Prescrire

La Revue Prescrire Juillet 2007/Tome 27 N° 285 ● Pages 540-545

# EUROPE Directive européenne sur le médicament : les succès des citoyens finalement transposés en droit français

**● Des dispositions favorables aux patients, contenues dans la Directive 2004/27/CE sur le médicament, ont enfin été transposées en France. Elles concernent l'accès aux données des agences du médicament, la réévaluation après 5 ans de commercialisation, les retraits pour raisons de pharmacovigilance, etc.**

**● D'autres mesures transposées sont au contraire préoccupantes : procédures dérogatoires d'autorisation de mise sur le marché, mesures anti-génériques, etc.**

**● Des décrets sont encore attendus, en particulier concernant l'étiquetage et la notice des médicaments.**

**● L'article parasite, qui avait été glissé dans la loi de transposition et concernait les programmes dits "d'aide à l'observance" pilotés par les firmes pharmaceutiques, a été rejeté. Mais une proposition de loi sur ce sujet est annoncée pour l'automne 2007. Le débat sur cette intrusion des firmes dans les soins aux patients reprendra donc prochainement.**

*Rev Prescrire* 2007 ; 27 (285) : 540-545.

Les interventions conjuguées du Collectif Europe et Médicament et d'autres acteurs de la société civile, entre 2001 et 2004, avaient permis de réorienter la Directive 2004/27/CE sur le médicament vers l'intérêt des patients et de la santé publique. Des avancées notables, concernant notamment le fonctionnement des agences du médicament, la mise sur le marché et le retrait des médicaments, l'adaptation du conditionnement des spécialités pharmaceutiques aux besoins des patients, etc., avaient été obtenues (1).

Pour ne pas perdre le bénéfice de cette action inédite, il fallait veiller à une transposition complète et fidèle de la Directive en droit national dans les différents États membres de l'Union européenne. Cette transposition devait avoir lieu avant le 30 octobre 2005. En pratique, dans chacun des États membres de l'Union européenne, elle a été réalisée par étapes, avec plus ou moins de retard. En France, elle n'est pas encore complète au printemps 2007, mais les dispositions législatives nécessaires sont enfin adoptées et il est utile de les connaître pour exiger leur application.

## Une transposition par étapes et encore inachevée

Plusieurs textes législatifs et réglementaires ont contribué à la transposition de la Directive 2004/27/CE en droit français : principalement la loi n° 2007-248 du 26 février 2007 d'adaptation au droit communautaire, mais aussi, avant elle, le décret n° 2005-156 du 18 février 2005 relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments, et, sur quelques points seulement, la loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie et la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (2à5). Des décrets doivent encore être publiés, et d'autres adaptations relevant de recommandations ou de règlements intérieurs devraient venir compléter le dispositif.

**Des acquis majeurs, grâce à certains parlementaires à l'écoute des citoyens.** La principale étape de la transposition, celle concernant la loi d'adaptation au droit communautaire, a duré plus d'un an : depuis l'élaboration du projet de loi par le ministère de la santé en décembre 2005, jusqu'à la publication de la loi au *Journal Officiel* du 27 février 2007.

À la grande surprise des membres du Collectif Europe et Médicament, dont la revue *Prescrire*, le projet de loi était incomplet, "oubliant" des points aussi importants que la transparence de l'Agence française des produits de santé (Afssaps) ou la possibilité de retirer un médicament du marché quand sa balance bénéfices-risques est défavorable. En outre, dans le projet, figurait une mesure parasite, sans lien avec la Directive, concernant les programmes dits d'"aide à l'observance" organisés par les firmes pharmaceutiques. Et il était même prévu d'adopter cette mesure par ordonnance, sans examen approfondi du texte et sans véritable débat démocratique.

Grâce à l'engagement important de certains députés et sénateurs en faveur de la santé publique, et à l'écoute de la campagne activement menée par le Collectif Europe et Médicament pour une transposition complète et fidèle, le projet a pu être amendé et complété.

Des acquis majeurs sont désormais intégrés dans la loi française. Cependant, si le projet d'ordonnance sur les programmes industriels d'"aide à l'observance" a été retiré, une proposition de loi sur ce sujet est annoncée pour l'automne 2007 (lire en encadré page 542).

## Transparence des agences (Afssaps et HAS) : un changement profond des habitudes s'impose

C'est un changement sans précédent pour ceux qui se sont battus depuis des décennies contre l'opacité du monde du médicament, en Europe et ailleurs : les autorités chargées du médicament en Europe sont désormais contraintes à rendre publics de nombreux documents (**a**).

