Qu'y a-t-il dans Votre Armoire à Pharmacie ?

Garantir la Sécurité et l'Efficacité des Médicaments Délivrés sur Ordonnance, des Médicaments Biologiques et des Dispositifs Médicaux aux États-Unis

Document d'orientation

Établi par la Coopération pour l'intégrité et la transparence de la recherche de l'université de Yale (Yale Collaboration for Research Integrity and Transparency)

Troisième édition, Février 2018

C R I T

collaboration for research integrity and transparency

Ce document d'orientation a été élaboré et rédigé par le corps professoral et les membres de l'équipe de la Coopération pour l'intégrité et la transparence de la recherche (CRIT) de l'université de Yale. Il a été revu par Margaret E. McCarthy (Directrice exécutive du CRIT) et Gregg Gonsalves (professeur associé à l'École de santé publique de l'université de Yale, Yale School of Public Health). Il a été traduit par Marc Lozano.

À Propos du CRIT

La Coopération pour l'intégrité et la transparence dans le monde de la recherche (CRIT) est une initiative interdisciplinaire lancée en 2016 à l'université de Yale dans le but d'améliorer la qualité et la transparence des données constituant la base de la recherche médicale. Par le biais de la recherche, de la défense d'intérêts et de poursuites judiciaires, le CRIT a pour mission de garantir la justesse, l'exhaustivité, l'accessibilité et la fiabilité des preuves cliniques qui fondent et informent notre compréhension de la sécurité et de l'efficacité des médicaments, des dispositifs et autres produits médicaux.

Financement

Le CRIT doit son financement à une subvention de trois ans versée par la Fondation Laura and John Arnold (Laura and John Arnold Foundation).

Le CRIT est aussi soutenu par une subvention de démarrage versée par le Fonds Oscar M. Ruebhausen (Oscar M. Ruebhausen Fund) de l'École de droit de Yale (Yale Law School).

La Coopération pour l'Intégrité et la Transparence dans le Monde de la Recherche
Collaboration for Research Integrity & Transparency
Yale Law School
P.O. Box 208215
New Haven, CT 06520
https://law.yale.edu/crit
crit.admin@yale.edu
@Yale_CRIT
(203) 436-8420

© 2017, 2018 by the Collaboration for Research Integrity & Transparency. What's in Your Medicine Cabinet? Ensuring the Safety and Efficacy of Prescription Drugs, Biologics and Medical Devices in the United States, 3rd Edition, is made available under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

The photograph, "Medicine, Capsule, Blue, White_2207622" by Ranys Tuunainen is licensed under CC0 Public Domain.

Table des Matières

Résumé Opérationnel 4

Introduction 11

1. Améliorer la Réglementation des Produits Médicaux Nouveaux avant leur Mise sur le Marché 16

2. Assurer le Suivi Adéquat des Produits Médicaux après leur Mise sur le Marché 21

3. Faciliter l'Accès à des Traitements Expérimentaux Grâce aux Autorisations Temporaires d'Utilisation 26

4. Éviter les « Données en Vie Réelle » de Mauvaise Qualité 31

5. Résister aux Efforts Visant à Affaiblir les Restrictions Concernant la Commercialisation des Médicaments hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) 34

6. Renforcer la Réglementation des Dispositifs Médicaux 40

7. Faciliter l'Accès aux Données des Essais Cliniques, y Compris aux Données Relatives aux Patients, aux Données Agrégées, et aux Méta-Données. 44

Conclusion 50

Références Bibliographiques 51

Résumé Opérationnel

Conjointement à la mise en place d'une nouvelle administration présidentielle en 2017, un nouveau commissaire a été nommé à la tête de l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration, FDA), le Dr Scott Gottlieb, remplaçant le Dr Robert Califf qui occupait le poste depuis 2015. L'entrée en fonctions du Dr Gottlieb a suivi de près la promulgation d'un document législatif d'importance majeure pour l'agence — la loi sur les traitements au XXIème siècle (21st Century Cures Act) — alors même qu'un autre projet de loi décisif, la loi sur la ré-autorisation de la FDA (Food and Drug Administration Reauthorization Act) de 2017 était sur le point d'être approuvé. Cette pleine période de changements offre une occasion idéale pour réfléchir sur la mission historique de la FDA qui consiste à garantir la sécurité et l'efficacité des produits médicaux utilisés par l'ensemble des Américains et à donner des recommandations au nouveau commissionnaire, à la nouvelle administration et au Congrès pour renforcer cette institution de santé publique essentielle.

Dans ce document d'orientation, le CRIT, un programme conjoint des Écoles de droit, de médecine et de santé publique de l'université de Yale, offre une analyse des défis auxquels la FDA est actuellement confrontée dans sept domaines :

1. La réglementation des produits médicaux nouveaux avant leur mise sur le marché ;
2. Le suivi adéquat des produits médicaux après leur mise sur le marché ;
3. L'accès à des traitements expérimentaux avant autorisation ;
4. L'utilisation des données en vie réelle ;

5. La commercialisation hors AMM ;
6. La réglementation concernant les dispositifs médicaux ;
7. La facilitation de l'accès aux données des essais cliniques, notamment les données relatives aux patients, les données agrégées et les méta-données.

Les recommandations concernant chacun de ces domaines sont exposées ci-dessous, le rapport complet donnant quant à lui le cadre analytique dont elles sont issues. Le but de ces recommandations et de ce rapport est de promouvoir la santé publique en améliorant l'intégrité et la transparence de la recherche biomédicale et clinique, ainsi que la qualité des données prouvant l'efficacité et la sécurité des produits médicaux réglementés par la FDA.

SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS

1. Renforcer la Réglementation des Produits Médicaux Nouveaux avant leur Mise sur le Marché

- Avant de généraliser l'utilisation des critères de substitution pour en faire les principaux critères d'évaluation des essais cliniques qui permettent aux produits médicaux d'obtenir une autorisation, la FDA devrait réunir un comité consultatif pour qu'il étudie les procédures actuelles d'autorisation accélérée des produits médicaux, en procédant notamment à un examen concernant l'utilisation appropriée des critères de substitution.

- La FDA devrait réunir une commission d'experts pour qu'il procède à une vérification de tous les médicaments chimiques et biologiques dont l'utilisation et la mise sur le marché ont été autorisées aux États-Unis, par le biais d'une procédure d'autorisation accéléré. Il lui faudrait également vérifier les médicaments ayant reçu une autorisation et dont la sécurité et l'efficacité a été prouvée à partir de critères de substitution.

- Si la commission d'experts constate que certains médicaments chimiques et biologiques autorisés par le biais de procédures accélérées ne sont pas efficaces et sans risques, la FDA devrait recommander aux fabricants de retirer ces agents, soit pour l'indication thérapeutique dont on a prouvé le risque ou le manque d'efficacité, soit pour le produit dans son ensemble.

- Si un retrait des indications thérapeutique ou des produits avait lieu, la FDA devrait en informer les docteurs, les groupes de patients, les organismes de normalisation et les assureurs pour les renseigner davantage sur les raisons de ce retrait.

2. Assurer le Suivi Adéquat des Produits Médicaux après leur Mise sur la Marché

- Le Congrès devrait fournir assez de fonds et de personnel à la FDA pour qu'elle puisse contrôler la conformité aux dispositions qui concernent les études après commercialisation, étant donné que ces activités ne sont pas encadrées par la loi sur les frais d'utilisation des médicaments sur ordonnance (Prescription Drug Users Fee Act) de façon adéquate.

- La FDA devrait réunir une commission d'experts pour étudier l'utilisation d'amendes et d'autres formes de sanction existantes dans les cas d'études après commercialisation inachevées, pour évaluer leur efficacité quand il s'agit de contraindre les sociétés à se conformer aux dispositions établies et pour proposer des mécanismes supplémentaires permettant de garantir le respect des dispositions après commercialisation dans les délais prévus.

- Le Congrès devrait adopter une nouvelle loi obligeant les fabricants à constituer dans les essais après commercialisation, des sous-groupes constitués de patients traditionnellement sous-représentés dans la recherche médicale (notamment les personnes âgées, les femmes, les minorités ethniques et raciales)

proportionnellement à la prévalence de la maladie, pour renforcer la représentativité des résultats, au-delà des groupes limités de patients utilisés dans les études avant commercialisation.

- Le Congrès devrait adopter une loi qui donne à la FDA l'autorité nécessaire pour ordonner un retrait de médicament, similaire à celles qui existent déjà concernant la nourriture, les dispositifs médicaux et les médicaments biologiques.

3. Faciliter l'accès à des Traitements Expérimentaux Grâce aux Autorisations Temporaires d'Utilisation

- Le Congrès devrait adopter une loi qui exige l'étude des obstacles actuels aux autorisations temporaires d'utilisation des traitements expérimentaux et établisse un rapport concernant les changements à mettre en œuvre.

- Le Congrès ne devrait pas adopter de loi qui permette de contourner l'autorité de la FDA concernant les autorisations temporaires d'utilisation des traitements expérimentaux, ou de la transférer aux États.

4. Éviter les « Données en Vie Réelle » de Mauvaise Qualité

- La FDA devrait définir les « données en vie réelle » en termes clairs et concrets dans tous les contextes, de sorte à exclure les données obtenues à partir d'essais effectués sur des groupes témoins uniques, des groupes témoins historiques et les données obtenues à partir de sondages non-représentatifs menés auprès des patients, d'études de cas ou de témoignages de patients. La FDA devrait inclure les données issues des interventions prospectives, des interventions qui collectent des données à partir de critères d'évaluation clinique et des essais pragmatiques qui entrent dans la définition des données en vie réelle.

- Bien que la loi sur les traitements au XXIème siècle (21st Century Cures Act) exclue les études randomisées de la catégorie des « données en vie réelle », la FDA

devrait indiquer clairement que les données cliniques prospectives, randomisées et contrôlées ne peuvent être remplacées lors d'une étude avant commercialisation, pour être substituées par des données de moindre qualité. Bien que les données en vie réelle puissent représenter un complément d'information par rapport aux résultats obtenus à partir de ces essais, elles ne suffisent à les remplacer de manière fiable.

5. Résister aux Efforts Visant à Affaiblir les Restrictions Concernant la Commercialisation des Médicaments Prescrits Hors Autorisation de Mise sur le Marché

- La FDA ne devrait pas revenir sur les lois et les lignes directrices existantes pour permettre aux compagnies pharmaceutiques de développer leur communication autour de l'utilisation hors AMM au-delà des autorisations actuelles. La proposition de document d'orientation publiée par la FDA au début de l'année 2017 devrait être adoptée en tant que document d'orientation définitif.

- La FDA et le Département de la Justice des États-Unis (U.S. Department of Justice, DOJ) devraient continuer à intenter des procès en cas de publicité hors AMM et s'engager à mener à terme une action de justice au sujet des problèmes liés au premier amendement.

- La FDA et le DOJ devrait rendre leur démarche pour renforcer les restrictions portant sur la commercialisation hors AMM transparente, notamment dans leur façon de poursuivre en justice les cas hors AMM, de les régler et d'engager des négociations avec les compagnies pharmaceutiques.

6. Renforcer la Réglementation Concernant les Dispositifs Médicaux

- La FDA devrait réunir une commission d'experts pour qu'il préconise les changements législatifs à opérer dans le but de fournir un cadre mis à jour

permettant de réglementer les dispositifs médicaux de Classe II. Il garantirait l'absence de risque et l'efficacité d'un dispositif médical tout au long de son cycle de vie, selon les recommandations de l'Institut de Médecine.

- La FDA devrait renforcer ses dispositions réglementaires actuelles concernant les données issues d'essais cliniques utilisées lors de l'évaluation des dispositifs médicaux de Classe III proposés, avant leur mise sur le marché. En outre, la FDA devrait vérifier que l'industrie pharmaceutique respecte les dispositions établies concernant l'après commercialisation, en établissant notamment des systèmes de suivi, de signalement du dysfonctionnement des dispositifs ou des blessures graves voire des morts entraînées, ainsi que d'études de pharmacovigilance et d'études de surveillance après commercialisation sine qua non à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

- La FDA devrait faire exécuter la disposition selon laquelle tous les dispositifs médicaux doivent être étiquetés avec un numéro d'identification unique et que toutes les couverture santé privées et le système fédéral, notamment les Centres pour les soins Medicare & Medicaid (Centers for Medicare & Medicaid Services, CMS) modifient leurs formulaires administratifs standards de demandes de remboursement pour y prévoir l'inclusion du numéro d'identification unique.

