



Reorienting European policy on medicines for human use

Excessive protectionism for some drug companies is unacceptable

The Parliament is due to vote on the Directive and Regulation on medicines for human use after second reading.

Drug companies, like other interested parties, are approaching members of Parliament with some legitimate requests, but their demands of more protectionism are greatly exaggerated.

If amendments excessively prolonging commercial exclusivity for drug companies were voted, it would have huge consequences on health care systems in all EU member states. This unjustified escalation must be prevented.

Medicines in Europe Forum explains why.

Naturally enough, all enterprises seek to exploit their market niches for as long as possible particularly when their products are sold at high price. Drug companies are no exception, and tend to go to great lengths for preserving a market monopoly, especially in these times of weak innovation and rare drugs of major therapeutic value. One strategy is to delay the arrival of generic drugs once the patents have expired.

The ongoing revision of European legislation on medicinal products is seen by the pharmaceutical industry as an opportunity to further strengthen their dominant position. They are thus lobbying intensively for a Directive and Regulation that would support the following three privileges:

- prolonged "data protection" for prescription drugs;
- data protection for existing prescription drugs newly approved for self-medication ("OTC switch");
- the concept of "biogenerics", drugs which could not be approved as easily as common "generics".

"Data protection" = protection of clinical trial results

Pharmaceuticals are not only protected by various types of patents. In Europe, the results of clinical trials sponsored by marketing authorisation holders are protected from exploitation by competitors. This places added constraints on generics manufacturers.

Generics are currently approved through a "light" (abridged) marketing authorisation procedure. The clinical evaluation dossier is not required to contain results from clinical trials conducted with the generic product: the data obtained with the originator product are considered sufficient, and can be included in the marketing application for the generic.

"Data protection" consists of forbidding competitors from using data on the originator substance for a fixed number of years. This period is currently six years in about half the European Union member states, and 10 years in the remainder. It is 10 years for all "biotech" drugs, which must

be approved through the centralised procedure.

In 2001 the draft Directive and Regulation drawn up by the European Commission advocated that data protection be extended to 10 years for all drugs, and that an extra year be added for a new therapeutic indication.

In 2003, after amendment by the European Parliament and Council of Ministers, the draft Directive has been modified to permit "light" marketing applications to be made 8 years after initial authorisation of the originator drug, with market release two years later. In other words, data protection (and therefore marketing exclusivity) would amount to 10 years (8+2) for all drugs authorised by individual member states or through the mutual recognition procedure. The draft Regulation also recommended 10 years of data protection for drugs authorised through the centralised procedure, plus an extra year (once only) when one or several new therapeutic indications are granted.

As things stand, data protection is going to be significantly extended in the

European Union, even though it is already among the longest in the world. The consequences would be delayed generic development and added financial constraints for national welfare systems (especially problematic for the poorer member states and acceding countries).

We found no historical reasons and no rational for extending the monopoly position of originator drugs, and the European Commission offers no figure to support their current position.

The proposed extension is clearly not intended to compensate manufacturers for time lost in administrative procedures (marketing application, health economic assessment, refunding negotiations, etc.); under pressure from the pharmaceutical industry, the time available for medicines agencies to evaluate new applications is already shrinking to dangerous levels.

In addition, the industry has obtained granting of "supplementary protection certificates" that prolong patent protection up to five years.

This is quite enough: no further lengthening of the ►►

► data protection period is justified.

Protection of drugs switched to self-medication

The term "OTC switch" (OTC = over the counter) refers to the decision by a drug company to make a prescription-only drug available for self-medication. The company also switches its promotional efforts from prescribers to pharmacists and the public, through media campaigns.

The prescription drug is often maintained on the market, while the OTC version is sold under a different name and at a higher (uncontrolled) price. In France, for example, *loperamide* is sold under the names *Imodium*° (for prescription) and *Imosel*° (for self-medication), and the same antacid combination is sold under the names *Xolaam*° (for prescription) and *Maalox*° (for self-medication).

