plus il est sujet à demandes de

variations. Un dossier d'AMM est vivant, en constante évolution, en constante évaluation.

C'est pourquoi vos allégations : « des autorisations de mise sur le marché accélérées (et pas seulement pour les malades en impasse thérapeutique), et accordées une fois pour toutes, sans révision régulière (...) octroi définitif des AMM (...) autorisations de mise sur le marché éternelles » sont parfaitement inacceptables. Il s'agit là de pure désinformation.

Des relecteurs professionnels n'auraient pas manqué de vous indiquer cette lacune incroyable de votre analyse.

## Des erreurs et des confusions

Vous mentionnez le « réexamen quinquennal actuellement en vigueur ». Ce « réexamen » n'est pas systématique. Dans certains pays, comme la France, il y a aujourd'hui un renouvellement quinquennal des AMM, purement administratif. Le réexamen est inutile, ce pourquoi il est proposé de le supprimer, puisque les dossiers sont en perpétuelle réévaluation grâce au système des variations (voir plus haut). Les variations imposent une mise à jour et une réévaluation en temps réel des dossiers, bien plus efficace qu'une mise à jour et une réévaluation quinquennales !

Vous affirmez que « Le RCP constitue la base des mentions que la firme devra faire figurer sur toute publicité dirigée vers les professionnels de santé (par exemple, une monographie d'un dictionnaire de spécialités comme le dictionnaire Vidal, une brochure, un encart publicitaire) ». Mais le dictionnaire Vidal n'est justement pas de la publicité, contrairement aux brochures et encarts divers ! Ses monographies sont issues mot à mot des RCP transmis par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), auxquels sont simplement ajoutées les informations économiques nécessaires et utiles à la prescription (prise en charge, coût de traitement journalier, prix). Le fait que les laboratoires paient la publication des monographies de leurs produits dans le Vidal (ils signent également les "bon-à-tirer" (BAT)) n'en fait pas pour autant un support promotionnel sujet à caution.

Vous écrivez : « Une autre annexe de l'AMM (appelée aujourd'hui annexe IIIa, et auparavant annexe II) reprend ►►

► les informations contenues dans le RCP, dans un langage censé être compréhensible par le public. Cette annexe constitue la base des mentions à reproduire sur la notice du médicament ». Cette information est inexacte et incomplète : l'annexe IIIA (auparavant annexe III) définit l'étiquetage, c'est-à-dire les mentions obligatoires à faire porter sur le conditionnement extérieur des médicaments. L'annexe IIIB est la notice (auparavant annexe II). Vous "oubliez" également de mentionner le fait que ces différentes annexes sont, certes proposées par la firme sur la base des dossiers de demande d'autorisation, mais émises par les autorités de santé et qu'il n'est pas possible d'en modifier un mot sans autorisation de ces mêmes instances.

Vous critiquez les « autorisations de mise sur le marché éternelles, accordées toujours plus rapidement et plus facilement, sans aucune exigence de progrès thérapeutique (...) aucun travail d'évaluation comparative permettant d'aider à la fixation de prix plus justifiables ». Confusion ! Le rôle de l'Agence européenne du médicament (EMA), comme des Agences nationales, est d'évaluer la balance risque-bénéfice des spécialités pharmaceutiques. Les autorités se prononcent sur l'efficacité, la sécurité d'emploi et la qualité pharmaceutique des médicaments. Quant à la fixation des prix, elle est gérée par d'autres instances à l'échelle nationale. En France par exemple, la Commission de la transparence se prononce sur le service médical rendu (SMR) et sur son amélioration (ASMR), par rapport aux autres prises en charge thérapeutiques (pas seulement médicamenteuses). Le Comité économique des produits de santé (CEPS) fixe le prix des spécialités remboursables. La réévaluation est périodique.

### Procès d'intention, dénigrement et parti pris

Vous stigmatisez le « maintien de la procédure permissive intitulée "par reconnaissance mutuelle des AMM" (...) La passoire administrative intitulée "autorisation de mise sur le marché par reconnaissance mutuelle" s'est institutionnalisée en toute opacité ». L'utilisation des termes « permissive », « passoire administrative », « opacité » est dénigrante, gratuite, non étayée.