**Afssaps : plus de visibilité sur son fonctionnement, ses décisions, et sur les conflits d'intérêts.** Selon la loi du 26 février 2007, l'Agence française des produits de santé doit rendre publics « *l'ordre du jour et les comptes rendus, assortis des détails et explications des votes, y compris les opinions minoritaires, à l'exclusion de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale, des réunions des commissions siégeant auprès d'elle et consultées en matière de mise sur le marché, de pharmacovigilance et de publicité des spécialités pharmaceutiques, son règlement intérieur et celui des commissions précitées* » (2, article 27). Elle rend en outre publics « *un rapport de synthèse de l'évaluation effectuée pour tout nouveau médicament (...) ainsi que les décisions d'octroi, de suspension et de retrait de l'autorisation de mise sur le marché* [NDLR : AMM des médicaments autorisés par la procédure nationale] *(…)* » (2, article 27).

Si des comptes rendus de commissions étaient déjà publiés sur le site internet de l'Agence depuis un peu plus d'un an (en prévision de l'application de la Directive), ils ne concernaient pas l'ensemble des commissions visées et, surtout, ils étaient publiés tardivement et parfois de façon très peu détaillée. Le nouveau cadre législatif devrait donc conduire à des amé-

liorations notables dans ce domaine, ainsi que dans la publication systématique des rapports publics d'évaluation (alias Rappe) encore peu nombreux, des résumés des caractéristiques (RCP) encore clairsemés sur le site, et des mesures de suspension et de retrait d'AMM. À noter qu'un décret du 25 mars 2007 a fixé au 31 décembre 2008 la date limite de mise à disposition sur le site internet de l'Afssaps des RCP et notices des spécialités pharmaceutiques autorisées avant le 1er janvier 1999 (6). Ces documents sont en effet pour l'instant souvent inaccessibles.

En outre, l'obligation de transparence sur les conflits d'intérêts à l'Agence est renforcée : toutes les personnes travaillant à l'Afssaps (salariés, experts membres des conseils et commissions siégeant auprès de l'Agence) doivent désormais déclarer annuellement « *leurs liens, directs ou indirects, avec les entreprises ou établissements dont les produits entrent dans le champ de compétence de l'agence, ainsi qu'avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans les secteurs correspondants* », et les déclarations doivent être rendues publiques (2, article 30). Ces dispositions complètent l'article L. 5323-4 du Code de la santé publique, qui stipulait déjà que les experts siégeant auprès de l'agence ne peuvent « *prendre part ni aux délibérations ni aux votes (...) s'ils ont un intérêt direct ou indirect à l'affaire examinée (...)* » (7).

Un cadre qui devrait, s'il est respecté, contribuer à limiter les prises de décisions sous influences.

**HAS : une Commission de la transparence... enfin plus transparente !** Selon la loi du 26 février 2007, « *La Haute autorité de santé rend publics l'ordre du jour et les comptes rendus assortis des détails et explications des votes, y compris les opinions minoritaires, à l'exclusion des informations relatives au secret des stratégies commerciales, des réunions de la Commission* [NDLR : de la transparence] *(…)* » (2, article 28). Assurément, la définition du "secret des stratégies commerciales" fera couler beaucoup d'encre, mais si la HAS respecte l'esprit du texte, patients et soignants devraient avoir bientôt plus de visibilité sur la manière dont sont finalisés les avis de la Commission de la transparence.

Pour l'instant, seule la version définitive des avis de la Commission est rendue accessible sur le site de la HAS, c'est-à-dire la version corrigée après relecture par la firme. Selon certains témoins, ses conclusions s'écarteraient parfois notablement des délibérations de la Commission.

## Quelques obligations de transparence pour les firmes, minimes mais bienvenues

Peu de nouvelles obligations de transparence s'imposent aux firmes pharmaceutiques, mais elles pourront apporter des informations pertinentes pour les patients et les soignants.

**Financement des associations de patients.** Ainsi, selon la loi du 26 février 2007, les entreprises fabriquant et commercialisant des médicaments « *doivent rendre publics la liste des associations de patients et le montant des aides de toute nature qu'elles leurs versent, selon des modalités fixées par un décret (...)* » (2, article 31).

Il y aura lieu de veiller à la publication du décret pour que cette obligation bienvenue s'applique en pratique.

**Dates de commercialisation des spécialités.** Il est devenu difficile aujourd'hui de savoir quand une nouvelle spécialité pharmaceutique est effectivement commercialisée : le bruit médiatique précède de loin l'arrivée des nouveautés, la commercialisation est souvent très précoce à l'hôpital et beaucoup plus tardive en ville, l'échantillonnage parfois massif laisse penser à tort que le médicament est déjà en vente, un seul dosage est parfois commercialisé mais pas l'ensemble de la gamme, etc. Les exigences réglementaires ont été renforcées et les firmes doivent désormais communiquer sans délai à l'Afssaps la date de commercialisation de « *chaque* » présentation de leurs nouveaux médicaments (2, article 22).

