

Nous développons ici l'analyse de l'action de l'Agence européenne du médicament (EMA). Plus largement, nous vous invitons à faire un bilan de la politique du médicament en Europe.

Ce bilan est d'autant plus nécessaire que, très prochainement, deux propositions de Directive et de Règlement concernant la politique du médicament vont être soumises, pour adoption, au Parlement européen et au Conseil de l'Union européenne. Ces propositions

et elles sont perméables aux influences des citoyens. Encore faut-il que ceux-ci se préoccupent des sujets qui les concernent, et qu'ils s'expriment.

Et là est le vrai problème. Qui s'est occupé jusqu'à présent de la politique du médicament en Europe ? Pour ainsi dire personne, à part les industriels du médicament et leurs multiples courroies de transmission.

Il n'est donc pas étonnant que seul l'aspect industriel du médicament ait été

É D I T O R I A L

Champ libre

ont été préparées et sont promues par la Direction générale "Entreprises" de la Commission européenne, dont dépend aujourd'hui directement l'EMA.

Pour la Rédaction de la revue *Prescrire*, et pour de nombreux autres observateurs indépendants, ce bilan est loin d'être positif. Et dans 7 ans, il pourrait être encore pire, si les propositions actuelles, activement soutenues par le lobbying de certaines firmes pharmaceutiques, étaient adoptées telles quelles.

On peut souvent lire ou entendre dire que l'Europe est un "machin" technocratique, éloigné des populations, piétinant les vitalités nationales.

L'analyse détaillée du dossier "Médicament en Europe" montre qu'il n'en est rien. L'harmonisation est utile pour optimiser les ressources humaines et scientifiques, les institutions ne sont pas si mal conçues, elles ne sont pas figées,

pris en compte, que l'EMA ait été rattachée à la Direction "Entreprises" et non à la Direction "Santé et Protection des consommateurs", que son budget soit financé en majorité par les firmes, comme celui des Agences nationales du médicament, etc. Le médicament est avant tout perçu comme une marchandise au service de la vitalité de l'économie "européenne", et non comme un des moyens disponibles au service de la santé des européens.

Dans le domaine du médicament, la politique pro-industrielle de libre marché, non soumise à un cahier des charges de santé publique, conduit à des errements dangereux. Mais ce n'est pas là une fatalité. Il n'est jamais trop tard pour agir. On peut, on doit oser changer le monde quand il ne convient pas. Il suffit de ne pas laisser le champ libre.

La revue Prescrire

Redresser le cap de la politique du médicament

La politique du médicament s'inscrit depuis plus de 20 ans dans le cadre européen, en France comme dans toute l'Union européenne. Il faut appréhender le fonctionnement des institutions européennes et l'évolution de la politique européenne du médicament pour faire évoluer favorablement les choses.

Première partie

Aujourd'hui, la politique du médicament se conçoit à l'échelon européen

Depuis une décennie, l'essentiel de la politique du médicament se décide et s'organise au niveau européen et dans un contexte d'harmonisation internationale. Il persiste quelques attributions locales (alias nationales, par exemple françaises), mais elles sont presque toutes encadrées par des règles communes aux différents pays de l'Union européenne.

Aujourd'hui, il est donc devenu indispensable de bien connaître le fonctionnement général des institutions européennes pour comprendre le nouveau cadre de référence du pays dans lequel on vit et on travaille.

Voici un glossaire pour s'y retrouver.

- **AMM = Autorisation de mise sur le marché.** L'octroi d'une AMM permet à une firme pharmaceutique de mettre sur le marché une spécialité pharmaceutique (médicament fabriqué de façon industrielle). Il existe aujourd'hui en Europe trois types d'AMM :

- AMM locale (alias nationale) : accordée par une agence nationale du médicament, après examen du dossier d'évaluation et avis de la Commission nationale d'autorisation de mise sur le marché. Valable seulement sur le territoire du pays où elle a été

accordée : par exemple, la France ;

- AMM européenne par la procédure centralisée : accordée par la Commission européenne, après instruction du dossier par l'Agence européenne du médicament (EMA) et sur avis de la Commission d'autorisation de mise sur le marché européenne (CPMP). Cette AMM est valable sur tout le marché communautaire, c'est-à-dire tous les territoires des pays de l'Union ;

- AMM par reconnaissance mutuelle (alias : par la procédure décentralisée) : accordée par les agences nationales du médicament des États membres sur la base de la reconnaissance d'une AMM ini-

tiale accordée par un des États membres. Cet État membre est dit "pays rapporteur" (alias "Reference Member State") (a), car il ►►

.....
a- Ne pas confondre d'une part "pays rapporteur" qui qualifie le rôle joué dans la procédure par reconnaissance mutuelle par le pays ayant octroyé l'AMM initiale ; et d'autre part les "rapporteurs" et "co-rapporteurs" qui sont les membres de la Commission européenne d'AMM agissant dans le cadre de la procédure centralisée. Ces derniers sont chargés par la Commission européenne d'AMM (CPMP en anglais) d'analyser les dossiers d'évaluation des médicaments et de rapporter le résultat de leur analyse devant leurs collègues du CPMP. Ils n'agissent pas au nom de leur pays, mais comme membres d'une commission d'experts au niveau européen.