« Son objectif est de les transformer en des textes encore plus permissifs pour l'industrie : autorisations de mise sur le marché éternelles, accordées toujours plus ra-

pidement et plus facilement, sans aucune exigence de progrès thérapeutique, et sans évaluation régulière des bénéfices et des risques après commercialisation ». L'accélération des procédures d'autorisation de mise sur le marché n'est pas inquiétante en soi. On peut être bon et rapide, comme on peut être à la fois lent et mauvais. Si l'accélération est accompagnée des moyens nécessaires, il n'y a pas lieu d'être inquiet. D'autre part, rapide ne veut pas dire facile. La revue ignore délibérément le renforcement de la pharmacovigilance européenne qui induit une réévaluation régulière des risques et des bénéfices et, une fois encore, le règlement des variations.

L'industrie et les patients ont intérêt à ce que l'évaluation des médicaments soit rapide et de bonne qualité.

« Le système européen de pharmacovigilance ne s'est pas développé autant que prévu initialement, et les actions entreprises dans ce domaine sont restées quasi invisibles ». Ce n'est pas parce qu'un processus est invisible aux rédacteurs de la revue qu'il n'existe pas !

« Un nivellement par le bas des exigences. Dans ce contexte, les firmes ont intérêt à choisir en priorité les agences qui ont le niveau d'exigence le plus bas et/ou qui sont les plus rapides à examiner les dossiers, ces critères n'étant pas toujours mais souvent liés ». Est-ce crédible ? Peut-on croire que les Etats membres concernés par une reconnaissance mutuelle accepteront une AMM "bas de gamme" de l'Etat membre de référence ? Pour quel bénéfice ? Dans la réalité, les Etats membres concernés n'hésitent pas à contester l'avis de l'Etat membre de référence s'il ne leur convient pas, ce qui conduit à un arbitrage, avec allongement des délais et résultat aléatoire... Les firmes ont, au contraire, tout intérêt à obtenir une première AMM de qualité dans un Etat à exigences élevées, pour une reconnaissance facilitée dans les autres Etats membres.

Sur ICH (International Conference on Harmonization) : « Elle peut aussi faire craindre un nivellement par le bas des exigences internationales en matière d'évaluation ». C'est tout le contraire en pratique : les trois zones, Etats-Unis d'Amérique, Japon et Europe, voulant conserver leurs exigences, celles-ci sont en général additionnées, ce qui augmente dans les faits le niveau d'exigence.

La présentation, sur une pleine page, du témoignage de S. Garattini, est disproportionnée. Ce témoignage n'engage que son auteur, il s'agit d'un témoignage parmi d'autres, d'une opinion parmi d'autres, exagérément mis en valeur par la revue Prescrire dont il semble appuyer la thèse.

### En conclusion

L'industrie pharmaceutique a-t-elle intérêt à mettre sur le marché des spécialités mal évaluées et peu sûres ? La réponse est évidemment non, ce serait suicidaire.

Action militante de la revue Prescrire ? Oui, mais pas au prix de la désinformation : la fin ne justifie pas les moyens.

Le mélange des genres revue Prescrire / Collectif Europe et Médicament me déplait souverainement, ainsi que la récupération de ce mouvement par la revue. Je soutiens que le rôle de la revue Prescrire, vis-à-vis de ses lecteurs, et vis-à-vis du Collectif, est de présenter un panorama objectif de la situation, ce qui n'est pas le cas ici. Vos articles tendent à désinformer vos lecteurs, et donc à biaiser leur choix. La revue Prescrire instrumentalise les signataires de sa pétition, patients et professionnels de santé, et je m'élève contre cette manipulation, parfaitement indigne, et contre le manichéisme lassant des rédacteurs : non, le monde n'est pas divisé en « bons » et en « méchants » !

Bien des choses ont été omises pour dresser un panorama complet de la politique du médicament. Je n'en citerai que 2 :

- l'évaluation des médicaments. Elle se fait selon 3 critères principaux : l'efficacité, la sécurité et la qualité pharmaceutique. Vous ne parlez jamais de qualité pharmaceutique. Pourquoi ?

