

Réorienter la politique européenne du médicament vers la santé publique

Reorienting European Drug Policies Toward Public Health

Doubovetzky JV¹

Résumé

Malgré de bonnes intentions et de bons textes de base, depuis les années 1990, la politique européenne du médicament menée notamment par l'Agence européenne du médicament (*European Medicines Evaluation Agency – EMEA*), s'est progressivement éloignée de ses objectifs initiaux de santé publique pour mener une politique plus tournée vers les intérêts des firmes pharmaceutiques. Une des causes en est l'absence d'indépendance financière et de moyens de l'EMEA. Les propositions de réforme discutées en 2002 à l'initiative de la Direction générale « Entreprises » de la Commission européenne, qui vont à l'encontre des intérêts de la santé publique, sont un des signes de cette dérive. Cependant, diverses associations et institutions, groupées en un collectif, ont fait d'intéressantes contre-propositions.

Rev Med Ass Maladie 2002;33,4:301-305

Mots clés : Agence européenne du médicament, autorisation de mise sur le marché, Europe, médicaments, politique, réforme, santé publique.

Summary

Despite the best of intentions in the 1990s, the European policy concerning drugs, led by policy makers within the European Medicines Evaluation Agency (EMEA), has gradually shifted from its primary mission of safeguarding public health to a policy serving the commercial interests of the European pharmaceutical industry. Among the principal causes of this shift are the poor funding of the EMEA and its lack of financial independence, since 70 % of its budget comes directly from industry. The proposals of the European Commission's Enterprise Directorate, scheduled for discussion by the European Parliament and the Council of Ministers in 2002, would intensify this trend. Alarmed by the proposed legislation, patient groups, mutual healthcare funds and professional healthcare associations have suggested approximately 80 amendments to the Commission's drafts and have approached the members of the European Parliament.

Rev Med Ass Maladie 2002;33,4:301-305

Key words: drugs, EMEA, Europe, European Drug Evaluation Agency, marketing authorisation, medications, policy, public health, reform.

¹ Médecin généraliste et rédacteur scientifique

Adresse pour correspondance : Dr Jean Doubovetzky, Centre médical de Cantèpau, 14, bd du Maréchal-Lannes, F-81000 Albi. E-mail : dr.j.doubovetzky@wanadoo.fr

Depuis une dizaine d'années, dans un contexte d'harmonisation mondiale, l'essentiel de la politique du médicament ne se décide plus en France, mais au niveau de l'Europe. Il existe bien toujours des décisions nationales, mais elles sont le plus souvent encadrées par des règles communautaires¹.

L'intervention de l'Europe dans ce domaine présente bon nombre d'aspects positifs. Les textes fondateurs de la politique européenne du médicament insistent sur deux aspects : respect et protection de la santé publique et libre circulation des médicaments au sein de l'Union européenne [1]. La mise en œuvre de ces principes a conduit à une harmonisation des libellés des résumés des caractéristiques des produits (correspondant aux monographies du dictionnaire Vidal®) et à une certaine convergence des politiques du médicaments dans les différents pays de l'Union.

L'Union européenne a également élaboré un programme d'action relatif aux maladies rares, qui comporte notamment un volet de soutien à la recherche pharmaceutique dans ce domaine [2]. Et elle a adopté un règlement destiné à favoriser la mise sur le marché des médicaments dits « orphelins », qui concernent certaines maladies dont la prévalence est estimée inférieure ou égale à 5 pour 10 000 [2, 3].

Cependant, comme d'autres auteurs l'ont déjà souligné, les pays de l'Union européenne gardent en principe une responsabilité exclusive en matière de politique de santé [4]. Ce qui signifie que l'Union, en tant que telle, intervient surtout de manière indirecte dans ce domaine, et notamment en réglementant le marché unique. Or, toutes les conséquences de l'application du marché unique à la santé (et notamment au médicament) n'ont pas été envisagées [4]. De ce point de vue, l'évolution de la politique européenne du médicament, et les évolutions proposées par la Direction « Entreprises » de la Commission Européenne ne peuvent qu'inspirer des inquiétudes.

