



Pharmacovigilance en Europe : ne pas se tromper d'exigences pour une nouvelle réglementation

Réponse conjointe à la consultation publique de la Commission européenne relative à ses propositions réglementaires dans le domaine de la pharmacovigilance (date limite 1^{er} février 2008) (1).

Résumé

Différents désastres de santé publique (du *thalidomide* dans les années 1960 au *rofecoxib* (Vioxx[®]) dans les années 2000) ont sans cesse rappelé la nécessité d'une pharmacovigilance efficace pour protéger les citoyens. Malheureusement, les propositions réglementaires de la Commission européenne rendues publiques le 5 décembre 2007 sont lourdes de menaces.

Sous couvert de simplification administrative et de "rationalisation du système", les propositions de la Commission affaiblissent le système européen de pharmacovigilance et elles constituent une régression majeure en terme d'évaluation des médicaments.

Évaluation des médicaments avant mise sur le marché : affaibli au profit de la compétitivité des firmes pharmaceutiques

Les propositions de la Commission européenne exposent les citoyens européens à des médicaments moins bien évalués avant mise sur le marché.

Des AMM au rabais. L'objectif annoncé de la Commission est d'accélérer la mise sur le marché de nouveaux médicaments : « *des autorisations de mise sur le marché (AMM) 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* ».

Pour atteindre cet objectif, la Commission propose d'affaiblir l'évaluation réalisée avant commercialisation en généralisant les AMM conditionnelles : il ne s'agirait plus d'une exception motivée par l'existence d'un besoin thérapeutique pressant, comme c'est le cas actuellement, mais la nouvelle règle (article 22 de la proposition de Directive modifiée).

Pour favoriser ce glissement tout en rassurant l'opinion, la Commission s'abrite derrière la mise en place de "systèmes de gestion du risque", pilotés par les firmes pharmaceutiques. Malheureusement, ces systèmes dits de "gestion du risque" ne sont pas conçus pour protéger efficacement les patients.

Des médicaments autorisés malgré un « manque de preuves d'efficacité ». La Commission propose de supprimer le « *manque de preuves d'efficacité* » de la liste des motifs pour lesquelles une AMM peut être refusée (article 26) ou retirée (articles 116 et 117). Or seule une efficacité démontrée peut justifier d'exposer les patients aux effets indésirables d'un médicament.

Et comment les autorités pourront-elles évaluer la balance bénéfices-risques d'un nouveau médicament si elles ne disposent pas de données probantes quant à son efficacité ?

Mainmise des firmes sur la pharmacovigilance : à toutes les étapes aux dépens de la protection des patients

Confier aux firmes les missions de recueil, d'alerte, d'analyse, et d'information sur les effets indésirables de leurs médicaments n'est pas une situation acceptable en raison des conflits d'intérêts majeurs qu'elle comporte. Pourtant, les propositions de la Commission prévoient l'intervention des firmes, juges et parties, à tous les niveaux de décision.

Recueil des données issues de l'évaluation des risques : exigences minimalistes. Selon les propositions de la Commission, les études post-AMM et les plans de gestion du risque ne pourront être demandés par les Commissions d'AMM que dans des cas restreints, et le système dit de "gestion du risque" devra « *être proportionné aux risques identifiés et potentiels tenant compte des informations disponibles sur le médicament* » (article 8). Les effets indésirables inattendus ou tardifs, même graves, risquent d'être exclus de fait de ces systèmes, qui ne sont pas conçus pour mettre en évidence des effets indésirables rares sur le long terme.

Recueil des données en routine : centralisation et dilution des responsabilités. La centralisation de la pharmacovigilance auprès du titulaire de l'AMM, la "maison mère", risque de déresponsabiliser les exploitants au niveau national. Les conditions dans lesquelles sont enregistrées et traitées ces données sont incertaines, ne permettant pas de contrôle externe valable. ►►

Sommaire

► Demander aux patients de notifier des effets indésirables pour les médicaments sous surveillance particulière auprès des firmes est inacceptable (article 59).

Le système de pharmacovigilance des firmes ne doit en aucun cas se substituer aux systèmes publics de pharmacovigilance de chaque pays, qui, eux, sont conçus au service de l'intérêt général.

Alertes sous-traitées aux firmes : danger. La Commission prévoit de sous-traiter aux firmes, pourtant juges et parties, la surveillance de « toutes les données pertinentes incluant celles contenues dans Eudravigilance pour repérer les signaux des risques (...) » (article 101l). C'est aussi aux firmes qu'il reviendrait d'alerter les autorités en cas d'information nouvelle susceptible de modifier la balance bénéfices-risques de leur médicament (article 101h).

Analyse des données : opacité. Selon le projet de la Commission, concernant les résultats des études post-AMM, c'est encore aux firmes qu'il revient de : « considérer si les résultats de l'étude sont susceptibles d'entraîner une éventuelle modification de l'étiquetage » ou de « la balance bénéfices-risques » de leur médicament (article 101h.1 i et g). La sous-traitance de l'interprétation des données fait perdre compétences et expertises aux Agences du médicament et aux systèmes de pharmacovigilance.

Processus de décision : qui paie décide... La réglementation de 2004 a renforcé les moyens dévolus à la pharmacovigilance en exigeant son financement public pour garantir son indépendance : « 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).

Mais la Commission prépare l'annulation de cette exigence d'un financement public, autorisant le financement de la pharmacovigilance directement par les firmes via les redevances payées aux Agences pour l'octroi d'une AMM (article 101 c).

Information relative aux effets indésirables : confusion des rôles. Il est de la responsabilité des autorités de traiter et d'interpréter les données, puis de communiquer sur leurs résultats. La diffusion actuelle des informations aux soignants par les firmes ("Dear Doctor Letters") confie à ces dernières le rôle de porte-parole des Agences sanitaires, et peut être source de dérives promotionnelles.

Redresser le cap

Le Collectif Europe et Médicament, l'ISDB et HAI Europe désapprouvent fortement les propositions de la Commission et appellent à une réorientation fondamentale de ses travaux en faveur de l'intérêt général, conformément à sa mission de protection des citoyens européens (article 125 du Traité instituant l'Union européenne).