Ces dates, qui sont rendues publiques par l'Afssaps dans son répertoire des spécialités pharmaceutiques, permettront d'y voir plus clair.

**Arrêts de commercialisation et ruptures de stocks.** Selon la loi du 9 août 2004 (5, article 23) et la loi du 26 février 2007 (2, article 23), les firmes doivent informer l'Afssaps non seulement des suspensions ou arrêts de commercialisation de leurs spécialités comme auparavant, mais aussi des ruptures de stock de médicaments sans alternative thérapeutique.

En outre, la loi du 5 mars 2007 (8, article 4), sur la préparation du système de santé à des menaces sanitaires de grande ampleur, oblige les firmes à informer l'agence 6 mois avant la date de suspension ou d'arrêt de commercialisation, si le médicament concerne une pathologie grave pour laquelle il n'y a pas d'alternative (8).

Des informations très utiles à la pratique, en particulier pour les traitements de référence, pourront être mises à disposition par l'Afssaps. Elles le sont déjà en partie, mais pas de façon exhaustive.

## AMM : le pire est évité, mais les procédures dérogatoires sont préoccupantes

Le projet initial de Directive prévoyait l'octroi d'autorisations de mise sur le marché (AMM) "éternelles", c'est-à-dire sans réévaluation ultérieure obligatoire à la lumière des nouvelles données disponibles sur l'efficacité et sur les effets indésirables du médicament (1). Le principe d'une réévaluation après cinq ans de commercialisation a pu être préservé grâce à la vigilance notamment du Collectif Europe et Médicament. La loi française sti- ►►

*a- Lire à ce propos la "Déclaration du Groupe de travail international sur la transparence et le contrôle public des décisions officielles concernant les médicaments", dite Déclaration d'Uppsala, de 1996 (réf. 21).*

## Programmes industriels d'"aide à l'observance" : répit de courte durée

L'intrusion des firmes pharmaceutiques dans l'"accompagnement" des patients à bien suivre leur traitement (alias "programmes d'aide à l'observance") a d'abord fait son apparition aux États-Unis d'Amérique (1). Les grandes firmes étatsuniennes ayant estimé qu'elles perdent beaucoup d'argent parce que des patients interrompent leur traitement (environ 30 milliards de dollars par an), elles ont investi dans la fidélisation des clients (1).

Ces programmes industriels dits d'"aide à l'observance" ont failli arriver en France par la petite porte.

Un article du projet de loi de transposition sur le médicament prévoyait d'autoriser le gouvernement à légaliser ces programmes au motif de les encadrer, en procédant par ordonnance, sans possibilité pour le Parlement d'en débattre au fond (2).

En pratique, les firmes auraient pu mettre en place des « *dispositifs individualisés (relance téléphonique, numéro vert, éducation personnalisée pour les patients, envoi d'infirmier à domicile, etc.)* » (2).

**Repli temporaire.** Après une tentative de passage en force à l'Assemblée nationale (3), le ministre de la Santé a finalement reconnu début 2007, au Sénat, la nécessité d'un débat prolongé et serein sur la participation des firmes aux programmes d'"aide à l'observance".

Il a renoncé face aux objections exprimées par de nombreux composants de la société civile (patients, soignants, consommateurs, institutions de santé publique, organismes mutualistes et d'assurance maladie) et par des députés et sénateurs, de la majorité comme de l'opposition (4).

**Nouvelle offensive à l'automne.** Toutefois, ce repli n'a été obtenu qu'à la condition qu'une proposition de loi sur ce sujet soit préparée et déposée devant le Parlement à la session d'automne 2007. Le ministre a demandé un rapport préalable à l'IGAS (Inspection générale des affaires sociales), et un débat s'engagera donc probablement bientôt sur ce thème, dans lequel les firmes pharmaceutiques pèseront de tout leur poids.

Le Collectif Europe et Médicament a d'ores et déjà rappelé que l'aide aux patients pour le suivi approprié du traitement n'est pas une nouveauté : c'est une préoccupation depuis toujours des soignants rigoureux et des associations de patients (4). Si l'observance a une influence positive démontrée sur le pronostic dans certaines situations, l'inobservance est parfois salutaire quand un traitement se révèle inefficace ou quand des effets indésirables graves apparaissent (5).

Un débat majeur en perspective.

©LRP


**1-** Prescrire Rédaction "Programmes des firmes pharmaceutiques d'"aide à l'observance" : l'imposture" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (271) : 300.
**2-** Prescrire Rédaction ""Programmes d'aide à l'observance" des firmes pharmaceutiques : non merci !" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (277) : 779.
**3-** Collectif Europe et Médicament "Projet de loi sur les médicaments : un débat tronqué" 18 janvier 2007. Site internet http://www.prescrire.org : 2 pages.
**4-** Collectif Europe et Médicament "Programmes d'"observance" des firmes : la société civile enfin entendue" 25 janvier 2007. Site internet http://www.prescrire.org : 1 page.
**5-** Prescrire Rédaction "Programmes industriels d'"aide à l'observance" : non merci !" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (279) : 61-62.