The "OTC switch" is a trick commonly used to relaunch a drug whose sales are waning or will shortly face competition from new drugs or generics.

The "OTC switch" is fairly simple. The company simply has to obtain exemption from regulations governing prescription-only drugs. This exemption, granted by the national minister of health, specifies, for safety reasons, the maximal dose per intake and the maximal quantity per box for safe self-medication. The exemption may be restricted to a particular route of administration, for example local or oral but not parenteral use.

As a rule, the switched drug is granted marketing authorisation on the basis of a simple bibliographic dossier. No new clinical evaluation is required for well-known substances that have been used for many years in the same indication. The expected benefits and risks have already been assessed, and extensive follow-up data

are generally available. Further evaluation is rarely necessary or requested.

Companies sometimes sponsor a small clinical trial of the drug at the exempted dose. When done by an opinion leader in the relevant indication, the data can be used to support the OTC launch campaign.

The current European draft legislation, as supported by the pharmaceutical industry, will forbid competitors from marketing generics of a switched drug for a number of years (up to 3 years according to some proposals of amendments). The pretext cited is that companies' new clinical data need to be protected from exploitation by competitors. This is specious, however, as OTC switch trials are neither obligatory nor necessary.

Prices of OTC drugs are fixed freely by the companies. Theoretically, this should be counterbalanced by free market competition. Supplementary data protection would stifle this competition.

Medicines agencies' requirements for OTC switches should be uniformly minimal across the European Union. It is up to medicines agencies to protect consumers, and up to drug companies to ensure their products are profitable, on a level playing field.

The invention of "biogenerics"

The draft Directive contains the term "biogenerics", which is only vaguely defined. It proposes that, for drugs manufactured by biotechnology, the same substance manufactured by another biotech manufacturing process should not be considered a simple copy. This implies that the applicant would not be able to use the clinical originator clinical evaluation dossier and would therefore have to provide specific tests (preclinical studies, but also clinical trials).

Many drug manufacturing

processes might be poorly reproducible, even from one batch to another (extraction from natural products, fermentation processes, etc.), or suffer from problems with residues (e.g. vaccine manufacturing).

But experience shows that new trials, with necessarily small populations and short follow-up, cannot prove that two versions of the same drug manufactured with different methods are identical or different. The results are always the same: the two versions have similar risk-benefit ratios and can be used for the same purposes.

Possible differences linked to the manufacturing process may only emerge after many years of use by large numbers of patients. For example, different manufacturing processes are suspected of being behind differences between epoetin preparations in terms of adverse effects such as erythroblastopenia, but this remains to be confirmed, and a further, small clinical trial would not have provided any relevant information.

Obliging biotech generics manufacturers to conduct new trials with falsely reassuring results would simply offer excessive protection to manufacturers of originator drugs. It would also imply the ethically questionable enrolment of patients who would derive no extra therapeutic benefit, and such trials would be a waste of financial and human resources.

What is needed is better post-marketing surveillance of adverse effects (of both generics and originator drugs) in order to detect possible differences linked to the manufacturing process and to protect the patients concerned. Active, prospective pharmacovigilance would help determine if certain types of generics warrant special assessment because of problems inherent in their manufacturing process. There are no sound data in this area, and it is thus premature to legislate.

In short: reasonable protection, and no more!

It is perfectly normal to reward drug companies for their research and development, when relevant to society's needs with commercial exclusivity. But the economic and pseudoscientific pretexts being forwarded to further lengthen this exclusivity period in Europe, where it is already among the longest in the world, are unjustifiable.

It is time to stop artificially sustaining drug companies by giving them excessive monopoly positions. It would be better to offer them incentives to develop drugs with real therapeutic advantages, especially for patients with no effective treatment.

