



Actions publiques Prescrire

EUROPE ET MÉDICAMENT Essais cliniques : un nouveau Règlement européen à améliorer

Résumé

● Un nouveau Règlement européen sur les essais cliniques est en cours d'adoption. L'éthique et l'accès public aux résultats des essais cliniques sont au cœur des débats.

● La proposition de la Commission européenne vise à « renforcer l'attractivité de l'Union européenne (UE) en matière de recherche clinique », mais aux dépens de la protection des participants aux essais cliniques.

● La Commission environnement et santé publique du Parlement européen a proposé de nombreuses améliorations à la proposition initiale de la Commission européenne. Le vote du Parlement européen en première lecture est prévu pour mars 2014.

● Si le Conseil des ministres de la santé des États membres est d'accord avec les amendements proposés par le Parlement européen, le nouveau Règlement essais cliniques pourrait être adopté début 2014.

Rev Prescrire 2013 ; 33 (360) : 781-783.

Aux États-Unis d'Amérique et en Europe, les résultats de plus de la moitié des essais cliniques ne sont jamais publiés (1,2). La publication sélective des seuls résultats favorables aux médicaments biaise les analyses scientifiques et les décisions des autorités sanitaires, au détriment de la santé des personnes et de la pérennité des systèmes de protection sociale (2,3).

Trop d'autorisations de mises sur le marché (AMM) sont basées seulement sur des essais cliniques réalisés versus placebo et non versus traitement de référence (4). Ces essais sont contraires à l'éthique quand un traitement de référence existe, et ils ne permettent pas aux soignants et

aux patients de faire un choix éclairé parmi les options disponibles (5,6).

Un nouveau Règlement européen sur les essais cliniques proposé par la Commission européenne en juillet 2012 est en cours d'adoption. Permettra-t-il de réorienter la recherche clinique vers les besoins des patients ? de renforcer la qualité de l'évaluation des nouveaux médicaments ? d'améliorer la transparence quant aux résultats des essais cliniques ? Afin de mesurer les enjeux de cette discussion apparemment technique, nous présentons ici un point d'étape sur l'élaboration de ce nouveau Règlement, peu avant le vote du Parlement européen en plénière prévu pour mars 2014, qui met en jeu l'éthique et la transparence des essais.

La Commission européenne propose d'affaiblir la protection des personnes

Le 17 juillet 2012, le nouveau Règlement sur les essais cliniques proposé par la Commission européenne vise avant tout à « renforcer l'attractivité de l'UE en matière de recherche clinique » (a) (7,8).

Déconnexion artificielle de l'éthique et du scientifique. Depuis 2001, pour faciliter la conduite d'essais cliniques multicentriques au sein de l'Union européenne, une seule autorisation par État concerné est requise, même si plusieurs centres d'essais sont impliqués sur son territoire (9). Un essai ne peut commencer qu'après accord du comité d'éthique national qui est « chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants » (9).

La proposition de nouveau Règlement par la Commission européenne vise à une centralisation renforcée : pour conduire un essai clinique dans

plusieurs États membres, une demande unique d'autorisation serait à effectuer via un portail géré par la Commission européenne (7). Et surtout, la Commission européenne propose de scinder artificiellement en deux l'examen des demandes :

- une évaluation scientifique, effectuée par un État membre rapporteur, dont les conclusions quant à l'acceptabilité de l'essai et la décision d'autoriser l'essai s'imposeraient aux autres États membres concernés sauf exceptions restreintes (b) ;
- une « évaluation éthique », qui resterait effectuée par chaque État membre, mais serait en pratique limitée à vérifier le respect de la procédure de consentement (7).

Avec cette procédure, la Commission européenne propose en réalité de retirer aux États membres leur souveraineté quant à l'appréciation de l'acceptabilité d'un essai clinique, et exclut l'éthique de la science (10).