1. La mise sur le marché d'un médicament en Europe

C'est l'autorisation de mise sur le marché (AMM) qui permet à une firme pharmaceutique de com-

mercialiser une spécialité pharmaceutique (c'est-à-dire un médicament fabriqué industriellement). Trois procédures sont actuellement possibles [1, 5] :

1) une agence nationale (en France, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou AFSSAPS) peut autoriser un médicament sur son territoire national (AMM nationale).

2) une AMM peut être accordée par la Commission européenne, après instruction du dossier par l'Agence européenne du médicament (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* ou EMEA) et avis de la Commission d'autorisation de mise sur le marché (*Committee for Proprietary Medicinal Products* ou CPMP). Cette autorisation vaut pour tout le territoire de l'Union européenne : c'est l'AMM européenne par procédure centralisée.

3) enfin, lorsqu'une AMM a été accordée par l'agence nationale d'un pays membre, le rapport d'évaluation peut être soumis à l'ensemble des Agences nationales de tous les pays membres par le biais d'un petit groupe relativement informel (le *Mutual Recognition Facilitation Group* ou MRFG). Sauf « risque pour la santé publique », les autres États membres doivent « en principe » reconnaître l'autorisation initialement émise. Dans quelques cas exceptionnels, l'opposition d'un ou plusieurs États conduit à la consultation de la Commission européenne d'autorisation de mise sur le marché (CPMP), mais de manière très générale, cette procédure dite de « reconnaissance mutuelle » aboutit à des autorisations de commercialisation dans toute l'Union [5, 6].

La procédure de reconnaissance mutuelle s'est largement développée. Ainsi, le nombre de procédures d'AMM européenne par reconnaissance mutuelle concernant la France est passée de 5 en 1995 à 144 en l'an 2000² [1]. Elle est devenue la voie la plus utilisée par les firmes pharmaceutiques, et de loin. Ainsi, de l'an 1995 à l'an 2000, 279 dossiers ont été déposés et 151 AMM ont été octroyées par la procédure centralisée³. Tandis qu'au cours de la même période, 470 dossiers d'AMM par reconnaissance mutuelle impliquant la France ont été traités [1].

¹ Pour les lecteurs peu familiers des institutions européennes, rappelons ici l'essentiel. Le **Conseil européen** est composé des chefs des États ou des gouvernements, assistés du ministre des affaires étrangères ; il a un rôle d'impulsion et d'orientation générale. Le **Parlement européen** est composé des députés européens, élus pour 5 ans au suffrage universel direct ; il a un pouvoir législatif (en codécision avec le Conseil de l'Union européenne), un pouvoir budgétaire et un pouvoir exécutif. Le **Conseil de l'Union européenne** est composé d'un ministre ou d'un représentant ministériel (variable selon les sujets traités) de chaque État de l'Union ; il a un pouvoir législatif (en codécision avec le Parlement européen). Le **Commission européenne** est composé de 20 membres nommés par les États membres après approbation par le Parlement européen désignés ; elle a le monopole de l'initiative législative et prépare les textes (par exemple, les propositions de Directive et de Règlement concernant le médicament en discussion en 2002 ont été préparés par la Direction « Entreprises » de la Commission européenne) ; c'est aussi l'organe exécutif de l'Union ; elle emploie plus de 20 000 fonctionnaires européens. Il existe de nombreux **comités consultatifs**, dont le Comité économique et social et le Comité des régions. Le Conseil de l'Union européenne, le Conseil européen et la Commission européenne arrêtent des **règlements** (de portée générale, obligatoires à tous les États membres et directement applicables), des **directives** (liant les États, qui gardent cependant la compétence de la forme et des moyens), des **décisions** (qui s'imposent à des destinataires précis) et émettent des **recommandations** et des **avis** (sans effet obligatoire ou contraignant) [25, 26].

² Les procédures d'AMM par reconnaissance mutuelle concernant la France comprennent les procédures par lesquelles une AMM accordée par la France est reconnue par les autres pays de l'Union, et les procédures par lesquelles une AMM accordée par un autre pays est reconnue en France.