Medicines in Europe Forum



Le protectionnisme excessif des firmes pharmaceutiques n'est pas acceptable

Quand des firmes industrielles ont la chance de commercialiser des produits à un prix élevé, elles ont naturellement tendance à vouloir tirer profit de ces produits pendant longtemps. C'est le cas des firmes pharmaceutiques qui cherchent à conserver le plus longtemps possible une exclusivité de commercialisation (alias monopole) sur leurs médicaments. Cette volonté est d'autant plus forte aujourd'hui que ces firmes pharmaceutiques traversent une période de faible créativité, et qu'elles ont, à court terme, peu de nouveaux médicaments d'intérêt majeur à commercialiser. Tous les moyens sont alors bons pour protéger les médicaments existants, et empêcher qu'ils soient copiés dès l'échéance des brevets.

La révision en cours de la réglementation européenne du médicament est l'occasion pour l'industrie pharmaceutique de chercher à renforcer trois de ces moyens. Elle vise, par un lobbying intensif, à modifier les projets de Directive et de Règlement pour :

- allonger la durée de "protection des données" pour les médicaments de prescription ;
- créer une "protection des données" pour les médicaments devenus d'automédication (après un "switch" (terme expliqué ci-après)) ;
- créer le concept de médicament "biogénérique", qui ne pourrait pas être commercialisé aussi facilement qu'un "générique" classique.

À quoi correspondent ces trois concepts ? Ont-ils une justification ? Faut-il accepter une évolution de la réglementation dans ce sens ?

"Protection des données", c'est-à-dire protection des résultats des essais cliniques

Les médicaments sont protégés par des brevets (de différentes natures). En outre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament bénéficie aujourd'hui, en Europe, d'une protection des résultats des essais cliniques, alias "protection des données", qui se traduit par des contraintes pesant sur les firmes qui commercialisent des médicaments génériques.

Actuellement, les médicaments génériques peuvent être mis sur le marché après l'obtention d'une AMM dite "allégée", c'est-à-dire accordée sur la base d'un dossier d'évaluation ne comportant pas de nouveaux essais cliniques ; les essais sur le médicament princeps étant considérés comme suffisants, et leurs résultats pouvant être inclus dans le dossier de demande d'AMM du générique.

La "protection des données" consiste à interdire l'utilisation du dossier d'évaluation clinique du princeps pendant un certain nombre d'années. Jusqu'à présent, en Europe, ce nombre d'années était fixé à 6 ans pour la moitié des pays de l'Union européenne, et à 10 ans pour l'autre moitié. En outre, il était de 10 ans pour les médicaments fabriqués par biotechniques (et donc réglementairement soumis à autorisation européenne de mise sur le marché par la procédure centralisée).

En 2001, dans le projet de nouvelle Directive et de nouveau Règlement, la Commission européenne a proposé de porter

cette durée de "protection des données" à 10 ans pour tous les médicaments, et d'y ajouter 1 an en cas d'obtention par le médicament princeps d'une nouvelle indication thérapeutique.

En 2003, après amendement par le Parlement et examen par le Conseil des ministres, le projet de Directive stipule qu'une demande d'AMM allégée pourra être déposée seulement 8 ans après l'autorisation du princeps, et que le générique ne pourra être commercialisé que 2 ans plus tard, soit dans les faits une "protection des données", et donc une exclusivité commerciale, de 10 ans (8+2) pour tous les médicaments autorisés par la procédure d'AMM nationale ou par reconnaissance mutuelle. Et le projet de Règlement stipule que, pour les médicaments autorisés par la procédure d'AMM centralisée, la "protection des données" sera de 10 ans (+ 1 an (une seule fois) pour une ou plusieurs nouvelles indications thérapeutiques).

À ce stade de la procédure, on se trouve devant une augmentation importante de la durée de "protection des données". Cette durée européenne est la plus longue du monde, et on en voit aisément les lourdes conséquences : arrivée retardée des médicaments génériques ; difficultés financières pour les systèmes de protection sociale, notamment ceux des États les moins riches, parmi lesquels les nouveaux États membres.

Nous avons cherché les raisons qui conduisent les autorités à accorder des allongements de fait du monopole de commercialisation des médicaments "princeps". Nous n'avons trouvé aucune argu-

mentation solide pour le passé ; et la Commission européenne, qui prône des allongements supplémentaires, n'étaye ses propositions d'aucune donnée chiffrée.