Participants aux essais moins protégés. Sous couvert de « simplification administrative », la proposition de Règlement de la Commission européenne contient plusieurs mesures de dérégulation des essais cliniques chez les êtres humains :

- suppression de toute référence aux comités d'éthique (7,8) ; ▶▶

a- Ce Règlement abrogerait la Directive 2001/20/CE (réf. 9,26). Contrairement à une Directive européenne qui doit être transposée en droit national, un Règlement européen est d'application directe par les États membres.

b- Les autres États membres concernés ne peuvent se désolidariser des conclusions de l'État membre rapporteur que pour deux motifs restrictifs :

- « en cas de violation de la législation nationale [concernant les médicaments contenant des cellules, (...) ou issus de celles-ci] ;

- en cas de différences notables en matière de pratiques cliniques normales [avec] l'État membre rapporteur susceptibles d'entraîner pour le participant un traitement de qualité inférieure » ; et uniquement si l'État membre concerné notifie son désaccord dans un délai de 10 jours accompagné d'une « justification détaillée par des arguments scientifiques et socio-économiques » (réf. 7).

- ▶ – nouvelle définition d'un essai clinique, plus restreinte, permettant d'exclure certains essais cliniques réalisés après que le médicament ait été autorisé (essais dits de "phase IV") du champ d'application du nouveau Règlement, et donc de tout contrôle (7,8,11) ;
- dispense de l'obligation d'indemniser les participants en cas de dommages pour les essais dits "à faible intervention" (voir plus loin) (7) ;
- délais extrêmement courts pour l'évaluation des demandes, par exemple, 10 jours à 30 jours pour produire le rapport d'évaluation scientifique en incluant les échanges avec les autres États membres concernés ; 10 jours pour produire les rapports d'"évaluation éthique" (7) ;
- généralisation d'un processus d'autorisation tacite automatique en cas de non-respect des délais par les États membres (7,11).

Facilités accordées à certains essais post-autorisation, dits de faible intervention. De plus en plus de médicaments sont autorisés prématurément, sans que suffisamment de données cliniques quant à leur efficacité et à leurs effets indésirables ne soient disponibles ; les autorités demandent alors aux firmes de réaliser des études post-autorisation dites d'"efficacité" et de "sécurité" (c).

Afin de faciliter la tâche aux firmes, la Commission européenne propose la création d'une nouvelle sous-catégorie d'essais cliniques appelés "essais cliniques à faible intervention" (d)(7). Pour cette catégorie d'essais, les délais d'instruction des demandes par les agences seraient encore raccourcis, les modalités de notification d'effets indésirables seraient "allégées", et les promoteurs des essais ("sponsors" en anglais) seraient dispensés de l'obligation d'indemniser les participants en cas de dommages (7,8).

En pratique, l'essai "Regulate" sur le *benfluorex* (Mediator^o) ou l'essai "Vigor" sur le *rofécoxib* (Vioxx^o) sont des exemples d'essais qui auraient pu être considérés comme essais "à faible intervention" si cette définition avait été en vigueur (12,13). Paradoxalement, les participants n'auraient pas pu prétendre à indemnisation, alors que ces essais ont justement montré

la dangerosité de ces médicaments pour les patients, au point qu'il a fallu les retirer du marché.

Toujours pas d'accès public aux données cliniques. Les participants aux essais cliniques acceptent de s'exposer à des effets nocifs. Leurs motivations sont diverses, notamment l'espoir de faire avancer les connaissances scientifiques (3,14).

La réalisation des analyses contradictoires indépendantes du promoteur de l'essai dépend de la mise à disposition des données cliniques obtenues lors des essais sous une forme suffisamment détaillée, par exemple sous forme de "clinical study reports" (rapports d'étude clinique) voire de données brutes (e) (3,15). Trop souvent pourtant, les firmes pharmaceutiques et les agences s'opposent à l'accès des chercheurs et du public à ces données sous divers prétextes : données "commerciallement confidentielles" ; nécessité de protéger les données personnelles des participants ; risques de "mauvaise interprétation" ; etc. (15,16).

