

Réponse de Prescrire à l'appel à contribution de la HAS sur le développement de l'expertise méthodologique dans de nouveaux types d'essais cliniques¹

30/11/2021

6. Identifiez-vous des problématiques méthodologiques spécifiques pour l'évaluation de certaines technologies de santé ? (4000 caractères maximum)

1- Des critères d'évaluation intermédiaires, sans corrélation démontrée avec des critères cliniques, sont trop souvent utilisés pour motiver des autorisations prématurées de médicaments

La tendance mondiale des dernières années est de raccourcir le temps de l'évaluation des médicaments avant leur autorisation de mise sur le marché (AMM), au motif d'une prétendue urgence d'accès aux nouveaux médicaments.

Une étude de 2020 a analysé les autorisations de mise sur le marché accordées par l'Agence étatsunienne du médicament (FDA) entre 1995 et 2017. Cette étude montre que les AMM les plus récentes reposent sur des essais moins nombreux et de méthodologie moins rigoureuse (1). Les analyses de Prescrire aboutissent au même constat : les AMM sont de plus en plus souvent prématurées, car reposant sur des données d'évaluation insuffisantes (2). L'autorisation récente de l'*aducanumab* par la FDA, malgré l'absence d'efficacité démontrée dans la maladie d'Alzheimer, a été très critiquée (3).

Des procédures dites accélérées d'AMM ont été instaurées dans l'Union européenne et aux États-Unis d'Amérique dans le but affiché d'accélérer l'accès des patients à certains médicaments. De nombreuses études ont montré que la majorité des médicaments autorisés avec une procédure d'AMM accélérée ont été évalués dans des essais avec des critères d'évaluation "intermédiaires", c'est-à-dire non cliniques. Or, trop souvent, ces critères n'ont pas de corrélation étroite démontrée avec un bénéfice clinique concret, d'où une grande incertitude sur les bénéfices cliniques réels de ces médicaments qui justifieraient d'exposer les patients aux dangers de ces médicaments (4,5). En outre, les études de confirmation post-AMM exigées en contrepartie d'une AMM accélérée, soit ne sont pas réalisées, soit elles prennent beaucoup de temps ; et certaines utilisent aussi des critères d'évaluation intermédiaires. Par ailleurs, une étude a montré l'incohérence de la FDA qui, le plus souvent, ne retire pas les autorisations de médicaments dont l'évaluation post-AMM n'a pas montré d'efficacité clinique (6).

¹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3295941/fr/appel-a-contribution-sur-le-developpement-de-l-expertise-methodologique-dans-de-nouveaux-types-d-essais-cliniques

Prescrire
83 boulevard Voltaire
75558 PARIS CEDEX 11
FRANCE

Tél. : (33) (0)1 49 23 72 80

contact@prescrire.org

Site internet
Web site
www.prescrire.org

Relations Abonnés :

Abonnements
Subscription Department
Tél. : (33) (0)1 49 23 72 86
Fax : (33) (0)1 49 23 76 48
relationsabonnes@prescrire.org
international@prescrire.org

Formations Prescrire
Tél. : (33) (0)1 49 23 72 90
Fax : (33) (0)1 49 23 76 48
formations@prescrire.org

Association Mieux Prescrire

Organisme indépendant
de formation permanente
des soignants

Independent organisation
continuing education
for health professionals

Association loi de 1901
n° 86/4331 - JO 21/01/1987
(Statuts sur demande)
Org DPC n° 1358
Org FC 11 751 711 075
N° TVA : FR 48 340647619
SIRET 340 647 619 00014
Code NAF : 9499Z
RIB La Banque Postale Paris
BIC : PSST FRPPPAR
IBAN :
FR44 2004 1000 0100 6120 5H02 022



2- Des essais de taille insuffisante

La pandémie de covid-19 a donné lieu à de très nombreux essais cliniques évaluant diverses pistes de traitement. Ces essais ont souvent été de piètre qualité : pas de comparateur, nombre insuffisant de patients, etc. Ce constat plaide pour l'instauration d'une meilleure coordination européenne et nationale permettant de mettre en place des essais comparatifs de taille adaptée pour obtenir des résultats probants et rapides, plutôt que la multiplication de petits essais défectueux (7). Avec les essais de taille insuffisante, il y a aussi des risques que les effets indésirables - rares - passent inaperçus.