7. Faciliter l'Accès aux Données des Essais Cliniques, Notamment les Données Relatives aux Patients, les Données Agrégées et les Méta-Données

- Le Congrès devrait adopter une loi instituant comme condition obligatoire pour obtenir une autorisation, la divulgation de toutes les données des essais cliniques reçues par la FDA aux chercheurs qui travaillent sur la santé publique, dans la recherche clinique et les sciences fondamentales. L'information divulguée devrait comprendre les données agrégées, les méta-données et les données anonymisées relatives aux patient (y compris les études de cas cliniques).

- Le DOJ devrait mettre en œuvre une politique de partage des données existantes et à venir provenant des essais cliniques menés par les compagnies pharmaceutiques. Cela inclurait les données agrégées, les méta-données et les données anonymisées relatives aux patients, et deviendrait une condition de règlement des procès intentés aux compagnies pharmaceutiques.

- La FDA devrait faire exécuter les dispositions existantes qui exigent l'établissement de documents recensant et rapportant les résultats issus d'essais cliniques achevés, à travers le registre publique d'essais cliniques des Instituts américains de la santé (National Institutes of Health, NIH), ClinicalTrials.gov.

- Le Congrès devrait adopter une loi pour que les données des essais cliniques reçues par la FDA au terme d'études après commercialisation, soient mises à disposition des chercheurs de façon accessible. Celles-ci comprennent les données agrégées, les méta-données et les données anonymisées relatives aux patients.

- La FDA devrait adopter toutes les recommandations émises par le comité de réflexion sur la transparence attaché à la FDA (FDA Transparency Working Group).

Introduction

La FDA telle qu'elle existe aujourd'hui est une conséquence de la série des tragédies qu'ont connus les États-Unis : les vaccins contaminés au tournant du XXème siècle ; les substances dangereuses détectées dans les médicaments vendus communément dans les années 1900 ; le décès de plus d'une centaine d'enfants et d'adultes en 1937 à cause d'un médicament sulfamidé dissous dans du diethylène glycol (de l'antigel) ; la multiplication des anomalies congénitales causées par le thalidomide au début des années 1960 ; des cas d'infertilité et de décès, enfin, à cause du dispositif de contraception intra-utérine Dalkon Shield dans les années 1970.[1] Les préoccupations au sujet des risques que peuvent présenter des produits médicaux dangereux a mené à l'adoption en 1938 de la loi fédérale sur les aliments, les médicaments et les produits cosmétiques (Federal Food, Drug and Cosmetic Act) qui obligeait les fabricants à soumettre à la FDA des renseignements concernant la sécurité des nouveaux médicaments, avec une période d'examen de deux mois avant commercialisation des médicaments. Mais la loi de 1938 menait encore à la commercialisation de certains produits à risques, leur efficacité n'étant en outre pas vérifiée. Des préoccupations supplémentaires concernant des produits médicaux dangereux et inefficaces menèrent à l'adoption en 1962 des amendements Kefauver Harris et à celle, en 1976, des amendements concernant les dispositifs médicaux (Medical Device Amendements) apportés la loi fédérale sur les aliments, les médicaments et les produits cosmétiques. Cette législation établit notamment, parmi d'autres obligations en matière de réglementation, la conduite nécessaire de la part des fabricants, d'études menées sous contrôle et de façon adéquate pour démontrer la sécurité et l'efficacité des médicaments chimiques et biologiques avant qu'ils n'obtiennent une autorisation de mise sur le marché. Elle établit également l'autorité

gouvernementale en matière de supervision des dispositifs médicaux, ainsi que de nombreux autres produits d'origine animale et destinés à la consommation.

En dépit de ces tragédies, des détracteurs s'érigèrent contre les changements entérinés par les amendements Kefauver Harris, clamant que ces nouvelles dispositions réglementaires concernant l'autorisation des produits médicaux ferait obstacle au développement de nouveaux médicaments par l'industrie pharmaceutique.[2] Des groupes de pressions formés de patients, et notamment de militants de la lutte contre le sida, conduisirent à la création de nouveaux mécanismes pour permettre des autorisations temporaires d'utilisation (pour de nouveaux traitements n'ayant pas encore été autorisé). [3]

Des retards enregistrés dans le domaine de l'autorisation des médicaments dans les années 1970 et 1980, dûs, en partie, à un manque de personnel, ont mené à l'adoption de changements au sein de la FDA, notamment par l'adoption du Prescription Drug User Fee Act en 1992, qui prévoyait un nouveau mécanisme de financement pour recruter du personnel supplémentaire qui examinerait les demandes d'autorisation de produits médicaux nouveaux. Ces changements ont accéléré l'accès aux produits médicaux et ont fait de cette agence une des instances de régulation les plus rapides au monde, puisqu'elle étudie les demandes d'autorisation pour les médicaments chimiques ou biologiques nouveaux plus rapidement que les instances de régulation qui se trouvent en Europe ou au Canada.[4,5] Aujourd'hui, la FDA est systématiquement, à l'échelle mondiale, la première instance de régulation à autoriser l'utilisation de nouveaux traitements.[4,5] Des données récentes émanant de la FDA indiquent que sont autorisées 95% des nouvelles entités moléculaires pour lesquelles a été déposée une demande de drogue nouvelle (New Drug Application) ou une demande d'homologation de produit biologique (Biologic License Application).[6,7] Les dispositions réglementaires actuelles de la FDA, qui exige des études adéquates et

établies sous contrôle pour démontrer la sécurité et l'efficacité des médicaments chimiques et biologiques avant leur autorisation, réduisent le risque que des produits dangereux ou inefficaces ne soient mis sur le marché tout en répondant au besoin d'autoriser des produits nouveaux et d'en garantir l'accès aux patients dans les meilleurs délais. [8]

Le renouvellement de l'administration et l'adoption récente du 21st Century Cures Act fait de la situation actuelle une occasion idéale pour prendre du recul et réfléchir aux responsabilités concurrentes de la FDA. La FDA a non seulement pour mission de garantir la santé publique et la sécurité des patients, mais elle doit également procéder à l'évaluation rapide des nouveaux produits médicaux pour que les patients reçoivent des traitements sans danger et efficaces dans les meilleurs délais. Certaines dispositions du 21st Century Cures Act pourraient être interprétées de sorte à réduire davantage le rôle de l'institution, selon la nature des réglementations et des documents d'orientation à produire. L'agence fait l'objet de pressions pour aller plus loin, soit par ses propres moyens, soit, dans le cas où elle n'y parviendrait pas, par le biais d'actions judiciaires ou légales supplémentaires, pour accélérer le processus d'autorisation ou réduire les exigences en matière de preuve.[9,10] De telles actions pourraient mettre en danger la santé publique.[11] S'il existe bien actuellement un écart en matière d'innovation entre la recherche pharmaceutique et la mise au point des médicaments, rien ne prouve que les exigences en matière de réglementation soient responsables de ce supposé dysfonctionnement.[12,13] Les initiatives malavisées pour réduire davantage les réglementations de la FDA, perçues comme un fardeau imposé par l'agence, mettent en danger non seulement son rôle en tant que protectrice de la santé publique, mais aussi sa crédibilité dans les procédures d'évaluation des produits médicaux. [14,15]

Selon nous, une attention concertée est nécessaire pour préserver, voire renforcer la capacité de la FDA à garantir que les médicaments chimiques, biologiques et les

dispositifs médicaux sont sans danger et efficaces. Nous refusons toute proposition visant à réduire les dispositions réglementaires en matière de preuves, que ce soit dans les procédures d'autorisation avant commercialisation pour de nouveaux médicaments chimiques et biologiques, ou dans les procédures d'examen après commercialisation des dispositifs médicaux. Nous refusons également d'autoriser les compagnies à faire la publicité pour de nouvelles utilisations concernant des produits qui se trouvent déjà sur le marché, en l'absence d'une autorisation de la FDA à propos de ces nouveaux usages. Cela conduirait à une progressive érosion des mesures de protection actuellement mises en place pour protéger les patients de produits médicaux dangereux et inefficaces et risquerait de miner tour à tour la réputation de l'agence puis des industries pharmaceutiques et des fabricants de dispositifs médicaux qui dépendent des contrôles crédibles et rigoureux assurés par la FDA.

Nous dressons ces conclusions à partir de notre analyse de la mission de la FDA et de son cadre réglementaire, ainsi que de recherches universitaires ayant examiné les performances de la FDA dans cette situation et les diverses propositions visant à changer le cadre de réglementation fondamental servant à évaluer les produits médicaux aux États-Unis. Nous avons dégagé sept domaines clefs dans lesquels sont nécessaires des politiques, des lois et des financements nouveaux pour garantir que les produits médicaux mis à la disposition des patients aux États-Unis continuent d'être sans danger et efficaces. Nous fournissons, en particulier, des solutions répondant aux problèmes soulevés dans les domaines suivants :

1. La réglementation des produits médicaux nouveaux avant leur mise sur le marché;
2. Le suivi des produits médicaux après leur mise sur la marché;
3. L'accès à des traitements expérimentaux sous autorisation d'utilisation temporaire;

4. L'utilisation des données en vie réelle;
5. La commercialisation hors AMM;
6. La réglementation des dispositifs médicaux;
7. L'accès aux données des essais cliniques, notamment les données relatives aux patients, les données agrégées, et les méta-données.

1. Améliorer la Réglementation de Produits Médicaux Nouveaux Avant leur Mise sur le Marché

Problème	Les procédures d'autorisation accélérée employés actuellement auprès de la FDA pourraient avoir pour conséquence l'autorisation de produits médicaux dont les bienfaits ou les préjudices n'ont pas été étudiés de façon suffisante.
Solution	Les procédures d'autorisation avant commercialisation de la FDA devraient être renforcées pour que soit accru l'ensemble des preuves qui déterminent la sécurité et l'efficacité des médicaments chimiques, biologiques et des dispositifs à haut risque obtenant une autorisation lors des procédures accélérées.

La FDA propose de nombreux programmes accélérés d'autorisation des médicaments chimiques et biologiques utilisés dans le traitement des pathologies graves et mortelles. Le nombre de médicaments autorisé par le biais de ces procédures augmente chaque année.[16] Ces procédures réglementaires permettant d'accélérer une obtention d'autorisation ont été créées pour la premières fois en 1988 pour les médicaments traitant le sida/VIH, et ont été largement saluées car elles représentaient une avancée décisive pour répondre à l'absence des traitements autorisés et réduire les milliers de morts liés au SIDA/VIH. Depuis 1988, de nouveaux types d'autorisation accélérée sont apparues. Aujourd'hui, les médicaments peuvent bénéficier d'une autorisation accélérée, du statut de percée thérapeutique, de développement accéléré ou d'un examen prioritaire — des procédures qui permettent à la FDA de prononcer de façon plus rapide l'autorisation éventuelle de médicaments répondant à des besoins médicaux urgents. Concernant les dispositifs médicaux, la FDA dispose d'un programme accéléré d'accès ainsi que du statut de percée thérapeutique.

Les procédures accélérées actuelles peuvent mener à l'autorisation prématurée de médicaments chimiques et biologiques dont les effets n'ont pas été suffisamment démontrés. L'utilisation d'autorisations accélérées et des dénominations telles que « percée thérapeutique » signifie que des données avant commercialisation de qualité très inégale — et parfois moins rigoureuses — sont recueillies pour déterminer l'efficacité et la sécurité des médicaments chimiques et biologiques autorisés dans le traitement de pathologies graves.[17] Presque tous les médicaments qui obtiennent une autorisation accélérée, l'ont à partir de critères de substitution (qui font office de critères d'évaluation cliniques, comme un taux de cholestérol dans le sang à la place du nombre de cardiopathies, ou un critère d'évaluation clinique autre que le taux de mortalité ou de morbidité irréversible).