Le projet de la Commission est limité à une demande de publication d'un "résumé des résultats des essais" sur son portail centralisé (7).

"Pharmaconegligence". Le projet de Règlement prévoit la notification des effets indésirables graves par le promoteur de l'essai aux autorités sanitaires, mais seulement s'ils sont « *inattendus* » (7). Des exemples récents ont rappelé la réticence des firmes à signaler les effets indésirables de leurs médicaments aux autorités sanitaires. Étant à la fois juge et partie, elles sont tentées d'estimer que les effets indésirables observés ne sont pas liés à leur produit, voire à dissimuler l'information aussi longtemps que possible (17,18).

La notification par l'investigateur (le clinicien) de tous les effets indésirables graves, « *inattendus* » ou non, permettrait d'éviter des retards préjudiciables, quand des mesures urgentes de protection des participants sont nécessaires.

Éthique et transparence au cœur du débat parlementaire

Le 29 mai 2013, les eurodéputés membres de la Commission environnement, santé publique et sécurité alimentaire (Commission ENVI) ont adopté leur rapport sur la proposition initiale de la Commission européenne avec 290 amendements (f)(19). Leur rapport reprend de nombreuses propositions importantes portées notamment par le Collectif Europe et Médicament, dont *Prescrire* est un membre actif (8,19). Et c'est grâce à la mobilisation de plusieurs organisations représentant les intérêts de la société civile, dont l'*International Society of Drug Bulletins* (ISDB), que ces propositions ont pu être entendues (8,20).

Les députés ont notamment adopté les mesures importantes présentées ci-dessous.

Rétablissement des comités d'éthique, garants de la protection des participants aux essais. La définition des comités d'éthiques nationaux a été réintroduite par les eurodéputés (*amendements 64 et 79*) (19).

.....
c- La commercialisation malgré une évaluation insuffisante vise à accélérer le retour sur investissement des firmes. Cette pratique n'est pas réservée aux situations dans lesquelles il n'existe pas de traitement efficace. Elle expose donc de manière injustifiée l'ensemble de la population aux effets indésirables de médicaments insuffisamment évalués avant commercialisation (réf. 11,27).

d- La Commission européenne définit un "essai clinique à faible intervention" comme « obéissant à l'ensemble des conditions suivantes :

- a) les médicaments expérimentaux sont autorisés ;
- b) selon le protocole de l'étude clinique, les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché ou leur utilisation constitue un traitement standard dans l'un des États membres concernés ;
- c) les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance impliquent au plus un risque ou une contrainte supplémentaire minimale pour la sécurité des participants par rapport à la pratique clinique normale dans l'un des États membres concernés » (réf. 7).

e- Des chercheurs ont réussi à obtenir et ont étudié 78 rapports d'étude clinique (clinical study reports) (réf. 28). En pratique, ce sont des documents relativement didactiques d'environ 1 800 pages, organisés ainsi : résumé structuré (environ 5 pages), évaluation de l'efficacité (environ 13 pages) et des effets indésirables (environ 17 pages), protocole (environ 60 pages), les pages restantes correspondant à des tableaux (environ 337 pages) et à des listes de données individuelles rendues anonymes (réf. 28). Par données brutes, on entend les bases de données qui servent aux chercheurs à faire leurs analyses notamment statistiques, par exemple un fichier Excel qui récapitule les données anonymisées recueillies patient par patient (réf. 3,15).

f- Pour comprendre les étapes de la procédure législative et accéder aux rapports, aux opinions, etc., se reporter à la "Fiche de procédure - Essais cliniques de médicaments à usage humain 2012/0192(COD)" sur le site du Parlement européen www.europarl.europa.eu/oil.