3- Données de vie réelle : utiles pour la pharmacovigilance, mais trop faible niveau de preuves pour évaluer l'efficacité

Les données dites de vie réelle sont de plus en plus présentées comme une base potentielle pour l'évaluation des médicaments. Ces données observationnelles sont de niveau de preuves plus faible que celles issues d'essais d'intervention comparatifs randomisés solides. Leur intérêt en pharmacovigilance est certain. Mais il est prévisible que la mise en avant des données dites de vie réelle soit avant tout utilisée pour affaiblir le niveau des données d'évaluation avant mise sur le marché de nouveaux médicaments, avec un risque important de retard de production de données pertinentes. Des agences dont la priorité est l'intérêt des patients sont dans leur rôle quand elles refusent ces données observationnelles comme données probantes d'efficacité motivant une AMM. Il est primordial que l'AMM des produits de santé ne repose pas sur de l'espoir et des promesses, mais au contraire sur des faits et des données probantes. Des études témoignent du problème de qualité méthodologique des études de données de vie réelle (8).

7. Identifiez-vous des problématiques méthodologiques pour l'évaluation des médicaments innovants dans des aires thérapeutiques spécifiques ? (4000 caractères maximum)

1- Essais "basket", le plus souvent ininterprétables

Les résultats des essais « basket » sont très difficiles à interpréter. Ils incluent souvent des patients dans des situations cliniques très diverses. Ces essais ne doivent pas remplacer les essais cliniques rigoureux centrés sur la problématique des patients affectés par telle ou telle maladie. Par exemple, l'AMM du *larotrectinib* aurait dû reposer sur des essais chez des patients homogènes quant à leurs facteurs pronostiques. Alors que son AMM a été accordée, sur la base d'un essai non comparatif chez des patients, dans des situations cliniques très diverses et sur un critère principal d'évaluation non clinique. Avec cette AMM, l'EMA (l'Agence européenne des médicaments) a montré qu'il suffit de présenter un concept nouveau, sans évaluation clinique appropriée, pour obtenir une AMM (9). Les patients et les soignants ont besoin de preuves d'intérêt thérapeutique concret, pas seulement d'un effet pharmacologique.

D'une façon générale, une nouvelle méthodologie d'évaluation doit d'abord être elle-même évaluée par comparaison aux méthodologies de référence, pour en apprécier les avantages et les inconvénients.



2- Cancérologie

Une étude sur les médicaments antitumoraux approuvés par l'EMA entre 2014 et 2016 a montré que la moitié des essais cliniques, randomisés, sur lesquels reposaient leurs AMM étaient probablement biaisés (10). La plupart des biais sont pourtant évitables, pourvu qu'on s'en donne les moyens.

Des études ont mis en évidence les variations et incohérences de la communication de la FDA sur les données de survie d'anticancéreux. Ces informations devraient être harmonisées, afin que les prescripteurs comprennent mieux ce qui est connu et les questions importantes qui restent non résolues (11, 12). Même quand des essais post AMM de confirmation ont clairement indiqué l'absence d'allongement de durée de vie par rapport au placebo avec certains anticancéreux, ces médicaments restent sur le marché et sans changement de recommandations de pratique clinique. Ces constats reflètent le non-respect du compromis entre rapidité et apport de données pertinentes d'évaluation (13, 14). Et, en pratique, trop de patients reçoivent des traitements qui ne sont pas les meilleures solutions à leurs problèmes de santé.

Un rapport belge du centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), publié en juillet 2021, sur les nouveaux médicaments contre le cancer utilisés en Belgique, indiquait qu'**une grande partie de ces médicaments sont remboursés sans preuves suffisantes d'un réel bénéfice pour les patients. Le KCE plaide pour un système plus transparent qui mette davantage l'accent sur la véritable valeur ajoutée pour le patient de chaque nouveau médicament.** Le KCE encourage les autorités régulatrices à se montrer plus exigeantes sur les données scientifiques à l'appui des demandes d'autorisation et de remboursement avec un recentrage du système sur la véritable valeur ajoutée pour le patient (15).

