

Via electronic transmission

P. Nikiforos DIAMANDOUROS — The European Ombudsman

Prescrire's reply to the EMA opinion submitted in response to complaint n° 1877/2010/FOR

VERSION FRANCAISE

Paris, 30 mars 2011

Monsieur,

Voici la réaction de *Prescrire* au regard de l'avis de l'Agence européenne du médicament (EMA) du 31 janvier 2011 sur les plaintes que nous avons formulées envers elle. Nous avons décidé de maintenir nos 5 plaintes pour les raisons exposées ci-après.

Introduction :

Prescrire est une source d'information indépendante sur les médicaments.

Au cours des dernières décennies, plusieurs affaires ayant impliqué des médicaments ont fait des ravages en matière de protection des populations tel le *rofécoxib* – *Vioxx*° ou le *benfluorex* – *Mediator*°. D'autres médicaments ont été retirés du marché après quelques années de commercialisation, tel le *rimonabant* – *Acomplia*° ou le *buflomédil* – *Fonzylane*°. Durant leur commercialisation, ces médicaments ont provoqué des effets indésirables graves chez des milliers de patients. Ils ont pourtant tous été autorisés par des agences du médicament, dont l'EMA.

Ces affaires ont en outre montré que l'information sur les médicaments est difficile d'accès, notamment celle détenue par les Agences, confirmant le besoin de transparence affirmé en 1996 par la Déclaration internationale d'Uppsala avec l'International Society of Drug bulletins (ISDB). Ces affaires ont aussi montré qu'il fallait interroger, recouper, croiser les multiples sources d'information pour évaluer un médicament. Pour cette raison, depuis des décennies, *Prescrire* interroge les diverses sources incontournables d'information sur les médicaments : les revues de publication et ouvrages de référence, les autres équipes indépendantes d'évaluation des médicaments, les firmes pharmaceutiques et les agences du médicament.

Nous avons bien conscience qu'interroger régulièrement les agences du médicament, notamment l'Agence européenne, implique du travail pour leur personnel. Cette pratique est d'autant plus justifiée que les informations rendues publiques sont maigres au regard de ce que les agences détiennent. Les processus administratifs de l'Agence européenne, notamment ceux de réévaluations à la suite de la suspicion d'un risque d'effet indésirable grave, sont trop longs face aux besoins de protection des patients et des populations. Les firmes qui commercialisent les médicaments en question profitent de ces délais.

Mais ceux-ci retardent le partage des connaissances sur les effets indésirables de ces médicaments et leur prise en compte par les soignants et les patients.

Au fil de nos demandes, l'EMA a régulièrement manifesté sa conception de la protection des intérêts commerciaux, qui donne à cette protection la priorité sur la transparence en matière de données cliniques.

L'Agence européenne du médicament est au service de la protection des patients et des populations. Les données cliniques qu'elle détient sont un bien commun d'intérêt général. Ces données contribuent à la connaissance sur les médicaments, notamment leurs effets indésirables. Elles n'appartiennent pas plus aux firmes pharmaceutiques qu'à l'ensemble de la communauté. En toute circonstance, l'intérêt en termes de Santé publique de leur diffusion surpasse celui de la protection commerciale.

Plainte n° 1 : accès à tous les documents relatifs au bilan du Plan de gestion des risques (PGR) sur le *rimonabant*.

Notre première demande à ce sujet date du 18 septembre 2008. Il s'en est suivi plusieurs échanges avec l'EMA jusqu'au 30 octobre 2008. Au cours de ce processus, *Prescrire* n'a pas fait preuve d'inertie.

Notre demande du 18 septembre 2008 était claire : tous les PSUR, les rapports produits par le CHMP à l'occasion des variations II/0008 et II/0011 et tous les documents relatifs au PGR du *rimonabant*.

Nous souhaitons souligner qu'en tant qu'administrés et en l'absence d'un registre accessible sur le site internet de l'EMA de tous les documents produits et détenus par cette administration, il est difficile de désigner précisément un document dans une demande d'accès documentaire, même pour une équipe spécialisée et expérimentée comme *Prescrire*.

