

15/10/2009

Objet : Proposition de Directive européenne (2008/0260, 10/12/2008)

Dans son inspiration, cette nouvelle directive – résultat évident d'un lobbying acharné dont les déterminants sont bien connus de tous les spécialistes – vise à consacrer l'état de fait d'une industrie pharmaceutique s'appliquant à contourner l'exigence contraignante qui lui est faite d'un **développement pharmaceutique** (avant AMM) assez rigoureux – partant : assez long (plusieurs années) et coûteux – en prétextant de : 1/ l'intérêt pour les citoyens de leur permettre de bénéficier au plus vite de pseudo innovations thérapeutiques ; 2/ la garantie d'une surveillance après commercialisation supposée se substituer à l'exigence d'un développement digne de ce nom.

- L'illustration du premier prétexte est fournie par l'affaire du vaccin contre la grippe H1N1, où sous le prétexte d'une pandémie montée de toutes pièces comme menace grave et immédiate pour la santé publique, les autorités ont validé le principe d'un vaccin administrable à tout le monde (voire obligatoire) après un développement « pour la forme », strictement bâclé en 2 mois. Gardasil® est un autre précédent, assez éloquent lui aussi où Merck, pourtant formellement accusé de fraude, d'incompétence et d'abus promotionnel depuis l'affaire Vioxx, s'est vu gratifié d'une autorisation accélérée pour un vaccin dont la toxicité est évidente contre une pathologie dont l'urgence reste à démontrer (infections à HPV).
- L'illustration du second prétexte est fournie par la surveillance après commercialisation du vaccin contre l'hépatite B où, bien que l'administration admette qu'elle a donné lieu à « *l'une des plus grandes séries* d'effets indésirables recueillis par la pharmacovigilance » (rapport Dartigues, fév. 2002) française (des milliers de cas), rien de sérieux n'a été entrepris au motif qu'obtenues dans des conditions non expérimentales, ces notifications sont ininterprétables en termes de causalité. Confrontés à une situation aussi exceptionnelle – et, eux, *pénalement mis en examen* (pour homicide et tromperie respectivement) – les fabricants se contentent d'estimer (près 15 ans après l'alerte !) que « les signaux d'alerte actuels sont insuffisants pour justifier leur implication dans [des] programmes de recherche » (Commission nationale de pharmacovigilance, compte rendu du 25/05/07 : un tel cynisme (ou une telle inconscience) conduit forcément à s'interroger sur les signaux d'alertes qui seront jugés « suffisants » pour déclencher les études formelles de pharmacovigilance mentionnées en p. 12 et, globalement, crédibiliser le vœu que la

pharmacovigilance après commercialisation soit « proportionnée aux connaissances sur la sécurité ou les risques du médicament (p. 8).

Visant ainsi à officialiser un état de fait d'ores et déjà déplorable et qui devrait, au contraire, appeler des mesures de rectification, voire de *sanction*, le risque pour la santé publique est donc majeur, et devrait appeler le rejet pur et simple du projet de directive.

Dans la perspective d'une position politiquement plus ouverte, les points suivants méritent d'être soulevés.

- Il n'est pas exact que les médicaments « contribuent grandement à la santé des citoyens » (p. 2) : la réduction spectaculaire des cancers du sein après réduction des prescriptions d'hormonothérapie aux femmes ménopausées, ou encore le triplement récent du nombre de scléroses en plaques en France sont de bons contre-exemples et appellent d'emblée à poser le principe que les risques d'un médicament ne sont acceptables que si leurs bénéfices sont proportionnés. Or, la tendance actuelle consistant à faire tomber les barrières naturelles du marché pharmaceutique (la maladie) **sous prétexte de « prévention »** amène à exposer les citoyens à des médicaments au nom d'un bénéfice personnel extrêmement problématique, voire quasi nul (bénéfice « collectif » des vaccinations), alors qu'à l'évidence, on est loin du risque iatrogénique zéro (Guillain-Barré, scléroses en plaques, maladies auto-immunes...) → Il serait utile (et plaisant) d'introduire l'idée que, si l'industrie veut être crédible en suggérant une introduction accélérée sur le marché pour les médicaments effectivement vitaux, elle devrait symétriquement promouvoir que les médicaments à usage « préventif » (qui s'adressent à des sujets *en parfaite santé*, dont il n'est pas certain qu'ils contracteront la maladie) devraient, au contraire, faire l'objet d'un développement *renforcé*, et non accéléré...
- Les références permettant de chiffrer les bénéfices attendus de la directives (p. 1-2) sont malheureusement absentes et, de toute façon, problématiques.
- Il n'est pas admissible de poser comme allant de soi que « certains effets indésirables ne sont détectés qu'une fois le médicament autorisé » (p. 2) qui tend à présenter comme accessoire l'idée d'un développement clinique (avant AMM) et esquive la question fondamentale de savoir pourquoi tant d'effets pourtant graves passent inaperçus au cours du développement clinique (hypertensions artérielles pulmonaires des fenfluramines, effets paradoxaux du zolpidem, rhabdomyolyses sous cérivastatine). → Cette profession de foi tendancieuse doit être retirée (c'est un peu comme « les racines catholiques de l'Europe »...)
- Justification-clé de la nouvelle directive, « la transparence » annoncée des données de pharmacovigilance exclut manifestement tout accès direct des citoyens ou de *leurs experts*, et se limite à leur faire « mieux comprendre les questions liées à la sécurité des médicaments » (p. 6). La « transparence » ne va pas jusqu'à spécifier qui sera en charge de cette pieuse didactique, tandis qu'un lapsus dit assez la motivation réelle du processus : « améliorer leur confiance ». Or, l'expérience *directe* des bases

