



Bruxelles, octobre 2009  
*Analyse conjointe*

## **Pharmacovigilance en Europe : les propositions de la Commission européenne mettent la population en danger**

### **Résumé :**

- Différents désastres de santé publique (du *thalidomide* dans les années 1960 au *rofécoxib* (Vioxx<sup>o</sup>) dans les années 2000) ont sans cesse rappelé la nécessité d'une pharmacovigilance efficace.
- Pourtant, les propositions de la Commission européenne préparent une régression majeure de la protection de la population européenne.
- Parmi les points les plus critiques :
  - la généralisation d'AMM au rabais, avec l'illusion des "plans de gestion du risque" et autres études post-AMM en réalité utilisés par les firmes pour mettre trop tôt sur le marché des médicaments trop peu évalués ;
  - l'organisation de la dissimulation des données sur les effets indésirables des médicaments, dont le recueil et l'interprétation sont confiés aux firmes pharmaceutiques alors qu'elles ont justement intérêt à retarder les décisions de pharmacovigilance ;
  - la dépendance financière et intellectuelle des autorités de santé aux firmes pharmaceutiques (fin du financement public des activités de pharmacovigilance, dépendance hiérarchique des autorités de pharmacovigilance vis-à-vis des Commissions d'AMM), conduisant à un processus de décision de plus en plus biaisé, et toujours aussi opaque.
- Les États membres sont responsables de la protection de leurs populations. Ils ne peuvent accepter d'exposer leurs populations aux effets indésirables de médicaments mis prématurément sur le marché. Ils ne peuvent pas non plus cautionner la sous-traitance aux firmes pharmaceutiques des missions de santé publique assurées par leurs systèmes publics de pharmacovigilance.
- À condition d'être fortement amendées afin de rendre à chacun son rôle, les propositions de la Commission peuvent encore être réorientées au service de l'intérêt général (lire nos 15 recommandations concrètes page 6).

Les effets indésirables des médicaments sont à l'origine d'au moins 5 % des hospitalisations et sont la 5<sup>e</sup> cause de décès à l'hôpital, selon la Commission européenne elle-même<sup>1</sup>. À la suite d'affaires telles que celles du *thalidomide* dans les années 1960 (des dizaines de milliers de femmes qui ont pris ce médicament sédatif pendant leur grossesse ont mis au monde des enfants lourdement handicapés par l'atrophie d'un ou plusieurs membres), de nombreux pays se sont dotés de systèmes de pharmacovigilance publics (a).

Malgré la sous-notification des effets indésirables par les professionnels de santé (b), ces Centres nationaux et régionaux réussissent à repérer des signaux et alertes, permettant aux autorités nationales de prendre de bonnes décisions de protection de leurs populations : renforcement des mises en garde dans les notices, suspensions d'AMM, voire retraits du marché. C'est dire l'importance de préserver et de développer l'expertise de ces Centres.

---

a- De nombreux États membres ont mis en place des Centres régionaux de pharmacovigilance (Espagne, France, Italie, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Royaume-Uni) ou disposent, dans le cas de pays moins peuplés, d'un Centre national de pharmacovigilance, souvent au sein de l'Agence du médicament (Belgique, Croatie, Estonie, Grèce, Luxembourg, etc.). L'Allemagne dispose de plusieurs centres fédéraux spécialisés par type d'effets indésirables (par exemple, le Centre de documentation des réactions cutanées graves).

b- Plusieurs pays recueillent aussi les notifications provenant des patients : le Royaume-Uni (yellow cards), les Pays-Bas, le Danemark, la Belgique, la France. D'autre part, de nombreuses études ont montré qu'il est très possible d'augmenter fortement la notification par les professionnels, pour peu qu'ils soient réellement soutenus dans cette activité, actuellement ni reconnue ni valorisée.

Dans un contexte de panne de l'innovation, en toute logique industrielle, les firmes pharmaceutiques cherchent de leur côté à **prolonger et à rentabiliser au maximum la période de commercialisation sous brevet de leurs nouveaux médicaments**, notamment :

- grâce à une mise sur le marché de plus en plus précoce (ce qui a aussi l'intérêt, du point de vue des firmes, de limiter les coûts de recherche liés à l'évaluation du nouveau médicament) ;
- en maintenant leurs médicaments sur le marché le plus longtemps possible, au besoin en dissimulant les données sur les effets indésirables du médicament (lire plus loin).

La Commission européenne a publié en décembre 2008 des propositions en matière de pharmacovigilance. Ces propositions ne feraient qu'aggraver cette situation et représenteraient une régression majeure de la protection de la population européenne, notamment en désorganisant la pharmacovigilance européenne<sup>1</sup>.

Dans cette note, nous présentons 3 raisons majeures d'amender ces propositions (pages 1 à 5), puis nous proposons des recommandations concrètes (pages 6 à 11).

### **3 raisons majeures d'amender les propositions de la Commission européenne**

#### **Les "plans de gestions du risque" et autres études post-AMM sont illusoirs**

#### **Les firmes les utilisent pour mettre trop tôt sur le marché des médicaments trop peu évalués**

Depuis 1965, en Europe, les critères pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) sont : l'efficacité, la sécurité et la qualité pharmaceutique du médicament. Pour démontrer cette efficacité, les essais cliniques sont le plus souvent réalisés en comparant les effets du nouveau médicament par rapport aux effets d'un placebo. Certains médicaments mis sur le marché constituent ainsi des régressions thérapeutiques : les patents sont exposés inutilement à des effets indésirables alors que d'autres traitements plus sûrs existent déjà dans les mêmes indications. Ce fût le cas du *rofecoxib* (ex-Vioxx<sup>o</sup>), un anti-inflammatoire commercialisé alors qu'il n'était pas plus efficace que l'*ibuprofène*, mais présentait plus de risques. En 2004, après quelques années de commercialisation, il a été retiré du marché suite à la mise en évidence par des équipes indépendantes de chercheurs de dizaines de milliers d'effets indésirables cardiovasculaires parfois mortels (infarctus notamment)<sup>2</sup>.

Par ailleurs, l'expérience acquise ces dernières années montre que la mise en œuvre de "plans de gestion du risque" (PGR) est une "fausse bonne idée", contreproductive en termes de santé publique. Ces PGR sont en effet trop souvent utilisés pour rassurer le public lors de la mise sur le marché prématurée de médicaments dont l'évaluation est insuffisante. Les exemples du *rimonabant* (ex-Acomplia<sup>o</sup>) ou de la *varénicline* (Champix<sup>o</sup>) sont démonstratifs (c).