Les députés ont accepté que la décision d'autoriser ou non la conduite d'un essai par l'État membre rapporteur s'impose aux autres États membres concernés. Mais ils ont ajouté plusieurs garde-fous : formalisation d'une période de consultation des États membres concernés (*amendement 21*) ; comités d'éthiques pouvant se prononcer sur l'acceptabilité de l'essai aussi dans le cadre de l'évaluation scientifique (*amendements 79, 96, 106, 107, 124*) ; obligation pour l'État membre rapporteur de se justifier dans son rapport s'il n'a pas tenu compte des remarques des autres États membres concernés (*amendement 101*) ; procédure d'arbitrage par la Commission en cas de désaccord (*amendement 119*) ; rapport final rendu public (*amendements 135 et 140*) (19).

Il a été rappelé que l'avis d'un Comité d'éthique doit être sollicité avant qu'une autorisation de conduire un essai clinique ou de modifier substantiellement un protocole puisse être accordée (*amendements 2, 77, 137*). Cependant, dans le rapport adopté par les députés de la Commission ENVI, il n'est pas précisé que cet avis est contraignant. Et l'acceptation par les députés de la procédure d'autorisation tacite en cas de non-respect des délais par les États membres est en contradiction avec cette exigence éthique (*amendements 7, 105, 112*) (19).

Renforcement de la pertinence des essais. Les députés n'ont pas exigé que les essais cliniques comparent les nouveaux médicaments au traitement de référence quand il en existe. Cependant, ils ont précisé que les Comités d'éthique doivent se prononcer sur les demandes à la lumière de la Déclaration d'Helsinki qui restreint le recours au placebo : « *le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option* » (**g**) (5).

Les députés ont aussi insisté sur l'importance d'une meilleure représentativité lors des essais des patients auxquels le médicament testé est destiné (*amendements 17, 91*) (19).

La définition d'une "modification substantielle" du protocole et plusieurs éléments de méthode ont été clarifiés (par exemple, nécessité de définir avant le début de l'essai, dans

le protocole, les critères d'évaluation et les éventuels sous-groupes dont les données seront analysées) (*amendement 66, 92, et amendements 259 à 286 à l'annexe I*) (19).

Renforcement des exigences éthiques. Les eurodéputés ont proposé d'améliorer les modalités d'obtention du consentement des patients à être enrôlés dans un essai (*amendement 164*), et ils ont réintroduit plusieurs mesures de protection de populations "vulnérables" (mineurs, femmes enceintes, personnes privées de liberté, etc.) (*amendements 16, 32, 171, 174, 187 à 189, etc.*) (19).

Afin d'éviter les essais non éthiques hors d'Europe, exigence est faite que toutes les données cliniques sur lesquelles une demande d'AMM est basée proviennent exclusivement d'essais cliniques dûment enregistrés et se conformant aux dispositions du Règlement et aux standards éthiques internationaux (*amendements 149, 150*) (19).

Renforcement des exigences de transparence quant aux résultats des essais cliniques. Les eurodéputés ont adopté plusieurs amendements visant à accroître la transparence sur les essais en cours et les changements de protocoles : par exemple, attribution obligatoire d'un identifiant unique (*amendements 20, 259*), explicitation des raisons des retraits ou refus de demandes précédentes (*amendements 28, 128, 129, 147, 194*) (19).

Afin de faire progresser la transparence quant aux résultats des essais cliniques, les eurodéputés ont aussi proposé une liste minimale de champs à renseigner pour la publication du résumé des résultats des essais (*amendement 193 créant l'annexe IIIa*) (19).

Conscients de la nécessité de permettre des analyses indépendantes et contradictoires, ils ont proposé un compromis basé sur la politique d'accès aux documents de l'Agence européenne du médicament : inscrire que les données cliniques contenues dans les rapports d'études cliniques (qui ont été définis par l'*amendement 76*) « *ne doivent pas être considérées comme commercialement confidentielles une fois une autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue ou une fois le processus*

de décision relatif à une demande d'AMM terminé » (*amendement 30*) (19).

Ils ont aussi prévu la possibilité pour les États membres d'appliquer des sanctions financières en cas de non-publication du rapport d'étude clinique dans les 30 jours après la fin du processus de décision relatif à une demande d'AMM (*amendements 193, 253*) (19).