Pour réellement renforcer la pharmacovigilance, leurs propositions concrètes s'articulent autour de 4 axes :

- renforcer les critères pour permettre l'octroi d'une AMM plus sûre, pour des médicaments apportant un réel progrès thérapeutique ;
- garantir la transparence des données, des informations et des décisions de pharmacovigilance ;
- donner les moyens aux autorités d'être financièrement et intellectuellement indépendantes des firmes ;
- se donner les moyens d'une pharmacovigilance efficace. Ces propositions sont détaillées page 7.

Consultation sur la pharmacovigilance en Europe : des propositions déséquilibrées

"Système de gestion du risque" : au service de qui ?

Évaluation avant mise sur le marché : sacrifiée au détriment de la protection des patients

Vers la généralisation d'AMM au rabais

Proposition de suppression du critère d'efficacité démontrée : une régression majeure

Mainmise des firmes sur les informations de pharmacovigilance : à toutes les étapes

Recueil des données issues de l'évaluation des risques : exigences minimalistes

Recueil des données en routine : centralisation et dilution

Alertes : confusion des rôles

Processus de décision : qui paie décide

Information relative aux effets indésirables : confusion des rôles

Redresser le cap : des propositions concrètes pour réellement renforcer la pharmacovigilance en Europe

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

Renforcer la transparence

Donner les moyens aux autorités d'être indépendantes des firmes

Se donner les moyens d'une pharmacovigilance publique efficace

Contacts :

MiEF : Antoine Vial (europedumedicament@free.fr)

HAI Europe : Teresa Alves (teresa@haiweb.org)

ISDB : Maria Font (maria.font@ulss20.verona.it)

Pharmacovigilance en Europe : ne pas se tromper d'exigences pour une nouvelle réglementation

Les effets indésirables des médicaments réduisent la qualité de vie des patients, multiplient les hospitalisations, prolongent les séjours à l'hôpital et augmentent la mortalité. Ils représentent en outre une charge financière considérable pour les systèmes de santé (2).

La pharmacovigilance peut être définie de manière simple comme « l'ensemble des processus d'évaluation et d'amélioration de la sécurité des médicaments » pour prévenir leurs effets indésirables (2). La nécessité de la surveillance continue des effets indésirables est apparue au début des années 1960, en particulier suite à l'affaire du *thalidomide*, à l'origine de plusieurs milliers de cas d'atrophie d'un ou plusieurs membres chez les enfants de femmes enceintes ayant consommé ce médicament pendant la grossesse (3). Divers désastres de santé publique n'ont depuis cessé de rappeler l'importance d'une pharmacovigilance efficace pour protéger les citoyens : l'affaire du *diéthylstilbestrol (DES)* dans les années 1970 (cancers du vagin et malformations de l'utérus chez les femmes issues de grossesses exposées à ce médicament), celle du *triazolam (Halcion®)* dans les années 1980 (amnésie automatisée) ; et plus récemment, dans les années 2000, celles de la *cérvastatine* (atteintes musculaires graves), du *rofécoxib (Vioxx®)* (accidents cardiaques mortels), des antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (risque de suicide augmenté), de l'*olanzapine (Zyprexa®)* (diabète et troubles métaboliques), de la *rosiglitazone (Avandia®)* (troubles cardiaques mortels), etc. (4 à 10).

Ces dernières années, plusieurs affaires majeures de pharmacovigilance ont remis en cause non seulement l'efficacité des systèmes de pharmacovigilance, mais aussi la réalité de la volonté des autorités à protéger les citoyens en prenant les mesures appropriées (telles que, par exemple, le retrait rapide du marché des médicaments dont les risques s'avèrent trop importants comparés aux bénéfices que les patients peuvent attendre de ces médicaments).

Des modifications de la législation communautaire dans le sens d'un renforcement du système de pharmacovigilance sont donc fort attendues.

On aurait pu espérer que les propositions de la Commission rendues publiques le 5 décembre 2007 iraient dans ce sens. Mais en pratique, ces propositions sont particulièrement destructrices, affaiblissant enco-

re le système actuel et, sous couvert de "rationalisation", s'inscrivent dans un contexte qui vise à une dérégulation générale (11,12).

Consultation sur la pharmacovigilance en Europe : des propositions déséquilibrées

En mars 2006, la Commission européenne avait lancé une consultation publique sur le fonctionnement de la pharmacovigilance dans l'Union Européenne, à laquelle *Prescrire* et *Health Action International (HAI) Europe* avaient contribué (13,14,15). La synthèse des résultats des 48 contributions à cette consultation a été rendue publique en février 2007 (16), ainsi que la stratégie en 2 étapes de la Commission pour « renforcer le contrôle de la sécurité des médicaments » : améliorer la mise en œuvre du cadre actuel, puis faire des propositions visant à modifier le cadre juridique (17).

Cependant, avant de s'être donné les moyens d'améliorer véritablement l'application de la réglementation de 2004 (18), la Commission européenne propose en décembre 2007 des modifications réglementaires dont certaines annulent des avancées importantes obtenues en 2004, en particulier la nécessité d'un financement public des activités de pharmacovigilance.

Dans la consultation rendue publique le 5 décembre 2007, plusieurs modifications réglementaires majeures envisagées sont d'abord favorables aux intérêts à court terme des firmes, au détriment de l'intérêt général (1) (lire encadré page 4).

Un grand nombre de ces modifications s'avèrent même être en contradiction avec les recommandations formulées par l'étude indépendante sur laquelle la Commission prétend s'appuyer (19). Les résultats de la consultation de mars 2006 ne sont que partiellement pris en compte : par exemple, la formalisation d'un Comité européen de pharmacovigilance n'est en pratique qu'un faux-semblant puisque son autorité ne sera pas réellement renforcée (16).

Plus inquiétant, la Commission prévoit de faire autoriser les modifications futures des articles 101a à 101p, destinés à remplacer l'ensemble des articles du Titre IX relatif à la pharmacovigilance de la Directive 2001/83/CE consolidée, sans les faire valider de manière démocratique via la pro-

cédures de codécision, en vertu de l'application du principe de comitologie (a) (article 101 q de la proposition de Directive).

Évaluation avant mise sur le marché : sacrifiée au détriment de la protection des patients

L'évaluation du médicament, socle du cadre réglementaire communautaire, se caractérise depuis la Directive Médicament de 1965 par la nécessité de démontrer la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament en préalable à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Depuis quelques années, les procédures "dérogatoires" avec autorisations de mise sur le marché (AMM) facilitées et accélérées se sont multipliées : AMM conditionnelles, AMM pour circonstances exceptionnelles, etc. (12).

