



## **Réponse de Prescrire à la consultation de la Commission européenne sur la révision de la législation pharmaceutique européenne**

**8 novembre 2023**

Les propositions législatives de la Commission européenne sont présentées comme tentant de répondre à plusieurs défis en matière de politique pharmaceutique, notamment : le renforcement de la sécurité d'approvisionnement des médicaments et la lutte contre les pénuries ; la disponibilité des médicaments dans tous les États membres de l'Union européenne ; la lutte contre la résistance aux antimicrobiens ; le développement de médicaments pour des besoins médicaux non satisfaits ; le maintien d'un environnement compétitif pour l'industrie pharmaceutique en Europe.

Pour Prescrire, plusieurs propositions sont les bienvenues, mais certaines devront être complétées. D'autres sont contreproductives voire dangereuses et devraient être rejetées. Il est regrettable que la Commission n'ait pas fait de propositions pour renforcer les normes réglementaires pour que l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des nouveaux médicaments soit davantage basée sur des preuves solides et des essais comparatifs randomisés, malgré les appels insistants et argumentés en ce sens de divers acteurs ces dernières années.

Il appartient aux colégislateurs (Parlement et Conseil européens) d'améliorer les propositions en vue de faciliter un accès à des médicaments utiles et efficaces, et à un prix abordable. Il est essentiel que le cadre réglementaire renforce les exigences et principes de base pour les AMM classiques, tout en présentant des assouplissements pour les situations exceptionnelles permettant de déroger ponctuellement au principe de base.

## **Baser l'AMM sur des données solides : exiger la conduite d'essais comparatifs versus traitement de référence**

La Commission n'a pas saisi l'opportunité de la révision législative européenne pour relever le niveau de preuves (issues d'essais cliniques robustes, fiables et pertinents pour les patients) nécessaire pour la protection des patients et les décisions d'AMM. Pourtant, depuis plusieurs années, de nombreuses autorités sanitaires, organismes d'évaluations des technologies de santé, professionnels de la santé, chercheurs, payeurs et organisations de patients ou consommateurs soulignent que les exigences actuelles pour obtenir une AMM sont trop légères et qu'elles ne sont pas suffisantes pour des décisions éclairées dans la pratique clinique. Celles-ci devraient être fondées sur des données d'évaluation pertinentes. Les patients et les professionnels de la santé devraient savoir clairement comment un nouveau médicament se situe par rapport aux autres traitements disponibles dans la même indication, sur la base de comparaisons directes dans des essais cliniques. La législation actuelle n'exige pas la réalisation d'essais comparatifs versus traitement de référence. Prescrire appuie la proposition de la Commission de réduire de 8 à 6 ans la durée de protection des données cliniques de l'AMM vis-à-vis des firmes commercialisant des génériques, et d'encourager la réalisation d'essais comparatifs en permettant une protection de 6 mois supplémentaire. Il s'agit d'un premier pas, mais d'autres mesures réglementaires sont nécessaires. La législation devrait stipuler comme règle générale, pour la constitution du dossier de demande d'AMM, la soumission de résultats d'au moins deux essais comparatifs versus traitement de référence, quand il en existe. Le traitement de référence devra être déterminé en toute transparence lors de conseils scientifiques conjoints de l'EMA et des organismes d'évaluation des technologies de santé (la Haute autorité de santé (HAS) en France par exemple).

Renforcer les normes réglementaires pour l'AMM des nouveaux médicaments, fondées sur des preuves solides et sur l'exigence d'essais comparatifs randomisés serait une avancée pour tous les acteurs : cela permettrait l'accélération des décisions en matière d'évaluation des technologies de santé et de fixation du prix et du remboursement des médicaments, faciliterait la prise de décision éclairée dans la pratique clinique, permettrait l'identification et la valorisation des nouveaux médicaments représentant un réel progrès thérapeutique et réduirait le volume de ressources gaspillées dans des essais non pertinents.

## **Transparence sur le soutien financier public**

L'obligation pour le titulaire d'AMM de rendre compte du soutien financier public, tel que proposée par la Commission, est une avancée. Cependant, pour permettre une pleine transparence, il faudrait centraliser ces données, qui devraient comprendre les aides financières publiques directes et indirectes (crédits d'impôts) aux activités de R&D. Prescrire recommande que ces informations soient centralisées auprès de l'EMA et accessibles publiquement via son site internet en détaillant les informations par pays et par médicament.