La Commission européenne ne prévoit pas de renforcer l'évaluation des nouveaux médicaments avant mise sur le marché. Elle prévoit au contraire :

- de généraliser l'utilisation de ces PGR (*propositions d'articles 104 point 3.c et 104 bis de la Directive, et proposition d'article 21 du Règlement*), éventuellement assortis d'études post-AMM (*propositions d'article 22 bis de la Directive, et article 10 bis du Règlement*) ;
- de favoriser des autorisations de mise sur le marché "sous condition" de médicaments insuffisamment évalués, et ce sans justification par des besoins de santé publique (*proposition d'article 21 bis de la Directive*) (d).

Pour la Direction générale Entreprises de la Commission européenne, ces PGR et études post-AMM visent à ouvrir la voie à « des autorisations de mise sur le marché plus précoces [qui] permettent un retour sur

---

c- Le *rimonabant* (ex-Acomplia<sup>o</sup>) a été lancé en traitement de l'obésité. Mais il augmente, entre autres, le nombre de suicides. Les agences européennes se sont d'abord limitées à la mise en place d'un "plan de gestion des risques", dont aucun bilan détaillé n'a été rendu public. Ce n'est qu'après environ 2 ans de commercialisation que le *rimonabant* a été retiré du marché ! L'agence étatsunienne (Food and Drug Administration) avait d'emblée refusé d'autoriser ce médicament. De même, dans le sevrage tabagique, la balance bénéfices-risques de la *varénicline* (Champix<sup>o</sup>) n'est pas favorable (troubles psychiques dont suicides, etc.), mais pour l'instant la *varénicline* fait seulement l'objet d'un plan de gestion du risque).

d- Pour les patients en impasse thérapeutique (VIH multi-résistant, cancers incurables ou dont les traitements ont des résultats médiocres, etc.), il existe déjà des dispositions, au niveau communautaire et au niveau des États membres, permettant un accès rapide au médicament : AMM conditionnelles (*article 14.7 du Règlement (CE) 726/2004*), AMM octroyées pour circonstances exceptionnelles (*article 22 de la Directive 2001/83 CE consolidée et article 14.8 du Règlement (CE) 726/2004*), AMM accélérée (*article 14.9 du Règlement (CE) 726/2004*) ; en France, "autorisations temporaires d'utilisation" (ATU), "protocoles thérapeutiques temporaires" pour l'utilisation hors AMM à l'hôpital, etc.

*investissement plus rapide, une augmentation de la confiance des investisseurs, donc la réduction du coût total de développement du produit »<sup>3</sup>.*

Pourtant, il est démontré que les mises sur le marché prématurées se font aux dépens de l'évaluation, ce qui se traduit par plus de problèmes de pharmacovigilance ultérieurs<sup>4</sup>. Et des années d'expérience montrent, en Europe comme aux États-Unis et au Canada, qu'en général les firmes ne respectent pas leurs engagements d'évaluation post-AMM<sup>5,6</sup>. Pire, la conduite d'études post-AMM sert trop souvent de prétexte à maintenir sur le marché quelques années de plus, le temps d'attendre les résultats de l'étude, un médicament dont la balance bénéfices-risques est défavorable (c). Et, dans un contexte de dérégulation de la communication directe des firmes auprès des patients (multiplication de programmes dits d'éducation thérapeutique ou d'"aide à l'observance" financés par les firmes), le risque est grand que les plans de gestion du risque et les études post-AMM soient utilisés pour fidéliser les patients à telle ou telle marque de médicament<sup>7</sup>.

*Pour améliorer les propositions de la Commission européenne, lire nos recommandations concrètes pages 6 et 7 (recommandations n°1, 2, 3 et 4).*

## **La "responsabilisation" des firmes et la "centralisation" des données de pharmacovigilance sont illusoires**

### **La réalité est la dissimulation des données sur les effets indésirables des médicaments**

Les Centres nationaux et régionaux de pharmacovigilance des États membres s'appuient sur l'expertise d'équipes spécialisées en pharmacologie, et sur leur proximité avec la population (e). Le recueil des notifications est une étape décisive pour permettre ensuite une analyse et une interprétation fiable des données.

La Commission européenne ne prévoit pas de développer cette expertise publique ni de l'étendre à l'ensemble des États membres. Au contraire, elle va jusqu'à mettre en place une organisation qui privera des données les équipes spécialisées de ces systèmes de pharmacovigilance :

- les États membres pourront demander aux professionnels de santé de notifier les effets indésirables directement aux seules firmes (*proposition d'article 102 point 1*) ;
- les firmes pourront recevoir les notifications des professionnels de santé et des patients (*proposition d'article 107 points 1 et 2 de la Directive*) ;
- et ce sont les firmes qui seront chargées d'enregistrer ces notifications « en un point unique dans la Communauté » (base Eudravigilance) (*proposition d'article 107 point 1 de la Directive*) (f).

Or, plus de 5 années après sa création, la base Eudravigilance n'est toujours pas opérationnelle : les autorités sanitaires nationales ne peuvent pas l'exploiter et dénoncent une approche qui aboutira à un nivellement par le bas<sup>8</sup>. Et la soumission de l'enregistrement des données dans Eudravigilance aux normes de l'International Conference on Harmonisation (ICH) risque de leur faire perdre toute signification clinique (*propositions d'articles 101 point 4 et 108 de la Directive*) (g).

Cette construction ouvre aux firmes la possibilité de dissimuler et de manipuler les données. De nombreux exemples récents rappellent que le sens des responsabilités des firmes est souvent moins fort que la tentation de dissimuler les données ou d'en retarder la diffusion, afin de retarder des décisions défavorables aux ventes (h).