On ne peut pas prétendre que cet allongement est accordé pour compenser le temps perdu par l'industriel en formalités administratives avant commercialisation (AMM, évaluation médico-économique, négociation des prix remboursables). En effet, les firmes pharmaceutiques obtiennent toujours plus de raccourcissement (dangereux à notre avis) des temps d'analyse de leurs dossiers par les agences du médicament.

En outre, les firmes ont déjà obtenu la mise en place de certificats complémentaires de protection, qui allongent de 5 ans en pratique la durée de protection par les brevets.

Cela fait déjà beaucoup. Aucun allongement supplémentaire de la durée de "protection des données" n'est justifié.

Protection après un "switch", c'est-à-dire après passage en automédication

Le mot "switch" (en anglais : commutateur) désigne communément la transformation par une firme pharmaceutique d'un médicament de prescription (vendu uniquement sur ordonnance) en un médicament d'automédication (vendu sans ordonnance au comptoir de la pharmacie : "over the counter", alias OTC). On entend aussi dire "switch OTC".

Dès lors, la firme ne promet plus son médicament auprès des médecins, mais auprès des pharmaciens ►►

► d'officine et surtout du public, via les médias appropriés.

Souvent la firme continue de commercialiser le médicament de prescription, et simultanément, le même médicament pour l'automédication, sous un nom différent et à un prix élevé (selon le principe du "prix libre", non remboursable par l'assurance maladie). On voit ainsi coexister, en France, du *lopéramide* sous les noms d'Imodium^o, pour la prescription, et d'Imosel^o pour l'automédication, ou bien la même association d'anti-acides sous les noms de Xolaam^o pour la prescription et de Maalox^o pour l'automédication.

Le "switch" est un moyen courant pour une firme de relancer un médicament dont les ventes baissent, ou qui va se trouver concurrencé par des nouveaux médicaments, ou par des copies à l'échéance d'un brevet.

En pratique, il n'est pas très compliqué de procéder à un "switch". Il suffit d'obtenir une exonération de la réglementation des substances réservées à la prescription. Cette exonération, accordée par le ministre de la santé, précise, pour des raisons de sécurité, les doses maximales par prise et les quantités maximales par boîte à respecter en automédication. L'exonération peut être limitée à certaines voies d'administration (par exemple application locale et voie orale, mais pas voie injectable).

En règle générale, l'autorisation de mise sur le marché du médicament "switché" est octroyée sur la base d'un dossier bibliographique. Il n'est pas exigé de nouvelle évaluation clinique, s'agissant d'une substance bien connue, utilisée depuis longtemps dans la même indication. Les bénéfices attendus et le risque d'effets indésirables ont déjà été évalués initialement, et le recul d'utilisation est important. Il est exceptionnel qu'une évaluation complémentaire soit nécessaire et exigée.

Les firmes prennent parfois

l'initiative de faire réaliser un petit essai clinique avec le médicament à la dose exonérée. Un tel essai, s'il est conduit par un leader d'opinion du domaine, permet surtout à la firme d'asseoir la campagne de lancement du médicament "OTC".

Le projet de modification de la réglementation européenne, soutenu par les firmes, consiste à interdire pendant un certain nombre d'années (jusqu'à 3 ans selon certains projets d'amendements) la mise sur le marché de copies (génériques) du médicament "switché". Le prétexte invoqué est la réalisation d'essais cliniques commandités par les firmes, lors du "switch" de leurs médicaments, et la nécessité de protéger les données issues de ces essais, en empêchant d'autres firmes de s'y référer dans des demandes d'AMM. Prétexte inacceptable dans la mesure où ces essais ne sont ni obligatoires, ni utiles. Une telle protection supplémentaire n'a pas de justification.

Dans le domaine de l'automédication, où les prix sont libres, la concurrence est également libre. Elle doit pouvoir s'exercer au bénéfice du consommateur. La protection des données va à l'encontre de cette logique.