- le rôle du prescripteur. Ce prescripteur qui, en France, n'est soumis à aucune évaluation ni à aucun contrôle de ses actes, qui peut prescrire médicaments et examens complémentaires comme il veut, à qui il veut, autant de fois qu'il le veut, trop souvent au mépris des RCP (et notamment des indications et des mises en garde et contre-indications), des alertes sanitaires et de l'état des connaissances, pour le plus grand dommage des patients.

Mon abonnement prend fin en décembre 2002. Lassée du manichéisme et de l'à-peu-près de la revue, j'envisage sérieusement, quoiqu'avec regret, de ne le pas renouveler.

Je vous demande, au minimum, car vous le devez à vos lecteurs, de publier dès septembre un rectificatif concernant les points techniques de ma lettre. J'autorise par ailleurs la publication de tout ou partie de ce courrier dans votre revue.

**Frédérique Pothier  
Pharmacien (75)**

## Réponse de la revue Prescrire



Il vaut mieux que les choses soient dites et les débats rendus publics.

### Sur l'ignorance de la Rédaction en matière de réglementation européenne du médicament

Depuis 1981, la revue *Prescrire* analyse l'ensemble des dossiers d'évaluation des nouvelles spécialités pharmaceutiques mises sur le marché français, ou retirées de ce marché. Cela a représenté plus de 2 500 dossiers pour ne parler que des nouvelles substances et nouvelles indications, et près de 10 000 dossiers au total si l'on se réfère à nos bilans annuels publiés dans chaque numéro de janvier.

Ce travail régulier d'analyse nous a conduits à une exploration approfondie de toutes les sources documentaires nécessaires, y compris les agences du médicament de multiples pays (en particulier en Europe et dans l'ensemble du monde anglosaxon), ainsi que les services des affaires réglementaires de toutes les firmes pharmaceutiques concernées. Nous avons également été conduits à étudier l'état de la réglementation dans les différents pays avec lesquels nous avons des relations, à prendre tous les contacts utiles dans les administrations concernées, à tisser un réseau international de correspondants, à réaliser au besoin des stages pratiques dans ces pays ou dans des structures internationales.

Nous avons par ailleurs, tout au long de ces vingt-deux années, examiné l'ensemble des documents collectés avec la plus grande rigueur, non pas sous l'angle de leur seule conformité avec la réglementation, mais aussi sous l'angle de leur pertinence pour les malades.

Ce qui caractérise notre travail, c'est en effet d'avoir toujours mis le patient au centre de nos préoccupations. C'est pourquoi les quelques 40 rédacteurs qui constituent le noyau de la Rédaction sont, à quelques exceptions près, des praticiens de terrain formés spécifiquement à l'évaluation au sein de la revue *Prescrire*. Ils examinent les données d'évaluation des médicaments (et des autres thérapeutiques) au regard de leur pratique de médecin (généraliste ou spécialiste), de pharmacien (d'officine ou d'hôpital), d'infirmière, de pharmacologue, de chirurgien dentiste, etc. Ils ont en

outre recours chaque année à un millier de correspondants "relecteurs" qui complètent l'analyse de la Rédaction, parmi lesquels des juristes, des spécialistes de la réglementation pharmaceutique, comme de nombreux autres domaines.

Au total, et c'est bien le moins, notre travail sur les médicaments nous a appris non seulement à connaître la réglementation, mais surtout à constater à quoi elle sert, comment elle est appliquée, comment elle évolue, quelles en sont les conséquences positives et négatives, selon les époques et les pays, pour les patients et ceux qui les soignent.

C'est sous cet angle que nous parlons de réglementation dans la revue *Prescrire*, non pas en "puristes" de l'enregistrement des spécialités pharmaceutiques, mais en professionnels de terrain observant la réalité quotidienne, celle des dossiers, mais aussi celle des patients.

C'est peut-être cette manière originale, cette volonté de clarifier, de faire ressortir l'essentiel au détriment du détail, qui a laissé croire à notre "ignorance" du sujet. Les lecteurs assidus de la revue *Prescrire* constatent en permanence la masse de travail qu'a représenté chaque article, dont un lourd travail de décorticage réglementaire.