## **Déséquilibre entre stimulation de l'innovation/la compétitivité et la solidité de l'AMM**

*Non à la réduction des délais d'évaluation scientifique et non à l'abolition du renouvellement quinquennal de l'AMM.*

La réduction des délais d'évaluation scientifique de 210 à 180 jours par les Agences du médicament, proposée par la Commission, et l'abolition du renouvellement quinquennal de l'AMM pourraient trop facilement être préjudiciables à la santé des patients. Prescrire recommande aux co-législateurs de rejeter ces propositions et de maintenir les règles actuelles.

L'évaluation scientifique des demandes d'AMM constitue une tâche essentielle de l'EMA et des agences nationales et ne doit en aucun cas être présentée comme un obstacle administratif. Une évaluation rigoureuse exige de l'expertise, du temps et de l'indépendance. Le manque de temps pour l'évaluation peut conduire à des décisions risquées pour les patients et alourdir le travail post-AMM des agences.

Au lieu de réduire les délais d'évaluation, la nouvelle réglementation devrait imposer aux demandeurs d'AMM de s'assurer que toutes les données et tous les documents sont effectivement inclus dans leur dossier de demande d'AMM afin qu'une procédure d'évaluation puisse être lancée sans être interrompue par de longs arrêts (« clock-stop »). Selon l'analyse de la Commission, les longs délais d'évaluation sont dus aux nombreux « clock-stop » parce que les dossiers des demandeurs d'AMM sont souvent incomplets ou mal établis, imposant aux évaluateurs de constituer des listes de questions (list of questions, alias LoQ) anormalement longues.

Le renouvellement quinquennal devrait être considéré comme une opportunité d'analyser en profondeur les données disponibles, en tenant compte de l'utilisation du médicament dans la pratique clinique au sein de l'ensemble des États membres. Cette démarche s'inscrit parfaitement dans la mission de l'EMA d'évaluer, de contrôler et d'éclairer la prise de décision réglementaire tout au long du développement et de la commercialisation d'un médicament, et de fournir des informations actualisées aux professionnels de la santé et aux patients. Le renouvellement quinquennal devrait permettre aux agences de retirer du marché les médicaments dont la balance bénéfices-risques est médiocre par rapport à d'autres, et les médicaments pour lesquels les firmes ne fournissent pas dans les délais les études post-AMM demandées.

*Plus de transparence sur le contenu des conseils scientifiques aux firmes avant l'AMM*

Comme il a été recommandé par la Médiatrice européenne, l'EMA devrait veiller à ce qu'il y ait une distinction entre les personnes chargées de fournir des conseils scientifiques et celles qui sont ensuite impliquées dans l'évaluation de l'AMM pour le même médicament. Il devrait y avoir plus de transparence sur les conseils scientifiques en détaillant leur contenu dans le rapport public d'évaluation (EPAR, pour European public assessment report en

anglais). Cette transparence devrait aussi s'appliquer aux soutiens scientifiques et réglementaire renforcés pour les médicaments prioritaires (PRIME).

*Les « rolling/phased reviews » devraient être réservés aux situations d'urgence sanitaire*

L'application d'un « examen progressif » (rolling/phased review) pour l'évaluation des nouveaux médicaments est intéressant dans les situations d'urgence sanitaire, comme cela a été démontré pour les vaccins contre la maladie covid-19. Mais cette expérience a aussi montré que ces « examens progressifs » sont très exigeants en termes de ressources, ce qui a eu pour effet une réduction d'autres activités de l'EMA. Cela a aussi eu des effets négatifs sur une partie de la politique de transparence de l'EMA et sur la publication des données cliniques, considérées non prioritaires par l'EMA.

Prescrire recommande dès lors de réserver le mécanisme d'examen progressif aux situations d'urgence sanitaire.