Bien que l'utilisation de critères de substitution à la place de critères d'essais cliniques ait été dans un premier temps reçu avec enthousiasme, perçu comme un changement d'importance vitale apporté aux règlements d'évaluation clinique (puisqu'il permettait de réduire et d'accélérer les essais cliniques), un ensemble croissant de preuves laisse à penser que les critères de substitution ne sont peut-être pas capables de prédire de façon adéquate les conséquences sur la santé qu'ils sont censés déterminer.[17,18] Un examen systématique récent a évalué des études publiées effectuées après commercialisation sur des médicaments autorisés par la FDA entre 2005 et 2012 à partir d'un ensemble réduit de preuves. L'examen a révélé que, moins d'un médicament sur dix autorisé à partir de critères de substitution, avait fait l'objet d'une étude après commercialisation publiée et soumise à l'évaluation des pairs pour déterminer l'efficacité du médicament à partir de preuves cliniques.[19] Des études portant sur des publications scientifiques après commercialisation en cardiologie et en oncologie pour des médicaments autorisés à partir de critères de substitution ont mené à des conclusions similaires.[20,21]

En outre, des médicaments autorisés par le biais d'une procédure accélérée obtiennent une autorisation temporaire avec la condition obligatoire que des preuves d'efficacité clinique soient apportées après cette autorisation initiale. Cela permet à la FDA à retirer l'autorisation provisoire si les études après commercialisation ne parviennent pas à démontrer l'efficacité du produit. Cela arrive rarement, malgré un exemple notable.[22] En 2008, l'Avastin (ou bévacizumab) avait reçu une autorisation accélérée pour guérir les patientes avec cancer du sein métastatique négatives aux récepteurs HER-2, et l'autorisation provisoire avait été donnée à condition que des études après commercialisation en démontrent l'efficacité.[23] En 2011, la FDA a retiré l'autorisation donnée à l'Avastin pour le traitement du cancer du sein car les études après commercialisation n'avaient pas réussi à en démontrer l'efficacité.[23] Néanmoins, l'Avastin est resté sur le marché pour d'autres usages autorisés, et 60% des professionnels de la santé en oncologie, selon un sondage effectué après l'annonce en décembre 2010 du retrait de l'Avastin pour le traitement du cancer du sein, ont déclaré qu'ils continueraient à prescrire l'Avastin hors AMM à des patientes atteintes de cancers du sein pour les indications désormais interdites.[24] Dès lors, et même dans le cas où la FDA a retiré son autorisation, une fois qu'un médicament est sur le marché et bien qu'il n'y ait aucune preuve de son efficacité thérapeutique, il devient difficile de contrôler son utilisation. Une évaluation rigoureuse des nouveaux produits avant leur commercialisation est essentielle — c'est l'étape dans le cycle de vie d'un médicament où les mesures incitant à produire des preuves, concernant la sécurité et l'efficacité des produits nouveaux, sont les plus puissantes.

Des preuves issues de deux sondages récents effectués auprès de patients et de docteurs suggère que les patients et les professionnels de la santé ne comprennent pas que les médicaments qui empruntent une procédure accélérée d'autorisation peuvent être mis sur le marché avant que leurs bienfaits ou leurs préjudices aient été suffisamment étudiés, et qu'ils peuvent n'avoir reçu qu'une autorisation provisoire. Le

statut de percée thérapeutique, par exemple, est un des types d'autorisation accélérée. Un médicament chimique ou biologique peut prétendre à cette désignation s'il est créé dans le but de guérir « une pathologie ou une affection grave ou mortelle et que des preuves cliniques préliminaires indique que le médicament représente un progrès substantiel par rapport aux traitements existants, à partir d'un ou plusieurs critères cliniques significatifs comme des effets thérapeutiques significatifs observés au début du développement clinique. »[25] Un sondage récent effectué auprès d'internistes diplômés et de médecins spécialistes a révélé que la majorité d'entre eux interprétait à tort le terme de « percée ». Ils étaient plus de 90% à déclarer qu'hypothétiquement, ils préféreraient un nouveau médicament ayant reçu le statut de percée par rapport à un traitement existant.[26] Une enquête menée auprès des patients a révélé la même incompréhension, puisqu'ils étaient sensiblement plus disposés à qualifier de « très efficace » ou « pleinement efficace » un traitement nouveau décrit comme prometteur ou révolutionnaire par rapport à un traitement nouveau qui n'aurait pas été décrit dans ces termes.[27,28] Les conclusions de ces études suggèrent que les patients peuvent s'abstenir d'utiliser des médicaments dont on connaît mieux les effets, si leurs docteurs — dont la connaissance en matière de médicaments est nécessairement limitée au seul champ de la littérature scientifique qu'ils doivent examiner pour être à jour dans leur spécialité[29] — ne sont pas conscients qu'un médicament nouveau n'a reçu qu'une autorisation provisoire.

Le 21st Century Act prévoit une disposition selon laquelle le Secrétaire à la santé et aux services sociaux des États Unis (Health and Human Services Secretary, HHS) doit statuer sur les outils de développement pharmaceutique, tels que les critères de substitution, qui peuvent être utilisés pour qu'un médicament chimique ou biologique obtienne une autorisation. Cette disposition est l'occasion de réévaluer l'utilité relative des critères de substitution, d'établir une procédure de validation de ces critères fondée sur leur capacité à prévoir les bénéfices cliniques et de renforcer la capacité de l'agence à

garantir que les autorisations de médicaments fondées sur ces critères de substitution soient confirmées par des études après commercialisation reposant sur des critères cliniques.

Recommandations
Avant de généraliser l'utilisation des critères de substitution, la FDA devrait réunir un comité consultatif qui examinerait les procédures accélérées actuelles d'autorisation des produits médicaux, ce qui comprendrait un examen de l'utilisation appropriée des critères de substitution comme critères principaux des essais cliniques visant à obtenir une autorisation pour des produits médicaux.
La FDA devrait réunir une commission d'experts pour qu'elle procède à une vérification de tous les médicaments chimiques et biologiques existants dont l'utilisation et à la mise sur le marché ont été autorisées aux États-Unis, par le biais d'une procédure d'autorisation accélérée. Il faudrait inclure l'examen de l'ensemble de preuves soutenant les critères de substitution utilisés lors de la procédure d'autorisation, dans le but de déterminer s'ils sont sans danger et efficaces.
Si la commission d'experts arrivait à la conclusion que certains médicaments chimiques et biologiques autorisés par le biais de ces procédures accélérées ne sont pas sans danger et efficaces, la FDA devrait recommander aux fabricants le retrait de ces agents, soit pour l'indication thérapeutique dont on a prouvé le manque de sécurité ou d'efficacité, soit pour le produit dans son ensemble.
Si un retrait des indication thérapeutiques ou des produits avait lieu, la FDA devrait en informer les docteurs, les groupes de patients, les organismes de normalisation et les assureurs pour les renseigner davantage sur les raisons de ce retrait.

2. Assurer un Suivi Adéquat de Produits Médicaux après leur Mise sur le Marché

Problème	Les données issues d'études effectuées après commercialisation et d'études de surveillance peuvent fournir des informations clefs sur la sécurité et l'efficacité des produits médicaux. Pourtant, de nombreuses études après commercialisation concernant des produits médicaux nouveaux sont retardées ou inachevées, ne laissant aux patients, aux professionnels de la santé et aux assureurs, que des informations partielles sur leur sécurité et leur efficacité.
Solution	Le secrétaire à la santé et aux services sociaux des États Unis devrait utiliser tous les voies d'exécution dont le département dispose pour garantir que les produits médicaux nouveaux aient fait l'objet d'études après commercialisation rigoureusement menées.

Lorsque de nouveaux médicaments chimiques et biologiques obtiennent une autorisation, l'ensemble des preuves qui la soutient est limité par le court délai des études et l'échantillon réduit de personnes exposé à ces médicaments lors des essais cliniques. Les essais cliniques avant autorisation effectués pour les maladies chroniques ne mesurent que rarement les effets sur le long-terme et seulement 9% des médicaments autorisés dans le traitement des maladies chroniques se fondent sur au moins un essai clinique d'une durée d'un an, ce qui rend les études après commercialisation d'autant plus cruciales.[17] Les études avant commercialisation se concentrent généralement sur un groupe de patients plus réduit que celui qui compose le marché du produit médical ayant reçu une autorisation. Les essais cliniques ont des critères d'exclusion limitant le profil des participants. Ceux-ci incluent généralement l'âge, la progression d'une

maladie, les pathologies associées, et la grossesse ou l'allaitement. Historiquement, les essais cliniques effectués aux États-Unis n'ont pas inclus un nombre suffisant de femmes, de personnes de couleur, de personnes âgées, et de nombreuses populations vulnérables ou marginalisées. En dépit d'une disposition de la loi sur le remaniement des Instituts américains de la santé (National Institutes of Health Revitalization Act) de 1993 visant à inclure des femmes et des représentants de minorités raciales et ethniques dans les essais financés par cette institution, cette sous-représentation perdure.[30-32] Certaines populations qui ne participent pas aux phases initiales du processus d'autorisation sont inclues dans les études de suivi. Bien que la loi sur l'équité en matière de recherche en pédiatrie (Pediatric Research Equity Act) oblige l'étude de nombreux produits médicaux sur des enfants, celles-ci sont régulièrement effectuées après autorisation, comprises comme faisant partie des obligations après commercialisation. Les études après commercialisation et les rapports sur les effets indésirables présentés à la FDA à travers la plateforme FAERS (FDA's Adverse Event Reporting System) ou le projet mini-Sentinel, pourraient révéler d'importants effets positifs ou négatifs d'un produit médical, alors qu'ils n'étaient pas apparents dans les données originelles ayant permis l'autorisation.

Les risques en matière de sécurité liés aux médicaments chimiques et biologiques qui viennent d'être autorisés sont courants. Une étude récente effectuée sur de nouveaux médicaments autorisés par la FDA entre 2001 et 2010, a révélé que 32% d'entre eux ont fait l'objet d'une mesure de santé publique après commercialisation (retrait pour des raisons de sécurité, ajout d'un encadré de mise en garde ou une campagne d'information de la FDA sur les dangers du produit en question). Le temps médian entre l'autorisation et la première mesure de santé publique après commercialisation était de 4,2 ans, ce qui montre qu'une étude de surveillance après commercialisation est essentielle pour identifier les dangers qui peuvent se présenter après autorisation.[33] La FDA a besoin de ressources financières accrues pour assurer un

suivi adéquat et répondre aux dangers qui se présentent après la commercialisation.[34] Bien que 5 000 postes à la FDA soient actuellement financés par l'argent prélevé aux fabricants, selon la loi sur les redevances des utilisateurs (user fee acts), cette partie du personnel examine les nouvelles candidatures et les avis avant commercialisation concernant les nouveaux produits médicaux et n'est chargée de faire respecter que les réglementations portant sur la sécurité, mais non l'efficacité, après commercialisation.[35]

La FDA ne dispose actuellement pas des ressources adéquates pour faire exécuter les dispositions après commercialisation, en dépit du fait que de nombreuses études post AMM obligatoires ne soient pas menées à terme dans les délais impartis. Une enquête à propos des études post AMM de dispositif médicaux à haut-risque (classe III) a révélé que seulement 19% des études imposées par la FDA ont été menées à terme entre trois et cinq ans après autorisation.[36] D'autres observations indiquent que les études post AMM obligatoires pour les médicaments chimiques et biologiques ne sont pas non plus effectuées dans les délais impartis.[37] L'incapacité à conduire des études post AMM a pour conséquence de laisser des produits médicaux présentant de graves problèmes de sécurité ou d'efficacité être autorisés, sans qu'il ne soient jamais pleinement évalués, ce qui permet d'émettre des réserves quant à la sécurité et à l'efficacité réelles de ces produits.

L'exécution des dispositions post AMM est particulièrement importante lorsqu'elle concerne les produits médicaux qui reçoivent une autorisation provisoire au terme d'une procédure d'autorisation accélérée. Une étude récente de la Cour des comptes américaine (Government Accountability Office, GAO) consacrée aux médicaments ayant obtenu leur autorisation au terme d'une procédure accélérée a révélé que la « FDA manque de données fiables et accessibles immédiatement concernant le suivi des problèmes de sécurité et les études post AMM devraient s'acquitter de certains devoirs dans leur rapport des problèmes de sécurité et procéder à

des contrôles systématiques. »[34] Un exemple d'exécution retardée de ces dispositions post AMM dans un cas d'autorisation accélérée est celui de la ProAmatine (midodrine hydrochloride). La FDA avait dans un premier temps autorisé la midodrine en 1996 au terme d'une procédure d'autorisation accélérée dans le but de traiter l'hypotension orthostatique symptomatique. Pour obtenir cette autorisation temporaire d'utilisation, il était nécessaire de présenter ensuite des études prouvant que la midodrine était efficace pour les usages autorisés. Les études après commercialisation ne furent pas exécutées comme attendu. Après l'expiration du brevet et l'autorisation de plusieurs génériques sur le marché des États-Unis, en 2010 (14 ans après son autorisation), la FDA commença à retirer le médicament du marché.[38] On remarquera que ce fut la première mesure de retrait en son genre.[39] Le fabricant accepta alors de conduire les examens requis avant 2014, et obtint de repousser la date limite à 2015.[40] Les études furent menées à terme[41] et le premier article évalué par les pairs provenant de ces études post AMM requises fut publié en 2016, soit vingt ans après que le médicament ait été initialement autorisé.[42] Cela représente un délai d'incertitude d'une durée inacceptable quant à l'efficacité d'un médicament concernant l'usage pour lequel il a été autorisé.