## Appel à signalement : merci aux abonnés !

« *Si vous avez connaissance de tels programmes [NDLR : d'aide à l'observance des firmes pharmaceutiques] ou de programmes qui s'en rapprochent, et qui vous paraissent particulièrement critiquables (par leurs aspects sanitaires et commerciaux), merci de nous en faire part, et de nous communiquer tout document disponible. (…) Vos contributions permettront à la Rédaction de revenir sur ce sujet préoccupant* ».

Plusieurs abonnés de la *revue* ont répondu à cet appel publié dans le n° 277 de novembre 2006 de la revue *Prescrire.* Merci à eux. La collecte continue (a) !

*a- Adressez votre correspondance à : La revue Prescrire "Influences - Cheval de Troie de l'observance", 83 bd Voltaire 75558 Paris cedex 11.*

pule désormais que l'AMM ne peut être renouvelée que « *sur la base d'une réévaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament (...) au regard des risques* » (2, article 6). Et dans la mesure où les comptes rendus des commissions d'AMM doivent être rendus publics, le renouvellement des AMM ne devrait plus pouvoir se faire d'un simple "coup de tampon".

**Dérogations à surveiller.** Moins rassurantes sont les procédures dérogatoires d'octroi d'AMM. Ainsi, une AMM nationale, accordée sur la base d'un dossier d'évaluation encore maigre, peut être assortie de « *conditions appropriées* » (2, article 6). Ce principe n'est pas nouveau, mais la mise en application d'un principe analogue au niveau européen (en vertu du règlement (CE) n° 507-2006 sur l'AMM européenne conditionnelle (9)) et aux États-Unis d'Amérique, montre que les firmes tiennent bien peu les engagements qu'elles prennent lors de l'octroi d'une AMM sous conditions (10).

Autre dérogation : des AMM nationales peuvent être octroyées « *dans des circonstances exceptionnelles (...)* » pour des raisons bien vagues : quand le demandeur « *démontre qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et la sécurité du médicament (...)* » (2, article 7). Cette procédure est déjà très utilisée au niveau européen pour des AMM centralisées, alors qu'elle ne devrait l'être qu'exceptionnellement. Une réévaluation annuelle est prévue par la loi avant la décision de maintien de l'AMM par l'Afssaps.

Il sera bon de vérifier que cette réévaluation est réalisée, et approfondie.

**Apparition bienvenue de la notion de "valeur thérapeutique ajoutée".** Quelle que soit la procédure d'octroi, les seuls critères pris en compte restent la qualité pharmaceutique, l'"efficacité" et la "sécurité" du médicament. Il n'est demandé à la firme aucune comparaison avec les médicaments déjà disponibles pour traiter les mêmes patients. Néanmoins le concept de "valeur thérapeutique ajoutée" figure désormais dans la loi au détour d'un article concernant la protection des données (lire plus loin) (2, article 9).

Ainsi, pour bénéficier d'une année de protection supplémentaire lors d'une extension d'AMM pour une nouvelle indication thérapeutique, il faut que le médicament apporte dans cette indication « *un avantage clinique important par rapport aux thérapies existantes* ». Il faudra donc bien que les firmes désireuses de bénéficier de l'année de protection fournissent des données comparatives. À suivre.

## Retraits d'AMM pour raison de pharmacovigilance

Jusqu'à présent, la loi française précisait seulement les motifs de refus d'une autorisation de mise sur le marché, mais pas les motifs de suspension ou de retrait de l'AMM d'un médicament déjà commercialisé. Désormais l'autorisation est « *suspendue ou retirée (...) lorsqu'il apparaît que l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament ou produit au regard des risques (...) n'est pas considérée comme favorable dans les conditions normales d'emploi, que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut, ou que la spécialité n'a pas la composition (...) déclarée* » (2, article 7). La formulation du texte est alambiquée, mais il s'agit bien de ne plus attendre une accumulation d'effets indésirables graves sans les rapporter au bénéfice apporté aux patients par le médicament concerné.

D'autres précisions concernant les « *mesures de restriction urgente* » (**b**), les modifications d'AMM « *dans l'intérêt des malades ou pour tout autre motif de santé publique* » ou suite à une procédure européenne d'arbitrage, notamment en raison d'un risque, ont été transposées par le décret du 18 février 2005 (3).

Le directeur général de l'Afssaps dispose donc d'un cadre légal clair pour agir afin de protéger les patients des effets indésirables d'un médicament.