---

e- Cette proximité en termes de langue et de connaissance du mode de vie leur permet de contacter facilement les déclarants, le plus souvent par téléphone, et d'obtenir les précisions nécessaires à l'analyse des données. Ce travail est indispensable pour éviter que les informations soient perdues. En effet, les notifications incomplètes ne peuvent pas être exploitées.

f- La Commission européenne propose aussi que les rapports périodiques de sécurité actualisés (Periodic safety update reports, PSUR) préparés par les firmes ne présentent plus d'énumération détaillée des différents cas individuels observés (réf. 1), supprimant le dernier moyen dont disposaient les autorités pour contrôler l'activité des firmes (réf. 17).

g- L'ICH est une entité composée de représentants des firmes et des responsables d'Agences du médicament qui oriente la politique du médicament en produisant des "recommandations" et "lignes directrices". L'ICH a notamment élaboré le dictionnaire MedDRA<sup>®</sup> (en anglais, Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology), censé servir à "harmoniser" la codification des effets indésirables. En pratique, il nécessite de coder les effets indésirables par "symptôme" en utilisant le terme représentant le "plus petit dénominateur commun" (en anglais "lowest level terms"), au risque de perdre leur signification clinique. Ce risque est d'autant plus grand que ce "symptôme" doit être rattaché à une ou plusieurs "catégories" ("system organ class", SOC) : les données d'un patient se trouvent ainsi disséminées dans plusieurs "catégories" ce qui rend difficile l'évaluation des cas (réf. 18). En outre, un rattachement aux mauvaises catégories peut faire "disparaître" certains effets. Par exemple, coder le symptôme "prise de 20 kg" dans la catégorie "examens" (en anglais "investigations"), où on ne penserait pas à le rechercher, peut permettre de faire passer cet effet indésirable inaperçu.

h- Par exemple, en 2000, les données de l'essai Vigor ont révélé un excès d'infarctus chez les patients sous *rofécocixib* (réf. 2). La firme Merck a alors avancé l'hypothèse d'un effet cardiovasculaire favorable du médicament comparateur utilisé dans cet essai. Durant le

Par ailleurs, la centralisation au niveau européen de toutes les notifications, sans analyse intermédiaire aux niveaux régionaux ou nationaux, risque d'aboutir à une dilution de données dénaturées, incomplètes, et dès lors ininterprétables, rendant la base de données Eudravigilance peu ou pas opérante.

En somme, les propositions de la Commission européenne ouvrent dangereusement aux firmes la possibilité de court-circuiter les systèmes publics de pharmacovigilance de chaque pays, puis de progressivement s'y substituer, avant d'entraîner leur disparition à moyen terme par asphyxie, privés de données.

*Pour améliorer les propositions de la Commission européenne, lire nos recommandations concrètes pages 7 et 8 (recommandations n°5, 6, 7 et 8).*

## **La dépendance financière et intellectuelle des autorités de santé aux firmes pharmaceutiques conduit à un processus de décision de plus en plus biaisé, et toujours aussi opaque**

Ces dernières années, plusieurs affaires majeures de pharmacovigilance ont remis en cause la capacité des autorités sanitaires à protéger efficacement les citoyens européens (i). La lenteur et les atermoiements dans les prises de décisions s'expliquent en particulier par l'abandon aux firmes de la phase préparatoire des décisions : l'interprétation des données. En effet, c'est aux firmes, pourtant juges et parties, qu'il revient de produire « *l'évaluation scientifique du rapport bénéfice-risque* » de leur médicament dans le cadre des rapports périodiques actualisés de sécurité (en anglais, *periodic safety update reports*, PSUR).

Cette mainmise des firmes sur l'interprétation des données est, actuellement encore, en partie compensée par le travail proactif d'équipes spécialisées de pharmacovigilance qui réussissent à repérer des signaux à partir des cas bien documentés auxquels elles ont accès (lire ci-dessus). Mais les recommandations des Comités de pharmacovigilance étant non contraignantes ("non binding"), elles ne sont pas suffisamment prises en compte par les Commissions d'AMM pour modifier ou retirer des AMM (j). Les Commissions d'AMM sont en effet soumises à un double conflit d'intérêts :

- un conflit d'intérêt intrinsèque : ayant autorisé la mise sur le marché du médicament incriminé, l'expérience montre qu'elles ont du mal à se "déjuger" en remettant en cause leur décision initiale (k) ;
- et un conflit d'intérêts financiers avec les firmes qui sont, via le paiement des redevances, devenues leur financeur quasi-exclusif (l).

La réglementation de 2004 avait renforcé l'indépendance et les moyens dévolus à la pharmacovigilance en exigeant son financement public : « *les activités liées à la pharmacovigilance (...) bénéficient d'un financement public suffisant à la hauteur des tâches confiées* » (article 67.4 du Règlement (CE) 726/2004). À

---

temps écoulé entre les premiers résultats et le retrait du marché, quatre ans plus tard, des dizaines de milliers d'accidents cardiovasculaires parfois mortels imputables au *rofécocixib* sont survenus (réf. 19). Autre exemple en 2007, la firme Lilly a indemnisé de plusieurs dizaines de milliers de dollars chacun des 28 000 plaignants aux États-Unis, qui l'accusaient de ne pas les avoir honnêtement informés des effets indésirables de l'*olanzapine*, un neuroleptique à l'origine de diabète et de troubles métaboliques importants, connus de la firme (réf. 20). On peut encore citer l'exemple de la dissimulation avérée de données de pharmacovigilance chez les enfants concernant la *paroxétine* (Deroxat<sup>o</sup>/Seroxat<sup>o</sup>) (risques de suicides augmentés) (réf. 21).

i- Dans les années 2000, on peut citer les affaires du *rofécocixib* (Vioxx<sup>o</sup>) (accidents cardiaques mortels), des antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine et du *rimonabant* (ex-Acomplia<sup>o</sup>) (risque de suicide augmenté), de l'*olanzapine* (Zyprexa<sup>o</sup>) (diabète et troubles métaboliques), de la *rosiglitazone* (Avandia<sup>o</sup>) (troubles cardiaques mortels), etc.

j- Au niveau européen, ces Commissions d'AMM sont le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) pour les AMM centralisées, et le Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (CMDh) pour les AMM décentralisées ou par reconnaissance mutuelle.

k- On peut citer par exemple :

- le cas du *nimésulide* : après plusieurs mois de tergiversations, le CHMP a bien confirmé les risques hépatiques du *nimésulide* (Nexen<sup>o</sup>), mais s'est contenté de demi-mesures en limitant notamment la durée de traitement à 15 jours, laissant les patients européens exposés à un risque mortel injustifié vu les nombreux anti-inflammatoires existants d'efficacité similaire mais moins dangereux ;
- le cas du *rimonabant* (Acomplia<sup>o</sup>) : ce n'est que plus de 2 ans après sa commercialisation que le *rimonabant* (Acomplia<sup>o</sup>) a été retiré du marché européen, en octobre 2008, en raison d'une balance bénéfices-risques défavorable dans l'obésité (augmentation du risque de suicides) (l'Agence étasunienne (FDA) avait d'ailleurs refusé d'accorder une AMM en raison des risques trop mal cernés) ;
- l'arbitrage relatif à l'association *paracétamol + dextropropoxyphène* (Di-antalvic<sup>o</sup>) : cet arbitrage a duré plus d'un an et demi avant que le médicament soit finalement retiré du marché pour balance bénéfices-risques défavorable en juin 2009.

