



Consultation du Médiateur européen sur les interactions de l'Agence européenne des médicaments avec les fabricants de médicaments préalablement au dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché de l'Union européenneⁱ

Réponse conjointe d'ISDB et de Prescrire

30-01-2019

Nous tenons à remercier le Médiateur européen d'avoir organisé cette consultation publique sur les « conseils scientifiques » pré-AMM fournis par l'EMA aux firmes pharmaceutiques. La mission d'offrir ces conseils aux entreprises a été confiée par le législateur européen à l'EMA notamment dans le Règlement européen n° 726/2004 (considérant 25 et les articles 56 et 57)ⁱⁱ. Depuis quelques années déjà, les organisations de la société civile tentent d'attirer l'attention des autorités sur cette pratique confidentielle exposant l'EMA à une situation de conflit d'intérêts institutionnalisés. Dans une déclaration commune, des organisations de la société civile ont rappelé les faiblesses et dérives de ce système opaque et listé des recommandations pour des conseils scientifiques ancrés sur le principe de « science ouverte »ⁱⁱⁱ. La transparence sur les conseils scientifiques, permettant la réalisation d'analyses indépendantes de leur impact et la vérification de leurs fondements scientifiques, est un élément clé pour la protection de la santé publique et pour la confiance dans le processus réglementaire.

Questions

- 1. Il peut arriver que des membres du personnel de l'EMA et des experts ayant participé aux activités préalables à la soumission soient associés à la procédure ultérieure d'évaluation scientifique et/ou d'autorisation de mise sur le marché pour le même médicament. Dans quelle mesure cela pose-t-il problème – si cela pose problème ? Certaines activités préalables à la soumission soulèvent-elles des inquiétudes particulières à cet égard ? Comment l'EMA devrait-elle gérer de telles situations ?**

Les « conseils scientifiques » pré-AMM confidentiels de l'EMA aux firmes constituent une menace pour l'indépendance de ses décisions. Ces activités mettent de fait l'EMA en position de co-développeur du médicament, alors qu'elle aura ensuite à se prononcer sur l'octroi ou non de l'AMM. En pratique, la fourniture de tels « conseils » signifie que le régulateur se met en situation d'aider les firmes, contre rémunération dans le cas général, en leur indiquant le niveau d'évaluation clinique qu'il est susceptible d'accepter pour se prononcer en faveur d'une demande d'AMM.

L'EMA devrait d'une manière générale réduire le plus possible les situations d'interaction directe avec les firmes, en créant une interface et veiller à ne pas exposer son personnel ni ses experts à de telles situations de conflits d'intérêts. Dans le cadre de sa politique de gestion des conflits d'intérêts, elle devrait faire en sorte, et de façon librement et facilement vérifiable par le public, que les personnes donnant des conseils scientifiques en pré-AMM ne participent pas à une ultérieure évaluation d'une demande d'AMM du même médicament.

2. L'EMA devrait-elle permettre à des experts issus d'autorités nationales, qui ont auparavant fourni un avis scientifique au niveau national au sujet d'un médicament particulier, de participer à l'évaluation scientifique du même médicament ?

En Europe, des demandes de conseils scientifiques pré-AMM peuvent être adressées aux agences nationales des médicaments, à l'EMA ainsi qu'aux organismes en charge de l'évaluation des technologies de santé.

Il faut s'interroger sur le bien-fondé d'une pratique de « shopping » de conseils scientifiques au niveau national et européen pour un même médicament.

Cette pratique fait craindre que les demandeurs de conseils scientifiques pré-AMM aient en fin de compte une mainmise précoce sur toutes les personnes ayant un rôle dans l'évaluation des demandes d'AMM que ce soit au niveau national ou européen.

Comme nous l'avons indiqué à la question 1, pour éviter des situations de conflits d'intérêts où les conseillers et experts sont juge et partie, il ne faut pas permettre aux experts ayant participé aux conseils scientifiques pré-AMM nationaux de participer à une ultérieure évaluation d'une demande AMM européenne du même médicament.

3. Quelles mesures de précaution l'EMA devrait-elle prendre afin de s'assurer que l'information et les avis fournis par son personnel et des experts dans le cadre d'activités préalables à la soumission ne sont pas, dans la pratique, considérés comme une évaluation préalable « contraignante » des données utilisées à l'appui d'une demande d'autorisation ultérieure ?