Dans sa proposition sur la pharmacovigilance, la Commission envisage de généraliser ces procédures et va encore plus loin dans la dérégulation.

Vers la généralisation d'AMM au rabais. Des années d'expérience des procédures d'AMM facilitées et accélérées montrent, en Europe comme aux États-Unis, que les firmes ne tiennent pas leurs engagements en matière d'évaluation post-AMM (b) (20,21). La Commission le reconnaît, mais sa priorité est la santé économique des firmes, et non la protection de la population. Ainsi, des "plans de gestion du risque" sont proposés dans le but affiché d'accélérer la mise sur le marché de nouveautés, avant tout pour servir les intérêts économiques 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). ▶▶

a- Dans le cadre de ses missions d'exécution réglementaires, la Commission peut adapter et modifier des mesures dites "techniques" sans validation par le Parlement ni le Conseil pour éviter les "lourdeurs administratives".

b- Une fois l'AMM obtenue, le rapport de force est en faveur des firmes : les autorités, peut-être parce qu'elles craignent que l'opinion - en particulier les patients qui utilisent ces traitements - ne comprenne pas, ne retirent pas du marché les médicaments des firmes qui n'ont pas rempli les conditions prévues, alors même que le maintien de cette AMM était conditionné par leur respect (réfs. 20,21).

“Système de gestion du risque” : au service de qui ?

La consultation rendue publique le 5 décembre 2007 est présentée comme relative à l'organisation de la pharmacovigilance, mais elle a une portée beaucoup plus large, concernant toutes les étapes de la commercialisation des médicaments en Europe : de l'évaluation en passant par la mise sur le marché, la surveillance et jusqu'à la communication relative aux médicaments.

Sous couvert de “modernisation”, la Commission met en avant le concept de “système de gestion du risque”, qui, de fait, justifie les interventions des firmes à chacune de ces étapes. L'objectif affiché de ce système est « d'autoriser la mise sur le marché des produits à un stade plus précoce de leur développement » (section 3.2.1) (a).

La Commission crée ainsi la confusion entre les concepts de “gestion du risque” et de pharmacovigilance d'une part, et entre la “gestion du risque” et l'évaluation des médicaments d'autre part.

La gestion du risque est une discipline industrielle et managériale prévisionnelle, centrée sur une activité ou un produit, qui consiste à évaluer et anticiper l'ensemble des risques associés pour permettre au gestionnaire d'atteindre ses objectifs (4). Ici, les objectifs sont ceux des gestionnaires des firmes pharmaceutiques : permettre la commercialisation précoce du médicament et encourager sa large utilisation, tant qu'il est protégé par un brevet.

La pharmacovigilance quant à elle est une discipline scientifique observationnelle centrée sur l'interaction médicament-patient ; elle vise au repérage et à l'information rapide sur les effets indésirables des

médicaments qui mettent en danger les patients, dans le but de prévenir la reproduction de ces effets (5).

Utiliser les modalités relatives à la “gestion du risque” trop tardivement dans le processus, au moment où il ne s'agit plus de gérer des risques présumés mais bien des effets indésirables médicamenteux, contribue à banaliser l'analyse des effets indésirables et à réduire la pharmacovigilance à une gestion administrative.

La conception de gestion des risques présentée par la Commission permet aux firmes de s'approprier une “gestion des risques” orientée produit, qui vise d'abord à protéger le produit (leurs médicaments), mais pas à protéger les patients des effets indésirables des médicaments.

.....
a- 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. 1,2).

Références

- 1- “La gouvernance des risques : d'abord une volonté stratégique” *Pharmaceutiques* mars 2007 : 79.
- 2- Price Waterhouse Coopers “Unlocking the power of pharmacovigilance: an adaptive approach to an evolving drug safety environment - executive summary” April 2007. Site internet: www.pwc.com/pharma : 4 pages.
- 3- EMEA-CHMP “Guideline on risk management systems for medicinal products for human use” 14 November 2005 : 32 pages.
- 4- Desroches A et coll. “Dictionnaire d'analyse et de gestion du risque” Lavoisier, Paris 2006 ; 480 pages.
- 5- International Society of Drug Bulletins “Déclaration de Berlin sur la Pharmacovigilance”. Texte complet en accès libre sur www.isdbweb.org : 16 pages, 75 références.

► La Commission propose très précisément d'amender l'article 22 de la Directive 2001/83/CE pour faire des AMM conditionnelles non plus une exception mais la règle : la notion de « circonstance exceptionnelle » disparaît, ainsi que les restrictions précisant que cette procédure n'est autorisée que pour « des raisons objectives et vérifiables » et que « le maintien de l'autorisation est lié à la réévaluation annuelle de ces conditions ».

L'élaboration des plans de gestion du risque sert dès lors à rassurer les citoyens européens et à permettre ce glissement vers la généralisation des AMM conditionnelles, cela sans même devoir justifier de l'existence d'un besoin (tel que, par exemple, des malades graves en impasse thérapeutique) (22).

Proposition de suppression du critère d'efficacité démontrée : une régression majeure. Le critère d'une efficacité démontrée pour l'obtention d'une AMM a été introduit suite à l'af-

faire du *thalidomide* aux États-Unis (Kefauver-Harris amendements en 1962), et en Europe dès 1965. Seule une efficacité démontrée peut justifier d'exposer l'ensemble de la population aux risques d'effets indésirables lors de la mise sur le marché d'un nouveau médicament. Il est indispensable de disposer d'une évaluation qui renseigne de manière probante

.....
c- Les récentes affaires Vioxx[®] et Zyprexa[®] rappellent à quel point les données de pharmacovigilance sont gênantes pour les firmes, qui peuvent dès lors avoir tendance à les dissimuler le plus longtemps possible. Par exemple, en 2000, les données de l'essai Vigor ont révélé un excès d'infarctus chez les patients sous Vioxx[®] (rofécoxib), un anti-inflammatoire. La firme a alors avancé l'hypothèse d'un effet cardiovasculaire favorable du médicament comparateur utilisé dans cet essai. Le temps perdu 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 (réf. 7). Autre exemple plus récent, en 2007, la firme Lilly a indemnisé pour un montant de plusieurs dizaines de milliers de dollars chacun 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 qui s'est avéré à l'origine de diabètes et troubles métaboliques importants, pourtant connus de la firme (réf. 9).

sur l'efficacité d'un médicament afin de la mettre en balance avec les risques d'effets indésirables (connus, suspectés et prévisibles), pour pouvoir répondre à la question : quels effets indésirables est-on prêt à accepter au regard de l'efficacité démontrée ? Pourtant, la Commission propose de supprimer le « manque de preuves d'efficacité » de la liste des motifs pour lesquelles une AMM peut être refusée (article 26) ou retirée (articles 116 et 117).