l- Par exemple, le rapport d'activité 2008 de l'EMA révèle, à la ligne "prestations de service", qu'elle a collecté près de 139 millions d'euros de redevances auprès des firmes pharmaceutiques, soit 74 % de ses recettes (pourcentage en constante augmentation) (réf. 22). Et beaucoup d'experts sollicités par les Agences sont aussi souvent ceux des firmes (réf. 23).

contre-pied de ce progrès, la Commission européenne prévoit de mettre fin à l'obligation de financement public tant au niveau national que communautaire. Elle prévoit que la pharmacovigilance puisse être financée par les redevances versées par les firmes, rendant le financement de la pharmacovigilance directement dépendant du volume d'activité des agences en matière d'octroi d'AMM (*proposition d'article 105 de la Directive et proposition de modification de l'article 67 du Règlement*). Le financement de la pharmacovigilance par les firmes est pourtant en contradiction avec l'intérêt qu'ont les firmes de retarder la diffusion des données de pharmacovigilance.

La Commission européenne ne prévoit pas non plus de renforcer l'indépendance intellectuelle des autorités sanitaires par rapport aux firmes. Au contraire, non seulement les firmes conservent toute latitude pour apprécier si elles considèrent que la balance bénéfices-risques de leurs médicaments évolue en continuant à produire l'évaluation à faire figurer dans le rapport périodique (PSUR), mais il est aussi prévu que les États membres puissent abandonner aux firmes le « suivi de ces notifications » (*proposition d'article 107 point 4 de la Directive*). Les propositions de la Commission prévoient aussi que les PSURs soient transmis une seule fois pour toute la Communauté, et à une fréquence "adaptée" au profil de risques des médicaments (*proposition d'article 107 quater point 6.c de la Directive*). Ce qui a pour conséquence la suppression de l'obligation de fournir des PSURs pour les produits anciens considérés comme d'"usage bien établi" (depuis au moins 10 ans dans la Communauté) (*proposition d'article 107 ter point 3 de la Directive*). Et ce, malgré l'existence d'exemples dramatiques d'effets indésirables détectés tardivement, même après plus de 30 ans de commercialisation (**m**).

La Commission européenne ne prévoit pas non plus de renforcer l'indépendance hiérarchique, donc intellectuelle, des autorités de pharmacovigilance (systèmes régionaux et/ou nationaux souvent organisés en Comité de pharmacovigilance au sein des agences du médicament) par rapport aux commissions d'AMM. Au contraire, elle propose une organisation basée sur :

- l'élargissement des missions du groupe de coordination (en anglais "Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human", CMDh) aux questions de pharmacovigilance ;
- la formalisation d'un Comité européen de gestion des risques (en anglais "Pharmacovigilance Risk Assessment Advisory Committee", Praac), sous dimensionné, sans autorité ni autonomie, dont le rôle sera toujours limité à émettre des "recommandations" (*proposition de modification de l'article 27 de la Directive et de l'article 56 point 1.a bis du Règlement*).

Avec cette organisation, c'est aux commissions d'AMM (CHMP ou CMDh) que reviennent de proposer à la Commission européenne les décisions de maintenir, modifier ou suspendre les AMM, y compris pour lorsque ces décisions sont relatives à des questions de pharmacovigilance, et sans qu'elles soient tenues d'appliquer les recommandations du Praac.

Enfin, l'opacité concernant les données de pharmacovigilance reste de mise à chaque étape du processus de décision, sous prétexte de "confidentialité commerciale". La création de portails web minimalistes par les États membres (*proposition d'article 106 de la Directive*), et la promesse renouvelée d'un "niveau d'accès approprié" du public à la base Eudravigilance (*article 102 de la Directive consolidée 2001/83/CE et article 57 du Règlement (CE) 726/2004*), ne suffisent pas à garantir l'accès public aux données de pharmacovigilance. Par exemple, il n'est pas prévu que les rapports d'évaluations des PSURs élaborés par les autorités sanitaires soient rendus publics, pas plus que les PSURs. Ils devraient pourtant déjà l'être, conformément au Règlement (CE) 1049/ 2001 sur l'accès aux documents des institutions européennes<sup>9,10</sup>. De plus, il est seulement prévu de rendre public un résumé des réunions des Comités de l'Agence, mais pas des réunions des groupes de travail, ni du groupe de coordination (*proposition d'article 26 du Règlement*) (**n**). Comment, dans ces conditions, avoir confiance dans les décisions des autorités et les arguments sur lesquels elles reposent ?

*Pour améliorer les propositions de la Commission européenne, lire nos recommandations concrètes pages 8 et 11 (recommandations n°9, 10, 11, 12, 13, 14 et 15).*

---

**m-** Par exemple : l'association *dextropropoxyphène + paracétamol*, commercialisée depuis les années 1960 en Europe, et dont l'Agence européenne a recommandé le retrait du marché de l'ensemble des pays européens en juin 2009 (réf. 24) ; le *diéthylstilbestrol* (DES), à l'origine de cancers et de malformations utérines chez les enfants filles de femmes exposées pendant la grossesse, dont les effets indésirables ont été reconnus 30 ans après (réf. 25) ; la germandrée petit-chêne, plante médicinale traditionnellement utilisée depuis des décennies mais qui s'est avérée hépatotoxique (réf. 26) ; etc.

**n-** Pourtant, l'article 126 ter de la Directive 2001/83/CE consolidée relatif aux obligations des autorités en matière de transparence stipule que l'autorité compétente doit « rendre accessibles au public (...) les comptes rendus de ses réunions, assortis des décisions prises, des détails des votes et des explications de vote, y compris les opinions minoritaires ». L'EMA devrait être au moins aussi transparente que les Agences nationales !

## À chacun son rôle dans un système équilibré : nos recommandations concrètes

Les coûts humains et financiers dus aux effets indésirables des médicaments sont très élevés, et supportés de plein fouet par les patients qui les subissent et la collectivité. Pourtant, au lieu de renforcer la pharmacovigilance en Europe, les propositions de la Commission européenne préparent une régression majeure de la protection de la population européenne.