de données de pharmacovigilance est loin de susciter un accroissement de confiance... → Justifiant **un droit de contre-expertise**, le principe d'un accès direct *intégral* par *tous* les citoyens (et leurs experts) doit être imposé.

- De plus, la principale expérience dont on dispose en matière de base de données de pharmacovigilance d'accès direct est celle du *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) américain : il est facile à documenter que cette base justifie tout, sauf « des messages clairs » – encore moins « une utilisation plus sûre des médicaments » (p. 6) : il suffit de penser à la polémique énorme sur les risques neurologiques (autisme) du mercure utilisé comme conservateur dans les vaccins → La question **des liens d'intérêt des instances en charge des analyses** doit être posée : ceux qui ont donné l'AMM, voire fait des recommandations (vaccinales, en particulier) ne peuvent être les mêmes que ceux qui vont analyser les conséquences potentiellement néfastes de ces AMM ou de ces recommandations.
- Le projet d'une rubrique « informations essentielles » du RCP ou de la notice (p. 6) serait un formidable retour en arrière par rapport à l'exigence faite aux fabricants de présenter *l'intégralité* des données de tolérance, contre-indications, précautions, etc. de façon factuelle, *non interprétative* → Cette disposition doit être purement et simplement rejetée.
- *Idem* pour l'idée d'un allègement des obligations des fabricants dans la description de son système de PV, dans la mesure où, en pratique, ces systèmes ne sont pas inspectés de façon efficace → Cette disposition doit être rejetée, et servir de prétexte à soulever la question de *l'inefficacité* des audits opérés par les agences plus ou moins régulièrement au titre de la qualification « d'établissement pharmaceutique » (jeunes auditeurs absolument pas formés à la PV et qui se contentent de vérifications de surface).
- *Idem* pour l'allègement des PSUR (p. 15) : en aucun cas l'existence d'une base de données (qui n'est en rien nouvelle et dont la supériorité par rapport à celle d'Uppsala tenue par l'OMS reste à démontrer) ne doit dispenser les fabricants de leur devoir de justifier leurs analyses par les données brutes sous-jacentes, à fins évidentes de vérification : suggérer le contraire revient à imputer aux autorités de contrôle la charge de reprendre toute analyse *dans son intégralité*, sachant de plus que toute discordance donnera lieu à des discussions interminables – et infructueuses – sur la façon dont les données brutes auront été extraites de la base. De plus, **l'expérience judiciaire** a montré que ces rapports périodiques sont un élément important pour auditer rétrospectivement la détermination, la cohérence et la transparence avec laquelle un fabricant s'est acquitté de ses *obligations* légales et réglementaires de suivi après commercialisation → Non seulement les rapports périodiques doivent rester compatibles avec les recommandations de *l'International Conference on Harmonisation* (ICH E2C en particulier) ; il faut au contraire *retourner* l'argument, en saisissant **l'aveu extraordinaire que les rapports périodiques actualisés de sécurité « sont de simples listes d'effets indésirables »** (p. 8

de la proposition connexe de règlement) afin d'exiger un audit visant à déterminer pourquoi *l'esprit* d'ICH est à ce point ignoré et quels sont les remèdes à mettre en œuvre pour que ces rapports périodiques deviennent *enfin* ce qu'ils devraient être.