La FDA aurait également besoin de pouvoirs accrus pour rendre obligatoire le retrait de médicaments à risque ou inefficaces. En ce qui concerne la nourriture, les dispositifs médicaux et les médicaments biologiques, la FDA a le pouvoir d'ordonner un retrait. Elle fait rarement usage de cette prérogative. Néanmoins, en ce qui concerne les médicaments, la FDA ne dispose actuellement pas de ce pouvoir, et peut seulement demander à un fabricant qu'il procède au retrait d'un médicament à risque. La FDA ne peut ordonner le retrait d'un médicament à risque si un fabricant s'y oppose. Un projet de loi, H.R. 1108, la loi sur le rappel des médicaments jugés dangereux (Recall Unsafe Drugs Act) de 2017, permettrait de combler cette lacune et de prévoir les dispositions permettant le retrait d'urgence d'un médicament présentant un danger immédiat pour la santé, grave ou mortel. Enfin, la FDA a actuellement la capacité de donner des

amendes aux compagnies qui ne respecteraient pas les dispositions post AMM, grâce à des sanctions administratives pécuniaires pouvant atteindre 250 000 dollars par infraction.[43] Elle peut demander des sanctions additionnelles si la compagnie refuse de respecter ses obligations légales, et peut également, en dernier recours, juger que l'appellation d'un produit est non conforme. Il n'est pas sûr que ces voies d'exécution soient suffisantes, étant donné le manque d'études post AMM effectuées dans les délais accordés sur les médicaments chimiques, biologiques et les dispositifs médicaux, comme indiqué précédemment.

Recommandations
Le Congrès devrait fournir assez de fonds et de personnel à la FDA pour qu'elle puisse contrôler la conformité aux dispositions qui concernent les études après commercialisation, étant donné que ces activités ne sont pas encadrées par la loi sur les frais d'utilisation des médicaments sur ordonnance (Prescription Drug Users Fee Act) de façon adéquate.
La FDA devrait réunir une commission d'experts pour étudier l'utilisation d'amendes et d'autres formes de sanction existantes dans les cas d'études après commercialisation inachevées, pour évaluer leur efficacité quand il s'agit de contraindre les sociétés à se conformer aux dispositions établies et pour proposer des mécanismes supplémentaires permettant de garantir le respect des dispositions après commercialisation dans les délais prévus.
Le Congrès devrait adopter une nouvelle loi obligeant les fabricants à constituer dans les essais après commercialisation, des sous-groupes constitués de patients traditionnellement sous-représentés dans la recherche médicale (notamment les personnes âgées, les femmes, les minorités ethniques et raciales) proportionnellement à la prévalence de la maladie, pour renforcer la représentativité des résultats, au-delà des groupes limités de patients utilisés dans les études avant commercialisation.
Le Congrès devrait adopter une loi qui donne à la FDA l'autorité nécessaire pour ordonner un retrait de médicament, similaire à celles qui existent déjà concernant la nourriture, les dispositifs médicaux et les médicaments biologiques.

3. Faciliter l'Accès à des Traitements Expérimentaux Grâce aux Autorisations Temporaires d'Utilisation

Problème	Les patients atteints de pathologies graves ou mortelles devraient avoir accès à des traitements expérimentaux sur décision de la FDA, habilitée à donner des autorisations temporaires d'utilisation pour ces produits. Néanmoins, bien que la FDA valide la plupart des demandes concernant ces accès, les sociétés refusent le plus souvent de fournir ces traitements expérimentaux aux patients.
Solution	Le Congrès devrait adopter une loi qui exige l'étude des obstacles actuels aux autorisations temporaires d'utilisation des traitements expérimentaux et établisse un rapport concernant les changements à mettre en œuvre.

Bien que les médicaments chimiques et biologiques expérimentaux fassent l'objet d'essais cliniques sur des êtres humains, seuls certains individus peuvent participer aux essais. Chaque essai dispose de critères d'inclusion et d'exclusion déterminant qui peut y participer. L'avancée d'une maladie, la possible co-existence d'autres pathologies, la capacité d'un patient à se déplacer jusqu'au lieu de l'essai, ou la prise d'autres médicaments prescrits sont autant de critères d'éligibilité.

La FDA dispose de mécanismes d'autorisation temporaire d'utilisation bien établis pour que les patients avec pathologies graves ou mortelles puissent obtenir des médicaments chimiques et biologiques expérimentaux, et des dispositifs qui n'ont pas reçu d'autorisation, hors du système des essais cliniques, y compris dans des situations d'urgence.[44-48] Les fabricants ont le droit de faire payer aux patients les coûts de développement des agents expérimentaux.[47] Un patient cherchant un autorisation

temporaire d'utilisation doit d'abord obtenir l'accord d'un fabricant avant de pouvoir, avec l'aide d'un médecin, faire une demande auprès de la FDA.

La FDA est souvent accusée à tort pour les réticences des sociétés pharmaceutiques à fournir une autorisation temporaire d'utilisation pour leurs traitements expérimentaux. En dix ans, entre 2005 et 2014, la FDA a reçu positivement 99,7% des demandes d'autorisations temporaires, émanant de patients qui avaient obtenu l'autorisation des fabricants.[49-51] Les sociétés pharmaceutiques rejettent souvent les demandes d'autorisation temporaire aux patients avec pathologies graves ou mortelles. Un système d'autorisation temporaire d'utilisation fondé sur le bon vouloir des laboratoires qui développent de nouveaux produits n'est pas « juste, équitable, réfléchi ou efficace. »[52] Face à la résistance des sociétés pharmaceutiques à l'égard des autorisations temporaires d'utilisation, la mise en œuvre de nouvelles politiques est nécessaire pour garantir l'accès des patients à des traitements expérimentaux, mais aussi pour résoudre les préoccupations des sociétés à propos du recouvrement des coûts engagés et les conséquences sur les délais d'autorisation et des examens menées par la FDA.[53]

Une disposition du 21st Century Cures Act obligeant les sociétés pharmaceutiques à publier des renseignements sur leurs politiques et leurs procédures d'autorisation temporaire d'utilisation vient d'entrer en vigueur. Cette loi oblige les fabricants à documenter leurs sites internets en publiant des renseignements tels que des coordonnées permettant de les contacter, les procédures et les critères à prendre en compte lors d'une demande individuelle d'autorisation, et le délai de prise de décision pour une demande.[54] Il s'agit d'une première avancée décisive en matière de transparence des politiques d'autorisation temporaire d'utilisation, mais il ne faut pas en rester là.

Une proposition de loi récemment présentée au Sénat, S. 1048, pour l'amélioration de la conception des essais cliniques (Enhanced Clinical Trial Design Act) de 2017, comble certaines lacunes de la loi actuelle à propos de l'accès aux traitements expérimentaux. Ce projet de loi comporte des dispositions obligeant la FDA à organiser une audition publique pour réfléchir aux mécanismes régissant actuellement l'accès aux traitements expérimentaux, et notamment les obstacles à la participation comme les obstacles géographiques ou socio-économiques, les conséquences des critères excluant les nourrissons et les enfants, les femmes enceintes et celles qui donnent le sein, les personnes âgées et celles qui ont des troubles associés ou des pathologies avancées ; pour proposer des solutions permettant de faire augmenter le taux de mixité dans les populations recrutées et pour examiner comment les changements de critères d'inclusion et d'exclusion dans les essais pourraient en affecter la longueur et la complexité. Des dispositions supplémentaires imposent l'établissement de rapports présentés au Congrès sur la nécessité éventuelle d'améliorer les lois et les réglementations existantes concernant les autorisations temporaires d'utilisation et exigent l'instauration de recommandations afin de rationaliser les procédures d'évaluation du comité d'examen institutionnel des demandes d'accès aux traitements expérimentaux.

Certains éthiciens ont proposé l'établissement d'une commission d'examen des conditions d'autorisation temporaire à l'échelle nationale pour garantir le traitement équitable des demandes d'ATU : elle évaluerait les risques et les intérêts pour le patient ainsi que la disponibilité des agents expérimentaux.[52] Un organisme transparent et indépendant pourrait prendre ces décisions, dissipant ainsi l'idée que des pressions commerciales viennent peser dans le processus de décision, elle fournirait une procédure rationalisée de prise en compte des demandes.

Les efforts récents pour faire adopter les lois de « droit à l'essai » (Right to Try Acts) aux échelles locale et fédérale ont compliqué le débat concernant l'accès aux médicaments expérimentaux avant autorisation. Ces lois donnent de faux espoirs aux patients. Actuellement, 37 États ont adopté ces lois. La loi fédérale prévaut sur les lois de ces États, elles n'ont donc pas d'effet réel. Aucun patient n'a reçu de traitement expérimental grâce à ces lois.

La FDA doit garder le contrôle sur l'accès des patients aux traitements expérimentaux. Certaines dispositions des propositions de loi telles que le Right to Try Act de 2017 (H.R.878), et le Trickett Wendler Right to Try Act de 2017 (S.204) posent problème. Tout d'abord, elles limitent l'autorité de la FDA en matière d'interdiction à la vente et à la prescription de dispositifs, de médicaments chimiques et biologiques expérimentaux. En outre, elles interdisent à la FDA d'utiliser des preuves provenant des résultats observés lors des traitements expérimentaux dispensés en accord avec la loi pour statuer sur la possible mise sur le marché d'un produit médical. Enfin, elles laissent aux États le soin de définir une « maladie en phase terminale », réduisant davantage le rôle de la FDA et créant une disparité dans l'accès aux traitements expérimentaux fondée sur le lieu de résidence. Si ces propositions de lois étaient adoptées, elles permettraient aux patients d'obtenir des médicaments chimiques, biologiques et des dispositifs médicaux à haut-risque après que seules des études préliminaires évaluant la sécurité ont été menées (des études de phase I), et avant que des études ne soient menées pour déterminer avec plus d'assurance leur sécurité et leur efficacité. Cela mettrait en danger la santé des patients et leur sécurité en autorisant l'usage de produits médicaux expérimentaux sans examen minutieux de la part des responsables de la santé publique.[55] De plus, l'adoption d'une loi de droit à l'essai n'offrirait pas de solution au refus des fabricants de donner accès à des produits expérimentaux, étant donné qu'il n'existe pas de disposition obligeant les fabricants à fournir des médicaments expérimentaux.[56] Permettre aux fabricants de faire payer les

patients pour des médicaments autorisés par le « droit à l'essai » pourrait mettre ces derniers en difficulté financière, étant donné que les systèmes d'assurances privés et fédéraux ne prennent pas en charge les traitements expérimentaux. Enfin, ces projets de lois fédérales feraient disparaître d'autres mesures de protection importantes : elles garantiraient l'impunité des sociétés, même en cas de conduite excessivement négligente ; elles permettraient sans doute aux sociétés de tirer profit de la vente de médicaments expérimentaux.

Recommandations

Le Congrès devrait adopter une loi qui exige l'étude des obstacles actuels aux autorisations temporaires d'utilisation des traitements expérimentaux et établisse un rapport concernant les changements à mettre en œuvre.

Le Congrès ne devrait pas adopter de loi qui permette de contourner l'autorité de la FDA concernant les autorisations temporaires d'utilisation des traitements expérimentaux, ou de la transférer aux États.

4. Éviter les Données en Vie Réelle de Mauvaise Qualité

Problème	L'utilisation de données en vie réelle, et plus spécifiquement de données de mauvaise qualité, pourrait compromettre les prises de décision d'AMM concernant les produits médicaux nouveaux, au niveau de la procédure d'autorisation.
Solution	La FDA devrait continuer à se fonder avant tout sur des essais cliniques contrôlés, prospectifs et randomisés lors de la procédure d'évaluation d'AMM, et devrait incorporer des données en vie réelle de haute qualité après la commercialisation.