### Les "variations" des AMM : le plus souvent des non-événements

Pourquoi n'avons-nous pas parlé des "variations" des AMM ? Tout simplement parce que, le plus souvent, il s'agit de non-événements pour les patients et ceux qui les soignent. Les "variations" ne constituent pas un concept nouveau : depuis que le système des autorisations de mise sur le marché (AMM) existe, il a toujours été possible pour le titulaire d'une AMM de demander une modification de cette AMM. Le titulaire a même le devoir, et c'est bien normal, de signaler aux autorités compétentes s'il change quoi que ce soit au mode de production ou de contrôle de son médicament ou s'il veut modifier l'information relative à ce médicament.

De même les agences du médicament, ou autorités équivalentes selon les pays, ont toujours eu la possibilité de modifier les AMM, en particulier en cas de mise en évidence d'un effet inattendu du médicament.

Ces possibilités de modification des AMM, entre les périodes de révision quinquennale, ont simplement fait l'objet d'une harmonisation, notamment sur la base des deux règlements européens n° 541/95 (CEE) et n° 542/95 (CEE) (listant les types de variations et les procédures à suivre), pour amener les États membres et les firmes pharmaceutiques à suivre des procédures communes. Et les modifications sont devenues des "variations", de type I (mineures) ou II (majeures) de l'AMM initiale.

En pratique, cela a-t-il changé quelque chose pour les patients ? Est-on parvenu à une « révision en temps réel des dossiers d'AMM » comme l'écrit Frédérique Pothier ? La réponse est non, sans aucun doute.

Les "variations" sont certes nombreuses, et elles génèrent beaucoup de travail administratif, même si ce travail est plus harmonisé qu'auparavant. Il s'agit majoritairement de "variations" de type I (mineures), le plus souvent demandées par la firme et relatives par exemple au mode de fabrication ou de contrôle, aux matériaux employés, à des changements de site de production, etc., toutes choses qu'il faut certes bien contrôler, mais qui l'étaient déjà auparavant.

Les "variations" majeures, notamment celles demandées par des agences du médicament, visant à des précautions d'emploi ou des mises en garde pour un meilleur usage du médicament sont beaucoup plus rares. Et des "variations" entraînant une restriction des indications d'un médicament, parce que d'autres thérapeutiques se sont montrées plus utiles, sont quasi inexistantes. Nous signalons pour notre part dans la revue *Prescrire* tout changement qui peut avoir une importance pour les soins aux patients, notamment dans la rubrique "Vigilance" et dans les divers tableaux du "Rayon des Nouveautés".

Le problème pour les patients et ceux qui les soignent vient, comme souvent, de l'absence de transparence autour de ces modifications (appelées aujourd'hui "variations"). La plupart sont invisibles quand il s'agit de modifications d'AMM nationales ou européennes par reconnaissance mutuelle : elles se traduisent le plus souvent par un petit changement dans le RCP, voire sur la notice, ces changements sont parfois annoncés spécifiquement, mais parfois glissés sans signalement particulier dans l'édition suivante d'un dictionnaire de spé- ►►

► cialités (dictionnaire Vidal en particulier), au risque de passer inaperçues. Et il faut souvent des mois, voire plus, pour que les notices soient mises à jour. Quelques "variations" portant sur des chapitres tels que celui sur la Pharmacodynamie sont utilisées pour des campagnes promotionnelles de relance ; mais le plus souvent, il ne s'agit pas là d'une information pertinente pour mieux soigner.

S'agissant des AMM européennes obtenues par la procédure centralisée, les "variations" sont effectivement mises sur le site internet de l'Agence européenne, mais les listes de "variations" sont souvent longues, et tous les types de "variations" y sont mélangés, par ordre chronologique ; si bien que la modification de la taille du bouchon d'un flacon prend autant d'importance que la mise en garde ou la précaution d'emploi pour risque d'effet indésirable grave.