Sur la base d'exigences minimales, suffisantes et uniformes pour l'ensemble des firmes concernées, il revient aux agences du médicament d'assurer la protection du consommateur. Il revient ensuite à chaque firme d'assurer ses investissements et leur rentabilité dans le cadre d'une concurrence réelle.

L'invention du "biogénérique"

De manière surprenante, on a vu apparaître dans des propositions d'amendements à la Directive européenne en cours d'élaboration, le mot "biogénérique", avec une définition fort vague.

Il ressort de cette "définition" que dans le cas d'un médicament fabriqué par biotechniques, le

même médicament (la même substance), fabriqué par un autre procédé de fabrication relevant des biotechniques, ne pourrait pas être considéré comme une copie. La firme désirant le commercialiser ne pourrait pas utiliser l'évaluation clinique du médicament copié. Elle aurait à fournir des essais cliniques et pré-cliniques spécifiques.

Cette exigence est-elle justifiée ? Que peut-on attendre de tels essais ?

Il existe depuis très longtemps en pharmacie des modes de fabrication d'une même substance qui posent des problèmes de reproductibilité, y compris d'un lot à l'autre (extraction à partir de produits naturels, ou fermentation par exemple), ou des problèmes de présence de résidus (dans la fabrication de vaccins par exemple).

Mais l'expérience montre que ce n'est pas en faisant et refaisant des essais cliniques avant autorisation, sur des effectifs et des durées nécessairement limités, que l'on peut montrer la totale similitude entre deux médicaments contenant la même substance mais issus de modes de fabrications particuliers, ni déceler d'éventuelles différences entre ces médicaments. On aboutit toujours aux mêmes résultats : les deux médicaments ont des balances bénéfices-risques du même ordre, et on peut les utiliser aux mêmes fins.

Les différences éventuelles, liées au mode de fabrication, ne peuvent apparaître qu'après une longue utilisation, chez un grand nombre de patients. Ainsi, on s'interroge aujourd'hui sur un éventuel lien de causalité entre le mode de fabrication des différentes époïétines et des effets indésirables à type d'érythroblastopénies, mais cela reste à confirmer, et un essai clinique complémentaire de petite dimension n'apporterait rien de pertinent.

En l'état des connaissances, obliger les fabricants de génériques de médicaments fabriqués par biotechniques, à réaliser de nouveaux essais cliniques faussement rassurants, ne ser-

virait qu'à protéger abusivement les fabricants de médicaments princeps. Cela impliquerait l'inclusion, éthiquement contestable, de patients auxquels on ne proposerait aucune perspective de progrès thérapeutique, et l'investissement de ressources humaines et financières importantes pour des résultats non pertinents.

Il est plus utile de mettre en œuvre une surveillance accrue des effets indésirables des médicaments (génériques et princeps), après leur mise sur le marché, pour mieux connaître ces effets, montrer s'il existe des spécificités liées au mode de fabrication, et mieux en protéger les patients. Une pharmacovigilance active, prospective et non attentiste, aiderait à savoir s'il y a lieu de distinguer des catégories de médicaments génériques susceptibles de nécessiter une évaluation particulière, du simple fait de leur mode de fabrication. Il n'existe pas aujourd'hui de données solides sur ce sujet.

Il est en tout cas prématuré de légiférer sans connaissances scientifiques solides.

En résumé : une protection raisonnable, et pas plus !

Il est cohérent de récompenser les efforts de recherche d'un industriel par une exclusivité commerciale. Mais les prétextes économiques ou pseudoscientifiques invoqués aujourd'hui pour allonger encore la durée de cette exclusivité en Europe, alors qu'elle est déjà l'une des plus longues du monde, ne tiennent pas.

Il est temps d'arrêter l'escalade et de cesser de soutenir artificiellement les firmes pharmaceutiques en situation de monopole. Mieux vaut les encourager à concentrer leurs efforts sur la recherche de médicaments constituant de véritables progrès thérapeutiques, dans les situations où l'on en a besoin.