## Des avancées pour la pratique

Tout au long des débats sur la Directive 2004/27/CE, le Collectif Europe et Médicament a défendu la dénomination commune internationale (DCI), essentielle pour le bon usage du médicament. Et une campagne de promotion de l'utilisation de la DCI a été organisée en 2005 et 2006 par des membres français du Collectif (11). C'est dans ce climat qu'une mesure bienvenue pour la prescription en DCI a été intégrée dans la loi de transposition du 26 février 2007. D'autres mesures notables pour la pratique ont concerné les préparations magistrales, les conditionnements et les médicaments non utilisés.

**Logiciels de prescription : la DCI enfin intégrée.** La mission de la Haute autorité de santé relative à la certification des logiciels de prescription est désormais plus précise : « *Elle veille à ce que les règles de bonne pratique spécifient que ces logiciels permettent de prescrire directement en dénomination commune internationale et comportent une information relative à leur concepteur et à la nature de leur financement* » (2, article 17). La prescription en DCI, longtemps considérée par certains à tort comme irréalisable, voire illégale en France, devrait en être facilitée.

**Préparations magistrales : sous-traitance reconnue et encadrée.** La réalisation de préparations magistrales fait parfois appel à des équipements ou des matières premières dont certaines pharmacies ne disposent pas. Elles peuvent désormais légalement sous-traiter cette réalisation, par un contrat écrit, à d'autres pharmacies autorisées à exercer cette activité de sous-traitance, comme cela se pratique dans d'autres pays (2, article 4). Cette disposition, dont les conditions d'application restent à préciser par décret, vise à améliorer la qualité et la traçabilité. L'affaire des préparations à base d'extraits thyroïdiens, en 2006, a rappelé la nécessité de mieux encadrer ces pratiques, et de restaurer la confiance dans les préparations magistrales, utiles pour certains patients mais discréditées par les dérives de quelques "obésologues" (12).

**Conditionnement des médicaments : des décrets très attendus.** Parmi les articles non encore transposés de la Directive 2004/27/CE, certains prévoient la présence de mentions en braille sur le conditionnement des médicaments, et l'évaluation de la notice par des groupes de patients avant commercialisation d'un médicament. De grands progrès sont attendus dans ce domaine, tant la qualité des notices est aujourd'hui globalement médiocre (13). Lors du débat sur la loi de transposition, le ministre de la santé a assuré que les décrets encore manquants à la transposition seront publiés et qu'il s'engageait à les soumettre à concertation (14,15). À suivre.

**Médicaments non utilisés : fin du recyclage, et peut-être des dons inappropriés.** La Directive 2004/27/CE a renvoyé aux États membres la responsabilité de la collecte des médicaments non utilisés ou périmés. La France, pays où l'on consomme et gaspille beaucoup de médicaments, a mis en place un dispositif bienvenu (16). Les pharmacies de ville et hospitalières sont tenues de collecter gratuitement les médicaments rapportés par les particuliers. Toute distribution ou mise à disposition de ces médicaments collectés pour une réutilisation "humanitaire" est interdite (avec une période transitoire de 18 mois pour permettre aux organisations non gouvernementales de réorienter leur action vers une autre forme d'aide aux populations démunies). Les conditions de collecte et de destruction seront définies par décret (2, article 32).

Ces mesures visent notamment à mettre fin aux dons inappropriés de médicaments. Des firmes pharmaceutiques se disent prêtes à maintenir des dons de médicaments ; il y aura lieu de vérifier qu'il s'agit bien de dons de médicaments essentiels et pas d'échantillonnage massif en médicaments récents et inutilement coûteux, sans avantage pour les patients.

Et surtout, l'objectif doit rester le soutien à un approvisionnement autonome des pays, et non l'assistanat pérennisé.

## Des dispositions très favorables aux firmes

La principale victoire des firmes pharmaceutiques dans la Directive 2004/27/CE a été l'introduction d'une série de définitions et de mesures permettant d'allonger notablement la période d'exclusivité commerciale évitant qu'un médicament soit copié (1). De leur côté, les firmes produisant des médicaments génériques ont cherché à obtenir des mesures qui leur soient favorables. Tout le dispositif issu du compromis, complexe et d'interprétation délicate, est à présent transposé.

**L'AMM "globale" sera-t-elle une entrave aux extensions de gammes à visée anti-génériques ?** Les autorisations octroyées pour tous les dosages, toutes les formes pharmaceutiques, y compris pour différentes voies d'administration, et toutes les modifications d'autorisations font désormais partie de la même AMM, dite "AMM globale" (3). Il paraît dès lors possible de copier l'ensemble de la gamme relevant d'une AMM globale, sans devoir copier un à un les éléments de la gamme en attendant pour chacun la fin de la période de "protection des données" (lire plus loin). Cela permettrait d'éviter l'arrivée sur le marché de gammes de génériques incomplètes et de fait ►►

*b- Il peut s'agir, selon le décret du 18 février 2005, des restrictions d'indications ou de posologie, de l'ajout d'une contre-indication, d'une mise en garde, d'une précaution d'emploi, ou des effets indésirables (réf. 3).*

► inutilisables car dépourvues par exemple des dosages nécessaires à la mise en route du traitement. Ce concept d'AMM globale reste encore discuté, y compris par les spécialistes du droit pharmaceutique (17). Les premiers exemples concrets montreront comment il sera interprété.