3- Thérapies géniques

Dans les prochaines années, il est prévisible que les AMM pour des thérapies géniques soient de plus en plus nombreuses. Il est important que ces thérapies soient, comme les autres, évaluées dans des essais rigoureux, comparatifs, randomisés, en double aveugle, versus traitement de référence. Une étude réalisée en 2021 a analysé la qualité de l'évaluation avant AMM de ces thérapies. Elle est basée le plus souvent sur de petites études ouvertes non comparatives, utilisant des critères intermédiaires d'évaluation de l'efficacité (16). Ces études peuvent être acceptables en début de développement, mais ensuite, les patients et les soignants ont, comme toujours, besoin de preuves solides d'efficacité justifiant les risques encourus.

4- Maladies rares

Une étude publiée en 2019 indiquait qu'une grande partie des essais cliniques sont abandonnés ou sans comptes rendus publiés. Cette situation est d'autant plus fréquente que la maladie considérée est rare, car les patients sont alors plus difficiles à recruter. Mais même dans les maladies rares, l'évaluation par des essais comparatifs randomisés, en double aveugle, reste la référence. Plutôt que de chercher de nouvelles méthodes d'évaluation pour contourner ce standard, il est utile d'inciter les chercheurs sur les maladies rares à coopérer davantage, y compris à l'échelle internationale, pour inclure un nombre suffisant de patients dans des essais capables



Prescrire

d'apporter des données probantes. Il est utile aussi d'inciter fortement à la divulgation systématique des résultats, utiles à la construction des connaissances même quand ils sont peu ou pas favorables au traitement évalué (17).

8. Quels sont selon vous les types d'essais cliniques ou spécificités méthodologiques susceptibles d'accélérer la mise à disposition des médicaments innovants ? (4000 caractères maximum)

La consultation ne définit pas le concept de médicament innovant. Il serait utile que la HAS précise cette définition. Malheureusement, le mot très valorisant d'"innovation" est utilisé souvent à la place du mot plus factuel et banal de "nouveau". Pour Prescrire, un médicament réellement innovant est un médicament qui apporte un progrès thérapeutique démontré et concret pour le patient.

Prescrire tient à rappeler le besoin fondamental d'une évaluation rigoureuse reposant sur des preuves solides obtenues avant l'AMM. Ces preuves sont avant tout obtenues dans des essais cliniques comparatifs randomisés, en double aveugle, versus le traitement de référence, évaluant des critères cliniques.

Comme elles augmentent l'incertitude quant à la valeur clinique et à la sécurité des médicaments, les AMM accélérées basées sur une évaluation non comparative ou sur des critères intermédiaires, ne doivent être utilisées qu'à titre exceptionnel, dans des situations graves sans traitement approprié. Ces autorisations accélérées doivent obligatoirement être associées à une collecte de preuves après l'AMM. Le non-respect des engagements et des exigences post-AMM ne doit pas être toléré et être sévèrement sanctionné (par exemple par un retrait d'AMM).

En mars 2020, l'EMA a exhorté la communauté scientifique à mener des essais comparatifs randomisés, conçus pour fournir des preuves solides d'efficacité clinique, dans le domaine de la maladie covid-19 (18). L'intérêt des patients est que cette règle s'applique à toutes les évaluations de médicament, quelle que soit la situation clinique (19).

Il est crucial que les informations et les données sur les essais cliniques soient disponibles rapidement, de manière claire et complète.

Une autre piste d'amélioration est l'amélioration du recueil des observations d'erreurs médicamenteuses survenant en cours d'essais cliniques, et leur prise en compte dans la suite du développement du produit et son AMM (20).