Traditionnellement, la recherche clinique doit respecter des paramètres hautement contrôlés, où les sites d'études et les participants sont sélectionnés avec soin à partir de critères stricts. En conséquence, de nombreux essais ne fournissent pas de preuves reflétant les réalités quotidiennes du traitement habituel d'un patient. Parallèlement, des bases de données considérables, donnant accès à d'abondantes données relatives aux patients, ont été mises en place. On citera comme exemples le programme mini-Sentinel de la FDA et la plateforme collaborative PCORnet de l'Institut de recherche sur les résultats axés sur les patients (Patient-Centered Outcomes Research Institute, PCORI) financée par le gouvernement américain, qui sont deux tentatives d'application des données collectées systématiquement par les grands systèmes de santé aux études après commercialisation qui vérifient la sécurité et l'efficacité des produits médicaux (bien que cette tâche soit principalement consacrée aux traitements médicamenteux et biologiques). Un mouvement pour défendre l'utilisation de « données en vie réelle » — c'est-à-dire de l'ensemble des preuves issues des données collectées à partir de l'expérience réelle des patients, dans leur plus grande diversité — s'est constitué en réaction. Par bien des aspects, ce mouvement représente

une avancée décisive vers une compréhension fondamentalement accrue en matière de pathologies et de santé.

Au sens large, la catégorie des données en situation réelle inclut non seulement des données abondantes et de haute qualité, mais également des données de mauvaise qualité, telles que les études de cas individuel, les études effectuées avec un contrôle historique, les études portant sur un groupe unique (sans groupe contrôle), les sondages non représentatifs effectués auprès des patients, et les témoignages de patients.

Le 21st Century Cures Act oblige la FDA à prendre en compte l'utilisation de données en situation réelle lors des demandes d'autorisation, de sorte à développer de nouvelles indications pour des médicaments chimiques et biologiques déjà autorisés. Elle l'oblige également à les considérer comme étant appropriés pour répondre aux exigences des études de médicaments effectuées après commercialisation, et pour réglementer les dispositifs médicaux. Les « données en situation réelles » sont définies comme des « données concernant l'usage ou les potentiels risques et intérêts d'un médicament, constituées à partir de sources distinctes des essais cliniques randomisés. »[57] L'exclusion, dans la loi, des données issues d'essais randomisés pour obtenir ces « données en situation réelles » est inquiétante, car la randomisation est un outil crucial pour réduire les biais d'une enquête, et les deux catégories ne doivent pas s'exclure mutuellement.[58]

Nous recommandons que pour tout usage de données en situation réelle, la FDA n'utilise que des données de haute qualité, et privilégie les données issues d'interventions planifiées à l'avance, d'interventions qui collectent des données à partir de critères cliniques et d'essais pragmatiques.

Le recours aux données en situation réelle comme critères de délibération dans l'évaluation des produits médicaux avant commercialisation est inapproprié,

susceptible de provoquer une confusion incalculable et miné par le fait que les produits non autorisés ne sont pas utilisés quotidiennement dans la vie réelle, ce qui empêche les études qui les concernent de se fonder sur des données en « situation réelle. » Les données issues d'essais randomisés, contrôlés, en double aveugle, devraient demeurer la référence absolue en matière d'autorisation.

Après la commercialisation, des données en situation réelles fiables et de haute qualité, établies à partir d'un groupe de patients plus représentatifs des réalités quotidiennes des soins habituels fournis aux patients, peuvent être utilisées pour évaluer la sécurité et l'efficacité des produits médicaux.

Recommandations
La FDA devrait définir les « données en vie réelle » en termes clairs et concrets dans tous les contextes, de sorte à exclure les données obtenues à partir d'essais effectués sur des groupes témoins uniques, des groupes témoins historiques et les données obtenues à partir de sondages non-représentatifs menés auprès des patients, d'études de cas ou de témoignages de patients. La FDA devrait inclure les données issues des interventions prospectives, des interventions qui collectent des données à partir de critères d'évaluation clinique et des essais pragmatiques qui entrent dans la définition des données en vie réelle.
Bien que la loi sur les traitements au XXIème siècle (21st Century Cures Act) exclue les études randomisées de la catégorie des « données en vie réelle », la FDA devrait indiquer clairement que les données cliniques prospectives, randomisées et contrôlées ne peuvent être remplacées lors d'une étude avant commercialisation, pour être substituées par des données de moindre qualité. Bien que les données en vie réelle puissent représenter un complément d'information par rapport aux résultats obtenus à partir de ces essais, elles ne suffisent à les remplacer de manière fiable.

5. Résister aux Efforts Visant à Affaiblir les Restrictions Commerciales Concernant les Médicaments Prescrits hors Autorisation de Mise sur le Marché

Problème	La FDA a subi des pressions récentes émanant de l'industrie pharmaceutique pour qu'elle assouplisse les restrictions portant sur la promotion des produits médicaux pour des utilisations non autorisées ou hors AMM.
Solution	La FDA ne devrait pas autoriser les entreprises pharmaceutiques à commercialiser des produits médicaux hors-AMM mais devrait continuer à exiger des études satisfaisantes et effectuées sous-contrôle ainsi que des autorisations pour les indications supplémentaires avant d'autoriser la mise sur le marché.

Depuis 1962, la FDA a exigé des entreprises pharmaceutiques qu'elles démontrent la sécurité et l'efficacité de chaque utilisation envisagée pour un médicament, leur interdisant parallèlement la commercialisation sans autorisation ou « hors AMM. » Cela encourage les entreprises pharmaceutiques à mener des essais cliniques rigoureux pour évaluer les nouveaux usages des médicaments et produire des données exactes qui puissent étayer les prises de décision médicales, protégeant par la même occasion la santé des patients.

Cette conception concernant la production des preuves, vieille de plusieurs décennies, a été menacée par une vague de poursuites judiciaires. Au cours des dernières années, les entreprises pharmaceutiques ont cherché à tirer parti des décisions récentes de la Cour Suprême qui ont étendus les droits d'expression commerciale. L'industrie pharmaceutique prétend, en se fondant sur ces décisions, que la

commercialisation hors AMM est protégée par le Premier Amendement de la Constitution des États-Unis, du moment qu'elle n'est pas mensongère ou trompeuse. En 2012, la décision rendue par la seconde cour d'appel fédérale dans l'affaire *United States vs. Caronia* a fait surgir des préoccupations autour du Premier Amendement concernant la manière dont le gouvernement a traduit en justice le représentant commercial d'un laboratoire pharmaceutique qui avait fait de la promotion hors AMM.[59] En 2015, une cour de district des États-Unis pour le district sud de New-York a statué à partir de cette décision lors de l'affaire *Amarin v. Food and Drug Administration* en concluant que les industries pharmaceutiques disposent, grâce au Premier Amendement, du droit de démarcher les médecins pour un usage hors AMM tant que leurs allégations « ne sont pas mensongères ou trompeuses. »[60] Suite à ces affaires, d'immenses pressions ont été exercées sur la FDA pour qu'elle change ses restrictions, existant de longue date, au sujet de la promotion hors AMM.[61-63]

Laisser aux laboratoires pharmaceutiques la possibilité de commercialiser des médicaments pour des usages non autorisés les incite à rechercher l'autorisation de la FDA pour n'importe quel usage clinique, si restreint soit-il, puis à mettre sur le marché le médicament à plus grande échelle pour tout nouvel usage fondé sur un ensemble minimal de preuves. Selon l'avis privilégié par l'industrie pharmaceutique, les compagnies sont bien obligées de fournir des preuves pour justifier une telle forme de commercialisation, mais celles-ci peuvent être très faibles et ne pas respecter de près les critères requis pour permettre l'autorisation d'une nouvelle indication. Les éléments préliminaires permettant de déterminer qu'un médicament est efficace et sans danger pour un usage spécifique ne sont souvent pas confirmés au cours d'essais menés plus rigoureusement.[8] De la même manière, des médicaments qui sont efficaces et sans danger pour une indication en particulier peuvent avoir des effets très différents lorsqu'ils sont utilisés pour une indication différente : il est dès lors impératif de produire des données et de les présenter aux instances de réglementation pour chaque

nouvel usage. Par exemple, la promotion du Gabitril (tiagabine), autorisé pour réduire les risques de crises d'épilepsie, a été menée hors AMM sur des patients non épileptiques.[64,65] Elle s'est avérée avoir un effet paradoxal, causant des crises à certains patients qui n'étaient pas atteints d'épilepsie. La tiagabine ayant été autorisée pour traiter l'épilepsie, ce risque n'a pas été reconnu dans un premier temps, certains médecins allant jusqu'à augmenter la dose prescrite lorsque de nouvelles crises se déclaraient.[66]

Un laisser-faire total en matière de promotion hors AMM mettrait en difficulté la capacité de la FDA à évaluer les risques et les intérêts que présente un médicament, dans le cadre d'une autorisation pour une indication spécifique. Par exemple, dans le cas des opioïdes, un risque d'addiction existe pour chaque prescription. Un risque de mort par dépression respiratoire existe également à fortes doses. Certains opioïdes puissants, tels que l'OxyContin (oxycodone), sont autorisés uniquement dans le traitement des patients avec douleurs modérées à intenses de façon constante. L'Oxycontin n'est pas autorisée pour le traitement des douleurs ponctuelles ou légères. La FDA a jugé que les risques auxquels s'exposaient les patients avec douleurs intenses et continues étaient compensés par les bénéfices en matière de soulagement de la douleur. L'arrêt rendu dans l'affaire *Amarin* permettrait aux sociétés de commercialiser l'OxyContin en cas de douleurs légères tant qu'elles n'affirment rien de mensonger.[67] Une publicité clamant l'efficacité de l'OxyContin dans le traitement des douleurs légères ne serait pas mensongère, mais pourrait exposer les patients à des risques disproportionnés, selon la FDA, par rapport aux bénéfices obtenus pour l'indication en question.

Permettre la publicité ou la commercialisation de médicaments à partir des résultats restreints obtenus au cours d'essais préliminaires peut également mener à leur utilisation alors qu'ils ne sont pas efficaces ou que leurs bienfaits ne sont pas prouvés, et

ce à la place de traitements existants aux effets reconnus.[67] Selon une étude récente, 80% des prescriptions hors AMM manquaient de preuves fiables pour soutenir leurs usages et les patients qui utilisaient des médicaments prescrits hors AMM dont les effets n'étaient pas établis avec grande certitude, étaient plus susceptibles à 54% de développer des réactions indésirables aux médicaments que ceux qui utilisaient des médicaments autorisés.[68]

La commercialisation hors AMM peut être très efficace pour changer les modèles de prescription, malgré le manque de preuves soutenant l'usage hors AMM. Par exemple, les stratégies commerciales de Pfizer concernant le Neurontin (gabapentine) étaient si agressives que durant la première décennie de sa mise sur le marché, 83% des prescriptions étaient effectuées hors AMM.[69,70] Cependant, la majorité de ces usages hors AMM n'étaient soutenus que par de rares preuves, et assuraient un traitement moins optimal que d'autres médicaments déjà autorisés pour les usages en question.[71] Le Département de la Justice des États-Unis avait fini par entamer des poursuites contre Pfizer pour sa commercialisation hors AMM, et Pfizer ayant plaidé coupable pour deux délits, il s'acquitta de 430 millions de dollars d'amende.[72]

Si la FDA revenait sur sa position historique consistant à prohiber la commercialisation hors AMM, la rigueur dans l'évaluation des médicaments serait atteinte, les patients seraient exposés à des risques accrus, de même que les dépenses des laboratoires pharmaceutiques concernant les usages de médicaments dont l'efficacité et la sécurité n'ont pas encore été prouvées subiraient une augmentation. Heureusement, les affaires récentes autour du Premier Amendement n'obligent pas la FDA à aller si loin. L'Affaire *Amarin*, simple opinion émanant d'une cour de district des États-Unis, ne fait pas jurisprudence pour les autres cours. L'affaire *Caronia* fait jurisprudence pour les cours de plusieurs États, mais pas à l'échelle nationale. Elle n'a, en outre, pas disqualifié des arguments clefs du débat que la FDA peut utiliser pour

défendre son point de vue dans des poursuites futures, même en appel. (Selon la loi, les cours ne traitent que des arguments qui leur sont présentés. Il est donc possible de gagner avec une autre argumentation, lors d'une affaire postérieure, même après avoir perdu précédemment avec d'autres arguments). Par exemple, l'affaire n'avait pas permis de conclure directement que la FDA devait considérer la commercialisation hors AMM comme un crime en soi plutôt que comme une preuve de responsabilité criminelle — une justification qui protège depuis longtemps la position de la FDA sur la publicité hors AMM sous d'autres juridictions.[73] En outre, même dans le cas où la position de la FDA est interprétée directement pour réglementer la liberté d'expression en matière commerciale, sous la jurisprudence actuelle établie à partir du test *Central Hudson*, la liberté d'expression commerciale peut être réglementée dans l'objectif d'informer correctement le public. Interprétée convenablement, la position historique de la FDA s'inscrit dans cette visée, car elle est parfaitement adaptée à un besoin concret : la production de preuves de haute qualité, qui peuvent être examinées dans un second temps par des instances de réglementation professionnelles.