Notre constat après cinq années d'existence de l'appellation "variation" (et nous disposons de multiples exemples) est que cela a peut-être permis aux agences et aux firmes une certaine harmonisation. Mais pour le bon usage des médicaments, il reste encore à inventer une véritable réévaluation des bénéfices et des risques des médicaments, régulière et comparative, à l'initiative des instances de régulation et à l'écoute des patients et des professionnels. La pseudo « *révision en temps réel* » actuelle en est loin.

### **Le réexamen quinquennal des AMM doit être effectif**

Frédérique Pothier souligne qu'en France notamment, ce réexamen consiste en un simple « *renouvellement quinquennal des AMM, purement administratif* ». C'est bien le constat que nous faisons, et c'est bien pour cela qu'il faut changer les choses. Et c'est pourquoi nous demandons que tous les cinq ans, à la lumière des nouvelles données scientifiques (et pas seulement de celles qu'a pu fournir la firme concernée...), il soit procédé à une véritable réévaluation de la balance bénéfices-risques du médicament, comparativement à toutes les autres thérapeutiques alors disponibles.

Il serait ainsi possible de modifier l'AMM en tenant compte des données nouvelles et de modifier dans le même temps l'information destinée

aux professionnels de santé et celle destinée aux patients. Chacun pourrait faire le meilleur usage du médicament, et choisir de façon éclairée le médicament le mieux adapté à une situation, en l'état des données disponibles.

### **Le dictionnaire Vidal est légalement un support publicitaire**

Certes, le dictionnaire Vidal comporte uniquement des reproductions de RCP (dont les firmes retirent volontiers certaines indications ou la mention de certains dosages qu'elles ne souhaitent pas promouvoir), à l'exclusion d'autres mentions ou illustrations (exception faite pour les éditions spécialisées du dictionnaire qui comportent en outre des encarts avec photos et slogans). Mais cet ouvrage est néanmoins distribué gratuitement à près de 100 000 prescripteurs en France, grâce aux montants payés par les firmes pour insertion (volontaire) de leurs monographies dans le dictionnaire.

Ce type de recueil répond bien à la définition du support publicitaire qui découle de l'article L.5122-1 du Code de la santé publique. C'est d'ailleurs pourquoi son contenu est encadré par le chapitre de la réglementation qui s'applique à la publicité.

Nous n'avons en aucun cas écrit que le dictionnaire Vidal était un « *support promotionnel sujet à caution* », mais qu'une monographie d'un dictionnaire de spécialités comme le dictionnaire Vidal constituait une publicité.

Si l'Agence française des produits de santé (AFSSAPS) poursuit ses efforts, encore modestes, en matière de publication sur internet des RCP issus des AMM à jour, chacun pourra constater que ces RCP diffèrent parfois des monographies du dictionnaire Vidal.

### **À propos de l'annexe III de l'AMM**

Il est exact, comme l'a noté Frédérique Pothier, que l'ancienne annexe II de l'AMM, qui doit constituer le texte de la notice destinée au patient, est dénommée aujourd'hui annexe III B, et que l'annexe III correspondant

au texte destiné à l'étiquetage s'appelle annexe III A. Nous aurions dû écrire III B, au lieu de III A à la suite d'une erreur de saisie non corrigée.

En pratique, il n'est néanmoins pas rare de voir dans les annexes des AMM des numérotations fantaisistes de ces annexes (y compris, aujourd'hui encore, avec des inversions entre II et III). Par ailleurs, selon la forme pharmaceutique et la présentation des spécialités, il n'est pas rare qu'une partie du texte constituant la notice soit aussi reportée sur le conditionnement externe, ce qui peut être bien utile. Il est parfois difficile de distinguer notice et étiquetage tant les cas de figure sont divers, depuis la boîte de gélules sous blister jusqu'à la poche de perfusion.

Ce qui nous importe, en tant que soignants, c'est que le patient et son entourage puissent bénéficier in fine d'une information claire, utile, bien hiérarchisée, lisible et à jour, sur le médicament et son mode d'utilisation.

C'est sur cet objectif que doivent porter les efforts. Nous avons rédigé de nombreuses propositions d'amendements au projet de Directive européenne dans ce sens, en particulier pour que les conditionnements (dans leur ensemble : boîte, notice, etc.) soient systématiquement testés par des utilisateurs potentiels, car il reste beaucoup de progrès à faire dans ce domaine.