Les États membres sont responsables de la protection de leurs populations. Ils ne peuvent accepter d'exposer leurs populations aux effets indésirables de médicaments mis prématurément sur le marché. Ils ne peuvent pas non plus cautionner la sous-traitance aux firmes pharmaceutiques, acteurs qui ont le moins intérêt à faire émerger les signaux de pharmacovigilance, des missions de santé publique assurées par leurs systèmes publics de pharmacovigilance.

À condition d'être fortement amendées, les propositions de la Commission peuvent encore être réorientées au service de l'intérêt général. Pour ce faire, nos recommandations concrètes sont classées par thème.

### Mise sur le marché

#### *Recommandation 1 :*

- **Exiger la démonstration d'un progrès thérapeutique pour l'obtention d'une AMM.** Remplacer la démonstration du critère d'"efficacité" par celui de "progrès thérapeutique" pour l'obtention d'une AMM. La démonstration d'un "progrès thérapeutique" exige des essais cliniques comparatifs devant montrer que le nouveau médicament est plus efficace ou moins dangereux que le traitement de référence. De plus, l'exigence d'un progrès thérapeutique est un moyen efficace de réorienter la recherche vers les maladies négligées, permettant ainsi à l'industrie pharmaceutique d'être réellement innovante<sup>11</sup>.

#### *Recommandation 2 :*

- **Préserver la signification de l'AMM en termes de protection de la santé publique.** Une évaluation correcte avant mise sur le marché est indispensable pour éviter que l'ensemble des citoyens européens ne soit transformé en véritables cobayes, subissant des effets indésirables non encore détectés ou sous-estimés avant commercialisation. Il faut refuser que, sous couvert de la réalisation de "plans de gestion du risques" et autres études post-AMM, des autorisations de mise sur le marché au rabais, prématurées, puissent être octroyées si aucun véritable besoin de santé publique ne le justifie. **Les AMM "sous condition" doivent rester exceptionnelles, et réservées aux médicaments autorisés vite pour répondre à un besoin de santé publique important et non satisfait.**

### Plans de gestion du risque et études post-AMM

#### *Recommandation 3 :*

- **Utiliser les "plans de gestion du risque" pour renforcer la pharmacovigilance.** Les "plans de gestion du risque" doivent venir en plus du suivi de pharmacovigilance standard pour tout médicament pour lequel il existe ou émerge un doute en termes d'effet indésirable, y compris pour les anciens médicaments. Ils doivent être conçus et menés sous le contrôle étroit des autorités de santé (systèmes nationaux et régionaux de pharmacovigilance notamment), en toute autonomie. Leurs objectifs doivent être de repérer tous les effets indésirables des médicaments étudiés, de mieux cerner leur fréquence et leur gravité, y compris à long terme, et surtout de prévenir leur répétition en contribuant à des décisions plus réactives des autorités sanitaires.

#### *Recommandation 4 :*

- **Aider les patients à repérer les nouveaux médicaments "sous surveillance intensive", mis sur le marché précocement.** En plus d'une mention spéciale dans la notice invitant les patients à déclarer tout effet indésirable du médicament aux autorités compétentes, ajouter sur chaque conditionnement secondaire (boîte) et chaque conditionnement primaire (blister) un triangle noir pointé vers le bas (▼) à côté du nom commercial du médicament. Ce visuel déjà largement utilisé dans l'Union européenne contribuera à un usage plus rationnel de ces médicaments.

### Recueil des données de pharmacovigilance et Eudravigilance

#### *Recommandation 5 :*

- **Préserver et développer fortement l'expertise publique.** La pharmacovigilance ne se limite pas à un simple enregistrement bureaucratique des notifications. Les propositions de la Commission européenne doivent être réorientées vers le renforcement des systèmes de pharmacovigilance existants. Un financement

public suffisant doit leur donner les moyens d'être des systèmes d'expertise indépendants, compétents, véritables acteurs d'une pharmacovigilance active (lire la recommandation 11 ci-dessous).

#### **Recommandation 6 :**

• **Encourager les notifications directes par les patients aux autorités sanitaires.** Autoriser les patients à notifier les effets indésirables directement aux autorités sanitaires via un portail web national sur la sécurité des médicaments est une mesure bienvenue, mais insuffisante (exclusion de certaines catégories de population telles que les personnes ne sachant pas utiliser les outils informatiques, outil ne permettant pas de contacts immédiats avec les équipes spécialisées de pharmacovigilance qui permettent d'enrichir les notifications) (*proposition d'article 107 bis*). Pour encourager des notifications directes par les patients, il faut :

- ajouter dans la boîte de chaque médicament, au minimum pendant les 2 années suivant sa commercialisation, un formulaire de notification avec les coordonnées précises du Centre de pharmacovigilance auquel le patient doit envoyer sa notification (o) ;
- que les patients puissent communiquer leurs notifications par téléphone, par fax, et par courriel aux autorités sanitaires, comme le permet déjà l'Agence étatsunienne (FDA) et l'Agence britannique (MHRA).

#### **Recommandation 7 :**

• **Garantir la qualité du contenu d'Eudravigilance.** Les notifications, qu'elles proviennent des patients, des professionnels de santé, ou des firmes, doivent être recueillies et centralisées par les systèmes indépendants de pharmacovigilance de chaque État membre. Il reviendra alors à ces systèmes indépendants de pharmacovigilance de transmettre les données, enrichies par leur expertise, dans la base Eudravigilance. Ce **“passage obligé” par les systèmes de pharmacovigilance de chaque État membre** doit permettre de garantir la qualité du contenu d'Eudravigilance (p). Ce “passage obligé” doit aussi permettre aux autorités compétentes des États membres :

- d'avoir une vision claire des effets indésirables survenant sur leur territoire ;
- d'être en mesure de mettre à jour leur base de données nationale ;
- de rendre ces informations accessibles à leurs populations dans leur langue.

Concernant les effets indésirables dus à des erreurs médicamenteuses, les notifications doivent être recueillies et centralisées par les programmes de recueil et de prévention des erreurs médicamenteuses qui existent dans de nombreux États membres<sup>12</sup>. Ces programmes, non punitifs, sont capables d'analyser l'enchaînement des événements ayant abouti à une erreur médicamenteuse. Ce sera alors à ces programmes qu'il reviendra de transmettre les données, enrichies par leur expertise, dans la base Eudravigilance (q).