La répartition des rôles au sein de l'Union européenne

• **Conseil européen : impulsion et orientation.** Le Conseil européen a un rôle d'impulsion et d'orientation politique générale. Chaque État membre y est représenté par le chef d'État ou de gouvernement, assisté du ministre des affaires étrangères.

• **Parlement européen : pouvoir législatif partagé et pouvoir budgétaire.** Le Parlement européen a le pouvoir législatif (en codécision avec le Conseil de l'Union européenne), le pouvoir budgétaire et de contrôle de l'exécutif. Il est composé des députés européens, élus pour 5 ans par les citoyens des États.

C'est la seule institution communautaire qui se réunit et délibère en public.

• **Conseil de l'Union européenne : pouvoir législatif partagé.** Le Conseil (des ministres) de l'Union européenne est aussi un organe législatif de la Communauté (en codécision avec le Parlement européen). Il est formé par un représentant de chaque État membre, au niveau ministériel, et sa composition varie en fonction des sujets abordés. Ainsi, un projet relatif au médicament peut être discuté par les ministres de la santé ou par les ministres de l'industrie, selon l'angle envisagé.

• **Commission européenne : monopole de l'initiative législative.** La Commission européenne dispose du monopole du droit d'initiative dans le domaine de la législation communautaire. Elle met en œuvre la préparation des textes, en principe dans l'esprit des grandes orientations tracées par le Conseil de l'Union européenne. Dans le domaine du médicament, les proposi-

tions de Directive et de Règlement en discussion en 2002 ont été préparées par la Direction générale "Entreprises" de la Commission européenne. La Commission européenne est par ailleurs l'organe exécutif de l'Union : elle veille à l'application des traités et décisions communautaires. Ses services emploient un nombre important de fonctionnaires européens : environ 20 000 en 2002.

• **Des comités consultatifs.** Le **Comité économique et social**, qui comporte trois groupes (employeurs, travailleurs et activités diverses), a un rôle consultatif. Par exemple, il a organisé une consultation sur la réglementation du médicament en cours de discussion. Le **Comité des régions**, créé dans l'esprit d'une Europe proche des citoyens, et constitué de représentants des collectivités locales et régionales, a également un rôle consultatif.

• **Directives et Règlements.** La portée des Directives et des Règlements est définie par l'article 249 du Traité des Communautés Européennes :

« Pour l'accomplissement de leur mission et dans les conditions prévues au présent traité, le Parlement européen conjointement avec le Conseil (NDLR : le Conseil de l'Union européenne), le Conseil (NDLR : le Conseil européen) et la Commission (NDLR : la Commission européenne) arrêtent des règlements et des directives, prennent des décisions et formulent des recommandations ou des avis.

Le règlement a une portée générale. Il est obligatoire dans tous ses éléments et il est directement applicable dans tout État membre.

La directive lie tout État membre destinataire quant au résultat à atteindre, tout en laissant aux

instances nationales la compétence quant à la forme et aux moyens.

La décision est obligatoire dans tous ses éléments pour les destinataires qu'elle désigne (NDLR : elle ne s'impose qu'à ces destinataires).

Les recommandations et les avis ne lient pas (NDLR : ils n'ont pas d'effet obligatoire ou contraignant) ».

©LRP

Pour en savoir plus

• Communautés européennes "Annuaire inter-institutionnel - Qui fait quoi dans l'Union Européenne ?" Office des publications officielles des Communautés européennes, Luxembourg 2002. Outre des informations générales sur les institutions, cet annuaire comporte les listes de tous les parlementaires et membres des différentes institutions. L'ensemble de ces informations est aussi accessible via le serveur Europa du Parlement européen (voir ci-dessous).

• Sauron JL "L'application du droit de l'Union européenne en France" La Documentation Française Collection Réflexe Europe, Paris 2000 : 135 pages.

• The ABC of Community Law "Borchardt KD" - Fifth edition. European Communities 2000 ; European Commission, Directorate - General for Education and Culture - Publications Unit, rue de la Loi - Wetstraat 200, B-1049 Brussels (disponible dans toutes les langues de l'Union).

• Sites internet :

- Parlement européen <http://www.europarl.eu.int> (pour l'essentiel dans toutes les langues de l'Union).
- Union européenne en ligne <http://www.europa.eu.int/inst-fr.htm> (pour l'essentiel dans toutes les langues de l'Union).