**"Générique" : une définition floue.** La nouvelle définition du "médicament générique" (transposée dans la loi du 13 août 2004 (4, article 30) et précisée dans celle du 26 février 2007 (2, article 4)) paraît large, en englobant « *les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif* », mais elle est complétée par la proposition suivante : « *sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et de l'efficacité* ». Il est précisé qu'en pareil cas, des informations sur la "sécurité" et l'"efficacité" doivent être fournies par le demandeur de l'AMM pour le médicament générique. En pratique, pour commercialiser un sel différent ou un isomère du médicament princeps, il pourrait y avoir à présenter des résultats d'essais cliniques nouveaux, ce qui complique la démarche et la rend plus coûteuse.

Les incertitudes sur les conséquences de cette définition floue, et la crainte de procès éventuels, pourraient être dissuasives pour les génériqueurs.

**"Médicament biologique" et "biosimilaire" : protectionnisme.** La loi du 26 février 2007 comporte une définition contournée du "médicament biologique" : « *tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle* » (2, article 4). Le "médicament biologique similaire" (alias "biosimilaire") est défini comme ayant la même composition qualitative et quantitative en substance active et la même forme pharmaceutique, mais dont certaines différences « *liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication (...)* » nécessiteraient « *que soient produites des données pré-cliniques et cliniques supplémentaires (...)* ».

Toutes ces précautions n'ont jamais été évoquées par le passé pour octroyer des AMM concernant des copies d'antibiotiques ou d'autres substances, pourtant d'origine biologique. Mais étant donné les prix de vente accordés aux "médicaments biologiques" d'aujourd'hui (*somatropine*, interférons, époétines, facteurs de croissance granulocytaire (alias *grastims*), etc.), on comprend l'intérêt des firmes qui les commercialisent à décourager au maximum les copieurs en les obligeant à financer de coûteux essais cliniques.

**Allongement de la durée de la "protection des données".** L'octroi d'une année supplémentaire de "protection des données" en cas d'extension d'AMM pour une nouvelle indication a été transposé dans la loi du 26 février 2007 (2, article 9). En pratique, pendant 10 ans à compter de l'octroi d'une AMM à une firme pour un médicament princeps, il est interdit à une autre firme de commercialiser une copie en utilisant des données d'évaluation du princeps dans sa demande d'AMM. Cette durée est portée à 11 ans en cas d'extension d'AMM pour une nouvelle indication du princeps, pourvu qu'elle apporte un avantage clinique important par rapport aux thérapies existantes. Cette disposition est applicable une seule fois : la firme ne peut pas cumuler des années de protection supplémentaires.

L'allongement d'un an de la protection des données pour transformation (alias "switch") d'un médicament de prescription en médicament d'automédication accessible hors prescription, prévu dans la Directive, n'a pas encore été transposé. Selon l'association française des firmes spécialisées dans l'automédication, il le sera par décret (18).

En résumé, beaucoup de moyens sont désormais à la disposition des firmes pharmaceutiques pour augmenter la durée de leur exclusivité commerciale (**c**). Les plaintes permanentes des firmes dans ce domaine ne sont plus justifiées, mais il est prévisible qu'elles ne devraient cependant pas cesser pour autant.

## Publicité : toujours plus

Le concept de "publicité de rappel" visant exclusivement à faire retenir le nom commercial du médicament figure désormais dans la loi (2, article 21). Un décret précisera les conditions dans lesquelles la firme pourra déroger à l'apposition de mentions obligatoires sur le support publicitaire. Ces mentions (indications, contre-indications, mises en garde, précautions d'emploi, etc.) sont aujourd'hui encore présentes sur les supports publicitaires écrits, mais imprimées le plus souvent en caractères presque illisibles. À suivre.

L'article 2 de la loi de transposition concerne l'"hospitalité" offerte par les firmes lors de congrès et manifestations diverses. Elle devait auparavant rester « *accessoire par rapport à l'objectif principal de la réunion* », et elle est désormais « *limitée à l'objectif professionnel et scientifique principal de la manifestation* » (2). Gageons que cela ne changera pas grand-chose à la qualité de la prestation hôtelière habituelle durant les congrès.