³ Sur 279 dossiers déposés, 176 ont obtenu un avis favorable (dont 151 ont eu une AMM avant l'an 2000, la différence s'expliquant par un délai administratif de 3 mois séparant l'avis favorable de l'octroi de l'AMM), 4 ont obtenu un avis défavorable, et 49 dossiers ont été retirés par les firmes pharmaceutiques, le traitement des autres dossiers n'étant pas terminé à la fin de l'an 2000 [1].

2. Une opacité croissante

Comme toutes les institutions européennes, l'Agence européenne du médicament (EMA) est tenue à la transparence de ses décisions⁴. Dès le début de son existence, l'EMA a commencé à publier systématiquement des rapports d'évaluation des médicaments autorisés par la procédure centralisée. Mais la qualité de ces documents relativement brefs (une dizaine de pages utiles), appelés EPAR (pour *European Public Assessment Report*), s'est rapidement dégradée. Un groupe de revues indépendantes de thérapeutique a comparé l'ensemble des EPAR publiés en 1999 et 2000 aux données disponibles dans les dossiers qu'elles avaient pu réunir : les EPAR n'étaient ni harmonisés, ni fiables, ni correctement actualisés [7]. En réalité, l'EMA ne dispose pas des moyens financiers et humains qui lui permettraient de réaliser des synthèses indépendantes sur les médicaments. Il semble probable que ces documents soient en grande partie rédigés par les firmes pharmaceutiques elles-mêmes [8]. En tout état de cause, les documents rendus publics ne font jamais état d'éventuelles divergences d'opinion entre les experts [9]. Même si une forte minorité est en désaccord avec la décision prise, les professionnels de santé et les patients n'en savent jamais rien.

De plus, les EPAR n'existent que pour les AMM centralisées. En cas d'AMM « par reconnaissance mutuelle », aucune information centralisée n'est disponible. Et dans le cas des AMM nationales, le travail d'évaluation des agences nationales n'est généralement pas public.

Par ailleurs, les décisions concernant la pharmacovigilance (retraits du marché, réévaluation des effets indésirables, des contre-indications, des précautions d'emploi, des interactions médicamenteuses, etc., ou au contraire absence de modification) sont émises sans justification, et sans que les praticiens ou les patients puissent avoir accès au moindre document.

D'autres défauts de transparence peuvent avoir d'importantes conséquences. Ainsi, lorsqu'un médicament n'est pas approuvé ou rejeté à l'unanimité, l'opinion minoritaire n'est mentionnée nulle part. Lorsqu'une firme dépose une demande d'autorisation sur le marché devant une agence nationale, elle peut très bien la retirer pour aller porter sa demande devant une autre agence. Aucune information ne filtre alors, et ni les praticiens, ni les patients, ni même la seconde agence concernée n'est informée, ce qui permet de contourner nombre de difficultés [9].

En 2001, la commission du contrôle budgétaire du Parlement européen a été amenée à élaborer un projet d'avis destiné visant notamment à contraindre l'EMA à rendre publics ses règlements internes et la composition de ses comités et groupes de travail [10].

3. Des agences du médicament peu indépendantes

En principe, l'EMA est structurellement et financièrement indépendante, et ne rend de compte qu'à la Commission européenne ou au Parlement. Cependant, dans les faits, l'EMA a tissé des liens beaucoup plus étroits avec la Direction générale « Entreprises » qu'avec la Direction générale « Santé et protection des consommateurs », par exemple. La signature des autorisations de mise sur le marché des médicaments est toujours déléguée par le Président de la Commission européenne au Commissaire européen chargé des entreprises. Et c'est la Direction générale « Entreprises » qui a préparé avec l'EMA les réformes de fonctionnement discutées en l'an 2002.

D'autre part, les agences du médicament (européenne ou nationales) sont financièrement dépendantes des industriels du médicament. En effet, le montant des redevances versées par les industriels à l'occasion des demandes d'autorisation de mise sur le marché de leurs médicaments représente plus de la moitié du budget des agences (pour l'EMA, environ 70 %) [6, 8, 11]. Elles sont en compétition pour obtenir les demandes des industriels, et par conséquent les agences du médicament les moins strictes et les moins rigoureuses ont toutes chances de devenir les plus florissantes.