### **L'évaluation du progrès thérapeutique doit être comparative**

Nous savons bien, hélas, que les seuls critères pris en compte aujourd'hui, en application des textes en vigueur, pour l'octroi des autorisations de mise sur le marché sont la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité d'emploi. Il y a 43 ans maintenant que le critère de "nouveauté" a disparu des textes législatifs et réglementaires (après l'ordonnance du 4 février 1959). C'est bien le moins que l'on puisse exiger d'un médicament qu'il soit conforme à sa composition, qu'il ait été fabriqué et contrôlé selon des bonnes pratiques, qu'il ait montré une certaine efficacité et un niveau de sécurité acceptable. Mais nous affirmons et répétons que cela n'est pas suffisant.

Nous savons bien aussi que chaque pays essaye aujourd'hui, comme il

peut, d'endiguer le flot des nouvelles spécialités qui arrivent sur le marché, pourvues d'une AMM garantissant seulement leur qualité pharmaceutique, une certaine efficacité, et une "sécurité" acceptable (du moins au moment de l'octroi de l'AMM). Chaque pays a créé des organismes d'évaluation comparative, qui tentent de situer les nouveautés en fonction de leur intérêt thérapeutique relatif, de leur degré d'utilité, etc.

D'autres organismes, ou les mêmes selon les pays, tentent de fixer des prix en fonction de ces comparaisons. Et tous déclarent publiquement qu'ils ont beaucoup de mal à accomplir leur tâche tant les données comparatives d'évaluation sont insuffisantes, eu égard aux exigences devenues minimales pour obtenir une AMM.

Voilà pourquoi nous demandons plus d'évaluation comparative à un stade initial. Il faut d'une manière ou d'une autre revenir à des critères comparatifs, ne serait-ce que pour faciliter les mécanismes de prise en charge collective. La bonne gestion de l'argent public conduira nécessairement à faire des choix, dans l'intérêt du patient, et à identifier quels sont les médicaments les plus utiles à un moment donné. C'est là simplement ce que nous voulons dire : nous n'ignorons pas la réglementation actuelle ; nous la considérons comme inadaptée et à réviser rapidement.

### **Les défaillances de la procédure par reconnaissance mutuelle sont multiples**

Ce que nous avons écrit à propos de la reconnaissance mutuelle des AMM est étayé par les références citées. Il est intéressant de lire à ce sujet l'ouvrage très documenté de John Abraham (Directeur du Center for Research in Health and Medicine de l'Université du Sussex) et Graham Lewis (consultant en régulation internationale du médicament) "Regulating medicines in Europe", en particulier les pages 80 et 113 à propos de la reconnaissance mutuelle, ainsi que les chapitres intitulés "Approval time, inter agency competition and safety evaluation" et "Secrecy and the impossibility of independent social scientific verification".

Une consultation du site européen consacré à la reconnaissance mutuelle (<http://www.medagencies.com>) per-

met de se rendre compte de la minceur des informations fournies sur les médicaments mis sur le marché par cette voie.

Des exemples de dossiers gérés par reconnaissance mutuelle montrent combien cette procédure peut parfois manquer de rigueur. Écrire comme nous l'avons fait qu'elle est « *permissive* » et « *opaque* » est un doux euphémisme.

### **Gare à l'accélération des procédures d'autorisation de mise sur le marché !**

Si nous considérons comme inquiétante une accélération des procédures d'octroi des AMM, c'est parce qu'à l'intérieur du délai réglementaire actuel de 210 jours, les experts des commissions d'autorisation de mise sur le marché disposent de peu de temps pour analyser les données : pas plus de 2 mois en général. Ce délai est très court pour appréhender des dossiers complexes, dans lesquels les données fournies par la firme ne sont pas toujours limpides, et alors même que les experts ne bénéficient pas d'autres compléments documentaires indépendants fournis par les agences.

S'il s'agit seulement de raccourcir des délais administratifs, nous n'y voyons pas d'inconvénient. Mais s'il s'agit de réduire encore le temps d'expertise scientifique, alors que dans la plupart des cas le nouveau médicament n'est pas très attendu puisque d'autres moyens thérapeutiques existent déjà, cela devient, selon nous, inadmissible du point de vue du service à rendre au patient.