Mainmise des firmes sur les informations de pharmacovigilance : à toutes les étapes

Une fois leur médicament sur le marché, la rentabilité économique des firmes dépend de la confiance des soignants et patients dans le médicament. Lorsqu'une affaire de pharmacovigilance émerge, la chute des cours boursiers de la firme impliquée révèle à quel point ces affaires sont préjudiciables aux intérêts économiques des firmes (c)(7,9).

Confier aux firmes les missions de recueil, d'alerte, d'analyse, et d'information sur les effets indésirables de leurs médicaments, c'est les mettre dans une situation intenable de conflits d'intérêts majeurs. Pourtant, les propositions de la Commission vont dans ce sens.

Recueil des données issues de l'évaluation des risques : exigences minimalistes. Les propositions de la Commission prévoient que les études post-AMM et les plans de gestion du risque ne puissent respectivement être demandés que dans des conditions restrictives : s'il existe de sérieuses suspicions (alias “serious concerns”) portant sur des effets indésirables susceptibles d'affecter la balance bénéfices-risques du médicament autorisé, après avoir entendu les explications de la firme (article 101g et article 101p) (d,e).

C'est à l'autorité ayant accordé l'AMM (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) au niveau européen

d- La notion de “safety concern” a été définie de manière restrictive par la fédération européenne des firmes pharmaceutiques (EFPIA) dans sa contribution comme : « des informations nouvelles concernant la sécurité du médicament issues d'une analyse initiale, démontrée au moins par un rapport d'évaluation préliminaire, qui semblent être de signification suffisante pour justifier d'un changement de l'étiquetage ou d'actions réglementaires plus importantes » (réf. 31).

e- Été 2007, les débats autour de la législation étatsunienne relative au renouvellement de la redevance payée par les firmes à la Food and Drug Administration (FDA) en échange d'une accélération de l'étude de leurs demandes d'AMM (Prescription Drug User Fee Act, PDUFA) et de la législation relative à la sécurité des médicaments ont permis de constater l'opposition des firmes au financement des activités de surveillance post-AMM des médicaments (réf. 32,33).

ou Commissions d'AMM des Agences nationales), et non pas au Comité européen ou aux Commissions nationales de pharmacovigilance comme on pourrait logiquement s'y attendre, qu'il échoit exclusivement cette prérogative.

Le projet précise que ce système doit « être proportionné aux risques identifiés et potentiels tenant compte des informations disponibles sur le médicament » (article 8). Les effets indésirables inattendus risquent d'être exclus du champ de ces "systèmes de gestion du risque", qui seront dès lors des systèmes fermés, élaborés pour confirmer ce qu'on suppose déjà, mais pas pour mettre en évidence des effets indésirables rares sur le long terme. La définition d'un "effet indésirable inattendu" est d'ailleurs purement et simplement supprimées de l'article 1. Pourtant, les effets indésirables graves du *thalidomide* et du *DES* par exemple étaient tout à fait inattendus et n'ont été découverts que tardivement (3,4).

Il est prévu que les plans de gestion du risque et les protocoles des études post-AMM acceptés seront rendus publics au niveau d'un portail internet consacré à la pharmacovigilance européenne (article 101i). Par contre, il n'est pas prévu que soient rendues publiques les demandes détaillées d'études post-AMM au moment de l'octroi de l'AMM émises par les Commissions d'AMM en raison de suspicion d'effets indésirables sérieux, ni les réponses des firmes, ni les raisons du retrait de la demande le cas échéant après avoir entendu la firme (article 101g). Le droit de regard des firmes sur les données de pharmacovigilance est tel que la publication du résumé des résultats des études post-AMM ne pourra avoir lieu qu'après l'accord de la firme, qui pourra l'amender (article 101g).

On voit mal comment ces exigences minimalistes et une telle opacité, avec intervention des firmes à tous les niveaux décisionnels, pourront valablement protéger les citoyens européens (23). La perspective de la tenue d'une liste des médicaments sous surveillance accrue par les autorités ne suffit pas à rassurer (article 101i).

Les études post-AMM sont reconstruites par la Commission européenne elle-même comme des outils « souvent de mauvaise qualité et fréquemment promotionnels » (1,24). Pourtant la Commission propose de supprimer la disposition qui stipule que les études post-AMM doivent être menées conformément aux dispositions listées au niveau de l'AMM, ouvrant la voie à des dérives (f) (article 1). Dans le cadre des plans de gestion du risque, sous couvert d'informer les patients sur la balance bénéfices-risques de leurs médicaments, le risque est grand de voir les firmes contourner l'interdiction de la publicité directe pour les médicaments de prescription ou "fidéliser" les patients en les enrôlant dans des programmes dits "d'aide à l'observance" (25).

Recueil des données en routine : centralisation et dilution. Divers arrangements proposés aux firmes allègent leur charge de travail, mais au détriment de l'intérêt des patients. Ainsi, il est prévu que les firmes ne soient plus tenues de soumettre aux autorités la description détaillée de leur organisation en matière de pharmacovigilance au moment de la demande d'une AMM (article 8). Cette disposition permet pourtant de vérifier quels moyens sont mis en œuvre, et facilite les contacts avec les personnes et les services concernés (g). La centralisation de la pharmacovigilance auprès du titulaire de l'AMM, la "maison mère", risque de déresponsabiliser les exploitants au niveau national. Elle facilite la censure et la lenteur de transmission des données.

L'enregistrement des données par les firmes tel que le propose la Commission ne permet pas le moindre contrôle externe. Il est prévu que les firmes ne doivent enregistrer les notifications qui leur sont transmises que si elles « considèrent qu'une relation de cause à effet est au moins raisonnablement possible » (article 101e) et qu'elles ne soumettent aux autorités qu'un résumé des résultats des études post-AMM qu'elles auront menées. Ainsi les firmes, pourtant juges et parties, auront toute latitude pour gérer les données de pharmacovigilance comme elles l'entendent.