Les documents d'orientation préliminaires et le mémorandum récemment établis par la FDA et dévoilant sa position à propos de la publicité hors AMM nous réjouissent.[74-76] La FDA et le Département de la Justice des États-Unis devraient défendre férocement la compétence de la FDA en matière de restriction de la publicité hors AMM. Le DOJ, en partenariat avec des agences de santé publique fédérales, devrait défendre les restrictions portant sur la commercialisation hors AMM : elles sont nécessaires pour exiger qu'une quantité supérieure de preuves soutiennent un discours commercial établissant la sécurité et l'efficacité d'un médicament. Il devrait en outre continuer à poursuivre en justice les publicités hors AMM, en ayant recours à la loi sur les fausses déclarations (False Claims Act), le cas échéant.

Recommandations
La FDA ne devrait pas revenir sur les lois et les lignes directrices existantes pour permettre aux compagnies pharmaceutiques de développer leur communication autour de l'utilisation hors AMM au-delà des autorisations actuelles. La proposition de document d'orientation publiée par la FDA au début de l'année 2017 devrait être adoptée en tant que document d'orientation définitif.
La FDA et le Département de la Justice des États-Unis (U.S. Department of Justice, DOJ) devraient continuer à intenter des procès en cas de publicité hors AMM et s'engager à mener à terme une action de justice au sujet des problèmes liés au premier amendement.
La FDA et le DOJ devrait rendre leur démarche pour renforcer les restrictions portant sur la commercialisation hors AMM transparente, notamment dans leur façon de poursuivre en justice les cas hors AMM, de les régler et d'engager des négociations avec les compagnies pharmaceutiques.

6. Renforcer la Réglementation Concernant les Dispositifs Médicaux

Problème	Les procédures d'évaluation et de contrôle avant et après commercialisation sont plus faibles pour les dispositifs médicaux que pour les médicaments chimiques et biologiques.
Solution	La FDA devrait renforcer ses critères de réglementation pour les dispositifs à niveau de risque moyen à élevé. Les dispositifs à niveau de risque moyen devraient être évalués plus rigoureusement avant autorisation de mise sur le marché. Les nouveaux dispositifs à niveau de risque élevé pour lesquels une autorisation de mise sur le marché est nécessaire ne devraient être autorisés qu'à partir des preuves obtenues grâce à des essais randomisés et contrôlés.

Les procédures d'autorisation concernant les dispositifs médicaux d'un côté, et les médicaments chimiques et biologiques de l'autre, diffèrent. La procédure d'autorisation réglementaire pour un dispositif médical dépend du risque qu'implique le dispositif. Pour les dispositifs de Classe I (de niveau de risque faible) comme les abaisse-langues, une autorisation de mise sur le marché n'est pas nécessaire. Ces mesures sont appropriées.

Pour les dispositifs de Classe II (de niveau de risque moyen), un avis préalable à la mise sur le marché doit être soumis à la FDA. Ceux-ci obtiennent une autorisation de mise sur le marché à condition que le fabricant certifie qu'ils sont en grande partie équivalent à un dispositif déjà commercialisé, cette procédure portant le nom de proposition 510(k). Bien que certains fabricants se trouvent dans l'obligation de présenter des données cliniques lors de l'examen avant commercialisation des

dispositifs de Classe II, les données cliniques ne sont pas une condition systématique à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ou des études de suivi post-commercialisation. Nous soutenons les recommandations de l'Académie Nationale de médecine des États-Unis (Institute of Medicine) datant de 2011, selon lesquelles il faut remplacer la procédure de proposition 510(k) pour les dispositifs de Classe II par un cadre réglementaire qui évalue plus rationnellement la sécurité et l'efficacité des dispositifs avant et après leur mise sur le marché.[77] Pour ce faire, une nouvelle législation est nécessaire.

Pour les dispositifs de Classe III (de niveau de risque élevé), une autorisation de la FDA avant la mise sur le marché est nécessaire. Elle doit être fondée sur des études cliniques et requiert, la plupart du temps, que les fabricants s'engagent à procéder à des études post-commercialisation. La FDA devrait renforcer les dispositions réglementaires existant actuellement à propos de l'utilisation de données issues d'essais cliniques lors de l'examen des demandes d'AMM pour les dispositifs de Classe III. Des études récentes suggèrent que ces dispositions conduisent en moyenne à la tenue d'une étude de faisabilité effectuée sur 50 patients et à une étude pivot effectuée sur 250 patients pour tester la sécurité et l'efficacité de ces dispositifs à haut risque, la moitié seulement de ces essais étant randomisée et contrôlée.[36] Ces dispositions réglementaires devraient être maintenues dans les cas de demandes d'extension d'indications déjà autorisées pour les dispositifs de Classe III par le biais des extensions d'AMM.

Les dispositifs de Classe III ne devraient obtenir d'autorisation que s'ils font l'objet d'essais randomisés et contrôlés, utilisant des résultats cliniques en tant que critères d'étude, en aveugle le cas échéant, avant d'être soumis à un suivi adéquat. Nous refusons que les dispositifs de Classe III soient autorisés sur la base de données d'observation et d'études menées sans groupe contrôle, car elles ne fournissent pas de preuves suffisantes pour en démontrer l'efficacité et la sécurité.[77-80] Autrefois, lorsque des dispositifs de Classe III recevaient une autorisation de mise sur le marché grâce aux

critères moins stricts de la demande 510(k), certains patients étaient exposés à des risques inutiles, et, en conséquence, il fallait procéder à des retraits. Par le passé, des exigences moindres en matière de documentation ont mené aux autorisations prématurées de certains dispositifs, suivies d'études fournissant des preuves plus convaincantes permettant d'établir l'absence des bienfaits du dispositif autorisé.[81]

Pour améliorer les études post AMM, la FDA devrait renforcer les dispositions (qui sont actuellement progressivement intégrées à un calendrier d'entrée en vigueur) selon lesquelles tous les dispositifs médicaux de Classe I, II et III doivent être étiquetés avec un identifiant unique d'ici 2020.[82] En outre, la FDA devrait réclamer des fournisseurs de dossiers médicaux électroniques (Electronic Health Record, EHR) et des systèmes de couvertures santé, y compris au niveau fédéral, la modification des registres médicaux et des formulaires administratifs de réclamation pour qu'ils intègrent systématiquement l'identifiant unique des dispositifs aux relevés de soins médicaux, pour permettre un examen après commercialisation de la sécurité et de l'efficacité des dispositifs médicaux en se fondant sur des données collectées de façon systématique.

Recommandations
La FDA devrait réunir une commission d'experts pour qu'il préconise les changements législatifs à opérer dans le but de fournir un cadre mis à jour permettant de réglementer les dispositifs médicaux de Classe II. Il garantirait l'absence de risque et l'efficacité d'un dispositif médical tout au long de son cycle de vie, selon les recommandations de l'Institut de Médecine.
La FDA devrait renforcer ses dispositions réglementaires actuelles concernant les données issues d'essais cliniques utilisées lors de l'évaluation des dispositifs médicaux de Classe III proposés, avant leur mise sur le marché. En outre, la FDA devrait vérifier que l'industrie pharmaceutique respecte les dispositions établies concernant l'après commercialisation, en établissant notamment des systèmes de suivi, de signalement du dysfonctionnement des dispositifs ou des blessures graves voire des morts entraînées, ainsi que d'études de pharmacovigilance et d'études de surveillance après commercialisation sine qua non à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.
La FDA devrait faire exécuter la disposition selon laquelle tous les dispositifs médicaux doivent être étiquetés avec un numéro d'identification unique et que toutes les couverture santé privées et le système fédéral, notamment les Centres pour les soins Medicare & Medicaid (Centers for Medicare & Medicaid Services, CMS) modifient leurs formulaires administratifs standards de demandes de remboursement pour y prévoir l'inclusion du numéro d'identification unique.

7. Faciliter l'Accès aux Données Issues des Essais Cliniques, Notamment aux Données Relatives aux Patients, aux Données Agrégées et aux Méta-Données

Problème	Le manque d'accès, pour les chercheurs indépendants, aux données anonymisées relatives aux patients, aux données agrégées et aux méta-données issues d'essais cliniques, peut occulter de graves problèmes d'efficacité et de sécurité présentés par les produits médicaux nouveaux et existants. Le manque d'information à la base des actions de réglementation et de prises de décision de la FDA peut porter préjudice aux prises de décision dans le domaine médical.
Solution	La FDA devrait donner aux chercheurs un accès aux données anonymisées issues d'essais cliniques soumises par les fabricants de médicaments et de dispositifs médicaux lors des procédures d'autorisation réglementaire et d'évaluation post-commercialisation. La FDA devrait imposer l'enregistrement des essais cliniques et l'établissement de rapports, appliquant des sanctions en cas de non-respect de ces mesures. La FDA devrait adopter les recommandations établies par son Comité de réflexion sur la transparence : elles assureront une transparence accrue lors des actions de réglementation et des prises de décision de la FDA.

Il est important de mettre les données cliniques en libre accès pour que des chercheurs indépendants puissent les utiliser, car certains médicaments sont autorisés avant que des analyses complémentaires ne révèlent leur absence d'efficacité ou les effets secondaires graves dont ils peuvent être la cause : autant d'éléments inconnus au moment où l'autorisation est donnée. Par exemple, après que le Vioxx (rofécoxib) a été retiré du marché car il augmentait les risques cardiovasculaires (d'après des données

révélées au moment du procès), des chercheurs indépendants (ayant participé au procès en tant qu'experts judiciaires) ont conduit une analyse groupée de toutes les études du médicament contrôlées contre placebo. Leur étude a révélé que les risques accrus de problèmes cardiovasculaires apparaissaient de plus en plus clairement au fil du temps, à mesure que de nouvelles études étaient réalisées par le fabricant, bien que ces études n'aient pas été systématiquement publiées ou que leurs résultats en matière de sécurité n'aient pas été rendus publics à la communauté scientifique.[83] Bien que ces données n'aient été révélées que grâce à l'action en justice (qui a permis de mener cette étude), la plupart des contentieux sont réglés et les ordonnances définitives sont rendues sans que des personnes extérieures ne puissent accéder aux données issues de la recherche clinique soutenant la sécurité et l'efficacité du produit impliqué.