Dans les rares situations où les patients sont en impasse thérapeutique, nous avons dit, écrit et répété, qu'il est bien sûr souhaitable d'aller vite et de mettre au point des circuits courts, tout en poursuivant l'évaluation.

### **Le système européen de pharmacovigilance est opaque**

À aucun moment nous n'avons écrit qu'il n'existe pas de système de pharmacovigilance de niveau européen. La réglementation est déjà très consistante dans ce domaine. Les structures sont nombreuses, notamment en France avec les Centres ré-

gionaux de pharmacovigilance. Les firmes sont tenues de se doter de services et de personnel spécifique et d'élaborer des rapports périodiques (PSUR).

Mais comment considérer qu'aucune amélioration n'est nécessaire quand : les bases de données sur les effets indésirables qui existent (nationales, européenne ou internationales) sont inaccessibles aux professionnels de santé ; les PSUR sont considérés comme confidentiels et donc également inaccessibles ; les comptes rendus des réunions de pharmacovigilance dans les agences ne sont pas rendus publics ; les listes des enquêtes prospectives de pharmacovigilance ne sont pas publiées, pas plus que les rapports de ces enquêtes ; etc. L'opacité est quasi totale : c'est un fait indéniable.

Certes, il existe un système de pharmacovigilance, mais rien n'est fait pour y associer réellement les vrais acteurs de terrain que sont les professionnels, et les personnes les plus concernées, c'est-à-dire les patients.

C'est pourquoi nous demandons plus de transparence dans ce domaine, pour qu'enfin la pharmacovigilance devienne une activité réellement préventive grâce à une information précoce des patients et des soignants. Les multiples amendements au projet de Règlement déposés par les députés européens dans ce sens, et le rapport lucide et novateur de Madame Rosemarie Müller, montrent à quel point les besoins sont grands et ressentis par la société civile.

### **Il faut craindre un nivellement des exigences par le bas**

Il est difficile de considérer que tout tend aujourd'hui à élever le niveau d'exigence en matière d'évaluation, y compris le processus d'harmonisation via l'International Conference on Harmonization (ICH) et la procédure par reconnaissance mutuelle, dans laquelle les firmes auraient intérêt à s'adresser aux agences les plus exigeantes pour obtenir leur AMM.

Pour notre part, nous constatons (avec beaucoup d'autres observateurs) que les dossiers d'évaluation, clinique notamment, ont tendance à s'amincir : moins d'essais ver- ▶▶

► sus traitement de référence, moins de patients inclus, méthodologie moins rigoureuse, calculs statistiques souvent entachés de biais, etc. (nous publierons prochainement une analyse chiffrée sur ce phénomène). Nous constatons en outre que le processus de l'ICH a été conduit par l'industrie pharmaceutique et les agences du médicament des trois grandes parties du monde industrialisé (sans participation ou presque des autres acteurs du monde de la santé) et que les recommandations qui en résultent ne font pas apparaître une élévation du niveau d'exigence.

Dans le rude contexte concurrentiel actuel, où la pression des actionnaires est considérable, il est bien compréhensible que les firmes pharmaceutiques cherchent à commercialiser au plus vite leurs nouveaux médicaments et à moindre frais. Il est donc logique qu'elles tendent à vouloir abaisser le niveau d'exigence des agences de régulation.

Mais il revient aux acteurs concernés, et en premier lieu aux patients et aux soignants, de mettre en garde la collectivité contre les dérives. C'est tout simplement ce que fait la *revue Prescrire*. Des exemples accablants, et tout récemment celui de l'évaluation du *célécoxib* (Celebrex®), montrent qu'il est indispensable d'ouvrir les yeux (1).

### **Le témoignage de Silvio Garattini n'est pas isolé**

La lettre ouverte de Silvio Garattini aux parlementaires européens est co-signée par 9 experts du CPMP, représentant 7 des pays de l'Union Européenne. Il nous a par ailleurs expliqué comment d'autres experts ont soutenu son action, en regrettant de ne pouvoir co-signer cette lettre du fait de leur appartenance à une agence nationale du médicament et des pressions dont ils faisaient l'objet. Certains ont d'ailleurs signé, à titre privé, la pétition de la *revue Prescrire* sur le sujet.