Clarification de définitions, notamment d'un "essai à faible risque". Les eurodéputés ont restreint la définition d'une "étude non interventionnelle" (*amendement 62*) afin d'éviter que certains essais cliniques puissent être, par défaut, considérés comme des "études non interventionnelles" (19).

En espérant soutenir la recherche dite académique (c'est-à-dire dont le promoteur n'est pas directement une firme mais un institut ou une unité de recherche publique), les eurodéputés ont voulu soutenir la proposition de la Commission de créer une nouvelle catégorie d'essais "à faible intervention" (19).

Pour cette catégorie d'essais, renommée "essais à faible risque" (*amendements 10 et 58*), les députés ont exigé que les participants puissent être indemnisés en cas de dommages, via un mécanisme d'indemnisation nationale (*amendement 235*) (**h**) (19).

Les députés ont aussi compris les dangers de la tendance de ces dernières années à octroyer de plus en plus d'AMM sans évaluation satisfaisante de l'efficacité et de la sécurité du médicament. Ils ont donc explicitement inclus les essais post-autorisation portant sur des médicaments autorisés depuis moins de 10 ans dans la définition des essais cliniques "standard", afin qu'ils ne puis- ▶▶

.....
g- La Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale est le document de référence quant aux principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains. Elle est régulièrement révisée (réf. 5). En juin 2013, Prescrire a contribué à la consultation publique relative aux dernières modifications proposées (réf. 29).

h- La Directive 2001/20/CE avait rendu obligatoire la souscription d'une assurance pour la conduite de tous les essais sur l'être humain (réf. 9). Contrairement aux promoteurs industriels, les promoteurs "académiques" semblent avoir des difficultés à s'assurer auprès des compagnies d'assurance, c'est pourquoi la Commission européenne a proposé la mise en place d'un mécanisme d'indemnisation national auprès duquel les promoteurs "académiques" pourront souscrire (réf. 7).

► sent pas être considérés comme des essais cliniques "à faible risque" (*amendement 57*). Paradoxalement, ils ont cependant accepté que ces essais "à faible risque" puissent porter sur des médicaments utilisés hors AMM si cette utilisation repose sur « *suffisamment de données publiées et/ou sur des recommandations thérapeutiques* », ce qui ne nous paraît pas garantir suffisamment la sécurité des participants (*amendement 60*). Et ils ont aussi accepté que certains essais "à faible risque" puissent être conduits sans que le consentement éclairé des patients n'ait à être obtenu (*amendements 34 et 167*) (19).

Les ministres de la santé peuvent encore améliorer la proposition de Règlement

Le vote du rapport de la Commission ENVI en session plénière du Parlement européen est prévu pour mars 2014.

Sans attendre, les négociations ont commencé entre la Commission européenne, le Parlement, et le Conseil des ministres de la santé des États membres de l'Union européenne.

Si le Conseil des ministres est en accord avec les orientations données par le Parlement, le texte pourrait être adopté en lecture unique début 2014.

En juillet 2013, le Collectif Europe et Médicament et six autres organisations ont appelé le Conseil des ministres à confirmer et renforcer les améliorations apportées par les eurodéputés (21) :

- sécuriser les avancées obtenues en termes d'éthique (rétablissement des Comités d'éthique, autorisés à se prononcer sur l'"évaluation scientifique") (21) ;
- garantir une procédure d'évaluation robuste des demandes permettant aux comités d'éthique de faire correctement leur travail, et surtout refus de la généralisation d'une procédure d'autorisation tacite, afin d'éviter qu'un essai ne soit autorisé sans qu'un Comité d'éthique ne se soit prononcé (21) ;
- soutenir les avancées obtenues en termes de transparence en exigeant, comme les eurodéputés, la publica-

tion en ligne des rapports cliniques d'évaluation une fois terminé le processus de décision relatif à une demande d'AMM. C'est ce que prévoit de mettre en place l'Agence européenne du médicament dans le cadre de la révision de sa politique d'accès aux documents (21,22) ; et une position claire du Conseil lui permettrait de pouvoir se défendre dans le cadre de la procédure qui l'oppose à deux firmes devant la Cour de Justice de l'Union européenne. Ces deux firmes, Abbvie et InterMune, remettent en cause la politique d'accès aux documents de 2010 de l'Agence (23) ;