#### **Recommandation 8 :**

• **Mieux partager les données sur les effets indésirables des médicaments : transparence des bases de données, notices mieux adaptées aux utilisateurs.** Les données sur les effets indésirables subis par des patients ne sont pas des données commerciales recueillies par les firmes dans le cadre d'un service après-vente<sup>10</sup>. Ce sont des données scientifiques appartenant au bien public. Leur analyse et leur interprétation doivent permettre de prévenir leur répétition, et de conduire à des décisions indépendantes.

La base de données Eudravigilance doit permettre aux autorités de santé des États membres de faire partager les informations dont elles disposent aux autres États membres, mais aussi au public, qui doit pouvoir accéder à l'ensemble de son contenu sous un format exploitable (*proposition d'article 107 bis point 2*). C'est ce que permet déjà, aux États-Unis d'Amérique, la Food and Drug Administration (FDA) avec des extraits trimestriels de la base de données Adverse Event Reporting System (AERS)<sup>13</sup>, et aux Pays-Bas le Centre national de pharmacovigilance<sup>14</sup>.

Des études montrent que les patients lisent les notices, mais se heurtent à un vocabulaire trop complexe (jargon médical) et à une présentation peu soignée<sup>15</sup>. Des notices de meilleure qualité, plus adaptées aux utilisateurs grâce à des consultations tests auprès de patients (*conformément à l'article 59 de la Directive 2001/83/CE consolidée*), semblent plus utiles qu'un vague « résumé des informations en rapport avec les bénéfices et les risques du médicament » (*proposition d'article 107 ter*).

---

o- Pour les États membres disposant des Centres régionaux, prévoir un numéro de téléphone, de fax ou un courriel type avec une partie variable en fonction de la région.

p- La base Eudravigilance ne peut pas remplacer le réseau de proximité que constituent les systèmes nationaux publics de pharmacovigilance. Elle doit être alimentée par ces systèmes pour bénéficier de leur expertise et de leur proximité avec la population.

q- Une erreur médicamenteuse a souvent lieu suite à un enchaînement d'événements ou à des causes multifactorielles. L'enregistrement des erreurs médicamenteuses dans Eudravigilance nécessite donc de prévoir des champs permettant de renseigner les données concernant chacune des étapes du circuit du médicament ainsi que la taxonomie de cette erreur (réf 27).

## Interprétation des données de pharmacovigilance et PSURs

### **Recommandation 9 :**

● **Décider objectivement, sur la base d'une analyse indépendante tenant compte de l'ensemble des données disponibles.** Le rôle des autorités sanitaires ne doit pas être limité à l'évaluation des seules données fournies par les firmes (PSUR) (*proposition d'article 107 quinquies et sexties de la Directive*), au risque de biaiser les conclusions. L'évaluation scientifique du rapport bénéfices-risques des médicaments doit être effectuée sur la base de l'ensemble des données disponibles :

- rapports périodiques actualisés de sécurité transmis par les firmes (incluant l'énumération des cas observés et correctement documentés) ;
- données issues des notifications des patients et des professionnels de santé transmises par les systèmes de pharmacovigilance des différents États membres ;
- données publiées dans la littérature ;
- données issues des essais cliniques et des études post-AMM.

Cette évaluation doit être confiée aux autorités compétentes d'un État membre chargées de la pharmacovigilance, agissant en tant que rapporteur, qui pourront faire appel à des groupes de travail composés d'experts devant être indépendants des firmes et des Commissions d'AMM, en toute transparence. Une telle évaluation unique devrait être possible pour un médicament autorisé dans plus d'un État membre et être rendue publique par exemple dans les 6 mois à partir de la remise du rapport périodique actualisé de sécurité par la firme.

### **Recommandation 10 :**

● **Continuer à surveiller régulièrement les médicaments dits "d'usage bien établi".** Les médicaments dits "d'usage bien établi" doivent faire l'objet de rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs) régulièrement, au moins tous les 5 ans.

## Indépendance du processus de décision et rôle du Comité européen de pharmacovigilance (Praac)

### **Recommandation 11 :**

● **Préserver le financement public de la mission d'intérêt public qu'est la pharmacovigilance.** Il relève de la responsabilité des pouvoirs publics de surveiller et de rechercher les effets indésirables : parce que les pouvoirs publics sont garants de la protection de leurs populations ; parce qu'ils ont pris la responsabilité d'octroyer des autorisations de mises sur le marché (AMM). L'obligation du financement public de la pharmacovigilance, activité de santé publique, doit absolument être maintenue (*conformément à l'Article 67.4 du Règlement (CE) 726/2004*). Ce financement public doit être considéré comme un investissement pour la collectivité, notamment en tenant compte des économies qui seront dégagées par la diminution du nombre des hospitalisations, souffrances, décès, arrêts de travail, et consultations médicales dus aux effets indésirables des médicaments.

### **Recommandation 12 :**

● **Garantir l'indépendance de la pharmacovigilance européenne par rapport aux Commissions d'AMM.** Confier aux commissions d'AMM la gestion des questions de pharmacovigilance revient à se priver de l'expertise d'équipes spécialisées en pharmacologie, capables d'évaluer objectivement l'imputabilité des événements indésirables. Afin de garantir indépendance, compétence et réactivité dans les prises de décisions en matière de pharmacovigilance, nous proposons de séparer clairement les pouvoirs entre :

- les commissions d'AMM, qui seraient chargées de l'évaluation avant mise sur le marché et de celle des variations (hors questions de pharmacovigilance) une fois l'AMM accordée ;
- les systèmes de pharmacovigilance des États membres, qui seraient chargés de la surveillance des effets indésirables des médicaments et de proposer les mesures à prendre pour toutes les questions de pharmacovigilance.

Cette clarification des rôles est l'une des principales recommandations formulée par l'Institute of Medicine dans son rapport de 2006 pour améliorer le fonctionnement de la pharmacovigilance au sein de l'Agence étatsunienne (FDA)<sup>16</sup>.