Le système informatique Eudravigilance, base de données centralisée pour l'ensemble de la Communauté européenne permettant l'enregistrement des notifications, semble se mettre lentement en place (26). Les conditions dans lesquelles sont enregistrées ces données et celles dans lesquelles elles sont traitées sont incertaines et les responsabilités ne sont pas encore clarifiées (h). On sait juste que le processus est piloté par les recommandations de l'International Conference on Harmonisation (ICH), élaborées en partenariat firmes + agences (i). Eudravigilance reste une "boîte noire" pour les citoyens européens.

La Commission prévoit la mise en œuvre des bonnes pratiques de pharma-

covigilance, fortement structurantes pour l'organisation de la pharmacovigilance, par le Comité européen de pharmacovigilance. Les références omniprésentes à l'ICH, très influencée par l'industrie pharmaceutique, font craindre que ces "bonnes pratiques" aboutissent à un contrôle du système par les firmes sur un versant plus technique (article 101b) (i).

Attendue depuis longtemps, la proposition de reconnaître les notifications effectuées par les patients est bienvenue. Mais leur demander d'effectuer leurs notifications pour les médicaments sous surveillance particulière ("intensively monitored" en anglais) auprès des firmes comme l'article 59 le prévoit est inacceptable. S'il est effectivement cohérent que les firmes participent au recueil des données sur les effets indésirables de leurs médicaments et transmettent leurs données aux autorités concernées, le système de pharmacovigilance des firmes ne doit en aucun cas se substituer aux systèmes publics de pharmacovigilance de chaque pays (j). La pharmacovigilance de chaque pays permet une analyse fine basée sur son expertise par rapport à sa population. La centralisation au niveau européen de toutes les notifications sans analyse intermédiaire aux niveaux régionaux et nationaux risque d'aboutir à une dilution des données, dès lors ininterprétables, rendant la base de données inexploitable.

Alertes : confusion des rôles. En ce qui concerne la surveillance des données contenues dans la base Eudravigilance par l'Agence européenne, il est prévu que les résultats du repérage de signaux soient transmis aux firmes, à la Commission et aux États membres, mais pas qu'ils soient rendus publics, privant les équipes indépendantes d'informations précieuses (article 101d).

Des logiciels "d'extraction de données" ("data mining" en anglais), censés faciliter la détection des signaux de pharmacovigilance par des méthodes statistiques au sein de la base Eudravigilance, ont ►►

f- Les autorités ont certes la possibilité de faire part de leurs objections sur le protocole provisoire proposé par la firme, mais cela uniquement dans les 60 jours après la soumission alors que la justification écrite de leurs objections doit être détaillée (article 101 h).

g- Il suffira à la personne désignée comme responsable de la pharmacovigilance pour une firme donnée d'attester par une simple lettre que la firme qui l'emploie dispose des moyens appropriés pour lui permettre d'assumer ses missions (article 8). Un dossier (le "Pharmacovigilance System Master File") devra certes être mis à disposition des autorités sur demande, ou pourra être consulté lors d'une éventuelle inspection, mais il ne fera pas l'objet d'un contrôle systématique (article 8(3)). Pour les autorisations obtenues selon la procédure centralisée, l'autorité responsable concernant la pharmacovigilance sera le pays de résidence du responsable de la pharmacovigilance du titulaire de l'AMM, laissant libre choix aux firmes pour choisir les pays aux exigences et aux sanctions les moins contraignantes en cas de non respect.

h- Le rapport d'activité 2006 de l'Agence européenne fait état de 283 768 notifications d'effets indésirables intégrés

dans la base Eudravigilance en 2006 (réf. 34). Mais les patients et les soignants, qui n'y ont pas accès, n'en voient quasiment rien (réf. 35).

i- L'ICH (International Conference on Harmonisation), processus mis en œuvre depuis 1990 à l'initiative des autorités de régulation et de l'industrie pharmaceutique des États-Unis d'Amérique, d'Europe et du Japon, a pour objectif l'harmonisation des procédures visant à la mise sur le marché des médicaments. En pratique, les travaux du Comité de l'ICH conduisent souvent à un nivellement par le bas, en particulier en matière d'évaluation avant AMM et de pharmacovigilance, avec l'adoption de recommandations basées sur des exigences souvent minimalistes (réf. 14).

j- Les notifications des patients doivent être effectuées auprès des autorités des États membres. La proposition d'article 101e cite en particulier leurs sites internet, mais omet de citer les centres régionaux de pharmacovigilance qui sont en place dans plusieurs pays et dont l'importance du rôle, en raison de leur proximité avec les signalants, a pourtant été souligné dans le rapport publié en 2006 (réf. 19).

► fait l'objet de tests de validation en 2007 (26). Mais des résultats tangibles pour les patients se font attendre : non détectés par ce type de méthodes automatisées, trop de médicaments avec une balance bénéfices-risques défavorable se trouvent encore sur le marché européen (27).

Les propositions de la Commission prévoient de sous-traiter aux firmes, pour tant juges et parties, la surveillance de « toutes les données pertinentes incluant celles contenues dans Eudravigilance pour repérer les signaux des risques (...) » (chapitre 7.4.d ; article 101l). C'est aussi aux firmes qu'il reviendra d'alerter les autorités en cas d'information nouvelle susceptible de modifier la balance bénéfices-risques de leur médicament (article 101h).

Analyse des données : dilution et opacité. C'est une fois l'alerte donnée que les données de pharmacovigilance appropriées peuvent être rassemblées afin d'être analysées (notifications enregistrées dans Eudravigilance, résultats détaillés des études post-AMM, rapports périodiques relatifs aux effets indésirables, etc.).

L'accès aux notifications individuelles anonymes reste difficile pour le public et les équipes indépendantes : elles sont « susceptibles d'être demandées par le public » qui doit les recevoir « dans un délai de 90 jours (...) » (article 101d). Pourtant, ces données, dès lors qu'elles proviennent de notifications spontanées, appartiennent à la collectivité (k).

Concernant les résultats des études post-AMM, c'est aux firmes, pour tant juges et parties, qu'il revient de : « considérer si les résultats de l'étude sont susceptibles d'entraîner une éventuelle modification de l'étiquetage de leur médicament » (article 101h.1.i) ou « de modifier la balance bénéfices-risques de leur médicament » (article 101h.1.g).

L'Agence européenne est aussi censée confier l'exploitation de ces données au centre collaborateur pour la pharmacovigilance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à Uppsala, une organisation dont l'opacité a été dénoncée (28,29) (article 101m).