En 2001, la Commission de contrôle budgétaire du Parlement européen a élaboré un projet d'avis visant notamment à interdire rigoureusement les dons directs et indirects de l'industrie pharmaceutique [10]. Le même projet vise aussi à faire directement approuver les comptes de l'EMA par le Parlement européen et à rendre publiques les déclarations d'intérêt des collaborateurs de l'agence [10].

4. Des pratiques plus favorables à l'industrie qu'à la santé publique

La proximité de l'EMA avec les industriels du médicament, l'opacité des processus de prise de décision et l'absence de tout contrôle citoyen (du fait du maintien d'un secret administratif abusif, sous couvert de secret industriel) expliquent la dérive de la politique du médicament, qui est de plus en plus au service de l'industrie.

⁴ La Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne, adoptée en décembre 2000, comprend un article 41 qui stipule notamment que le « Droit à une bonne administration » comporte « l'obligation pour l'administration de motiver ses décisions », et un article 42 consacré au « Droit d'accès aux documents » [27]. Un règlement entré en vigueur en décembre 2001 garantit la mise en application du principe de transparence ; son considérant 9 précise qu'il est applicable à « toutes les agences créées par les institutions » [européennes] et son considérant 10 étend la transparence « non seulement aux documents établis par les institutions, mais aussi aux documents reçus par celles-ci » [28].

Les textes fondateurs faisaient une large part aux besoins de la santé publique [1]. Ces principes ont a nouveau été soulignés lors de la Conférence européenne de Lisbonne sur les médicaments et la santé publique, en avril 2000, où le Conseil de l'Union a insisté sur la nécessité d'identifier les médicaments apportant une véritable valeur thérapeutique ajoutée, d'en évaluer le coût pour en assurer un usage rationnel et de développer une information sur les médicaments qui soit indépendante de l'industrie pharmaceutique [12]. Et la conférence européenne sur la santé de Gand en décembre 2001 a également effectué un bilan critique des institutions chargées du médicament, en appelant à mieux tenir compte des impératifs de santé publique [13].

Cependant, l'EMA a continué de faire comme si chaque nouveau médicament proposé survenait dans un désert thérapeutique, et non au sein d'un marché déjà généralement bien pourvu. Les « nouveaux médicaments » ne sont donc généralement comparés qu'à des placebos, en dépit de nombreuses admonestations éthiques et scientifiques [14, 15]. Le simple bon sens suffit pour penser qu'il n'est pas éthique d'utiliser un placebo comme comparateur quand un traitement efficace existe, et ce point de vue a été largement repris dans des déclarations d'éthique comme la déclaration d'Helsinki [14]. D'autre part, un véritable progrès thérapeutique représente un progrès par comparaison avec ce qui existe déjà, et non par comparaison avec un traitement sans efficacité [15]. En attendant, les institutions (notamment les services d'assurance-maladie), les professionnels de santé et les patients manquent souvent de données essentielles pour savoir si les médicaments prétendus nouveaux qui inondent le marché présentent le moindre avantage réel sur ceux qui y sont déjà présents.

5. Des propositions de réforme qui aggraveraient la situation

Depuis 2001, la Direction générale « Entreprises » de la Commission européenne, en accord avec l'EMA, a élaboré un certain nombre de réformes qui sont présentées pour adoption en 2002⁵. Il s'agit notamment de raccourcir les délais de procédure (donc d'examen des dossiers) avant commercialisation, de maintenir et de rendre encore plus souple et plus facile la procédure d'AMM dite « par reconnaissance mutuelle », de confirmer le maintien d'une évaluation non comparative des nouveaux médicaments par rapport aux médicaments de référence, de supprimer la réévaluation systématique des AMM qui avait lieu tous les cinq ans [16, 17].

Le mémorandum qui accompagne ces propositions fait état d'une amélioration de la sécurité et d'une meilleure gestion des crises de pharmacovigilance [18]. Mais la seule nouveauté dans ce domaine est la proposition d'obliger les firmes pharmaceutiques à fournir leurs rapports de pharmacovigilance tous les trois ans au lieu de tous les cinq ans. L'organisation d'une base européenne de données de pharmacovigilance, présentée comme une innovation, faisait déjà partie des missions de l'EMA depuis 1995, et rien n'indique que ses données seront rendues accessibles aux professionnels de santé ou aux patients.