Nous reconnaissons que l'Agence européenne a donné accès aux rapports de variation II/0008 et II/0011, mais pas à leurs annexes. Or ces annexes paraissent utiles puisqu'elles incluent les rapports d'évaluation des pays rapporteurs, en théorie plus détaillés que les rapports de variation du CHMP. Nous avons dû comprendre par nous-mêmes que les annexes des rapports de variation du CHMP sont fournies par l'EMA à condition de les désigner explicitement dans nos demandes. Sinon, ces annexes pourtant listées au paragraphe « Attachments » des rapports de variation ne sont pas fournies spontanément. Cette pratique de l'EMA nous a semblé relever de mauvaise volonté.

L'EMA a refusé l'accès aux PSUR relatifs au *rimonabant*. Nous reviendrons sur ce sujet au chapitre suivant, consacré à notre deuxième plainte.

Revenons à notre 1^{ère} plainte. Nous demandions également l'ensemble des documents relatifs au bilan du PGR, tout simplement. L'EMA nous a pourtant demandé de clarifier notre demande, probablement parce que nous ne désignions pas de documents en particulier. Comment savoir la dénomination exacte de documents dont nous ignorons l'existence ? L'EMA nous a ensuite proposé 3 documents : « *risk management plans* » ; « *initial scientific discussion* » et « *assessment reports on risk management plan and/or PSUR* ». Toujours en l'absence d'un registre public des documents produits et détenus relatifs au PGR du *rimonabant*, nous devons faire confiance à l'EMA. À la suite du maintien de notre plainte, votre enquête sera l'occasion de vérifier la liste des documents alors disponibles sur le sujet.

Pour ce qui concerne l'item « *assessment reports on risk management plan and/or PSUR* », nous avons d'abord pensé qu'il recouvrait deux documents : d'une part un « *assessment report on risk management* » et d'autre part un ou plusieurs « *PSUR* ». Voilà pourquoi nous avons reformulé notre demande en trois points « *all PSUR* » ; « *risk management plan* » et « *assessment report on risk management plan* ». Nous n'avons en aucun cas eu l'intention de refuser la partie « *assessment report on PSUR* » : nous avons demandé l'ensemble des documents dans notre demande initiale ! Difficile de justifier la démarche de l'EMA de dissimulation de cette longue partie du rapport suédois, ce que l'Agence reconnaît dans son avis sur nos plaintes du 31 janvier 2011.

Après réception du document suédois contenant 68 pages dont 65 noircies, nous avons protesté le 21 octobre 2008 par courrier. Nous avons redemandé tous les documents y compris les PSUR. Le 30 octobre 2008, l'EMA nous a demandé à nouveau de clarifier notre demande et de confirmer que nous souhaitions bien recevoir la partie « *assessment report on PSUR* » du rapport suédois. L'EMA précise dans son avis du 31 janvier 2011 que *Prescrire* n'a donné aucune suite à cette demande de clarification. Les raisons en sont simples : sachant que le CHMP avait recommandé quelques jours auparavant, le 23 octobre 2008, la suspension des AMM du *rimonabant*, nous avons décidé de stopper cet échange chronophage grandement improductif avec l'EMA.

Plainte n° 2 : refus d'accès à plusieurs PSUR.

L'EMA a systématiquement refusé de transmettre des PSUR pendant plusieurs années, dont ceux du *rimonabant*. Au moment de l'avis du 31 janvier 2011 de l'EMA sur nos plaintes, nous n'avons jamais reçu aucun PSUR de l'Agence, pour quelque médicament que ce soit. Nous avons reçu un premier PSUR le 8 mars 2011 sur le *travoprost*, à la suite d'une demande du 21 décembre 2010. L'envoi de ce PSUR nous a été annoncé le 19 janvier 2011. Ce 8 mars, nous avons reçu la moitié du PSUR demandé sur CD-Rom. Après réclamation, l'EMA a fourni la seconde moitié du PSUR. Selon l'EMA, il s'agissait d'un simple oubli.

Au final, il aura fallu plus de 2 ans pour que l'EMA accepte de transmettre un PSUR. Cette acceptation est un progrès notable. Il reste à ce que l'EMA mette en ligne sans délai tous les PSUR des médicaments car les demandes de *Prescrire* ou d'autres organismes seront fréquentes, à juste titre : les informations relatives aux effets indésirables figurant dans les RCP et les tableaux des « *Steps taken after authorisation* » de l'EMA sont mises en ligne tardivement par rapport à la source d'information et elles sont trop laconiques pour permettre à des équipes indépendantes d'évaluation sur les médicaments d'analyser le degré d'imputabilité de ces risques.