La recherche indépendante peut aussi démontrer le manque d'effets positifs de certains traitements autorisés. Une méta-analyse effectuée sur des essais rapportés et des rapports d'études cliniques complets concernant le Tamiflu (oseltamavir) ont montré que, bien que le gouvernement ait constitué des réserves de ce médicament pour prévenir une épidémie de grippe, il n'avait que des effets positifs réduits alors qu'il pouvait être nocif pour les patients.[84] L'Institut de Médecine a révélé l'importance de contre-analyses effectuées par des chercheurs indépendants, mentionnant une étude ayant déterminé les risques de suicides accrus chez les adolescents auxquels avait été prescrits des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, une autre étude ayant évalué le risque de crise cardiaque pour les patients sous Avandia (rosiglitazone), ainsi que les résultats d'une études menée sur une utilisation hors AMM du Neurontin (gabapentine).[85]

Les chercheurs indépendants sont souvent capables de détecter, dans les données d'origine, des failles de sécurité que les premières études n'avaient pas relevées.[86,87] Un accès complet à l'ensemble des données existantes permettra de garantir que les

chercheurs indépendants puissent en évaluer l'exactitude, qu'ils puissent mener des méta-analyses et des études de suivi pour confirmer les résultats obtenus lors d'études préalables et améliorent l'évaluation des possibles risques et bienfaits d'un médicament ou d'un dispositif en particulier, pour en informer les docteurs, les patients et les systèmes de santé publics et privés. Des données peuvent être divulguées à des chercheurs indépendants sans présenter de problème une fois qu'elle ont été anonymisées pour protéger la vie privée des patients. Il existe des normes industrielles reconnues concernant l'anonymisation qui permettent d'assurer qu'un chercheur ne pourra pas identifier dans un deuxième temps le sujet d'un essai clinique à partir des données utilisées.[85,88]

Cependant, un grand nombre de résultats d'essais cliniques ne sont jamais rapportés, que ce soit sur le site fédéral d'enregistrement des essais cliniques, ClinicalTrials.gov, ou dans des revues scientifiques évaluées par les pairs. Cette incapacité à diffuser les résultats de la recherche et à partager les données avec des chercheurs indépendants a des conséquences négatives notables sur la santé publique et la médecine. Lorsque la connaissance des produits médicaux en matière de sécurité et d'efficacité est fondée sur des données incomplètes, les professionnels de la santé décident des soins à procurer à leurs patients à partir d'informations restreintes, de même que les systèmes de santé publiques et les assurances privées ne bénéficient que d'informations incomplètes pour statuer sur la couverture et le remboursement applicables à ces produits. Par l'autorité que lui confère la loi d'amendement de l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration Amendments Act) de 2007, la FDA est chargée d'appliquer la disposition selon laquelle les chercheurs doivent publier les résultats et les rapports d'essais sur le site ClinicalTrials.gov. Cependant, la majorité des résultats obtenus au cours d'essais cliniques effectués entre 2008 et 2012, qui sont pourtant soumis à ces obligations, n'ont pas été consignés sur le site ClinicalTrials.gov.[89]

Respectant les conditions des accords internationaux, les compagnies pharmaceutiques soumettent habituellement des informations similaires aux organismes de réglementation du monde entier, pour obtenir l'autorisation de leurs médicaments. L'Agence Européenne des médicaments exige à l'avenir la publication de données agrégées et de méta-données, et elle publiera bientôt des données relatives aux patients anonymisées. Santé Canada a également proposé l'entrée en vigueur de nouvelles réglementations permettant la publication future de données cliniques agrégées, de rapports et de données les étayant, issues d'essais cliniques achevés. Actuellement, la FDA décrit la marche à suivre pour obtenir l'autorisation de nouveaux médicaments chimiques et biologiques sur son site. Celui-ci offre, en outre, des analyses scientifiques et statistiques détaillées que le personnel de l'agence a élaboré. Cependant, le reste des informations n'est disponible que si un chercheur dépose une demande d'accès à l'information (Freedom of Information Act request) et qu'elle est reçue. Nous soutenons les lois actuelles exigeant que les essais cliniques soit enregistrés et leurs résultats rapportés. Nous croyons également que la FDA et les chercheurs devraient en toute logique divulguer, à l'avenir, des informations, selon des critères au moins équivalents à ceux de l'Agence Européenne des médicaments.

La FDA a lancé une Initiative pour la Transparence en 2009 qui invitait l'agence à améliorer sa communication auprès du public et de l'industrie, en lui recommandant de créer des guides accessibles au public, de diffuser plus de contenu sur son site web à propos des produits médicaux et de leur réglementation et de donner des informations sur les procédures de décision de l'agence. La FDA a appliqué la plupart, mais non l'intégralité, des recommandations du Comité de réflexion sur la transparence. Par exemple, une proposition qui n'a pas été appliquée visait à partager les données relatives aux patients (regroupées et anonymisées) que la FDA utilise pour analyser les risques et les bienfaits révélés par les études et les fabricants.

Un rapport récent du Groupe de réflexion sur la transparence attaché à la FDA, groupe constitué de chercheurs indépendants, fournit un plan exhaustif des changements à mettre en œuvre en termes de transparence pour faire avancer le développement de produits médicaux sûrs et efficaces.[90,91] Nous soutenons pleinement ces recommandations, qui enjoignent notamment la FDA à être plus transparente sur les étapes clefs qui constituent les procédures de demande d'autorisation, sur la manière dont elle conduit ses propres analyses et prend ses décisions, et sur les procédures de demandes concernant les médicaments génériques, leur évaluation ainsi que le suivi des médicaments biologiques. S'y ajoutent la diffusion de renseignements rectifiant les informations trompeuses qu'on trouve sur le marché, et les données issues d'études scientifiques pour améliorer la compréhension des produits médicaux.[90,91]

Les Recommandations
Le Congrès devrait adopter une loi instituant comme condition obligatoire pour obtenir une autorisation, la divulgation de toutes les données des essais cliniques reçues par la FDA aux chercheurs qui travaillent sur la santé publique, dans la recherche clinique et les sciences fondamentales. L'information divulguée devrait comprendre les données agrégées, les méta-données et les données anonymisées relatives aux patient (y compris les études de cas cliniques).
Le DOJ devrait mettre en œuvre une politique de partage des données existantes et à venir provenant des essais cliniques menés par les compagnies pharmaceutiques. Cela inclurait les données agrégées, les méta-données et les données anonymisées relatives aux patients, et deviendrait une condition de règlement des procès intentés aux compagnies pharmaceutiques.
La FDA devrait faire exécuter les dispositions existantes qui exigent l'établissement de documents recensant et rapportant les résultats issus d'essais cliniques achevés, à travers le registre publique d'essais cliniques des Instituts américains de la santé (National Institutes of Health, NIH), ClinicalTrials.gov.
Le Congrès devrait adopter une loi pour que les données des essais cliniques reçues par la FDA au terme d'études après commercialisation, soient mises à disposition des chercheurs de façon accessible. Celles-ci comprennent les données agrégées, les méta-données et les données anonymisées relatives aux patients.
La FDA devrait adopter toutes les recommandations émises par le comité de réflexion sur la transparence attaché à la FDA (FDA Transparency Working Group).

Conclusion

Garantir la sécurité et l'efficacité des produits médicaux utilisés par des millions d'Américains est un devoir sacré pour la FDA. Il faut concilier les besoins d'une autorisation efficace et rapide pour les nouveaux médicaments chimiques et biologiques avec ceux d'une évaluation de haute qualité et rigoureuse concernant la nature de ces produits avant qu'ils n'arrivent sur le marché. Dans ce document d'orientation, nous donnons des recommandations qui réconcilient ces deux tâches essentielles de la FDA. Néanmoins, l'administration Trump, la FDA et son commissaire général le Dr Scott Gottlieb ainsi que le Congrès des États-Unis, doivent prendre des initiatives pour consolider l'agence. Renouveler l'engagement existant auprès de la mission de la FDA et lui assurer des fonds nécessaires permettra de préserver la santé des patients et d'investir dans des médicaments chimiques, biologiques et des dispositifs médicaux qui sont des produits aux bienfaits prouvés sur le long-terme.

Reférénces Bibliographiques

1. Hilts PJ. *Protecting America's Health: The FDA, Business, And One Hundred Years of Regulation.* New York, NY: Alfred A. Knopf; 2003.
2. Greene JA, Podolsky SH. Reform, Regulation, and Pharmaceuticals — The Kefauver–Harris Amendments at 50. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(16):1481-1483.
3. Nichols E. 1. Historical Perspective. In: Institute of Medicine. *Roundtable for the Development of Drugs and Vaccines Against AIDS. Expanding Access to Investigational Therapies for HIV Infection and AIDS: March 12–13, 1990 Conference Summary.* 1991 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234129/.
4. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Braunstein JB, Krumholz HM, Ross JS. Regulatory Review of Novel Therapeutics — Comparison of Three Regulatory Agencies. *New England Journal of Medicine.* 2012;366(24):2284-2293.
5. Downing NS, Zhang AD, Ross JS. Regulatory Review of New Therapeutic Agents — FDA versus EMA, 2011–2015. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(14):1386-1387.
6. Jenkins JK, Office of New Drugs, Center For Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. CDER New Drug Review: 2015 Update FDA/CMS Summit, December 14, 2015. 2015; http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM477020.pdf.
7. Gassman AL, Nguyen CP, Joffe HV. FDA Regulation of Prescription Drugs. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(7):674-682.
8. U.S. Food and Drug Administration. 22 Case Studies Where Phase 2 And Phase 3 Trials Had Divergent Results. 2017; https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UCM535780.pdf.
9. Gulfo JV, Briggeman J, Roberts E. The Proper Role of the FDA for the 21st Century. 2016; https://www.mercatus.org/publication/proper-role-fda-21st-century.
10. Roy ASA, Manhattan Institute for Policy Research. Stifling New Cures: The True Cost of Lengthy Clinical Drug Trials 2012; https://www.manhattan-institute.org/html/stifling-new-cures-true-cost-lengthy-clinical-drug-trials-6013.html.
11. Kesselheim AS, Avorn J. New "21st Century Cures" Legislation: Speed and Ease vs Science. *JAMA.* 2017/02/14;317(6): 581.
12. Schmid EF, Smith DA. Keynote Review: Is Declining Innovation in the Pharmaceutical Industry a Myth? *Drug Discovery Today.* 2005;10(15):1031-1039.
13. Ward DJ, Martino OI, Simpson S, Stevens AJ. Decline in New Drug Launches: Myth or Reality? Retrospective Observational Study Using 30 Years of Data from the UK. *BMJ Open.* 2013;3(2).
14. Carpenter D. *Reputation, Information and Confidence: The Political Economy of Pharmaceutical Regulation.* Princeton, NJ: Princeton University Press; 2010.

15. Eisenberg RS. The Role of the FDA in Innovation Policy. *Michigan Telecommunications and Technology Law Review.* 2006;13:345.
16. Kesselheim AS, Wang B, Franklin JM, Darrow JJ. Trends in Utilization of FDA Expedited Drug Development and Approval Programs, 1987-2014: Cohort Study. *BMJ Open.* 2015;351:h4633.
17. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Krumholz HM, Ross JS. Clinical Trial Evidence Supporting FDA Approval of Novel Therapeutic Agents, 2005-2012. *JAMA.* 2014;311(4):368-377.
18. Robb MA, McInnes PM, Califf RM. Biomarkers and Surrogate Endpoints Developing Common Terminology and Definitions. *JAMA.* 2016;315(11):1107-1108.
19. Pease AM, Krumholz HM, Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Ross JS. Postapproval Studies of Drugs Initially Approved by the FDA on the Basis of Limited Evidence: Systematic Review. *BMJ Open.* 2017;357:j1680.
20. Bikdeli B, Punnanithinont N, Akram Y, et al. Two Decades of Cardiovascular Trials With Primary Surrogate Endpoints: 1990–2011. *Journal of the American Heart Association.* 2017;6(3):e005285.
21. Kim C, Prasad V. Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival: An Analysis of 5 Years of US Food and Drug Administration Approvals. *JAMA Internal Medicine.* 2015;175(12):1992-1994.
22. Johnson JR, Ning Y-M, Farrell A, Justice R, Keegan P, Pazdur R. Accelerated Approval of Oncology Products: The Food and Drug Administration Experience. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2011;103(8):636-644.
23. Vitry A, Nguyen T, Entwistle V, Roughead E. Regulatory Withdrawal of Medicines Marketed with Uncertain Benefits: The Bevacizumab Case Study. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice.* 2015;8.
24. Dawood S, Shaikh AJ, Buchholz TA, et al. The Use of Bevacizumab Among Women with Metastatic Breast Cancer: A Survey on Clinical Practice and the Ongoing Controversy. *Cancer.* 2012;118:2780-2786.
25. 21 U.S.C. §356(a)(1).
26. Kesselheim AS, Woloshin S, Eddings W, Franklin JM, Ross KM, Schwartz LM. Physicians' Knowledge About FDA Approval Standards and Perceptions of the "Breakthrough Therapy" Designation. *JAMA.* 2016;315(14):1516-1518.
27. Krishnamurti T, Woloshin S, Schwartz LM, Baruch F. A Randomized Trial Testing US Food and Drug Administration "Breakthrough" Language. *JAMA Internal Medicine.* 2015;175(11):1856-1858.
28. Ross JS, Redberg RF. Would a Breakthrough Therapy by Any Other Name Be as Promising? *JAMA Internal Medicine.* 2015;175(11):1858-1859.
29. Alper BS, Hand JA, Elliott SG, et al. How Much Effort is Needed to Keep up with the Literature Relevant for Primary Care? *Journal of the Medical Library Association.* 2004;92(4):429-437.