► établit le rapport d'évaluation qui sera soumis à reconnaissance par les autres pays. L'EMA est tenue informée par la firme, mais le CPMP n'est consulté que pour arbitrage, en cas d'opposition d'un ou plusieurs États à l'octroi de l'AMM.

• **EMA = European Agency for the Evaluation of Medicinal Products** (alias Agence européenne du médicament). Créée par un Règlement européen de 1993, et fonctionnelle depuis 1995, l'EMA a son siège à Londres. Elle a un rôle de coordination des ressources scientifiques mises à disposition par les États membres pour l'évaluation et la surveillance des médicaments (à usage humain et à usage vétérinaire).

Elle n'a pas de pouvoir décisionnel, mais elle doit donner des avis aux institutions européennes : essentiellement à la Commission européenne (qui octroie les AMM) et aux États membres (par exemple en matière de pharmacovigilance).

L'EMA dispose de commissions consultatives (principalement le CPMP) et de groupes de travail constitués d'experts provenant des différents pays de l'Union.

En 2001, l'EMA employait 208 fonctionnaires (prévisions pour 2002 : 251), et son budget s'élevait à 65 866 000 € (prévisions pour 2002 : 70 547 000 €), dont 69 % constitués par les taxes et redevances payées par les firmes pour l'examen de leurs dossiers (1).

• **CPMP = Committee for Proprietary Medicinal Products** (alias Commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain). Le CPMP est une des commissions consultatives de l'EMA.

Il comprend actuellement 2 experts de chacun des pays de la Communauté, choisis pour leur expérience dans l'évaluation des médicaments, nommés pour une période de 3 ans renouvelable, et qui sont tenus d'agir en tant qu'experts scientifiques, mais non comme représentants politiques de leurs pays d'origine.

Le CPMP est chargé de donner un avis sur les demandes de mise sur le marché des médicaments humains, dans le cadre de la procédure centralisée. Il est égale-

ment consulté, lors des arbitrages, dans le cadre de la reconnaissance mutuelle.

Il est aidé par des groupes de travail spécifiques (efficacité, sécurité, pharmacovigilance, biotechniques, médicaments dérivés du sang, médicaments de phytothérapie, etc.). Il existe par ailleurs aujourd'hui, auprès de l'EMA, une autre commission chargée de rendre des avis sur les médicaments orphelins : le COMP, alias Committee for Orphan Medicinal Products.

• **EPAR = European Public Assessment Report** (alias rapport public d'évaluation). Les EPAR sont publiés par l'EMA sur les médicaments autorisés par la procédure centralisée. Ils sont



censés rendre compte de l'état du dossier d'évaluation présenté par la firme à l'EMA, de l'analyse réalisée par le CPMP et des motifs étayant l'avis de celui-ci. Il s'agit en pratique d'un document concis, duquel ont été retirées toutes les données considérées comme confidentielles d'un point de vue industriel et commercial, et qui a reçu l'aval de la firme concernée.

Seuls les octrois d'AMM par la procédure centralisée donnent lieu à la publication d'un EPAR. Aucun rapport d'évaluation n'est disponible en cas de refus d'AMM. De même, aucune des nombreuses décisions prises par reconnaissance mutuelle ne donne lieu à un EPAR.

• **RCP = Résumé des caractéristiques du produit** (en anglais = SPC, pour Summary of Product Characteristics). Annexé à l'AMM, parfois appelé "carte d'identité du médicament", le RCP résume l'état des connaissances sur le médicament au moment de l'octroi de l'AMM, puis de chacune de ses révisions quinquennales.

Pré-rédigé par la firme, il est déposé à l'agence concernée en même temps que la demande d'AMM. Il est finalisé lors de l'octroi de l'AMM, et traduit dans les différentes langues de l'Union quand il s'agit d'une AMM européenne.

Le RCP est construit selon un plan européen imposé, dans lequel viennent s'intercaler des mentions supplémentaires tout au long de la vie du médicament : par exemple, des mises en garde contre des effets indésirables mal connus ou inconnus initialement.

Le RCP constitue la base des mentions que la firme devra faire figurer sur toute publicité dirigée vers les professionnels de santé (par exemple, une monographie d'un dictionnaire de spécialités comme le dictionnaire Vidal, une brochure, un encart publicitaire).

Une autre annexe de l'AMM (appelée aujourd'hui Annexe IIIa, et auparavant Annexe II) reprend les informations contenues dans le RCP, dans un langage censé être compréhensible par le public. Cette annexe constitue la base des mentions à reproduire sur la notice du médicament.

• **Blue box.** La "blue box" dénomme le cadre entouré d'un filet bleu qui figure sur les conditionnements des spécialités pourvues d'une AMM européenne centralisée.