*Non à l'autorisation temporaire de mise sur le marché d'urgence*

Pendant la pandémie de covid-19, l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle et l'examen progressif ont bien fonctionné dans l'Union européenne. Prescrire ne recommande pas l'introduction d'une nouvelle procédure d'AMM accélérée copiée des États-Unis d'Amérique. Et d'ailleurs le recours à l'AMM temporaire d'urgence aux États-Unis a fait l'objet de nombreuses critiques. Si l'Union européenne décidait d'adopter cette procédure, les mêmes règles de transparence devraient s'appliquer que celles prévues par le Règlement 2022/123 sur le rôle renforcé de l'EMA dans la préparation aux crises, notamment l'article 17 relatif à l'information du public sur les essais cliniques et les décisions d'AMM.

*Non aux "bacs à sable" réglementaires*

Ce nouveau cadre réglementaire proposé par la Commission permettrait à l'EMA de déroger aux procédures réglementaires habituelles, sans passer par une validation du Parlement et du Conseil européens. Les "bacs à sable" réglementaires soulèvent de nombreuses inquiétudes du point de vue de la santé publique. Ils permettraient une nouvelle voie de mise sur le marché des produits pharmaceutiques échappant aux règles en vigueur. Ils ouvriraient la voie à la déréglementation des procédures d'AMM en Europe.

**Améliorer les informations dans les notices et sur les conditionnements, et maintenir les notices patients sous forme papier**

Prescrire demande le maintien de la notice patients sous forme de papier dans les boîtes de médicament, accompagnée le cas échéant par une copie électronique. Il est prématuré et dangereux de programmer l'abandon progressif de la notice papier, car de nombreuses

personnes n'ont pas un accès facile à internet, en particulier des personnes âgées, des patients vulnérables, ou habitant des zones géographiques où l'accès à Internet n'est pas optimal. En outre, il est inapproprié qu'une telle décision puisse être prise par des actes délégués de la Commission européenne, sans passer par une validation du Parlement et du Conseil européens.

En ce qui concerne le contenu des notices, elles devraient aussi décrire les risques listés dans le plan de gestion des risques et contenir des informations sur l'utilisation du médicament en conformité avec le conditionnement du médicament.

L'évaluation des conditionnements (tous les éléments d'informations figurant sur l'étiquetage (pictogramme et plans de prise), dispositifs de mesure ou d'administration, notice patients) devrait être rapportée dans le rapport public d'évaluation (EPAR). Comme les notices patients, les spécimens des conditionnements devraient être rendus publiquement accessibles au moment de l'autorisation de mise sur le marché.

La notice patients et le résumé des caractéristiques du produit (RCP) devraient comprendre des informations sur le niveau de preuves des données motivant l'AMM et les incertitudes qui subsistent, y compris ce que l'on sait et ce que l'on ne sait pas sur l'efficacité et les effets indésirables du médicament, à court et long termes.

Prescrire désapprouve fermement que la Commission souhaite se réserver la compétence exclusive de la révision de l'annexe II de la Directive (relative aux normes et protocoles en matière d'essais de médicaments) par acte délégué en écartant ainsi délibérément les co-législateurs. Cette annexe est fondamentale et ne devrait pas être écartée de la procédure de révision législative.

### **Lutter contre la résistance aux antimicrobiens, sans alourdir inutilement les dépenses de santé**

Prescrire ne soutient pas la proposition de récompenser le développement de nouveaux antimicrobiens par un "titre (voucher) d'exclusivité des données transférable". De tels titres permettraient aux firmes d'étendre la protection des données cliniques de médicaments de leur choix (et donc la durée de leur monopole de commercialisation), probablement les plus rentables et les plus chers, ce qui aggraverait davantage le problème de l'abordabilité financière des médicaments.

Pour lutter contre le problème de la résistance aux antimicrobiens, la Commission prévoit de lier la dispensation d'antimicrobiens aux quantités précisées dans la prescription. Pour des raisons de sécurité, la proposition devrait exiger que les antimicrobiens dispensés en quantités spécifiques soient conditionnés en plaquettes unitaires prédécoupées, correctement libellées. Les recommandations en matière de lisibilité des étiquetages et des notices présentées dans les lignes directrice de la Commission (Guideline on the readability of the labelling and package leaflet on medicinal products for human use) devraient être introduites en tant qu'obligations réglementaires au sein d'une annexe spécifique de la directive.