Les documents de l'EMA sur les conseils scientifiques précisent clairement que les conseils scientifiques pré-AMM rendus par l'EMA ne sont pas contraignants (cf. point 23)^{iv}. Au cas où le demandeur décide de ne pas suivre les conseils donnés, il est uniquement invité à clairement justifier ce choix dans une éventuelle demande d'AMM.

4. La manière dont l'EMA interagit avec les développeurs de médicaments dans le cadre des activités préalables à la soumission est-elle suffisamment transparente?

Si vous estimez que ces activités devraient être plus transparentes, indiquez dans quelle mesure une plus grande transparence influencerait sur : i. les opérations de l'EMA (par exemple, l'efficacité de ses procédures, ou sa capacité à dialoguer avec les développeurs de médicaments) et ii. Les développeurs de médicaments.

Il y a une opacité sur le contenu des demandes de conseils scientifiques pré-AMM et des réponses qui sont données.

L'EMA publie des statistiques sur le nombre des demandes de conseils scientifiques, les types de substances et les indications médicales concernés.

Par contre, il n'y a aucune transparence sur le **contenu** des demandes adressées à l'EMA ni les conseils que celle-ci fournit.

En 2017, l'EMA a reçu 630 demandes de conseils scientifiques et d'assistance pour les protocoles (en augmentation de 8% par rapport à 2016 principalement due à une augmentation des demandes d'assistance en matière de protocole)^v. Aucune de ces demandes n'a fait l'objet d'une publication détaillée de son contenu^{vi}.

Si vous estimez que ces activités devraient être plus transparentes, indiquez dans quelle mesure une plus grande transparence influencerait sur :

i. Les opérations de l'EMA (par exemple, l'efficacité de ses procédures, ou sa capacité à dialoguer avec les développeurs de médicaments)

Il est regrettable que l'EMA ne mette pas à disposition du public des informations précises sur le contenu des conseils scientifiques ni des précisions sur le suivi ou non des conseils. De telles informations faciliteraient grandement le travail de recherche sur la pratique et l'évaluation de l'impact des conseils scientifiques. Les informations mises à disposition dans l'EPAR sont trop sporadiques ne donnant aucun aperçu valable sur les questions posées ni les réponses données. Elles sont insuffisantes et inexploitable pour une recherche sérieuse sur la qualité et l'utilité des conseils scientifiques.

Actuellement, **il n'y a que les firmes pharmaceutiques et les services de l'EMA qui sont en mesure d'évaluer l'impact des conseils qu'elle fournit : or les patients et les professionnels de santé sont directement concernés^{vii}**. Dans son rapport annuel 2017, l'EMA précise que 62% des demandes d'AMM qui ont obtenu une réponse positive avaient bénéficié d'un conseil scientifique (cf. p. 13). Le rapport inclut aussi des informations sur le nombre de jours moyens pour évaluer une demande d'AMM pour une nouvelle substance active (196 jours), une procédure accélérée (136 jours), des médicaments ayant reçu un conseil scientifique (170 jours) et des demandes d'AMM introduites par des PME (209 jours). On est amené à conclure que les conseils scientifiques permettent une étude plus rapide des demandes d'AMM, sans pour autant pouvoir vérifier si cette rapidité favorise la santé publique.

La mise en place d'un registre ou d'une publication annuelle d'une liste des médicaments ayant bénéficié d'un conseil scientifique y compris les conseils fournis ainsi que des informations détaillées dans l'EPAR de chaque médicament permettrait une analyse indépendante de la qualité de ces conseils et de leur l'impact sur la conception des essais cliniques.

Il est étonnant que les documents de l'EMA que nous avons pu consulter n'abordent pas la possibilité pour l'EMA de refuser des demandes de conseil scientifique. D'ailleurs il n'est pas non plus mentionné que l'EMA fasse une évaluation régulière de l'efficacité de l'élaboration des conseils scientifiques ni de leur impact sur les demandeurs. **Faute de transparence le citoyen européen s'inquiète du volume et de l'ampleur de ces activités sans avoir les moyens d'apprécier leur utilité ni de vérifier si elles exposent l'agence à une éventuelle capture du régulateur.**

ii. les développeurs de médicaments.

L'opacité des conseils scientifiques précoces rendus par l'EMA est néfaste pour la santé publique et réduit la confiance dans l'EMA.

Des conseils scientifiques personnalisés et confidentiels peuvent donner lieu à des avantages concurrentiels pour les firmes qui en bénéficient. Un accès public aux conseils scientifiques fournis par l'EMA serait bénéfique pour toutes les entreprises pharmaceutiques. L'EMA agirait ainsi dans le cadre de sa mission d'intérêt général et en toute transparence.