La sous-traitance de l'interprétation des données aux firmes et au centre collaborateur de l'OMS fait perdre compétences et expertises aux Agences nationales et n'autorise pas le renforcement de leurs moyens, ce qui contribue à les rendre encore plus dépendantes des firmes.

Sous couvert de "rationalisation" du système, la Commission propose d'adapter la périodicité de soumission par les firmes des rapports périodiques relatifs aux effets indésirables (Periodic Safety Update Report, PSUR) aux autorités en fonction de la « connaissance du profil de sécurité des médicaments » (l) (article 101f). Cette disposition revient en pratique à supprimer le suivi des effets indésirables sur le long terme,

par exemple : « pas de PSUR pour les anciens produits d'usage établi » (section 3.2.7 de l'introduction). Pourtant, les exemples d'effets indésirables qui ont nécessité parfois plus de 30 ans pour que la relation de cause à effet puisse être établie ne sont pas rares et parfois très graves, par exemple des effets tératogènes (*thalidomide*, *DES*, etc.) ou cancérogènes (*DES*) (3,4).

Il n'est pas prévu que les PSUR soient rendus publics alors qu'ils devraient déjà l'être, conformément au Règlement (CE) 1049/2001 sur l'accès aux documents des institutions européennes, car ce sont des documents de la Commission. Il est seulement prévu que les conclusions des rapports d'évaluation de ces PSUR par l'État membre choisi comme rapporteur soient rendues publiques (article 101f) (m). Comment dans ces conditions accepter les motifs des décisions des autorités et les arguments sur lesquelles elles reposent ?

Processus de décision : qui paie décide. Actuellement, la lenteur et les attermoissements dans les prises de décisions en pharmacovigilance laissent les patients trop longtemps exposés aux dégâts de médicaments à balance bénéfices-risques défavorable (14). Cette lenteur s'explique en particulier par le fait que les recommandations des instances de pharmacovigilance étant non contraignantes ("non binding"), elles ne sont pas suffisamment prises en compte par les Commissions européennes et nationales d'AMM pour modifier ou retirer des AMM. Les Commissions d'AMM ont en effet à la fois un conflit d'intérêts intrinsèque : admettre la nécessité de prendre ces mesures revient à reconnaître qu'elles avaient pris de mauvaises décisions en l'autorisant ; et un conflit d'intérêts avec les firmes, leurs "clients" prioritaires (n).

La réglementation de 2004 a renforcé les moyens dévolus à la pharmacovigilance exigeant son financement public pour garantir son indépendance (o), en précisant que : « 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). La Commission prépare l'an-

.....
k- Dans certains pays, Pays-Bas et Royaume-Uni en particulier, les données des effets indésirables sont accessibles sans que cela pose de problème (réf. 36).

l- Actuellement, les firmes pharmaceutiques ont l'obligation de fournir aux autorités les PSUR, accompagnés d'une évaluation de leur balance bénéfices-risques, tous les 6 mois pendant les 2 premières années de commercialisation, chaque année les 2 années suivantes, puis tous les 3 ans (article 104.6 de la Directive 2004/27/CE et article 24.3 du Règlement (CE) 726/2004). En pratique, le respect de cette obligation est peu contrôlé (réf. 35). La Commission prévoit que les firmes puissent faire changer cette périodicité, et ce même si ces dispositions font partie des conditions d'obtention d'une AMM (article 101 f).

m- Des progrès restent à faire pour faire cesser l'hypocrisie de la "confidentialité commerciale" relative aux données de consommation (article 101.i.6). Elles sont d'ailleurs

nulation de cette exigence d'un financement public suffisant en ajoutant aux dispositions existantes la précision que ces fonds « n'excluent pas les fonds collectés grâce aux redevances payées par les demandeurs d'autorisation de mise sur le marché ou les détenteurs d'une telle autorisation pour financer ces activités [NDLR : de pharmacovigilance] » (article 101c). Le financement de la pharmacovigilance sera ainsi directement dépendant du volume d'activité des agences nationales en matière d'octroi d'AMM.

La formalisation du "Pharmacovigilance working party" (PhVWP) en un Comité européen de la pharmacovigilance proposée par la Commission n'est qu'un faux-semblant : son rôle est toujours limité à la production de "recommandations" qui ne suffisent pas à l'autorité administrative pour faire retirer ou modifier l'AMM sans nouvel avis de la Commission d'AMM (CHMP au niveau européen) (article 101k.9).

En cas d'évaluation communautaire, dont les résultats seront appliqués à tous les États membres, il est seulement prévu de rendre publique la décision finale de l'autorité (article 101k.10). 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 ».

De même, les rapports d'inspection, en particulier en cas de non respect des obligations par la firme devraient être rendus publics, assortis des sanctions prises. Ce n'est pas prévu par les propositions de la Commission (article 111).

Information relative aux effets indésirables : confusion des rôles. Il est de la responsabilité des autorités (agences européenne et nationales, centres régionaux de pharmacovigilance, etc.) de traiter et d'interpréter les données, puis de communiquer sur leurs résultats. Pourtant, actuellement, la diffusion des "Dear Doctor Letters" est effectuée par les firmes, ce qui est symptomatique de la confusion des rôles. Cette pratique met les firmes en posi-

.....
vendues aux firmes par les sociétés spécialisées dans le commerce de données économiques. La Commission reconnaît dans ses propositions que les données de consommation ont un intérêt majeur pour la santé publique : connaître l'importance de la population susceptible d'être exposée à un effet indésirable est un élément nécessaire pour établir la balance bénéfices-risques (articles 101f et 101k.8).

n- Le financement majoritaire des agences par les redevances versées par les firmes lors de l'octroi d'une AMM les réduit au rang de prestataires au service des firmes. La procédure d'AMM par reconnaissance mutuelle conduit à des dérives de clientélisme, les agences étant placées en situation de concurrence mutuelle par les firmes (réf. 12).

o- « La gestion des fonds destinés aux activités relatives à la pharmacovigilance (...) est sous le contrôle permanent des autorités compétentes afin de garantir leur indépendance » (article 102 bis de la Directive 2004/27/CE).

tion de porte-parole des agences, et est source de dérives promotionnelles (p).