9. Détaillez les points forts et faiblesses des approches que vous avez proposées précédemment (4000 caractères maximum)

/



10. Identifiez les freins et leviers de mise en place des approches que vous avez proposées précédemment (4000 caractères maximum)

Freins : les agences des médicaments sont trop laxistes quant aux preuves exigées avant les AMM

Comme indiqué auparavant, les AMM des médicaments doivent reposer sur une évaluation rigoureuse, basée dans la plupart des cas sur des essais randomisés, menés en double aveugle, versus traitement de référence, démontrant un progrès clinique tangible pour les patients. Et avec au moins deux essais pour s'assurer de la reproductibilité des résultats. Exiger cela est nécessaire pour que l'exposition des patients aux effets indésirables des médicaments soit acceptable.

En 2020, force est de constater que ces exigences sont le plus souvent mises à mal par les firmes, et que l'EMA n'insiste pas assez pour obtenir de telles données. La plupart des évaluations avant AMM ne reposent que sur un seul essai clinique. L'extension de l'AMM du *dasatinib* chez les enfants atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique illustre très bien cet état de fait, avec une AMM octroyée seulement sur des données non comparatives, sans que l'EMA exige davantage. (21).

Dans sa stratégie pour 2025, bien que l'EMA rappelle l'importance de la production de preuves scientifiques d'un rapport bénéfices-risques favorable du médicament tout au long du cycle de vie, elle insiste particulièrement sur la collecte de preuves après l'AMM. Pour Prescrire, une politique pharmaceutique centrée sur le patient devrait au contraire se concentrer sur la génération de preuves scientifiques d'un progrès thérapeutique avant l'AMM. Depuis de nombreuses années, Prescrire demande un renforcement des normes réglementaires pour l'AMM de nouveaux médicaments, fondées sur des preuves solides et sur l'exigence d'essais comparatifs randomisés (ce qui faciliterait aussi les décisions en matière de prix et de remboursement) (22).

En ce qui concerne les obligations de conduite des études post-AMM, étant donné qu'il n'existe pas de menace crédible de retrait de l'AMM si les firmes ne procèdent pas à la réalisation des essais de confirmation, cela ne les motive pas à réaliser ces études. Il faut aussi souligner les décisions incohérentes des régulateurs à la suite de données post AMM négatives, qui n'ont pas donné lieu au retrait des autorisations (6).

Leviers : accumulation de publications critiques sur des pratiques laxistes actuelles

Depuis les années 2010, les publications montrant le faible niveau d'exigences des agences du médicament pour octroyer des AMM se sont multipliées, tant aux États-Unis d'Amérique qu'en Europe. Ces publications montrent qu'une proportion très importante des médicaments sont mis sur le marché en l'absence de preuve de progrès clinique tangible, avant et après AMM (23, 24, 25).

De telles pratiques menacent aujourd'hui la qualité des soins et la pérennité des systèmes solidaires de santé (par dispersion et gaspillage des ressources), poussant à des réformes pour que les AMM et les pratiques médicales reposent sur des preuves solides.



Prescrire

La société civile et des chercheurs n'acceptent plus l'opacité sur les données de recherche et d'études et demandent toute la transparence, y compris sur les négociations secrètes entre les autorités et les firmes pharmaceutiques (26, 27).

Même les responsables de l'EMA ont reconnu que « *plus d'efforts devraient être faits pour contextualiser l'effet des nouveaux médicaments et pour être plus explicite sur leur valeur thérapeutique ajoutée, qui peut être négative, nulle ou positive (...) pour certains groupes de patients* » (28). Ces responsables avaient déjà reconnu en 2018 que « *la valeur thérapeutique ajoutée d'un nouveau médicament pouvait être négative* » (29). Dans le bilan 2020 du médicament de Prescrire, 9 % des médicaments évalués ont été jugés plus dangereux qu'utiles (25).

