

## Accès plus rapide aux médicaments innovants : oui, mais...

- Suite au drame de la thalidomide à la fin des années 50 et au début des années 60, les exigences à satisfaire pour l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché ("enregistrement") ont été renforcées, d'où une durée (trop ?) longue du développement d'un médicament.
- Lorsqu'un médicament prometteur contre une maladie grave est en cours de développement, les patients et les médecins souhaitent qu'il soit disponible au plus vite.
- Dans le monde entier, aussi au niveau européen, on s'intéresse de plus en plus au moyen d'octroyer plus rapidement (sur base de preuves limitées) une autorisation d'un médicament prometteur, éventuellement à titre provisoire.
- Une telle procédure accélérée pourrait résulter, de manière plus importante que sous la procédure d'autorisation classique, dans l'utilisation de médicaments avec seulement des preuves limitées concernant leur rapport bénéfice/risque.
- Il ressort d'une évaluation des autorisations octroyées par l'Agence européenne des médicaments (EMA) entre 2009 et 2013 pour des médicaments anticancéreux qu'au moment de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, mais également après, il n'y avait que des informations limitées sur l'impact sur la survie et la qualité de vie.

**Commentaire du CBIP.** Le CBIP considère qu'une disponibilité accélérée de médicaments prometteurs pour des affections graves est justifiée dans des cas sélectifs, mais à condition qu'une attention suffisante soit toutefois accordée aux preuves du rapport bénéfice/risque. Ceci doit garantir, dans la mesure du possible, qu'il y aura en fin de compte un bénéfice pour les patients concernés, et il ne faut pas oublier que la communauté doit faire preuve d'une grande solidarité.

### Introduction

- De plus en plus, les patients et leurs médecins (ainsi que l'industrie pharmaceutique) plaident en faveur d'une mise à disposition plus précoce de médicaments prometteurs qui sont susceptibles de répondre à un besoin réel non rencontré jusqu'à présent (*unmet medical need*). Déjà dans les années 80, des activistes avaient demandé que des médicaments prometteurs contre le VIH soient immédiatement disponibles, sans attendre le résultat de la longue procédure d'enregistrement. Ces dernières années, la question se pose de plus en plus pour des médicaments destinés au traitement de maladies sévères souvent létales, en particulier des médicaments anticancéreux et orphelins.
- Suite au drame de la thalidomide, les exigences à satisfaire pour l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM ou "enregistrement") d'un médicament ont été nettement renforcées dans les années 60. Depuis lors, le fabricant est tenu de soumettre des études approfondies chez l'animal (notamment en termes de tératogénicité et d'embryotoxicité) et des études cliniques chez l'homme, en démontrant un rapport bénéfice/risque acceptable. Il en résulte que le développement d'un médicament, de sa conception à la mise sur le marché, dure de nombreuses années.



La thalidomide (alors notamment commercialisée sous le nom de Softenon® et Contergan®) a été développée en Allemagne où elle a été commercialisée en 1957 comme sédatif et hypnotique, et dans les années qui suivirent, elle le fut également dans d'autres pays comme la Belgique; par la suite, la thalidomide fut également utilisée contre les nausées, plus spécifiquement contre les nausées matinales chez la femme enceinte. À la fin des années 50 et au début des années 60, en Allemagne et ailleurs (p.ex. en Belgique), des bébés porteurs de malformations congénitales sont nés, présentant notamment une phocomélie, malformation très rare due à un sous-développement des os longs. Cette malformation congénitale très rare ayant été observée chez plusieurs bébés, on a cherché à en connaître la cause, et l'hypothèse selon laquelle ces cas seraient associés à la prise de thalidomide par la mère a fini par être confirmée.

Les points suivants sont abordés dans le présent article.

- Comment accède-t-on à un médicament?
- Qui paye?
- Quelques commentaires.

## Comment accède-t-on à un médicament?

- En général, les médicaments ne sont commercialisés, et donc disponibles (mais pas nécessairement remboursables), qu'après avoir reçu une autorisation de mise sur le marché ("enregistrement").
- Il existe quelques moyens d'accéder à un médicament avant qu'il n'ait reçu une AMM: en participant à des études cliniques ou en participant à des "programmes d'usage compassionnel" ou des "programmes médicaux d'urgence". Ces programmes permettent en effet d'utiliser un médicament prometteur très tôt dans la phase de développement (voir site Web de l'Agence belge des Médicaments (AFMPS))<sup>1</sup>.