De même qu'il existe une commission d'AMM européenne pour les AMM centralisées (CHMP) et un groupe de coordination pour les AMM décentralisées ou par reconnaissance mutuelle (CMDh), nous proposons que la pharmacovigilance soit organisée autour :

- d'un Comité européen de pharmacovigilance (équivalent du CHMP en terme d'autorité (lire la recommandation 13 ci-dessous), chargé de l'évaluation post-AMM pour raison de pharmacovigilance des médicaments mis sur le marché selon la procédure centralisée) ;



- et d'un « groupe de coordination pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance », chargé l'évaluation post-AMM pour raison de pharmacovigilance des médicaments mis sur le marché selon la procédure décentralisée ou par reconnaissance mutuelle. Ce groupe de coordination doit permettre une coopération efficace entre les États membres. Il doit être composé d'experts indépendants, sans conflits d'intérêts, compétents en pharmacovigilance, hiérarchiquement indépendants des Commissions d'AMM nationales. Ses ordres du jour ainsi que les comptes-rendus détaillés de ses réunions doivent être rendus publics.

#### **Recommandation 13 :**

● **Renforcer l'autorité et les moyens du Comité européen de pharmacovigilance (Praac).** Le Praac, comité consultatif, doit être renommé "Comité européen de pharmacovigilance". Il doit avoir une force de recommandation de même niveau que la commission d'AMM européenne (CHMP). Après analyse et discussions des évaluations réalisées par les États membres sous sa supervision (systèmes de rapporteurs et co-rapporteurs), ce Comité doit pouvoir proposer directement à la Commission européenne une décision de retrait ou de modification de l'AMM, sans avoir à subir la tutelle des commissions d'AMM (CHMP ou groupe de coordination CMDh). Ce Comité européen de pharmacovigilance doit avoir toute autonomie et les moyens suffisants pour effectuer les recherches qui lui semblent nécessaires pour protéger la population européenne (pharmacovigilance proactive).

Il doit être financé à 100 % par des fonds publics. Ses moyens doivent être renforcés, avec au moins un représentant et un suppléant par État membre (comme le CHMP), sans aucun conflit d'intérêts avec les firmes pharmaceutiques et non hiérarchiquement dépendant des Commissions d'AMM nationales. La retranscription de ses réunions doit être rendue publique, y compris le détail des votes.

De même, le « groupe de coordination pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance », doit avoir le même niveau de recommandation que le groupe de coordination pour les reconnaissances mutuelles et les procédures décentralisées (CMDh) en ce qui concerne les AMM et être financé à 100 % par des fonds publics.

#### **Recommandation 14 :**

● **Développer une pharmacovigilance proactive.** Les notifications spontanées permettent, au bout d'un certain temps, de repérer les effets indésirables graves d'incidence relativement faible (malformations congénitales, agranulocytoses, choc anaphylactique, insuffisance hépatique aigue, etc.). Ces dernières années, certains effets indésirables graves correspondant à des maladies fréquentes n'ont été pourtant identifiés que tardivement (cancer du sein et traitement hormonaux substitutifs, effets cardiovasculaires des coxibs (anti-inflammatoires), fractures osseuses liées aux inhibiteurs de la pompe à proton (anti-ulcéreux), etc.). Ces effets indésirables correspondant à des maladies fréquentes, ils ne sont en effet souvent pas notifiés spontanément, et ils ont souvent été découverts grâce à des études observationnelles ou lors des essais cliniques. Une pharmacovigilance proactive, complémentaire aux notifications spontanées est nécessaire : les agences du médicament ont la responsabilité d'analyser les essais cliniques (méta-analyses) pour découvrir et quantifier les risques de l'usage des médicaments et d'organiser des études observationnelles de manière proactive.

### **Transparence des données**

#### **Recommandation 15 :**

● **Améliorer la transparence des processus de décisions de pharmacovigilance.** Quelques propositions de la Commission européenne vont dans le sens d'un peu plus de transparence et doivent être préservées :

- rendre publiquement accessibles, par l'intermédiaire du portail web européen sur la sécurité des médicaments : les systèmes de gestion des risques et la liste actualisée des médicaments faisant l'objet d'une surveillance approfondie (*proposition d'article 106 de la Directive*) ; les avis, recommandations et décisions des Commissions d'AMM (CHMP et CMDh) (*proposition d'article 107 quaterdecies de la Directive*) ;
- informer quant à l'ouverture d'une procédure d'urgence et quant à la possibilité de participer aux audits du Praac (*proposition d'article 107 duodecimes points 1 et 2 de la Directive*) ;
- rendre publiquement accessible les recommandations du Praac (*proposition d'article 107 novodecimes*).

En complément, l'accès public doit être aussi garanti le plus tôt possible pour les données de pharmacovigilance suivantes :

- demande écrite des autorités à la firme d'effectuer une étude de sécurité post-autorisation, explications écrites de la firme concernant cette obligation, décision des autorités (confirmation ou retrait de l'obligation en cause par l'autorité compétente nationale) (*proposition d'article 22 bis de la Directive*) (**r**) ;
- projet de protocole d'étude post-autorisation proposé par la firme, éventuelle lettre de contestation ou recommandation relative au projet de protocole de l'autorité compétente, et toute modification majeure du protocole (*proposition d'article 107 sexdecies de la Directive*) ;
- rapports finaux des études de sécurité post-autorisation (et non pas seulement un résumé des résultats de l'étude post-AMM rendu public à la discrétion de l'autorité compétente) (*proposition d'article 107 octodécies de la Directive*) ;
- demande écrite des autorités à la firme de mettre en œuvre un système de gestion des risques, explications écrites de la firme concernant cette obligation, décision des autorités (confirmation ou retrait de l'obligation en cause par l'autorité compétente nationale) (*proposition d'article 104 bis de la Directive*) (**r**) ;
- l'ensemble du contenu d'Eudravigilance, sous un format exploitable (*proposition d'article 107 bis point 2*) (lire la recommandation 8 ci-dessus);
- les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs) transmis par les firmes aux autorités de santé ;
- les rapports d'évaluation des PSURs effectués par les autorités de santé, y compris en ce qui concerne les données de consommation, indispensables pour évaluer le niveau d'exposition de la population (*proposition d'article 107 sexies point 4*) ;
- les rapports d'évaluation scientifique unique du rapport bénéfice/risque des médicaments effectués par les autorités sur la base de toutes les informations disponibles (*proposition d'article 107 sexies*) ;
- les ordres du jour et comptes-rendus détaillés (transcription mot à mot) des réunions du CHMP, du Praac (Comité européen de pharmacovigilance), et des "groupes de coordination" (CMDh et "groupe de coordination pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance") (et non pas seulement un résumé des réunions du PRAAC (*proposition d'article 26 du Règlement*)) ;
- l'avis du groupe de coordination en cas de recommandations du Praac tendant à modifier, suspendre ou retirer l'autorisation de mise sur le marché (*proposition d'article 107 novodécies*).