– renforcer encore les exigences de transparence en demandant : la publication des rapports d'études cliniques au plus tard 5 ans après la fin de l'essai clinique si la firme n'a pas encore demandé d'AMM, afin d'éviter que ces résultats ne soient à jamais perdus pour la connaissance scientifique (21) ;

– soutenir la clarification des définitions, notamment afin de s'assurer, comme demandé par les députés, qu'un essai dit "à faible risque" ne pourra pas porter sur un médicament autorisé depuis moins de 10 ans ; s'assurer aussi qu'un essai "à faible risque" ne puisse pas porter sur un médicament utilisé hors AMM (21) ;

– soutenir la mise en place d'un mécanisme d'indemnisation national (21) ;

– renforcer les obligations en termes de pharmacovigilance : tous les événements indésirables graves, inattendus ou non, doivent être notifiés à l'Agence européenne et aux États membres concernés via la base de données électronique, par l'investigateur, et non le promoteur de l'essai (21).

En somme. La Commission européenne n'a pas su saisir l'occasion de ce nouveau Règlement relatif aux essais cliniques pour transformer le modèle de recherche et développement actuel des firmes, à bout de souffle, en un nouveau modèle permettant de mieux répondre aux réels besoins de santé publique (24,25).

Si les améliorations apportées par la Commission ENVI du Parlement européen sont maintenues lors du vote en plénière et au décours des

négociations avec le Conseil des ministres de la santé, le nouveau Règlement pourrait cependant constituer un progrès en termes d'accès aux résultats des essais cliniques.

Afin d'éviter l'affaiblissement de la protection des personnes enrôlées dans les essais, les ministres de la santé des États membres doivent encore améliorer la proposition de Règlement (11,21). L'Europe doit se donner les moyens de recherches cliniques de qualité, respectueuses des participants aux essais, et utiles aux patients.

©Prescrire

Extraits de la recherche documentaire Prescrire.

1- Ross JS "Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross sectional analysis" *BMJ* 2012 ; **344** : d7292, 10 pages.

2- Doshi P et coll. "Restoring invisible and abandoned trials : a call for people to publish the findings" *BMJ* 2013 ; **346** : f2865, 12 pages.

3- Göttsche PC "Why we need easy access to all data from all clinical trials and how to accomplish it" *Trials* 2011 ; **12** : 249, 14 pages.

4- Toussaint B "Placebo controlled-trials are the rule rather than exception: time for a change?" Letter to the editor ; 18 juillet 2013 (in response to Olsson M, Marcus SC "Decline in placebo-controlled trial results suggests new directions for comparative effectiveness research") *Health Aff* 2013. Sous presse.

5- Association médicale mondiale "Déclaration d'Helsinki de l'AMM - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains" octobre 2008 : 7 pages.

6- International Society of Drug Bulletins "Déclaration de l'ISDB sur le progrès thérapeutique dans le domaine des médicaments" Paris 15-16 Novembre 2001 : 12 pages.

7- Commission européenne "Proposition de Règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE - COM(2012) 369 final - 2012/0192 (COD)" Bruxelles 17 juillet 2012 : 113 pages.

8- AIM, ISDB, MiEF WEMOS "Proposition de nouveau Règlement sur les essais cliniques : analyse conjointe" Bruxelles 5 février 2013 : 13 pages.

9- "Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain" *Journal Officiel des Communautés européennes* du 1^{er} mai 2001 : L 121/34 - L 121/44.