### • Études cliniques

Les études cliniques sont régies en Belgique par la loi relative aux "expérimentations sur la personne humaine" du 7 mai 2004 reposant sur la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001.<sup>2</sup> La loi belge impose un nombre d'obligations, entre autres l'approbation du protocole de l'étude par un comité d'éthique médicale, le consentement éclairé des sujets d'expérience, une assurance ... La liste des essais cliniques approuvée par l'Agence belge des Médicaments (AFMPS) peut être consultée sur le site Web de l'AFMPS.<sup>3</sup>

### • Programmes "d'usage compassionnel" (*compassionate use*) et "programmes médicaux d'urgence" (*medical need programs*)

- **Usage compassionnel.** Un tel programme peut être instauré pour des médicaments non autorisés, et ce chez des patients présentant une maladie chronique ou gravement invalidante, ou une maladie considérée comme mettant la vie en danger et ne pouvant pas être traitée de manière satisfaisante au moyen de médicaments autorisés.
- **Programmes médicaux d'urgence.** Concerne l'usage de médicaments ayant déjà une autorisation mais pas pour l'indication visée. Ici aussi, il doit s'agir d'une maladie ayant un impact sévère ou mettant la vie en danger, et qui ne peut pas être traitée de manière satisfaisante au moyen d'un médicament autorisé dans cette indication.

- Dans le monde entier, on s'intéresse de plus en plus au moyen d'accélérer l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché. Dans ce contexte, les notions de "*adaptive licensing*" et "*adaptive pathways*" émergent de plus en plus.<sup>4</sup> Ces notions sous-tendent l'idée d'un processus d'échanges, dès le début du cycle de développement d'un médicament, entre le fabricant et les autres parties, telles que les agences de médicaments. PRIME (PRiority MEDicines), une initiative européenne récente, est à considérer dans ce contexte.<sup>5</sup>

- Depuis 2006 déjà, l'Agence européenne des médicaments (EMA) prévoit l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle (*conditional marketing authorisation*), une procédure qui permet d'autoriser plus rapidement un médicament sur le marché.<sup>6</sup> Cette autorisation est valable 1 an mais peut être renouvelée annuellement. Cette procédure permet d'autoriser sur le marché un médicament dont les preuves d'un rapport bénéfice/risque acceptable ne sont pas suffisantes pour accepter une procédure d'autorisation classique. La firme est supposée poursuivre, en phase post-commercialisation, l'acquisition de données d'évaluation, non seulement en ce qui concerne les effets indésirables mais également en ce qui concerne l'efficacité, qui doivent permettre d'octroyer l'autorisation définitive.

- A côté de cela, il y a la procédure européenne "d'autorisation sous circonstances exceptionnelles" (*authorisation under exceptional circumstances*)<sup>7</sup>, qui consiste à octroyer une autorisation lorsque, contrairement à la procédure conditionnelle, on ne s'attend pas à ce que le demandeur sera en mesure de rassembler des données complémentaires, par exemple parce que la maladie concernée est extrêmement rare.

## Qui paye?

Les médicaments innovants tels que les médicaments anticancéreux ou les médicaments orphelins sont très coûteux, selon beaucoup de gens, trop coûteux.

- Les études cliniques, les programmes d'usage compassionnel et les programmes médicaux d'urgence sont financés par la firme responsable.
- Une fois l'autorisation de mise sur le marché octroyée, une demande de remboursement par le biais de l'assurance maladie (INAMI) peut être introduite par la firme. Par ailleurs, l'INAMI prévoit une procédure d'accès précoce pour les médicaments répondant à un réel besoin: l'article 81 prévoit un remboursement conditionnel d'un médicament pour lequel la firme ne peut pas fournir de preuves suffisantes pour un remboursement classique (voir site Web INAMI et site Web KCE)<sup>8</sup>. Ce remboursement conditionnel est valable pendant un délai de trois ans, période durant laquelle la firme peut acquérir des preuves supplémentaires, qui peuvent éventuellement aboutir à un remboursement définitif.
- L'INAMI prévoit également un programme "besoin médical non rencontré" (*unmet medical need*) pour permettre le remboursement temporaire de médicaments pour lesquels un programme d'usage compassionnel ou un programme médical d'urgence a été instauré à l'AFMPS.<sup>9</sup>
- Le Fonds spécial de solidarité (FSS) peut intervenir dans des cas limités en cas d'affection très grave pour des frais médicaux dont le remboursement n'est pas prévu (voir site Web KCE).<sup>10</sup>

### Quelques commentaires

- La possibilité d'utiliser un médicament innovant, souvent salvateur, avant qu'il ne soit autorisé et/ou remboursé, et la possibilité d'accélérer la procédure d'autorisation, répondent à un souhait légitime du patient et de son médecin, mais a fortiori aussi à celui de l'industrie. Ces possibilités appellent toutefois à quelques réserves, comme l'ont signalé un certain nombre d'organisations indépendantes telles que *La Revue Prescrire* et la *International Society of Drug Bulletins*, organisation à laquelle le CBIP est également affilié (cliquez ici et ici).<sup>11,12</sup>

- On peut se demander si ces procédures accélérées ne sont vraiment que tout bénéfique pour le patient. Elles contribuent indéniablement à l'exposer dans certains cas à des médicaments qui ne sont pas suffisamment efficaces et/ou associés à trop d'effets indésirables. Il est donc essentiel que les preuves qui doivent aboutir à l'octroi de l'autorisation soient suffisamment fortes: l'exposition de patients à des substances potentiellement nocives ne peut se justifier qu'en présence de preuves suffisantes en faveur d'un effet potentiellement positif sur la santé. Il va sans dire qu'il faut tenir compte du fait qu'il s'agit souvent d'une maladie très grave qui met la vie en danger.