- 5. Est-il nécessaire, en particulier, de renforcer la transparence des avis scientifiques fournis par l'EMA aux développeurs de médicaments ? Serait-il, à votre avis, utile ou néfaste, par exemple, que l'EMA :**
- révèle l'identité des membres du personnel et des experts participant aux procédures ?
 - publie les questions posées dans le cadre des procédures d'avis scientifique ? et/ou
 - rende publiques des informations exhaustives sur les avis rendus ?
- Si vous avez d'autres suggestions, par exemple en ce qui concerne le calendrier de la publication des informations relatives aux avis scientifiques, veuillez indiquer le détail et les motifs de ces suggestions.**

Il est absolument nécessaire de renforcer la transparence des conseils scientifiques fournis par l'EMA (cf. nos réponses aux questions précédentes). L'élaboration de conseils scientifiques personnalisés et délivrés dans le secret, sans en rendre compte à qui que ce soit, est néfaste et va à l'encontre de la mission de l'EMA, de son impartialité et de sa crédibilité.

Le travail de l'EMA doit se faire dans le cadre et le respect de l'intérêt général et dans la plus grande transparence.

- révèle l'identité des membres du personnel et des experts participant aux procédures ?

Nous ne comprenons pas pourquoi **l'EMA attache autant d'importance à informer les demandeurs de conseils scientifiques de l'identité de son personnel et de ses experts** assistant aux réunions de discussion avec le demandeur. Pour éviter le risque de capture institutionnelle et d'un mésusage de telles informations, nous pensons qu'il faut au contraire éviter au maximum les rencontres personnelles derrière des portes closes.

Quant au public général, il ne dispose pas d'informations sur l'identité des experts externes qui ont participé à l'élaboration du conseil scientifique. Une fois que l'avis du conseil scientifique a été finalisé et rendu au demandeur, nous estimons que les noms des experts externes doivent être rendus publics. Cela permettra notamment la vérification du respect des règles de conflits d'intérêts.

- publie les questions posées dans le cadre des procédures d'avis scientifique ?

Oui

L'accès du public aux questions posées permettra une évaluation indépendante de leur légitimité ou de déceler d'éventuels abus et mésusages (par exemple des questions bidons, répétition de questions, demandes de déviation/non-respect des recommandations en vigueur,...). L'accès aux questions permettrait de mieux comprendre les besoins et les interrogations des firmes pharmaceutiques en matière de conception de projets de recherche. Cela faciliterait aussi la préparation de documents « Foire aux questions » ou encore l'amélioration des recommandations existantes en clarifiant/précisant les exigences de recherche clinique.

- rendre publiques des informations exhaustives sur les avis rendus ?

Oui

L'accès du public aux conseils rendus permettra une évaluation indépendante de la qualité des avis donnés ou de déceler des déviations des principes de recherche clinique en vigueur. L'accès à ces informations permettrait de préparer des suggestions pour améliorer les recommandations existantes ou en proposer de nouvelles. Au lieu de promouvoir une utilisation plus intensive du système des interactions précoces confidentielles personnalisés, **l'EMA devrait au contraire travailler davantage sur la mise à disposition des recommandations cliniques écrites, détaillées, publiques et transparentes.**

Si vous avez d'autres suggestions, par exemple en ce qui concerne le calendrier de la publication des informations relatives aux avis scientifiques, veuillez indiquer le détail et les motifs de ces suggestions.

La publication des questions et conseils scientifiques devrait avoir lieu dès que les conseils scientifiques ont été finalisés et communiqués au demandeur.

6. Quels seraient les avantages et les désavantages de la mise à la disposition de tous les développeurs de médicaments des avis scientifiques donnés à un développeur particulier ?

La transparence sur les conseils scientifiques, y compris pour le public, n'a que des avantages.

Les conseils du régulateur européen sur l'interprétation des règles en vigueur ou sur la bonne conception de recherche pré-clinique ou clinique devraient être accessibles à tous sur base du principe de l'impartialité et de la neutralité. Comme il s'agit de conseils scientifiques émanant du régulateur, garant de la protection des patients et de l'intérêt général, ces informations appartiennent au domaine public et ne devraient pas faire l'objet de censure sur base des secrets d'affaires ou d'informations commerciales confidentielles.

Dans l'esprit de la rigueur scientifique, l'EMA devrait davantage clarifier ses exigences scientifiques et procédurales dans des recommandations cliniques et notes explicatives écrites, détaillées, publiques et transparentes. L'EMA devrait élaborer des exigences de standards scientifiques par domaine thérapeutique applicable à toutes les firmes, ce qui mettrait un terme à un service à la carte tout en permettant un contrôle indépendant. L'élaboration de telles recommandations cliniques permettrait une gestion plus efficiente des ressources limitées.