10- German Medical Association "Response of the German Medical Association to the European Commission proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (COM/2012/ 369)" Berlin, 27 août 2012. Site www.bundesaeztekammer.de consulté le 1^{er} juillet 2013 : 49 pages.

11- Kuhrt N "Unwitting Guinea Pigs : EU seeks to reduce patient protection in medical trials" 24 juin 2013. Site www.spiegel.de consulté le 1^{er} juillet 2013 : 2 pages.

12- Prescrire Rédaction "Comment éviter les prochaines affaires Vioxx?" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (259) : 222-225.

13- Derumeaux G et coll. on behalf the Regulate trial investigators "Echocardiographic evidence for valvular toxicity of Benfluorex: a double-blind ran-

domised trial in patients with type 2 diabetes mellitus" *PLoS One* 2012 ; **7** (6) : e38273, 12 pages.

14- Kmietowicz Z "Trial participants call for drug regulator to ensure study results are published" *BMJ* 2013 ; **346** : f382, 1 page.

15- Wieseler B et coll. (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) "Access to regulatory data from the European Medicines Agency : the times they are a-changing" *Syst Rev* 2012 ; **1** : 50, 4 pages.

16- Collectif Europe et Médicament et ISDB "Debunking secrecy myths which hinder transparency" Briefing paper, avril 2013. Site www.prescrire.org consulté le 2 juillet 2013 : 1 page.

17- Prescrire Rédaction "Malfaisance à l'échelle industrielle" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (349) : 853.

18- Healy D "Let them eat Prozac. The unhealthy relationship between the pharmaceutical industry and depression (medicine, culture, and history)" New York : New York University Press, 2004 : 368 pages.

19- European Parliament - Committee on the Environment, Public Health and Food Safety "Report on the proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (COM(2012)0369 - C7-0194/2012 - 2012/0192(COD))" 7 juin 2013 : 263 pages.

20- "Clinical trials regulation. Protect public health: choose transparency !" Lettre conjointe aux euro-députés co-signée par 11 organisations internationales ou européennes ; 9 avril 2013 : 3 pages.

21- AIM, Centre Cochrane Nordique, Collectif Europe et Médicament, HAI Europe, ISDB, TACD, WEMOS "Règlement sur les essais cliniques : le Conseil doit encore renforcer la transparence et la protection des participants" Lettre conjointe aux ministres de la santé des États membres et à leurs représentants permanents ; 10 juillet 2013 : 3 pages.

22- European Medicines Agency "Publication and access to clinical trial data (EMA/240810/2013)" Draft for public consultation ; London, 4 June 2013 : 16 pages.

23- Dyer C "European drug agency's attempts to improve transparency stalled by legal action from two US drug companies" *BMJ* 2013 ; **346** : f3588, 1 page.

24- Rodwin MA "Independent Clinical Trials to Test Drugs : The Neglected Reform" Law School of Suffolk university (Legal studies research paper series : Research paper 12-58) ; 24 December 2012 : 54 pages.

25- Gagnon MA "Recherche clinique sous influence : penser les alternatives" Conférence-débat Pilule d'Or Prescrire 2012 (31 janvier 2012) : 4 pages.

26- Prescrire Rédaction "Essais cliniques : de nouvelles règles pour la protection des personnes" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (267) : 858-863.

27- EMA-CHMP "European Medicine Agency confirms recommendation to suspend Tredaptive, Pelzont and Trevaclyn. Doctors should no longer prescribe these medicines and should review patients' treatment options" Communiqué de presse du 18 janvier 2013 : 3 pages.

28- Doshi P et Jefferson T "Clinical study reports of randomised controlled trials: an exploratory review of previously confidential industry reports" *BMJ Open* 2013 ; **3** : e002496, 11 pages.

29- Prescrire Rédaction "Revision of the World Medical Association Helsinki Declaration : transparency of clinical trial results must be enhanced (articles 23,24 & 26) ; caution is needed with the use of placebo (article 32)" Response to a public consultation ; Paris, 15 June 2013 : 5 pages.