Par contre, le projet comprend la possibilité, pour les firmes pharmaceutiques, de faire directement la promotion des médicaments de prescription auprès du grand public. Le projet de directive utilise le terme « d'information », la proposition est limitée à trois affections (sida/HIV, asthme et diabète) et présentée comme expérimentale [16]. Mais elle est insérée dans le chapitre consacré à la publicité, et le mémorandum explicatif est clair : « *il devrait y avoir de la publicité directe auprès du public...* » [18]. Le caractère néfaste de la publicité directe des médicaments de prescription auprès du grand public est pourtant bien connu.

En définitive, malgré les bonnes intentions affichées, les propositions visent essentiellement à améliorer la compétitivité à court terme des firmes pharmaceutiques, au détriment de la santé publique.

6. Contre-propositions et perspectives d'avenir

La réforme proposée a au moins eu le mérite de faire réagir des institutions et associations européennes très variées (associations de consommateurs, associations de malades, organismes d'assurance mutualiste, organisations de professionnels de santé, etc.), mais aussi des experts de l'EMA [19, 20, 21, 22]. Certains ont pu créer un collectif, élaborer des contre-propositions visant à une véritable rénovation de la politique du médicament à usage humain en Europe, et proposer environ 80 amendements [23, 24].

Il s'agit notamment de renforcer l'indépendance de l'Agence européenne du médicament (EMA) et de la pousser à prendre plus en compte les besoins de santé publique, et moins les besoins commerciaux ; d'augmenter les moyens budgétaires de l'EMA et de faire en sorte que les redevances industrielles soient versées aux budgets des États et de l'Union pour limiter l'influence des industriels du médicament ; d'améliorer la transpa-

⁵ Dernière minute : le vote du Parlement européen sur ces réformes a eu lieu le 23 octobre 2002. Il a rejeté la plupart des évolutions contestées et a adopté de nombreux amendements proposés par des acteurs de terrain. Les résultats sont accessibles sur le site internet www.europarl.eu.int en allant à « séances plénières » puis à « textes adoptés » avec la date du 23 octobre 2002.

rence pour rendre accessible à tous les données d'efficacité et de sécurité des médicaments ; d'adapter la procédure centralisée d'AMM pour permettre la disparition à moyen terme de la procédure par reconnaissance mutuelle ; de limiter et de contrôler la publicité pour les médicaments ; de développer une politique d'information indépendante, documentée, référencée, comparative, élaborée de manière transparente et explicite, sur les maladies, les traitements curatifs ou préventifs, et les moyens de diagnostic et de dépistage, ainsi que sur leur bon usage ; de doter les organismes publics de recherche médicale des moyens nécessaires et de réorienter l'usage de leurs fonds vers la recherche clinique nécessaire pour répondre aux nombreux besoins non couverts par la recherche financée par les firmes pharmaceutiques.

Programme complexe mais indispensable, qui ne pourra aboutir qu'au prix de plusieurs années d'efforts et de travail soutenu.