11. Quelles sont selon vous les méthodes d'évaluation que pourrait mettre en place la HAS pour accélérer la mise à disposition des médicaments innovants en France ? (4000 caractères maximum)

Prescrire estime que la HAS doit avant tout exiger des méthodes d'évaluation robustes et rigoureuses permettant la mise à disposition de médicaments pour lesquels un progrès clinique concret a été démontré. Accélérer la mise à disposition n'a pas de sens en soi si la démonstration de la valeur thérapeutique ajoutée n'est pas faite. La finalité est l'amélioration du service médical rendu au patient, quelle que soit la technologie utilisée.

Il est marquant que la question de l'accélération de la mise à disposition des médicaments dits innovants soit régulièrement posée, malgré leur nombre modeste, alors qu'il n'est pas demandé ce qui pourrait être mis en place pour éviter que soient mis sur le marché des médicaments qui n'apportent pas de progrès thérapeutique, ce qui représente la majorité des médicaments années après années.

L'obstacle le plus important pour un accès rapide aux médicaments est avant tout le niveau des prix demandés par les firmes, démesurés pour leur prise en charge par la solidarité nationale, alors qu'ils sont sans rapport avec leurs coûts de recherche et développement et de production (30). Il a été montré que cela résulte d'un effet pervers de la financiarisation des firmes pharmaceutiques. L'évaluation de ces coûts de façon indépendante avec une rémunération honnête des firmes, et la menace d'un recours plus systématique aux licences obligatoires en cas de demande démesurée, sont des moyens de régulation des prix à explorer pour éviter des dérives qui mettent en danger la solidarité nationale.

En pratique, l'évaluation des traitements dans des essais conçus pour que les résultats soient probants, avec un niveau de preuves suffisant et des critères cliniques d'évaluation concrets pour les patients, est le meilleur moyen de garantir une utilisation des médicaments à bon escient, sans nuire inutilement (31).



12. Informations supplémentaires à communiquer à la HAS (1000 caractères maximum)

Au cours de l'année 2020, Prescrire a évalué 109 nouveaux médicaments ou extension d'indications (25). La moitié des nouveautés n'ont pas apporté de progrès. Un fait marquant était la proportion importante de nouveautés pour lesquelles la Rédaction ne pouvait se prononcer sur l'existence ou non d'un progrès ou d'une régression thérapeutique. Cela concernait 16 % de nos évaluations. Cette proportion était plus élevée que lors des années précédentes (généralement entre 4 % et 10%).

Que font les agences comme la FDA, l'EMA et les agences nationales en Europe pour expliquer ces incertitudes aux patients et aux soignants ? Prescrire attend avec impatience que l'EMA explicite et détaille dans les documents d'information sur les médicaments (notamment les résumés des caractéristiques (RCP) et les notices) la faiblesse des preuves cliniques sur lesquelles sont basées ces AMM, et l'ampleur des incertitudes qui en découlent sur l'intérêt thérapeutique réel des médicaments. Cela permettrait aux soignants et aux patients de faire des choix éclairés, comme l'EMA le revendique dans ses missions (23).

13. Comment avez-vous procédé pour répondre à ce questionnaire ? (1000 caractères maximum)

Indiquez la nature des informations mobilisées pour remplir ce questionnaire (par exemple expérience personnelle, enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, analyse bibliographique, avis d'experts...)

Cette contribution est basée sur l'expérience de Prescrire et son travail d'analyse des nouveautés médicamenteuses, effectués depuis de nombreuses années, et sur nos veilles documentaires et prises de positions au sujet de la politique pharmaceutique française, européenne et internationale.

14. Synthèse de votre contribution (4000 caractères maximum)

Listez les points les plus importants de votre contribution

Les AMM des médicaments doivent reposer sur une évaluation rigoureuse, sur la base d'essais randomisés, comparatifs menés en double aveugle, versus traitement de référence, démontrant un progrès tangible pour les patients. Exiger cela est nécessaire pour que l'exposition des patients aux effets indésirables des médicaments soit acceptable. Il est exceptionnel que des preuves obtenues autrement suffisent à justifier l'exposition des patients aux dangers des médicaments. Malheureusement, force est de constater que cette exigence est le plus souvent mise à mal par les firmes, et que l'Agence européenne du médicament (EMA) manque de fermeté face à ce non-respect. De nombreuses publications montrent qu'une proportion très importante des médicaments sont mis sur le marché sans preuve de progrès clinique tangible, avant et après AMM.