30. Geller SE, Koch A, Pellettieri B, Carnes M. Inclusion, Analysis and Reporting of Sex and Race/Ethnicity in Clinical Trials: Have We Made Progress? *Journal of Women's Health.* 2011;20(3):315-320.
31. Chen Moon S. J, Lara PN, Dang JHT, Paterniti DA, Kelly K. Twenty Years Post-NIH Revitalization Act: Renewing the Case for Enhancing Minority Participation in Cancer Clinical Trials. *Cancer.* 2014;120(0 7):1091-1096.
32. Downing NS, Shah ND, Neiman JH, Aminawung JA, Krumholz HM, Ross JS. Participation of the Elderly, Women, and Minorities in Pivotal Trials Supporting 2011–2013 U.S. Food and Drug Administration Approvals. *Trials.* 2016;17(1):199.
33. Downing NS, Aminawung JA, Pease AM, Zeitoun J-D, Krumholz HM, Ross JS. Postmarket Safety Events Among Novel Therapeutics Approved by the US Food and Drug Administration Between 2001 and 2010. *JAMA.* 2017;317(18):1854-1863.
34. U.S. Government Accountability Office. GAO-16-192, FDA Expedites Many Applications, But Data for Postapproval Oversight Need Improvement. 2015; http://www.gao.gov/assets/680/674183.pdf.
35. U.S. Senate Committee on Health, Education, Labor, and Pensions. Senate, House Health Committee Leaders Release Discussion Draft of FDA User Fees Reauthorization [press release]. April 14, 2017; https://www.help.senate.gov/ranking/newsroom/press/_senate-house-health-committee-leaders-release-discussion-draft-of-fda-user-fees-reauthorization.
36. Rathi VK, Krumholz HM, Masoudi FA, Ross JS. Characteristics of Clinical Studies Conducted Over the Total Product Life Cycle of High-Risk Therapeutic Medical Devices Receiving FDA Premarket Approval in 2010 and 2011. *JAMA.* 2015;314(6): 604-612.
37. Fain K, Daubresse M, Alexander GC. The Food and Drug Administration Amendments Act and Postmarketing Commitments. *JAMA.* 2013;310(2):202-204.
38. U.S. Food and Drug Administration. Midodrine Update February 8, 2012; https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm290825.htm.
39. Anstey MH, Wibrow B, Thevathasan T, et al. Midodrine as Adjunctive Support for Treatment of Refractory Hypotension in the Intensive Care Unit: A Multicenter, Randomized, Placebo Controlled Trial (The MIDAS Trial). *BMC Anesthesiology.* 2017;17(1):47.
40. Dhruva SS, Redberg RF. Accelerated Approval and Possible Withdrawal of Midodrine. *JAMA.* 2010;304(19):2172-2173.
41. Shire PLC. United States Post-Marketing Commitments. September 30, 2016; https://www.shire.com/-/media/shire/shireglobal/shirecom/pdffiles/postmarketingcommitments/shireregulatorycommitments.pdf?la=en&hash=65D6D5327DCC08D92FD35C028C773BDD93CDD6FE.

42. Smith W, Wan H, Much D, Robinson AG, Martin P. Clinical Benefit of Midodrine Hydrochloride in Symptomatic Orthostatic Hypotension: A Phase 4, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Tilt-Table Study. *Clinical Autonomic Research.* 2016;26:269-277.
43. 21 U.S.C. 333(f)(4)(A).
44. U.S. Food and Drug Administration. Treatment Use of Investigational Drugs—Information Sheet. 2016; http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126495.htm.
45. U.S. Food and Drug Administration. Emergency Use of An Investigational Drug or Biologic—Information Sheet. 2016; http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126491.htm.
46. U.S. Food and Drug Administration. Expanded Access To Investigational Drugs For Treatment Use —Questions And Answers, Guidance For Industry. 2016; http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm351261.pdf.
47. U.S. Food and Drug Administration. Charging For Investigational Drugs Under An IND—Questions And Answers, Guidance For Industry. 2016; http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM351264.pdf.
48. U.S. Food and Drug Administration. Expanded Access to Medical Devices. 2016; http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/InvestigationalDeviceExemptionIDE/ucm051345.htm.
49. Jarow JP, Lemery S, Bugin K, Khozin S, Moscicki R. Expanded Access of Investigational Drugs: The Experience of the Center of Drug Evaluation and Research Over a 10-Year Period. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science.* 2016;50(6):705-709.
50. Jarow JP, Lemery S, Bugin K, Lowy N. Ten-Year Experience for the Center for Drug Evaluation and Research, Part 2: FDA's Role in Ensuring Patient Safety. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science.* 2017;51(2):246-249.
51. Caplan AL, Ray A. The Ethical Challenges of Compassionate Use. *JAMA.* 2016;315(10): 979-980.
52. Caplan AL, Moch K. Rescue Me: The Challenge of Compassionate Use in the Social Media Era. *Health Affairs Blog.* Vol 2017. Bethesda, MD: Project Hope; August 27, 2014.
53. Darrow JJ, Sarpatwari A, Avorn J, Kesselheim AS. Practical, Legal, and Ethical Issues in Expanded Access to Investigational Drugs. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(3):279-286.
54. 21 U.S.C. 551a.
55. Caplan AL, Bateman-House A. Should Patients in Need Be Given Access to Experimental Drugs? *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2015;16(9):1275-1279.
56. Shapiro RS. Reconciling States' "Right to Try" Legislation and FDA's Expanded Access Program. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science.* 2017;51(2):153-156.

57. 21 U.S.C. 355g(b).
58. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us? *New England Journal of Medicine.* 2016;375(23):2293-2297.
59. *United States v. Caronia,* 703 F.3d 149(2d Cir. 2012).
60. *Amarin Pharma, Inc. v. Food & Drug Administration,* 119 F. Supp. 3d 196(S.D.N.Y. 2015).
61. Kapczynski A. Free Speech and Pharmaceutical Regulation—Fishy Business. *JAMA Internal Medicine.* 2016;176(3):295-296.
62. Kim J, Kapczynski A. Promotion of Drugs for Off-label Uses: The US Food and Drug Administration at a Crossroads. *JAMA Internal Medicine.* 2017;177(2):157-158.
63. Letter and draft bill from Fred Upton & Joseph Pitts, Chairman on Committee of Energy and Commerce, and Chairman on Subcommittee on Health, to Sylvia Burwell, Secretary of Health and Human Services. May 26, 2016; https://energycommerce.house.gov/sites/republicans.energycommerce.house.gov/files/documents/114/letters/20160526HHS.pdf.
64. Kesselheim AS, Mello MM, Studdert DM. Strategies and Practices in Off-Label Marketing of Pharmaceuticals: A Retrospective Analysis of Whistleblower Complaints. *PLOS Medicine.* 2011;8(4):e1000431.
65. U.S. Department of Justice. Pharmaceutical Company Cephalon to Pay $425 Million for Off-label Drug Marketing [press release]. September 29, 2008; http://www.fda.gov/iceci/criminalinvestigations/ucm260715.htm.
66. Flowers CM, Racoosin JA, Kortepeter C. Seizure Activity and Off-Label Use of Tiagabine. *New England Journal of Medicine.* 2006;354(7):773-774.
67. Schultz WB. Trump's New FDA Commissioner Has a Huge Decision To Make. *Washington Post* May 16, 2017; https://www.washingtonpost.com/opinions/trumps-new-fda-commissioner-has-a-huge-decision-to-make/2017/05/16/4ee187f8-3667-11e7-b412-62beef8121f7_story.html?utm_term=.634bd35c1a36.
68. Eguale T, Buckeridge DL, Verma A, et al. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA Internal Medicine.* 2016;176(1): 55-63.
69. Rodwin MA. Rooting out Institutional Corruption to Manage Inappropriate Off-Label Drug Use. *Journal of Law Medicine and Ethics.* 2013;41: 654–664
70. Steinman MA, Bero LA, Chren M-M, Landefeld CS. Narrative Review: The Promotion of Gabapentin: An Analysis of Internal Industry Documents. *Annals of Internal Medicine.* 2006(145):284-293.
71. Mack A. Examination of the Evidence for Off-Label Use of Gabapentin. *Journal of Managed Care Pharmacy.* 2003;9(6):559-568.
72. U.S. Department of Justice. Warner-Lambert to Pay $430 Million to Resolve Criminal & Civil Health Care Liability Relating to Off-Label Promotion [press release]. May 4, 2004; https://www.justice.gov/archive/opa/pr/2004/May/04_civ_322.htm.

73. *Whitaker v. Thompson*, 353 F3d 947(D.C. Cir. 2004).
74. U.S. Food and Drug Administration. FDA Memorandum--Public Health Interests and First Amendment Considerations Related to Manufacturer Communications Regarding Unapproved Uses Of Approved Or Cleared Medical Products. 2017; https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2016-N-1149-0040.
75. U.S. Food and Drug Administration. Drug And Device Manufacturer Communications With Payors, Formulary Committees, And Similar Entities –Questions And Answers Guidance For Industry And Review Staff, Draft Guidance. 2017; https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537347.pdf?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery.
76. U.S. Food and Drug Administration. Medical Product Communications That Are Consistent with the FDA-Required Labeling — Questions and Answers Guidance for Industry, Draft Guidance. 2017; https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537130.pdf?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery.
77. Institute of Medicine. Medical Devices and The Public's Health: The FDA 510(K) Clearance Process At 35 Years. 2011; http://www.nationalacademies.org/hmd/~/media/Files/Report Files/2011/Medical-Devices-and-the-Publics-Health-The-FDA-510k-Clearance-Process-at-35-Years/510k Clearance Process 2011 Report Brief.pdf.
78. U.S. Government Accountability Office. GAO-09-190, Medical Devices: FDA Should Take Steps to Ensure That High-Risk Device Types Are Approved through the Most Stringent Premarket Review Process. 2009; http://www.gao.gov/assets/290/284882.pdf.
79. U.S. Government Accountability Office. GAO-11-468, Medical Devices: FDA Should Enhance Its Oversight of Recalls. 2011; http://www.gao.gov/assets/320/319565.pdf.
80. U.S. Government Accountability Office. GAO-11-556T, Medical Devices: FDA's Premarket Review and Postmarket Safety Efforts. 2011; http://www.gao.gov/new.items/d11556t.pdf.
81. Redberg RF. Sham Controls in Medical Device Trials. *New England Journal of Medicine.* 2014;371(10):892-893.
82. 21 C.F.R. § 801 et seq.
83. Ross JS, Madigan D, Hill KP, Egilman DS, Wang Y, Krumholz HM. Pooled Analysis of Rofecoxib Placebo-Controlled Clinical Trial Data: Lessons for Postmarket Pharmaceutical Safety Surveillance. *Archives of Internal Medicine.* 2009;169(21): 1976-1985.
84. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for Influenza in Adults and Children: Systematic Review of Clinical Study Reports and Summary of Regulatory Comments. *BMJ Open.* 2014;348:g2545.

85. Institute of Medicine. Sharing Clinical Trial Data: Maximizing Benefits, Minimizing Risk. 2015; http://nationalacademies.org/HMD/Reports/2015/Sharing-Clinical-Trial-Data.aspx.
86. Ross JS, Krumholz HM. Ushering in a New Era of Open Science Through Data Sharing: The Wall Must Come Down. *JAMA*. 2013;309(13):1355-1356.
87. Goldacre B, Heneghan C. Improving, and Auditing, Access to Clinical Trial Results. *BMJ Open*. 2014;348:g213.
88. TransCelerate Biopharma Inc. Clinical Study Reports Approach to Protection of Personal Data. 2014; http://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2015/04/Transcelerate-standard-CSR-Redaction-Approach_Version-2-0_31Aug2014.pdf.
89. Anderson ML, Chiswell K, Peterson ED, Tasneem A, Topping J, Califf RM. Compliance with Results Reporting at ClinicalTrials.gov. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(11):1031-1039.
90. Sharfstein JM, Miller JD, Alexander GC, et al. FDA Transparency Working Group. Blueprint for Transparency at the U.S. Food and Drug Administration: Recommendations to Advance the Development of Safe and Effective Medical Products. 2017; http://jhsph.edu/blueprintFDA.
91. Sharfstein JM, Stebbins M. Enhancing Transparency at the US Food and Drug Administration: Moving Beyond the 21st Century Cures Act. *JAMA*. 2017;317(16): 1621-1622.