RÉFÉRENCES

1. Bouzy C, Abadie E. *L'Europe du médicament*. Rev Prat (Paris) 2002;52 (5):510-4.
2. Pabst JY. Médicaments orphelins : quelques aspects juridiques, éthiques et économiques. Rev Epidemiol Sante Publique 2001;49 (4):387-96.
3. Prescrire rédaction. Médicaments orphelins ; Le règlement européen enfin adopté. Rev Prescr 2002;22 (229):460-63.
4. Vandembroucke F. Intégration européenne et systèmes nationaux de soins de santé : un défi pour la politique sociale. Rev Med Assurance Maladie 2002;(1)33 : 25-30.
5. Prescrire rédaction. Aujourd'hui, la politique du médicament se conçoit à l'échelon européen. Rev Prescr 2000;20 (206):382-3.
6. Abraham J, Lewis G. *Regulating medicines in Europe – Competition, expertise and public health*. London & New York : Routledge 2000;243 p.
7. ISDB European Group « European Medicines Evaluation Agency » ISDB Newsletter 2001;15 (1):11-3.
8. Prescrire rédaction. En pratique, la politique actuelle du médicament tourne le dos à la santé publique. Rev Prescr 2002;22 (229):464-6.
9. Garattini S, Bertele V. Adjusting Europe's drug regulation to public health needs. Lancet 2001;358:64-7.
10. Parlement européen. Commission du contrôle budgétaire « Projet d'avis de la commission du contrôle budgétaire – Provisoire 2001/0252 (COD) – 2001/0253 (COD) – 2001/0254 (COD) » Réf. PAN455644FR. doc PE 305.679, 9 pages.
11. Prescrire rédaction. Le financement des agences du médicament. Rev Prescr 1999;19 (201):867-8.
12. 2281st Council meeting – Health « Follow-up to the « Lisbon-Conference on medicinal products and public health – Conclusions » Luxembourg 29th June 2000:8-9.
13. Mossalios E et al. « The influence of EU law on the social character of health care systems in the European Union – Report submitted to the Belgian Presidency of the European Union – Final version » Brussels 19th november 2001:60-80.
14. Association médicale mondiale. Déclaration d'Helsinki. Rev Prescr 2001;21 (219):542-3.
15. International Society of Drug Bulletins. Ce que sont les véritables progrès thérapeutiques dans le domaine du médicament. Rev Prescr 2002;22 (225):140-5.
16. Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use (Text with EEA relevance) 2001/0253 (COD) : 87-119, et Proposition de Directive du Parlement européen et du Conseil modifiant la Directive 2001/83/EC instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) » 2001/0253 (COD):90-124.
17. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency of the Evaluation for Medicinal Products (Text with EEA relevance) 2001/0252 (COD) : 14-57, et Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil établissant des procédures communautaires pour l'autorisation, la surveillance et la pharmacovigilance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) 2001/0252 (COD):15-59.
18. Explanatory memorandum précédant les textes 2002/2053 (COD) et 2001/0252 (COD):77-86.
19. Health Action International Europe. Publicité directe aux consommateurs des médicaments d'ordonnance – Les changements législatifs proposés par la Commission européenne. Janvier 2002, 8 pages.
20. Social Audit / Medawar C. Health, pharma and the EU. A briefing for members of the European Parliament on Direct-to-consumer drug promotion. January 2002:18 pages.
21. Collectif « Europe et Médicament ». Neuf membres de la commission européenne d'autorisation de mise sur le marché des médicaments alertent les parlementaires. Dossier de presse du mardi 18 juin 2002:4 pages.
22. Prescrire rédaction. Il faut redresser le cap de la politique du médicament à usage humain. Rev Prescr 1999;19:867-868.
23. Collectif « Europe et Médicament ». Membres du Collectif « Europe et Médicaments » à la date du 24 juin 2002:1 page.
24. Collectif « Europe et Médicament ». Pour une politique responsable au service de la santé publique. Dossier de presse du mardi 18 juin 2002:6 pages.
25. Les institutions de l'Union européenne. Consulté pour la dernière fois le 4 juillet 2002 sur le site Internet de la Commission européenne, à l'adresse <http://www.europa.eu.int/inst-fr.htm>
26. ABC de l'Union européenne. In : « Bienvenue au Parlement européen ». Consulté pour la dernière fois le 4 juillet 2002 sur le site internet du Parlement européen, à l'adresse http://www.europarl.eu.int/presentation/default_fr.htm#glossary
27. Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne. 18 décembre 2000. Consultée pour la dernière fois le 4 juillet 2002 sur le site internet du Conseil de l'Union européenne, à l'adresse <http://ue.eu.int/dj/default.asp?lang=fr>
28. Règlement (CE) n°1049/2001 du Parlement européen et du Conseil du 30 mai 2001 relatif à l'accès du public aux documents du Parlement européen, du Conseil et de la Commission. Journal des Communautés européennes du 31 mai 2001 : L145/43 – L145-48.