L'EMA pourra aussi organiser davantage de séminaires publics pour expliquer des questions qui se profilent sur des domaines thérapeutiques spécifiques ou sur des questions plus générales. Si utile et fondé, les résultats de ces discussions pourraient contribuer à la mise à jour des recommandations cliniques ou l'élaboration de nouvelles.

Tout au long des années, l'EMA a eu l'opportunité d'accumuler une multitude d'informations sur les types de questions posées par domaine thérapeutique. L'élaboration des documents de « questions & réponses » par domaine thérapeutique serait un pas utile vers le partage d'informations et l'amélioration de la transparence.

7. L'EMA devrait-elle se limiter à fournir des avis scientifiques uniquement sur des questions auxquelles il n'a pas encore été répondu dans ses orientations sur l'efficacité clinique et la sécurité?

Oui.

L'EMA dispose de moyens financiers et humains limités qu'il s'agit de gérer et développer dans le respect de ses missions d'intérêt général.

Il est essentiel de limiter les situations qui exposent le personnel et les experts de l'EMA à des situations de capture psychologique compromettant leur impartialité et objectivité.

**8. Avez-vous d'autres suggestions quant à la manière dont l'EMA pourrait améliorer ses activités préalables à la soumission ?
Le cas échéant, soyez aussi précis que possible.**

Les contacts nombreux entre les firmes pharmaceutiques et les interlocuteurs de l'EMA à des stades très en amont de l'introduction d'une demande d'AMM favorisent un système de capture institutionnelle qui peut engendrer des politiques d'influence contraires à l'intérêt public. L'EMA devrait davantage s'intéresser aux résultats d'études de sciences sociales qui ont porté sur des techniques commerciales et les mécanismes d'influences psychologiques déployées par les sociétés commerciales^{viii}.

Nous pensons qu'il est temps de mettre un terme à ces pratiques opaques et d'œuvrer résolument en faveur de l'indépendance et de la transparence en exigeant que l'EMA communique les questions et réponses données, analyse les impacts tout en détaillant les moyens financiers et humains et le temps consacré à ces services.

o-O-o



ISDB. L'International Society of Drug Bulletins (ISDB), fondée en 1986, est un réseau mondial de bulletins et de revues de thérapeutiques qui sont financièrement et intellectuellement indépendants de l'industrie pharmaceutique. Plus de renseignements sur : <https://www.isdbweb.org>. Contact: president@isdbweb.org



Prescrire est un organisme indépendant de formation permanente des soignants, pour ses soins de qualité. Prescrire met à disposition des informations claires, synthétiques et fiables en particulier sur les médicaments et les stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Prescrire est financé à 100 % par les abonnés, sans aucune ressource publicitaire ni subvention. Plus d'informations sur : <http://prescrire.org>. Contact: rkessler@prescrire.org

ⁱ <https://www.ombudsman.europa.eu/fr/public-consultation/fr/104905>

ⁱⁱ https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf

ⁱⁱⁱ <http://english.prescrire.org/en/79/207/46302/5436/5152/SubReportDetails.aspx>

^{iv} https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-scientific-advice-protocol-assistance_en.pdf

^v https://www.ema.europa.eu/documents/annual-report/2017-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf

^{vi} 28 demandes concernaient des médicaments inclus dans le projet PRIME et 29 procédures concernaient des demandes conjointes avec les organismes d'évaluation des technologies (organismes HTA). Plus de la moitié des demandes concernaient des aspects cliniques, 27% des aspects précliniques et 21% des aspects de qualité. 55% des demandes portaient sur des thérapies en phase III et 32% en phase II. Des représentants de patients ont été associés à 158 interactions.

^{vii} Une étude, réalisée par des collaborateurs de l'EMA et publiée en 2015, affirme une association positive entre le respect des conseils scientifiques sur la conception des essais cliniques et l'obtention d'une AMM. Il est noté que seulement 33% des programmes de conception d'essais cliniques étaient considérés acceptables lors de la soumission de la demande de conseil scientifique. Pour les 67% de programmes considérés de qualité insuffisante (« déficient ») des recommandations de modification ont été faites. Sur cette base, 63% des demandeurs ont modifié la conception de l'essai.

^{viii} La Revue Prescrire, Les mécanismes de l'influence et de la persuasion, Juin 2018 Tome 38 N° 416