Des critères intermédiaires d'évaluation, sans corrélation démontrée avec des critères cliniques, sont trop souvent utilisés pour motiver des autorisations prématurées. Les



Prescrire

procédures dites accélérées d'AMM reposent trop souvent sur des critères intermédiaires (c'est-à-dire non cliniques) et repoussent à la période post-AMM la collecte de preuves d'un bénéfice clinique. Comme elles augmentent l'incertitude quant à la valeur clinique et à la sécurité des médicaments, les AMM accélérées ne doivent être utilisées qu'à titre exceptionnel, dans des situations graves, sans traitement approprié. Ces autorisations accélérées doivent obligatoirement être associée à une collecte de preuves après l'autorisation de mise sur le marché. Le non-respect des engagements et des exigences post-AMM ne doit pas être toléré et sévèrement sanctionné (par exemple par un retrait d'AMM).

Parfois, les essais cliniques comportent des biais et/ou sont de taille insuffisante pour obtenir des résultats probants et rapides, avec aussi un risque que des effets indésirables passent inaperçus. Récemment, de nouvelles formes d'essais ont vu le jour comme les essais basket. Au même titre que des essais cliniques randomisés comparatifs classiques, ces nouvelles méthodes devraient garantir une évaluation clinique appropriée. Une nouvelle méthodologie d'évaluation doit d'abord être elle-même évaluée par comparaison aux méthodologies de référence, pour en apprécier les avantages et les inconvénients. Pour Prescrire, les résultats de l'essai basket à la base de l'AMM du *larotrectinib* se sont avérés ininterprétables.

Les données dites de vie réelle sont de plus en plus présentées comme une base potentielle pour l'évaluation des médicaments. Ces données observationnelles sont de niveau de preuves plus faible que celles issues d'essais d'intervention randomisés. Les données de vie réelle sont nécessaires et utiles pour la pharmacovigilance mais de trop faible niveau de preuves pour apporter des données probantes d'efficacité motivant une AMM.

Les autorités régulatrices devraient se montrer plus exigeantes sur les données d'évaluation à l'appui des demandes d'autorisation et de remboursement, avec un recentrage du système sur la véritable valeur thérapeutique ajoutée pour les patients.

Prescrire estime qu'accélérer la mise à disposition des médicaments n'a pas de sens en soi, si la démonstration d'un progrès thérapeutique n'est pas faite. La finalité est l'amélioration du service médical rendu au patient, quelle que soit l'innovation technologique.

15. Liste des sources et références utilisées pour votre contribution (4000 caractères maximum)

1. Zhang AD et coll . "Assessment of clinical trials supporting US Food and Drug Administration approval of novel therapeutic agents, 1995-2017" JAMA Network Open 2020 ; 3 (4) : e203284 : 14 pages
2. Prescrire « Évaluation clinique des médicaments avant AMM de plus en plus insuffisante » *Rev Prescrire* 2021 ; **41** (449) :225
3. Prescrire « Alzheimer : encore un médicament mal venu » *Rev Prescrire* 2021 ; **41** (456) :774