Il serait regrettable de ne pas tenir compte dans cette affaire de l'expérience et de l'analyse des experts de la Commission européenne de mise sur le marché. Des parlementaires européens pour leur part ont porté beaucoup d'attention à ces précieux témoignages.

### **L'industrie pharmaceutique est soumise à des intérêts contradictoires**

Si l'on raisonne à long terme, nous pensons nous aussi que les firmes ont bien sûr tout intérêt à mettre sur le marché des médicaments bien évalués et les plus sûrs possibles, et surtout des médicaments qui constituent des progrès thérapeutiques. De tels médicaments ne peuvent qu'avoir un bel avenir devant eux.

Le problème actuel est qu'un emballement d'ordre économique, avec une hypertrophie (qu'il faut espérer momentanée) du rôle de la bourse, conduit les firmes (pharmaceutiques ou autres) à raisonner à court, voire très court terme. Et de ce fait, tous les coups semblent permis, y compris des falsifications comptables, scientifiques, etc.

La lecture régulière de la presse économique (que nous nous imposons aussi pour bien comprendre le monde actuel du médicament) montre que les objectifs prioritaires des firmes sont, dans la période actuelle, la mise sur le marché rapide, la promotion maximale pour accroître les parts de marché, et le retour sur investissement. Cela vaut en tous cas pour l'ensemble des grands groupes pharmaceutiques internationaux.

Faire ce constat est à la portée de chacun, et ne constitue pas un acte de dénigrement.

### **L'action militante de la revue Prescrire est respectable**

La *revue Prescrire* n'a jamais eu besoin de "récupérer" quiconque pour entreprendre ses propres actions. Elle n'a jamais utilisé une quelque autre bannière pour dire ce qu'elle avait à dire. Elle a acquis, grâce au courage et à la constance de ses rédacteurs, et au soutien continu de ses abonnés, son autonomie financière, technique et intellectuelle, et entend bien la conserver.

Fin 2001 - début 2002, nous avons décidé de prendre l'initiative de la création du Collectif Europe & Médicament après que plusieurs organisations ou associations nous aient contactés, et notamment l'Institut national de la consommation (INC),

le groupe TRT5 et Aides, la Mutualité française, tous très préoccupés par les projets de révision de la réglementation européenne du médicament. Partageant leurs inquiétudes et leur désir d'agir pour une politique du médicament prenant en compte avant tout les patients, nous avons pensé normal et utile d'avoir une démarche collective et de la proposer à d'autres.

La *revue Prescrire* s'est ensuite beaucoup investie dans le travail quotidien au service du Collectif, mais d'autres membres ont également été très actifs, apportant comme nous leurs locaux, leurs moyens techniques et surtout leur énergie et leur temps. Chacun a mené en parallèle ses propres actions : rencontres, campagnes d'explication, pétitions, etc. La *revue Prescrire* a mené ses actions, comme les autres, sans la moindre idée de "récupération".

Rappelons en outre que les réunions du Collectif sont largement ouvertes à tout débat d'idées entre ses membres.

### **L'expérience de la revue Prescrire l'empêche d'être "manichéenne"**

Quand on a observé depuis plus de 20 ans les différents acteurs (professionnels de santé, patients, autorités sanitaires, industriels du médicament), on sait les limites de chacun, et la nécessité d'un équilibre des rapports de force entre tous ces acteurs.

Dans notre dossier sur la politique du médicament en Europe, nous faisons le constat d'un certain nombre d'évolutions positives au cours des dernières décennies. D'autres tendances sont inquiétantes. Les dénoncer nous paraît une nécessité pour que le cap reste bien fixé sur l'intérêt des malades et des citoyens en général.

**La revue Prescrire**

.....  
1- Prescrire Rédaction "Célécoxib et "essai CLASS" : un exemple de manipulations industrielles" *Rev Prescr* 2002 ; 22 (231) : 623-625.