Pour ce qui concerne les délais, nous tenons à partager quelques repères précis au sujet du premier PSUR que nous a transmis l'EMA en mars 2011, à savoir un PSUR concernant le *travoprost* (la demande de ce PSUR n'est pas liée à l'une de nos plaintes du 31 août 2010). Ce PSUR est un document couvrant la période du 1^{er} mars 2006 au 28 février 2009. Il est daté d'avril 2009. À compter de cette date, la première variation de pharmacovigilance du CHMP a été recommandée le 23 septembre 2010. La Commission européenne a validé cette variation le 28 octobre 2010. Puis le tableau des « *Steps taken after authorisation* » de ce médicament a été mis à jour, ce qui a provoqué notre demande du PSUR en décembre 2010. Si ce PSUR avait été mis en ligne sans délai, nous aurions pu prendre connaissance de son contenu dès avril 2009, soit 23 mois plus tôt.

Troisième plainte : demande d'éléments de conditionnement.

Le conditionnement est une composante essentielle au bon usage d'un médicament et à sa sécurité d'emploi. Les équipes qui analysent systématiquement les conditionnements, telles que *Prescrire*, sont rares mais leurs travaux révèlent quantité d'éléments sources de confusions et d'erreurs médicamenteuses. Certains conditionnements sont dangereux, exposant les patients à des accidents graves voire des décès.

L'EMA met en ligne les annexes d'étiquetages et de la notice. Mais ces documents ne permettent pas d'analyser les conditionnements des médicaments. Des maquettes en couleurs des boîtes et des étiquetages sont fournies par les firmes à l'EMA. Mais ces éléments ne sont pas accessibles dans les annexes des AMM. Les résultats des analyses de conditionnements de l'EMA ne sont pas rendus publics, ni les résultats des tests de lisibilité des notices. La firme Novartis qui commercialise Sebivo° ayant refusé de fournir à *Prescrire* les éléments de son conditionnement, nous avons été conduits à demander à l'EMA les maquettes des boîtes et de l'étiquetage des plaquettes de ce médicament.

L'EMA considère que les maquettes en couleurs présentes dans les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché sont confidentielles. Mais nous n'avons pas l'intention d'obtenir un élément antérieur à la commercialisation. Dans notre courrier du 23 avril 2009, nous demandions la dernière version de ces maquettes détenue par l'Agence. Sebivo° ayant été autorisé le 24 avril 2007 et ayant déjà subi 6 variations au moment de notre demande, nous supposons que l'EMA détiendrait des éléments de conditionnement postérieurs à la commercialisation.

Selon la procédure d'analyse des conditionnements citée par l'EMA (The Revised checking process of mock-ups and specimens of outer/immediate labelling and package leaflet), l'Agence doit recevoir un échantillon des conditionnements 15 jours avant la commercialisation ou certaines variations. Il semble donc que nous aurions dû demander des copies des éléments des échantillons plutôt que les maquettes, encore que l'avis de l'EMA du 31 janvier 2011 sur notre plainte ne nous permette pas de comprendre la démarche que nous aurions dû suivre. Quoi qu'il en soit, les deux refus laconiques de Mr Lönngren n'étaient aucunement explicites. Mr Lönngren aurait pu motiver ces motifs en indiquant les éléments de conditionnement que l'Agence détenait sur Sebivo°. L'Agence aurait pu nous transmettre des photos des éléments de l'échantillon en sa possession ou, s'agissant de Sebivo°, une copie couleurs des faces de la boîte et de l'étiquetage des plaquettes. Nous maintenons que cet échange avec Mr Lönngren ne reflète pas une administration satisfaisante.

Quatrième plainte : demande des rapports relatifs à la réévaluation du dextropropoxyphène.

Nous confirmons que l'EMA a transmis le 13 octobre 2010 les documents demandés mais nous maintenons que le retard de transmission au motif que l'accès à ces documents est assujéti à la Décision de la Commission européenne n'est pas acceptable. Nous souhaitons rappeler les faits relatifs au *dextropropoxyphène*.

Le *dextropropoxyphène* a été retiré en Suisse en 2003, en Suède en 2006, puis au Royaume-Uni. Malgré cela, aucune réévaluation européenne n'avait été décidée. C'est après que *Prescrire* ait écrit à la Commission européenne le 11 septembre 2007 que celle-ci a déclenché, en décembre 2007, une réévaluation des produits à base de *dextropropoxyphène* associé au *paracétamol* selon l'article 31 de la Directive 2001/83/CE.