Dans ce cadre, se trouvent les mentions propres à la réglementation nationale du pays dans lequel la spécialité est commercialisée.

On y trouve en particulier le statut légal dans le pays, par exemple la liste de substances vénéneuses (en France, liste I ou liste II ou liste des stupéfiants), ou la prescription restreinte à telle catégorie de prescripteurs, ces éléments n'étant pas encore totalement harmonisés dans l'ensemble de l'Union.

• **Numéro d'AMM européenne.** Lorsqu'une spécialité a obtenu une AMM européenne par la procédure centralisée, son numéro d'AMM (que l'on retrouve par exemple sur le conditionnement ou sur les monographies du dictionnaire Vidal) est constitué des éléments suivants :

- les lettres "EU", pour Union Européenne (en anglais European Union) ;
- le chiffre "1" ou "2", selon qu'il s'agit d'un médicament à usage humain ("1") ou vétérinaire ("2") ;
- deux chiffres, correspondant à l'année de la première autorisation : ex. 95 pour 1995 ;
- trois chiffres, correspondant à un numéro attribué au médicament ;
- trois chiffres, caractérisant chaque spécialité de la gamme en fonction de sa forme, de son dosage et de la présentation (c'est-à-dire la contenance du conditionnement).

Exemple : EU/1/97/031/044 correspond à l'AMM de la spécialité à usage humain NeoRecormon®, forme injectable, dosage à 6 000 UI par seringue, présentation en boîte de 6 seringues, autorisée en 1997 par la procédure d'AMM européenne centralisée.

Nous avons déjà expliqué dans la revue *Prescrire* la signification des numéros d'AMM des spécialités ayant obtenu une AMM française, numéros qui correspondent au Code CIP (Club Inter-Pharmaceutique) (2,3).

• **ICH = International Conference on Harmonisation for technical requirements of registration of pharmaceuticals for human use.** Le processus de l'ICH a été mis en œuvre en 1990, à l'initiative des autorités de régulation et de l'industrie pharmaceutique des États-Unis d'Amérique, d'Europe et du Japon.

Son objectif est d'harmoniser les procédures visant à la mise sur le marché des médicaments, en adoptant à la fois des recommandations communes pour l'évaluation et des modalités administratives similaires.

À travers des conférences internationales (qui se sont tenues tous les deux ans environ), et surtout par le travail intensif d'un comité de 14 membres entourés d'experts industriels et administratifs, l'ICH a abouti à l'adoption de plus d'une centaine de recommandations aujourd'hui utilisées par les firmes et les agences.

Cette harmonisation rapide peut être considérée comme bienvenue dans la mesure où elle permet une économie de moyens (avec, par exemple, moins de répétition inutile d'essais semblables sur l'Animal ou sur l'Homme). Elle peut aussi faire craindre un nivellement par le bas des exigences internationales en matière d'évaluation.

Professionnels de santé et patients n'ont pratiquement pas participé à ce processus. Ils ont pourtant intérêt à le suivre attentivement et à intervenir quand des recommandations leur paraissent inadéquates (ces recommandations sont accessibles sur les sites des grandes agences du médicament, dont l'Agence européenne).

©LRP

.....
Extraits de la recherche documentaire Prescrire.

1- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products "Work Programme 2002" 18 December 2001 : 62 pages ("Annex 1 - EMA establishment plan 2000-2002" pages 42-43 ; "Annex 2 - EMA budget summaries 2000-2002" page 44).

2- Prescrire Rédaction "Préserver la signification du Code CIP" *Rev Prescr* 2001; **21** (213) : 32.

3- Prescrire Rédaction "Modification du code barres sur les vignettes" *Rev Prescr* 2002; **22** (227) : 268.

Pour en savoir plus

Les informations clés relatives à la réglementation européenne du médicament peuvent être trouvées grâce aux sources suivantes :

• Sur l'histoire de la construction du droit européen du médicament : Campion G "Clefs pour l'Europe du médicament" Éditions de Santé, Paris 1996 : 251 pages.

• Sur la réglementation communautaire actuelle du médicament ; définitions, concepts, liste des textes en vigueur : Brunet P "Dictionary of the main reference terms - Pharmaceutical law in the European Union" Éditions de Santé, Paris 1999 : 236 pages (en anglais).

• Sur les procédures d'autorisation de mise sur le marché et leur mise en pratique : Commission Européenne "La réglementation des médicaments dans l'Union Européenne - Volume 2A. Avis aux demandeurs - Médicaments à usage humain" Office des publications officielles des Communautés européennes 1998 : 175 pages.

• Sur les textes européens en vigueur (directives, règlements) et les propositions de modifications de ces textes : site internet, l'Union européenne en ligne <http://europa.eu.int/eur-lex>