- *Idem* pour le projet de « déroger » à certaines dispositions autorisant les Etats à « déroger à certaines dispositions (...) relatives aux exigences en matière d'étiquetage et d'emballage » : rappelons qu'en France, la seule affaire judiciaire civile de vaccination contre l'hépatite B ayant permis la condamnation (confirmée en cassation en juillet 2009) d'un fabricant repose, comme par hasard, sur un problème de notice → Ces dispositions doivent être refusées, car elles représentent un préoccupant retour en arrière.
- Par rapport aux exigences d'un développement, la pharmacovigilance après commercialisation correspond à une surveillance extrêmement *peu onéreuse*. Il n'est donc pas admissible que les médicaments qui, justement, ont bénéficié d'une certaine « indulgence » des autorités par rapport aux exigences d'un développement pharmaceutique normal (génériques, produits « d'usage bien établi »¹) bénéficient, en sus, d'un allègement de l'obligation très modeste qui leur est faite d'une réelle surveillance (p. 15). **L'exemple actuel de la grippe H1N1** où, la main dans la main avec les fabricants, les autorités s'attachent à crédibiliser qu'un vaccin assez « nouveau » pour justifier un prix exorbitant ne fait que s'apparenter à un banal vaccin antigrippal dès qu'il s'agit d'exiger un minimum d'évaluations strictes dit assez les dérives graves où pourraient conduire cette notion d'un allègement pour les produits supposés antérieurement connus → Tous les allègements prévus doivent être rejetés.
- Le projet de Directive contient des dispositions dangereuses visant, sous le fallacieux prétexte « d'harmonisation » (p. 14) à réduire la marge de souveraineté des Etats par rapport à une unicité de décisions (qui facilite, évidemment, l'exercice du lobbying). Or, il existe de nombreuses raisons pour qu'un pays ou un groupe de pays se distingue des autres en matière de thérapeutique : spécificité ethnique, pratique thérapeutique particulière (kétorolac dont la toxicité décrite s'est révélée différente en France/Allemagne par rapport à d'autres pays), coût relatif, expertise différente... Le précédent récent du coupe-faim Acomplia dit assez la portée potentielle d'une discordance internationale dans l'évaluation... → Ces dispositions sur la subsidiarité doivent être très sérieusement analysées dans leur justification et leur portée, et amendées en conséquence.

¹ Presque par définition, les produits « d'usage bien établi » n'ont jamais été rigoureusement évalués. Quant aux génériques, compte tenu des exigences minimales qui leurs sont imposées pour être acceptés sur le marché (étude de bioéquivalence) et de la marge de variabilité *considérable* ($\pm 20\%$) qui leur est consentie par rapport au produit princeps, ils devraient appeler, au contraire, une surveillance *renforcée*.

- Il est absolument scandaleux que les fabricants assument de demander à être déchargés de leur obligation d'assurer une veille bibliographique → Cette disposition doit au contraire être maintenue (et *vérifiée par inspection*), ne serait-ce qu'au titre... de leur formation continue sur les médicaments qu'ils commercialisent (l'aveu implicite est qu'ils s'assument comme simples vendeurs : sur la base de quoi, dès lors, vont-ils se fonder pour proportionner leurs exigences de surveillance aux « risques avérés ou potentiels » [p. 7] ?).
- L'expérience ayant montré que la stratégie prédominante de l'industrie consiste à noyer l'essentiel (les effets indésirables effectivement causés par un médicament) au détriment d'un bruit de fond qui permet de botter en touche au nom du principe d'incertitude² selon le schéma historiquement adopté pour le tabac ou pour l'amiante³, il faut résister à toute tentative de diluer le significatif dans le non significatif, notamment :
 - les élargissements terminologiques indus visant à mettre sur le même plan mésusage, erreur de prescription (qui relèvent de la responsabilité *du prescripteur*, et pas du fabricant !), surdosage...
 - l'assimilation des signalements de patients aux notifications issues des professionnels de santé.

Au total, loin de prendre acte du vrai problème (une menace grave sur la santé publique liée à l'exposition massive des sujets en parfaite santé à des produits de rapport bénéfice/risque problématique, sous le fallacieux prétexte de la « prévention ») et d'en analyser les déterminants (développement bâclé, dérive formaliste de la surveillance après commercialisation, promotion irresponsable, absence de contrôles effectifs [inspections]), la présente directive s'applique au contraire à en les consacrer et même à les aggraver. Au-delà d'une rhétorique vague (sur la perfection du système existant, mais la nécessité de « l'améliorer » ce nonobstant...) et sans aucune portée pratique (quel accès à Eudravigilance, par qui, à l'aide de quel logiciel ?), les motifs profonds de la directive ne sont même pas dissimulés.

- Reprenant l'esprit mercantile inquiétant de la directive 65/65/CEE (considérants 2 et 3), le présent projet ne cache pas la crainte que le « fonctionnement du marché intérieur » (p. 9) ne soit parasité par des soucis de sécurité et que l'objectif « fondamental » de préserver la santé publique doit être réalisé « par des moyens qui n'entravent pas la libre circulation des médicaments **sûrs** à l'intérieur de la Communauté » (p. 12) sachant qu'en sabotant le développement (avant AMM :

² Michaels D. Doubt is their product. How industry's assault on science threaten your health. New York: Oxford UP, 2008.

³ McCulloch J, Tweedale G. Defending the indefensible. The global asbestos industry and its fight for survival. New York, Oxford UP, 2008

Gardasil, vaccin contre la grippe) et en rétrogradant la pharmacovigilance à une simple formalité, les conditions seraient maximisées pour qu'il devienne impossible de distinguer les médicaments « sûrs » des autres.

- Il est clairement admis qu'il « convient d'assurer le financement adéquat des activités de pharmacovigilance par les autorités compétentes nationales » (p. 16) et que les dispositions de la présente directive se traduiront par « une réduction de coût pour l'industrie » assortie d'un « accroissement des coûts pour les instances de réglementation » (p. 9-10) : quel aveu !...