Nous connaissons le type d'événements qui ont pu entraver l'aboutissement de cette procédure : des périodes de « clock stop » répétées, le recentrage de la procédure sur le *dextropropoxyphène* non associé, la découverte d'une forme injectable dans un État membre, l'opposition de certaines firmes de génériques, etc. Au final, la Décision européenne aura quasiment mis 3 ans avant d'aboutir. Les derniers lots des spécialités à base de *dextropropoxyphène* seront retirés du marché français au 1^{er} avril 2011.

Le motif de l'EMA d'attendre la Décision de la Commission européenne, concernant un médicament sur le marché, a encore davantage retardé l'accès aux données dans un processus ayant déjà trop duré. Il profite aux firmes qui commercialisent de tels médicaments dangereux mais pas aux patients. La Société civile pourrait y voir un subterfuge supplémentaire pour protéger les intérêts commerciaux. Le refus de transmettre à *Prescrire* les documents de réévaluation du *dextropropoxyphène* s'inscrit simplement dans ce contexte. Nous maintenons notre plainte pour délai de réponse injustifié.

Cinquième plainte : refus d'accès à un rapport d'évaluation relatif à la réévaluation des dangers du *kétoprofène* topique.

Dans ce cas, l'EMA brandit un motif similaire à son refus sur le *dextropropoxyphène*. Elle se réfère à l'article 4(3) du Règlement CE n° 1049/2001 d'accès aux documents administratifs : « *l'accès à un document établi par une institution pour son usage interne ou reçu par une institution et qui a trait à une question sur laquelle celle-ci n'a pas encore pris de décision est refusé dans le cas où sa divulgation porterait gravement atteinte au processus décisionnel de cette institution, à moins qu'un intérêt public supérieur ne justifie la divulgation du document visé* ».

L'EMA semble donc considérer que la demande du rapport sur le *kétoprofène* topique ne revêt pas d'intérêt public justifiant la divulgation du document visé. Nous n'acceptons pas cet argument.

L'Afssaps a d'abord suspendu en France les AMM du *kétoprofène* topique. Le Conseil d'État (plus haute autorité judiciaire) a ensuite annulé la Décision de l'Afssaps s'appuyant notamment sur l'avis favorable au maintien des AMM du co-rapporteur désigné pour la procédure européenne selon l'article 107 de la Directive 2001/83/CE. Le Conseil d'Etat a aussi mentionné que 20 des États consultés envisageaient le maintien du médicament. En revanche, lorsque *Prescrire* a demandé à recevoir le rapport d'évaluation du co-rapporteur, celui-ci lui est a été refusé par l'EMA. Qui a donc informé le Conseil d'Etat des conclusions du rapport d'évaluation du co-rapporteur ? Pourquoi *Prescrire* s'est-il vu refuser l'accès à cette information par l'EMA ?

La Décision de la Commission européenne à ce sujet date du 29 novembre 2010 mais, à ce jour, nous n'avons pas reçu le rapport d'évaluation du co-rapporteur.

Au final, nous considérons que l'attitude de l'EMA face à cette demande se détourne de sa mission de Santé publique. Le *kétoprofène* topique est toujours vendu en Europe, exposant les patients à des risques cutanés graves alors qu'il ne présente aucun intérêt thérapeutique particulier par rapport à d'autres médicaments de son groupe

thérapeutique. Que les firmes qui le commercialise s'en réjouissent est logique, mais les prochains patients victimes de ces effets indésirables le regretteront.

Conclusion :

La plupart des demandes citées dans nos plaintes reflètent des pratiques de maladministration de l'EMA qui dépassent sans doute les demandes factuelles de *Prescrire* :

- des retards inacceptables dans la diffusion des informations notamment d'effets indésirables ;
- des réponses peu explicites qui permettent rarement de réajuster nos demandes ;
- des refus de documentation flagrants.

Que la divulgation des documents de l'EMA soit assujettie à la Décision de la Commission européenne constitue un nième motif de refus de transparence. Si l'Union européenne accepte une telle pratique, ce sera un revers important pour la transparence. La Société civile saura quelles priorités auront choisi les administrations communautaires.