## L'International Society of Drug Bulletins

## Le Collectif Europe et Médicament

*Analyse conjointe ; octobre 2009*



**International Society of Drug Bulletins (ISDB).** L'International Society of Drug Bulletins (ISDB) est un réseau mondial de bulletins et de revues de thérapeutiques qui sont financièrement et intellectuellement indépendants de l'industrie pharmaceutique, et qui sont destinés aux professionnels de santé mais aussi aux patients et consommateurs. L'ISDB a été fondée en 1986 et rassemble actuellement 79 membres, présents dans 40 pays différents. Plus de renseignements sur : [www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org). Contact: [press@isdbweb.org](mailto:press@isdbweb.org).



**Collectif Europe et Médicament (MIEF).** Le Collectif Europe et Médicament (Medicines in Europe Forum (MIEF)), créé en mars 2002, est fort de plus de 60 organisations membres, réparties dans 12 pays de l'Union européenne. Le Collectif Europe et Médicament est composé des quatre grandes familles d'acteurs de la santé : associations de patients et d'usagers, organisations familiales et de consommateurs, organismes d'assurance maladie mutualistes et organisations de professionnels de santé. Ce regroupement est exceptionnel dans l'Union européenne (pour plus d'informations, voir le site [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org), rubrique "Europe et Médicament"). Contact : [europedumedicament@free.fr](mailto:europedumedicament@free.fr).

---

**r-** Ces documents sont particulièrement informatifs, ainsi qu'en témoigne l'expérience étatsunienne relative aux études pédiatriques dont les demandes sont publiquement accessibles sur le site de l'Agence, la Food and Drug Administration (FDA), assorties des modifications demandées par les firmes.

## Quelques références :

---

1- Proposition de Directive disponible ici :

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0665:FIN:FR:PDF>

Proposition de Règlement disponible ici :

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0664:FIN:FR:PDF>

2- Jüni P et coll "Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis" *Lancet* 2004; 364 : 2021-2029.

3- "Strategy to better protect public health by strengthening and rationalising EU pharmacovigilance : public consultation on legislative proposals - Brussels, 5 December 2007" Site <http://ec.europa.eu> consulté le 29 mai 2009 : 49 pages.

4- Carpentier D et coll. "Drug review deadlines and safety problems" *N Engl J Med* 2008 ; 358 :1354-1361.

5- US Government Accountability Office "Drug safety – Improvement needed in FDA's postmarket decision-making" and oversight process" Report GAO-06-402, 2006. [www.gao.gov](http://www.gao.gov): 63 pages.

6- Lexchin J "Notice of compliance with conditions : a policy in limbo" *Healthcare policy* 2007 ; 2 (4) : 114-122 (+ annexes : 5 pages).

7- Pharm Exec "DTC's New Job: Boosting Compliance" Sep 1, 2003

<http://pharmexec.findpharma.com/pharmexec/article/articleDetail.jsp?id=73307>.

8- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency Public consultation (MLX 359): "Consultation on the European Commission's legislative proposal to strengthen patient safety ('pharmacovigilance')" 8 June 2009. Available at <http://www.mhra.gov.uk/Publications/Consultations/Medicinesconsultations/MLXs/CON049137>: 14 pages.

9- Regulation (EC) No 1049/2001 of the European Parliament and of the Council of 30 May 2001 regarding public access to European Parliament, Council and Commission documents" Official Journal of the European Communities, 31 May 2001: L 145/43-L 145/48: art. 4-2.

10- HAI Europe, ISDB, MiEF "EMEA transparency draft is weak and irresponsible" Joint answer, September 2009. [http://english.prescrire.org/spip.php?page=cahier&id\\_article=1017&theme=350&cahier=1014](http://english.prescrire.org/spip.php?page=cahier&id_article=1017&theme=350&cahier=1014) : 38 pages.

11- Garattini S et Chalmers I "Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs" *BMJ* 2009; 338 : b1025.

12- International Network for Safe Medication (INSM) "Déclaration de Salamanque : Pour l'amélioration globale de la sécurité des traitements médicamenteux" <http://www.prescrire.org/docus/SalamancaDeclarationINSMPC.pdf>.

13- US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (AERS) : [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

14- Netherlands pharmacovigilance Centre: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

15- Raynor DK et al "A systematic review of quantitative and qualitative research on the role and effectiveness of written information available to patients about individual medicines" *Health Technol Assess* 2007;**11**(5).

16- US Institute of Medicine "The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public" September 22, 2006. Available for purchase at: [www.iom.edu/?id=37339](http://www.iom.edu/?id=37339).

17- "VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use" September 2008. Available at: [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9a\\_09-2008.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008.pdf) : 79 (229 pages).

18- "MedDRA° data retrieval and presentation: points to consider" 1 April 2009 ; release 2.0 based on MedDRA version 12.0 : 40 pages.

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

20- Prescrire Rédaction "Effets indésirables métaboliques de l'olanzapine : procès en cascade aux États-Unis" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (293) : 224-226.

21- McGoey L et Jackson E "Seroxat and the suppression of clinical trial data: regulatory failure and the uses of legal ambiguity" *J. Med Ethics* 2009 ; **35** : 107-112.

22- European Medicines Agency (EMA) "Statement of revenue and expenditure of the European Medicines Agency for the financial year 2009" 31 mars 2009. Site <http://eur-lex.europa.eu> consulté le 1er juillet 2009 : 5 pages.

23- Prescrire Rédaction "Experts sous influence" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (289) : 804 + Rectificatif : *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (293) : II.

24- Prescrire Rédaction "Dextropropoxyphène + paracétamol (Di-Antalvic° ou autre) : retrait enfin annoncé en France" 26 juin 2009. Site internet [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org) : 1 page.

25- Prescrire Rédaction "Diéthylstilbestrol (DES) : des dommages trente ans plus tard" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (287) : 700-702.

26- Prescrire Rédaction "Retrait des spécialités à base de germandrée petit-chêne" *Rev Prescrire* 1992 ; **12** (121) : 417-418.

27- Council of Europe Expert Group on Safe Medication Practices "Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices" Preliminary version available as from 19 March 2007: 257 pages. [http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Report\\_2006.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Report_2006.pdf).