La publicité directe auprès du public pour les médicaments de prescription reste clairement interdite (2, article 19), même si cette interdiction n'est déjà plus respectée en pratique. Mais une inquiétante évolution du cadre législatif européen est annoncée (19). Nous y reviendrons.

## En pratique : la vigilance des patients et des soignants fera le reste

Les campagnes successives du Collectif Europe et Médicament pour réorienter la Directive 2004/27/CE, puis pour la faire transposer fidèlement en droit français ont montré que l'action prolongée porte ses fruits. Les avancées obtenues se concrétiseront si les citoyens veillent à l'application rigoureuse de la nouvelle réglementation.

Dans des domaines particuliers où la Directive n'appelle pas de mesure législative nationale, mais une évolution de règlements intérieurs ou de pratiques, l'intervention citoyenne sera probablement encore plus nécessaire. Ainsi, la Directive indique que « *la gestion des fonds destinés aux activités relatives à la pharmacovigilance, au fonctionnement des réseaux de communication* [NDLR : sur les effets indésirables] *et à la surveillance du marché est sous le contrôle permanent des autorités compétentes afin de garantir leur indépendance* » (20, article 102bis). Il sera bon d'interroger les responsables de l'Afssaps sur la manière dont ils vont appliquer ce principe d'un contrôle public du financement de la pharmacovigilance, sachant que le financement de l'agence est assuré aux deux tiers environ par les firmes pharmaceutiques, qui paient des redevances élevées pour l'examen de leurs demande d'AMM.

**Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction, sans aucun conflit d'intérêts**
**©La revue Prescrire**

.....

***c-*** *Nous n'évoquons pas ici l'allongement de la durée de protection des données prévu en application du Règlement européen (CE) n° 1901-2006 sur les médicaments pédiatriques. Nous y reviendrons dans un futur numéro.*

# Information-patient : la clé du marché

**● Firmes pharmaceutiques et Commission européenne reviennent à la charge pour lever tout obstacle à une "communication" directe des firmes vers les patients.**

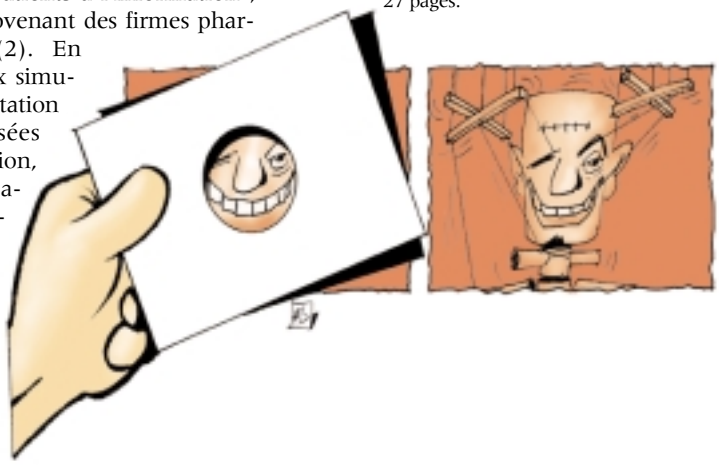
Pour maintenir et augmenter la demande en médicaments malgré la panne de l'innovation, les firmes pharmaceutiques cherchent à influencer plus fortement le grand public et elles réorientent vers les "consommateurs" potentiels une partie grandissante de leur budget marketing (1).

La publicité grand public directe pour les médicaments de prescription étant actuellement interdite en Europe, les stratégies promotionnelles des firmes sont multiformes et de plus en plus insidieuses (**a**)(1).

La Commission européenne soutient les firmes dans leur souhait de lever tout obstacle à une communication directe vers les patients (2).

Malgré leur échec cinglant de 2002 (rejet par 494 députés contre 42 de la proposition de lever l'interdiction de la publicité directe aux consommateurs pour les médicaments de prescription), Commission et firmes reviennent à la charge en 2007.

Elles invoquent cette fois le "droit fondamental des patients à l'information", notamment provenant des firmes pharmaceutiques (2). En mai 2007, deux simulacres de consultation ont été organisées par la Commission, en vue de préparer la dérégulation souhaitée par les firmes et annoncée pour fin 2007 (3,4).



Le Collectif Europe et Médicament, dont *Prescrire* est un membre actif, se mobilise et contribue au débat. Il rappelle à la Commission que son soutien aux firmes ne doit pas faire oublier sa mission de protection de la santé publique. À suivre.