4. Schuster Bruce C et coll . “The use of validated and non-validated surrogate endpoints in two European Medicines Agency expedited approval pathways : a cross-sectional study of products authorised 2011-2018” *PloS Med* 2019 ; 16 (9) : e1002873 : 30 pages
5. Hwang TJ et coll . “Association between FDA and EMA expedited approval programs and therapeutic value of new medicines : retrospective cohort study” *BMJ* 2020 ; 371 : m3434 : 8 pages
6. Elisabeth Mahase “FDA allows drugs without proven clinical benefit to languish for years on accelerated pathway” *BMJ* 2021;374:n1898
7. Prescrire « Le gâchis des essais cliniques dans le covid-19 » *Rev Prescrire* 2021 ;**41** (448) :135
8. Jemma M. Boyle et al. “Real-world outcomes associated with new cancer medicines approved by the Food and Drug Administration and European Medicines Agency: A retrospective cohort study”
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.07.001>
9. Prescrire « Dissuasion » *Rev Prescrire* 2021 ; **41** (448) p.89 et Prescrire « Larotrectinib (VITRAKVI°) et cancers avec fusion d’un gène NTRK » *Rev Prescrire* ; 2021 ; **41** (448) p.97-99
10. Naci H et coll. “Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency, 2014-16 : cross sectional analysis” *BMJ* 2019 ; 366 : l5221 : 17 pages
11. Naci H et coll. « Communication of Survival Data in US FDA-approved labeling of Cancer Drugs”*JAMA Intern Med.* 2021;181(11):1521-1522.
doi:10.1001/jamainternmed.2021.3505
12. Fu M et coll “Real-world Use of and Spending on New Oral Targeted Cancer Drugs in the US, 2011-2018” *JAMA Intern Med.* Published online October 18, 2021. doi:10.1001/jamainternmed.2021.5983
13. Shahzad M et coll. “Estimated Medicare spending on Cancer Drug Indications With a Confirmed Lack of Clinical Benefit After US FDA Accelerated Approval” *JAMA Intern Med.* Published online October 18, 2021.
doi:10.1001/jamainternmed.2021.5989
14. Bishal Gyawali et coll. “Regulatory and clinical consequences of negative confirmatory trials of accelerated approval cancer drugs: retrospective observational study” *BMJ* 2021;374:n1959
15. Rapport du KCE « Les médicaments innovants contre le cancer ont-ils toujours une réelle valeur ajoutée ? » Juillet 2021
16. Puthumana J et coll. “Evidence-Based Medicine Early experience with the FDA’s regulatory review of novel gene therapies” doi:10.1136/ bmjebm-2021-111720
17. Prescrire « Maladies rares : gâchis humain en recherche clinique » *Rev Prescrire* ; 2021 ; **41** (448) p.97-99
18. EMA “Call to pool research resources into large multi-centre, multi-arm clinical trials to generate sound evidence on Covid-19 treatments” 19 mars 2020 : 2 pages
19. Prescrire « Besoin de preuves : dans le covid-19 aussi » *Rev Prescrire* 2020 ;**40** (441) :532



20. Delavoipière E et coll. "Déclaration des erreurs médicamenteuses dans les recherches portant sur le médicament : place du pharmacien des essais cliniques ?" *Therapies* 2021 ; 76 (6) : 735-742
21. Prescrire « Manque d'exigences de preuves pour les AMM – danger pour les patients » *Rev Prescrire* ; 2020 ; **40** (444) p.735
22. Prescrire's contribution to the Public consultation on EMA Regulatory Science to 2025" July 2019
23. Prescrire « Nouveaux médicaments : le droit de savoir » *Rev Prescrire* ; 2020 ; **40** (435) p.56
24. Wieseler B "New drugs : where did we go wrong and what can we do better ?" *BMJ* 2019 ; 366 : l4340 : 8 pages
25. Prescrire « L'année 2020 du médicament, en bref » *Rev Prescrire* 2021 ;**41** (448) :142-143
26. European Public Health Alliance "Contribution to the Public consultation on EMA Regulatory Science to 2025" July 2, 2019.
27. TranspariMED Joint letter: European health groups demand action over 4,046 missing drug trial results, May 2021
28. Eichler HG et coll . "Added therapeutic benefit and drug licensing" *Nat Rev Drug Discov* 2019 ; 18 : 651-652
29. Eichler HG "Adaptive pathways . Reply to Prof . Silvio Garattini, etc ." 16 juin 2016 EMA/365120/2016 : 8 pages
30. Prescrire « Oser refuser un prix exorbitant pour Sovaldi » *Rev Prescrire* ; 2014 ; **34** (372) : 765 et Prescrire « Firmes pharmaceutiques : le profit avant tout» *Rev Prescrire* 2018 ; **38** (415) :386-387
31. Prescrire « Méthode au service des patients » *Rev Prescrire* ; 2020 ; **40** (439) p.324

o-O-o