Pour permettre au patient de percevoir le profil correct des effets indésirables d'un médicament, la proposition d'un encadré dans la notice se focalisant sur quelques "informations clés de sécurité" ne semble pas suffisante voire contre-productive (article 11). Cet encadré risque de faire office d'"arbre qui cache la forêt", focalisant l'attention des patients sur les quelques effets indésirables connus. Les informations figurant dans l'encadré risquent en outre d'être brouillées par les conseils de "minimisation du risque" des firmes en cas d'effets indésirables constatés avec leurs médicaments. La priorité est-elle d'aider les patients à supporter à tout prix un médicament qui s'avère avoir des effets indésirables importants même lorsque des alternatives thérapeutiques existent ? Mieux vaut encourager le patient à revoir le traitement avec les professionnels de santé concernés pour en choisir un avec une meilleure balance bénéfices-risques.

Pour aider à un véritable repérage des décisions récentes de pharmacovigilance, mieux vaut une présentation complète du profil d'effets indésirables du médicament, en insistant sur les alertes les plus récentes en mettant en gras les caractères de la notice qui y font référence.

Redresser le cap : des propositions concrètes pour réellement renforcer la pharmacovigilance en Europe

Renforcer réellement la pharmacovigilance en Europe nécessite de changer les critères d'obtention d'une AMM en incitant à une meilleure qualité de l'évaluation, d'encourager à plus de transparence, de faire cesser la confusion des rôles entre autorités et firmes et de se donner les moyens d'une pharmacovigilance efficace.

Renforcer les critères permettant l'octroi d'une AMM plus sûre. La grande majorité des nouveaux médicaments actuellement mis sur le marché n'apportent pas de réel progrès, voire constituent des régressions thérapeutiques en exposant inutilement les patients à des effets indésirables (7). Dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché, les autorités n'exigent pas des firmes qu'elles démontrent que leur nouveau médicament apporte une "valeur thérapeutique ajoutée" par rapport à ceux déjà sur le marché, même dans des domaines où on dispose déjà de nombreux médicaments acceptables dans la même indication et

pour lesquels le recul d'utilisation est important (30). On expose ainsi de manière irresponsable l'ensemble de la population aux dégâts de nouveaux médicaments, dont la balance bénéfices-risques est encore mal cernée (et qui devient défavorable au moindre effet indésirable lorsque le bénéfice n'est pas démontré). Avec les propositions de la Commission, l'efficacité d'un nouveau médicament n'est même plus un critère pour l'obtention d'une AMM !

Les critères de délivrance d'une autorisation de mise sur le marché doivent évoluer pour donner de meilleures garanties aux patients et à la collectivité. Exiger qu'un nouveau médicament apporte un progrès thérapeutique permettrait d'éviter d'exposer inutilement la population à des dégâts évitables (30). Cette proposition semble la seule capable d'orienter la recherche 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, des régressions thérapeutiques et des nouveaux médicaments inutiles.

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 ;
- aider au repérage des médicaments mis malgré tout sur le marché sans évaluation suffisante, à l'aide de la phrase prévue à l'article 54 « *Tout effet indésirable doit être rapporté (voir notice pour détails)* », mais aussi du visuel déjà largement utilisé dans l'Union européenne : un triangle noir pointe vers le bas (▼) à côté du nom de marque sur chaque boîte et sur les conditionnements primaires ;
- donner 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 périodique 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 motivations détaillées des décisions de pharmacovigilance.

Donner les moyens aux autorités d'être indépendantes des firmes. L'indépendance financière et intellec-

tuelle 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 (67.4 du Règlement (CE) 726/2004).

Développer l'indépendance intellectuelle des autorités par rapport aux firmes passe par une révision de la place accordée à l'International Conference on Harmonisation (ICH) dans l'élaboration des recommandations sur le médicament. Les acteurs du système de soin doivent être systématiquement sollicités par l'intermédiaire de consultations publiques, y compris sur les "normes" concoctées par l'ICH et perçues comme "opposables" par certaines agences et les autorités européennes. Et leurs contributions doivent être prises correctement en compte.

Se donner les moyens d'une pharmacovigilance publique efficace. Une pharmacovigilance efficace nécessite des moyens financiers publics importants et une véritable volonté politique. Les priorités sont :

- de donner au Comité européen de pharmacovigilance l'autorité suffisante pour imposer les modifications des notices ou le retrait du marché des médicaments dont la balance bénéfices-risques est défavorable ;
- d'organiser et d'exploiter efficacement un recueil public des notifications des effets indésirables, accessibles à l'ensemble des citoyens européens après anonymisation ;
- de maîtriser les études après commercialisation, qui doivent être menées par des équipes indépendantes ;
- de préférer la coopération et les échanges à un monopole avec centralisation des informations relatives à la sécurité des médicaments. En consultant plus systématiquement les systèmes de recueil d'erreurs médicamenteuses ("safety medication practices centers"), les agences s'enrichiraient d'une analyse et de connaissances complémentaires, dans l'intérêt des patients ;
- de pouvoir sanctionner réellement les firmes ne respectant pas leurs obligations (la proposition d'article 101o est évasive) (q). ▶▶

.....
p- Par exemple, l'Agence française a dû interdire a posteriori une lettre d'information relative au célécoxib (Celebrex®) diffusée par la firme qui, au lieu de comporter les mises en garde attendues, constituait une publicité vantant la sécurité d'emploi de ce médicament vis-à-vis du rofécoxib (ex-Vioxx®) retiré du marché (réf. 37).

q- Un Règlement européen de 2007 a précisé les sanctions financières à appliquer en cas d'infraction à certaines obligations (réf. 38).

► Avec l'obtention d'autorisations de mise sur le marché de plus en plus facilitée et prématurée et un système permettant d'étouffer - au moins le temps de permettre aux firmes d'atteindre le "retour sur investissement" escompté - les affaires de pharmacovigilance émergentes, 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.

Le Collectif Europe et Médicament, l'ISDB et HAI Europe appellent à une réorientation forte des travaux de la Commission en faveur de l'intérêt général.



HAI Europe



Le Collectif Europe et Médicament



L'ISDB

Contacts :

MiEF : Antoine Vial (europedumedicament@free.fr)

HAI Europe : Teresa Alves (teresa@haiweb.org)

ISDB : Maria Font (maria.font@ulss20.verona.it)

Références

1- European Commission – Enterprise and industry directorate-general “EU pharmacovigilance: public consultation on legislative proposals” Brussels, 5 December 2007. Site internet : <http://ec.europa.eu/enterprise> : 49 pages.