## **Renforcer la sécurité de l'approvisionnement et lutter contre les pénuries, en instaurant l'obligation de constituer des stocks, assortie de sanctions en cas de non-respect de ces obligations**

La Commission présente plusieurs propositions visant à renforcer la sécurité de l'approvisionnement et à remédier aux pénuries, notamment par la mise en place de plans de prévention des pénuries.

Il faudrait aussi prévoir la possibilité pour les États membres d'imposer la constitution de stocks de sécurité (produit fini et/ou principes actifs) pour des médicaments critiques ainsi que la mise en place de sanctions dissuasives au cas où les titulaires d'AMM ne respecteraient pas leurs obligations en matière de sécurité d'approvisionnement.

Pour les plans de prévention des pénuries que proposeraient les titulaires d'AMM, Prescrire souhaite que l'EMA évalue leur pertinence et que les résultats des évaluations soient rendus accessibles au public. Les plans de prévention ne présentant pas de propositions sérieuses pour remédier aux vulnérabilités devraient donner lieu à des injonctions de mesures correctives et/ou être sanctionnés.

## **Financement de l'EMA, indépendance et transparence**

L'EMA est l'une des Agences du médicament principalement financées par des redevances des firmes pharmaceutiques. En 2021, environ 90 % des revenus de l'EMA provenaient des redevances payées par les firmes avec seulement 10 % provenant du budget de l'Union européenne. ([https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2023-0155\\_EN.html](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2023-0155_EN.html)).

Ces dernières années, à la suite du déménagement de l'EMA vers Amsterdam et de la pandémie de covid-19, l'Agence n'a pas accompli certaines tâches considérées par elle comme des « priorités négatives », notamment concernant la transparence et l'accès aux documents, dû à un manque de ressources humaines.

Prescrire appelle les colégislateurs à inclure un financement public adéquat pour les activités de l'EMA en matière de transparence, pour qu'elle puisse assurer un accès rapide aux données et aux documents et répondre rapidement aux demandes d'accès aux documents. Les PSUR (periodic safety update reports), les spécimens des conditionnements, les plans de gestion des risques, ainsi que tous les rapports du PRAC, devraient faire partie intégrante des EPAR et être publiés de manière proactive. Il n'est pas acceptable que les données cliniques détenues par le PRAC du fait de ses évaluations soient inaccessibles pendant des mois.

### **Maintenir le système de surveillance supplémentaire pour des médicaments spécifiques, y compris le triangle noir**

Prescrire demande le maintien de la législation actuelle en matière d'obligation de « surveillance supplémentaire » des médicaments récemment approuvés, identifiés par un triangle noir dans la notice et le RCP, pour faciliter l'identification rapide d'éventuels nouveaux effets indésirables. Prescrire désapprouve la suppression de ces mesures dans les propositions de la Commission et recommande aux co-législateurs de maintenir les règles actuelles.

### **Respecter les droits fondamentaux des femmes en matière d'accès à la contraception et à l'interruption volontaire de grossesse (IVG)**

Au vu des restrictions en cours dans certains pays en matière de santé des femmes et de leurs droits fondamentaux, Prescrire propose que la Directive ne souligne pas que les États membres sont souverains en matière de contraception et d'avortement. Cette précision est inutile et malvenue.

### **Donner un rôle plus important à l'EMA dans le domaine des dispositifs médicaux, notamment ceux qui ressemblent à des médicaments permettant aux fabricants de contourner l'AMM**

Pour décourager des firmes d'exploiter le statut de dispositif médical (DM) pour des produits de santé ressemblant à un médicament (alors que ce statut a pour conséquence une protection plus faible pour les consommateurs), il faudrait donner un rôle plus important et des moyens conséquents à l'EMA dans ce domaine. L'Agence devrait notamment vérifier que des essais cliniques sur de tels DM ont démontré que l'action du produit n'est ni pharmacologique, ni immunologique, ni métabolique. Dans le cas contraire, c'est la procédure d'AMM des médicaments qui devrait être suivie. Un dispositif d'ampleur hiérarchisé d'évaluation de ces DM sur le marché européen devrait être mis en œuvre afin de réorienter leur fabricant vers l'AMM ou leur exiger le cas échéant de retirer leurs produits du marché.

o-O-o