Nous avons étudié les nouvelles règles de transparence de l'EMA de novembre 2010. Nous observerons leur application et leurs limites. Car même si ces règles devraient lever le voile sur certains types de documents jusqu'alors cachés par l'EMA, elles concernent toujours une liste restrictive de documents produits et détenus par l'EMA et relèvent donc d'une interprétation réduite du Règlement CE n° 1049/2001 d'accès aux documents administratifs.

Nous demandons à l'EMA de rendre public sur son site internet un registre des tous les documents qu'elle détient : tous ceux qu'elle produit et tous ceux qu'elle reçoit.

Les informations sur les effets indésirables sont scientifiques. L'EMA n'a pas à en refuser l'accès à des équipes de soignants comme *Prescrire*, sous prétexte d'une confidentialité commerciale ou du fait qu'une procédure administrative (celle de l'EMA et de la Commission) n'est pas terminée.

Nous demandons à l'EMA de rendre publics sur son site internet sans délais tous les documents détenus à l'appui de ses recommandations.

Nous demandons à l'EMA de rendre public l'accès à ses bases de données brutes, notamment EudraVigilance.

Nous demandons à l'EMA de remplir rapidement l'ensemble de ses obligations en termes de transparence. Par exemple, l'absence d'ordre du jour détaillé des Commissions n'a que trop duré.

Nous demandons à l'EMA de rendre publics rapidement les comptes rendus, les avis scientifiques de tous ses comités, groupes de travail et autres groupes.

Nous demandons à l'EMA de rendre publiques rapidement sur son site les Déclarations de liens d'intérêts de tous ses experts et de tous les participants à ses comités, groupes de travail et autres groupes.

Nous demandons à l'EMA de rendre plus constructives ses réponses aux administrés et de les aider à mieux cerner la manière d'exprimer leurs demandes le cas échéant.

Pour conclure notre propos, nous souhaitons attirer votre attention sur une demande récente de *Prescrire* adressée à l'EMA. Il ne s'agit pas d'une nouvelle plainte mais d'un exemple qui vous permettra sans doute de mieux comprendre la dimension de nos reproches envers l'EMA. Cette demande montre que le degré de maladministration de l'EMA dépasse largement les demandes documentaires factuelles de *Prescrire* ou d'autres organismes.

La *pioglitazone* expose à un risque de cancer de la vessie. Ce risque est suspecté sur des données animales depuis quelques années. Il a ensuite été mentionné chez l'Homme par la Food and Drug Administration et ajouté au RCP étatsunien. Le RCP européen ne fait toujours pas état d'un risque chez l'Homme. Le 18 janvier 2011, nous avons demandé à l'EMA les données détaillées relatives à ce risque et les mesures de suivi à ce sujet. L'Agence nous a répondu le 18 mars 2011 en nous informant des mesures de suivi mais n'a fourni aucune donnée détaillée sur les effets indésirables rapportés à ce sujet. Selon l'EMA, les données actuelles reflètent bien un signal de pharmacovigilance. En mars 2011, l'EMA annonçait le début d'une procédure d'évaluation de ce risque sur la base de l'article 20 du Règlement CE n° 726/2004. Nous avons étudié quelques exemples de procédures selon l'article 20 : entre la période où le risque est identifié et l'officialisation d'une mesure par la Commission européenne, il s'écoule de longs mois. Le rapport bénéfices-risques de la *pioglitazone* est à l'évidence défavorable. Ce médicament est trop dangereux pour les services qu'il rend. Pourquoi ne pas avoir pris une mesure immédiate de suspension des AMM de la *pioglitazone* en attendant les conclusions de la réévaluation ?

Autoriser des médicaments à balances bénéfices-risques défavorables ou ne pas suspendre les AMM lorsqu'un médicament est suspecté d'un grave danger, relève déjà d'un acte grave de maladministration. Les firmes pharmaceutiques en tirent profit au détriment des patients qui restent exposés à ces risques. L'EMA persiste à limiter l'accès à l'information comme le montrent nos demandes. On peut craindre que ce soit un aspect de la priorité donnée par l'Agence aux intérêts des titulaires d'AMM.

Cette politique nuit gravement à la Santé publique. Au contraire, d'une politique orientée sans équivoque vers la Santé publique, il découlera une transparence sur toutes les données cliniques notamment celles relatives aux effets indésirables.

Nous vous remercions de votre attention.

Bien cordialement,

Pour l'équipe *Prescrire* :

Olivier Huyghe