2- International Society of Drug Bulletins “Déclaration de Berlin sur la Pharmacovigilance” *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (260) : 276-280. Texte complet en accès libre sur www.isdbweb.org : 16 pages, 75 références.

3- Prescrire Rédaction “Thalidomide : une histoire riche d’enseignements” *Rev Prescrire* 1985 ; **5** (46) : 30-31.

4- Prescrire Rédaction “Diéthylstilbestrol (DES) : des dommages trente ans plus tard” 2007 ; **27** (287) : 700-702.

5- Gerson M “La saga d’Halcion® : dernier épisode ?” *Rev Prescrire* 1991 ; **11** (113) : 604-607.

6- Prescrire Rédaction “Rhabdomyolyse et cériavastatine – suite” *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (220) : 595.

7- Prescrire Rédaction “Comment éviter les prochaines affaires Vioxx®” *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (259) : 222-225.

8- Prescrire Rédaction “Antidépresseurs : suicides chez les jeunes adultes” *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (288) : 751.

9- Prescrire Rédaction “olanzapine (Zyprexa®)” *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (293) : sous presse.

10- Nissen SE et Wolski K “Effect of Rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular disease” *N Engl J Med* 2007 ; **356** : 2457-2471.

11- Medicines in Europe Forum, HAI Europe, ISDB “Joint open letter to the EU Commission President: The future of the European pharmaceutical industry depends on companies’ capacity to meet patients real needs” October 2007, 10. Site internet : <http://ec.europa.eu/enterprise> : 5 pages.

12- Medicines in Europe Forum and ISDB “Joint contribution to the consultation on national marketing authorisation variations” September 2007 ; Site internet : <http://ec.europa.eu/enterprise> : 2 pages.

13- European Commission – Enterprise and industry directorate-general “Commission public consultation: An assessment of the Community System of Pharmacovigilance” Brussels, 15 March 2006. Site internet : <http://ec.europa.eu/enterprise> : 11 pages.

14- Prescrire Rédaction “Contribution to the consultation on pharmacovigilance in the EU: the new legis-

lation must be fully applied, and improved where patient safety and public transparency is concerned”. Site internet : <http://ec.europa.eu/enterprise> : 10 pages. Contribution aussi présentée sur le site Prescrire : Prescrire Rédaction “Europe et Pharmacovigilance : appliquer la nouvelle réglementation et aller au-delà” *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (274) : 544-1 – 544-6 ; site internet www.prescrire.org.

15- HAI Europe “Response to : Commission Public Consultation: An assessment of the Community System of Pharmacovigilance”. Site internet <http://ec.europa.eu/enterprise> : 10 pages.

16- European Commission – Enterprise and industry directorate-general “Assessment of the Community system of pharmacovigilance – European Commission Public Consultation – presentation of results” Brussels, February 2007. Site internet : <http://ec.europa.eu/enterprise> : 37 pages.

17- “Renforcement du contrôle de la sécurité des médicaments” Bruxelles, 26 février 2007 ; référence IP/07/240. Site internet : <http://ec.europa.eu/enterprise> : 2 pages.

18- Directive 2001/83/CE (Titre IX : articles 101-108) et Règlement (CE) 726/2004 (articles 20 et 21-29).

19- Reiss R “Assessment of the European Community System of Pharmacovigilance” Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research 25 January 2006 ; 199 pages.

20- Prescrire Rédaction “Suivis post-AMM : beaucoup d’annonces, mais où sont les résultats ?” *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (290) : 897-898.

21- US Government Accountability Office “Drug safety – Improvement needed in FDA’s postmarket decision-making and oversight process” Report GAO-06-402, 2006. Site internet www.gao.gov : 63 pages.

22- Prescrire Rédaction “AMM et santé publique : les recommandations minimalistes de la Commission européenne” *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (268) : 63-64.

23- Prescrire Rédaction ““Plans de gestion du risque” : pas rassurants du tout” *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (282) : 259-260.

24- SCRIP “Companies falling short on RMP” 20 décembre 2006 ; N°3219 : 2.

25- Prescrire Rédaction “Programmes d’aide à l’observance” : ne pas confondre avec les plans de gestion du risque” *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (289) : 815.

26- European Medicines Agency – Heads of Medicines Agencies “Public status report on the implementation of the European Risk Management Stra-

tegy (reporting period mid 2005-mid 2007)” London, 26 July 2007, Ref. EMEA/168954/2007 : 6 pages.

27- International Society of Drug Bulletins “Nimesulide must be withdrawn worldwide due to serious liver damage” Press release : 1 page.

28- Kopp C “WHO performance under scrutiny” *ISDB Newsletter* 2007 ; **21** (1) : 17-20. Site internet : www.isdbweb.org.

29- Edwards R et coll. “Are PSURs worthwhile?” *Upssala Report* January 2007 : 12-13.

30- ISDB “Declaration on Therapeutic Advance in the Use of Medicines” Paris 15-16 November 2001. Website www.isdbweb.org : 12 pages.

31- EFPIA “Response to Commission consultation : As Assessment of Community System of Pharmacovigilance” : 5 pages.

32- “US congress not industry should fund drug safety reforms in Senate bill, PhRMA says” *SCRIP* April 2007, 4 ; N°3247 : 13.

33- “Firms question the benefits of FDA user fees” *SCRIP* June 2007, 8 ; N°3266 : 18.

34- European Medicines Agency “Annual report of the European Medicines Agency 2006” March 2007, 8 : 32. Site internet www.emea.eu.int : 134 pages.

35- Prescrire Rédaction “Les agences du médicament annoncent leur volonté de transparence, mais on attend les faits” *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (269) : 149.

36- Prescrire Rédaction “Des données de pharmacovigilance en libre accès” *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (271) : 268.

37- Ministère de la Santé “Décision du 24 décembre 2004 interdisant des publicités pour des médicaments mentionnés à l’article L. 5122-1, premier alinéa, du code de la santé publique (...) et exigeant la diffusion de rectificatifs” *Journal officiel de la République française* du 26 janvier 2005 ; 1361.

38- “Règlement (CE) No 658/2007 de la Commission du 14 juin 2007 concernant les sanctions financières applicables en cas d’infraction à certaines obligations fixées dans le cadre des autorisations de mise sur le marché octroyées en vertu du Règlement (CE) No 726/2004 du Parlement européen et du Conseil” *Journal officiel de l’Union européenne* 15.6.2007 : L 155/10-L 155/19.