**©La revue Prescrire**

*a- Parmi ces stratégies, on peut citer : la publicité déguisée en "information" sur les maladies et les médicaments (réf. 2), le façonnage de maladies (alias disease mongering) (lire n° 279 pages 63-65), la fabrication de scoops "médico-médiatiques" (réf. 1), le "soutien" à des associations de patients artificiellement créées (réf. 1), la fidélisation de la clientèle via la mise en œuvre de programmes dits d'"aide à l'observance" (lire n° 271 page 300), et autres "plans de gestion de risques" (lire n° 282 pages 259-260).*

**Extraits de la veille documentaire Prescrire.**

**1-** Collectif Europe et Médicament ""Information" du public par les firmes pharmaceutiques : une logique commerciale" Fiche documentaire mai 2007 : 3 pages.
**2-** Collectif Europe et Médicament, HAI, ISDB "Information santé : Chacun à sa place pour préserver la liberté des patients-citoyens" Position conjointe mars 2007 : 4 pages.
**3-** Collectif Europe et Médicament, HAI, ISDB "Contribution relative à la consultation publique du groupe de travail sur l'information-patient du Forum pharmaceutique européen (liste de critères de qualité et "modèle d'information patient sur le diabète)" Lettre ouverte aux Commissaires Verheugen et Kiprianou 3 mai 2007 : 4 pages.
**4-** European Commission "Draft report on current practices with regard to provision of information to patients on medicinal products" 19 April 2007 : 27 pages.

**Extraits de la recherche documentaire Prescrire.**

**1-** Prescrire Rédaction "Europe et médicament : les succès obtenus par les citoyens" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (252) : 542-548.
**2-** "Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament" *Journal Officiel* du 27 février 2007 : 3503-3511.
**3-** "Décret n° 2005-156 du 18 février 2005 relatif aux modifications d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : partie réglementaire)" *Journal Officiel* du 23 février 2005 : 3000-3002.
**4-** "Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie" *Journal Officiel* du 17 août 2004 : 14598-14626.
**5-** "Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique" *Journal Officiel* du 11 août 2004 : 14277-14337.
**6-** "Décret n° 2007-455 du 25 mars 2007 fixant les conditions d'accès du public à la banque de données administratives et scientifiques de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé" *Journal Officiel* du 28 mars 2007 : 5793-5794.
**7-** "Article L.5323-4 du Code de la santé publique" cité dans : Prescrire Rédaction "Conflits d'intérêts à l'Agence française des produits de santé : il reste beaucoup à faire" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (278) : 857-861.
**8-** "Loi n° 2007-294 du 5 mars 2007 relative à la préparation du système de santé à des menaces sanitaires de grande ampleur" *Journal Officiel* du 6 mars 2007 : 4224-4230.
**9-** Prescrire Rédaction "Le projet de règlement sur l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché des médicaments met en danger les populations" décembre 2004. Site internet http://www.prescrire.org : 2 pages + "AMM conditionnelle : règlement amélioré... reste à l'appliquer" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (274) : 544.
**10-** Prescrire Rédaction "Essais cliniques après commercialisation : des promesses non tenues" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 137-138.
**11-** Prescrire Rédaction "Priorité à la DCI entre soignants et patients" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (265) : 706-708 et dossier complet sur le site internet http://www.prescrire.org.
**12-** Prescrire Rédaction "Préparations d'extraits thyroïdiens : des mesures bienvenues. Enfin !" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (274) : 493-494.
**13-** Prescrire Rédaction "Conditionnement des spécialités pharmaceutiques : encore trop de conditionnements à risques, mais plusieurs initiatives positives" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 150 (version complète sur le site www.prescrire.org : 11 pages).
**14-** "L'étiquetage et la notice des médicaments seront plus informatifs pour le patient". In : Gallez C "Rapport fait au nom de la Commission des affaires culturelles, familiales et sociales sur le projet de loi (n° 3062) portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament" 6 juillet 2006 : 35.
**15-** Assemblée Nationale "Première séance du jeudi 11 janvier 2007" Site internet http://www.assemblee-nationale.fr consulté le 18 avril 2007 : 1 page.
**16-** Prescrire Rédaction "À qui profitent les médicaments non utilisés ?" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (255) : 779.
**17-** Wright E "Generics & global EU approvals : cause for concern ?" *Scrip* 2006 ; (3204) : 11.
**18-** Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication responsable "Transposition de la Directive 2004/27/CE" Site internet http://www.afipa.org consulté le 15 mars 2007 : 2 pages.
**19-** Prescrire Rédaction "L'information-santé aux mains des firmes : la menace grandit" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (278) : 863-865.
**20-** "Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004" *Journal Officiel de l'Union européenne* du 30 avril 2004 : L 136/52.
**21-** Prescrire Rédaction "Pour la transparence des décisions officielles concernant les médicaments : la déclaration d'Uppsala " *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (172) : 277-281.

Medicines in Europe Forum

## "Mainmise des firmes sur l'information-santé"

Pour comprendre les enjeux (dossier documentaire complet à télécharger) et suivre l'actualité du dossier (lettres ouvertes et positions du Collectif) : le Site internet Prescrire www.prescrire.org