- L'expérience nous apprend que la condition de poursuivre l'acquisition de données d'évaluation après l'octroi de l'autorisation ou du remboursement n'est réalisée que de manière limitée dans la pratique.<sup>13</sup> Par ailleurs, la surveillance post-commercialisation, aussi nécessaire soit-elle, ne procure généralement pas de preuves suffisamment fortes : il s'agit souvent de données observationnelles, s'appuyant par exemple sur de grandes banques de données qui n'ont pas été conçues pour être utilisées dans de telles études observationnelles. Cette façon de se procurer des informations peut compléter les études contrôlées randomisées mais ne peut pas les remplacer.

- Il est aussi plus difficile de convaincre encore des patients (et leurs médecins) de participer à des études contrôlées après l'octroi de l'autorisation d'un médicament. Il n'est pas simple non plus d'expliquer aux patients pourquoi le médicament qui leur avait été prescrit et en lequel ils avaient confiance, n'a plus un rapport bénéfice/risque suffisant après analyse de données ultérieures, et ne peut plus être délivré ou remboursé.

- Plusieurs analyses ont été publiées sur l'utilité de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle, qui concerne dans la majorité des cas des anticancéreux. Sur la base de 10 ans d'expérience de cette procédure, l'Agence européenne des médicaments (EMA) conclut qu'il s'agit d'un outil important pour promouvoir l'accès rapide aux médicaments.<sup>14</sup> D'autre part, des analyses effectuées par des tiers sont d'avis que "l'AMM conditionnelle" ne représente aucun gain de temps par rapport à la procédure classique, que le bénéfice en termes de soins est limité et que les firmes ont plutôt tendance à considérer cette procédure accélérée comme un "plan B" en cas d'échec de la procédure d'autorisation classique.<sup>15,16</sup>

- En 2017, le *British Medical Journal*<sup>17</sup> publiait une évaluation des autorisations de mise sur le marché

(AMM) de médicaments anticancéreux, octroyées entre 2009 et 2013 par l'Agence européenne des médicaments (EMA) (les procédures d'autorisation des anticancéreux se faisant au niveau européen). L'évaluation concernait aussi bien des AMM octroyées selon la procédure classique que des "AMM conditionnelles". Il ressort de cette évaluation que l'AMM de la plupart de ces anticancéreux a été octroyée sans preuves d'un effet notable sur la survie ou la qualité de vie, mais en s'appuyant principalement sur des données intermédiaires telles que la survie sans progression, les marqueurs tumoraux et l'évolution de la taille de la tumeur. L'EMA réplique<sup>18</sup> qu'il est très difficile de démontrer la prolongation de vie et que l'amélioration de la survie sans progression est un critère d'évaluation valable, car une survie prolongée s'accompagne souvent d'un retardement de l'apparition ou de l'aggravation des symptômes.



L'étude dans le *British Medical Journal* concernait une évaluation des preuves d'efficacité en termes de survie globale et de qualité de vie disponibles pour les médicaments anticancéreux autorisés par l'EMA entre 2009-2013; 48 médicaments sont concernés, acceptés pour 68 indications (58 indications autorisées selon la procédure classique, 10 indications ayant reçu une "AMM conditionnelle").

- Pour moins d'un tiers des indications autorisées selon la procédure classique, et pour aucune des indications ayant reçu une "AMM conditionnelle", la survie était un critère d'évaluation primaire dans une étude pivot (l'étude sur laquelle l'autorisation s'appuyait principalement). La qualité de vie n'a été étudiée que pour environ la moitié des indications dans une étude pivot, sans jamais constituer un critère d'évaluation primaire.
- Au moment d'octroyer l'AMM, on disposait de preuves en faveur d'une prolongation significative de la durée de survie pour 24 des 68 indications (prolongation médiane de 2,7 mois), et en faveur d'une amélioration de la qualité de vie pour 7 des 68 indications. Parmi les 23 indications associées à un bénéfice avéré en termes de survie, ce bénéfice a été jugé cliniquement pertinent pour 11 indications seulement.
- Trois à huit ans après l'octroi de l'AMM, le bénéfice en termes de survie ou de qualité de vie n'était toujours pas clairement étayé pour environ la moitié des indications. Le bénéfice en termes de survie ou de qualité de vie n'a pu être étayé pour aucune des indications ayant une "AMM conditionnelle", en phase de post-commercialisation.

## Sources générales

Des informations détaillées peuvent être consultées sur les sites Web de l'Agence Belge des médicaments (AFMPS, [www.afmps.be](http://www.afmps.be)), de l'Agence européenne des médicaments (EMA, [www.ema.europa.eu/ema/](http://www.ema.europa.eu/ema/)) et de l'INAMI (<http://www.riziv.fgov.be>).

## Sources spécifiques

1 FAGG. Guidance on compassionate use and medical need programs. Via <https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/guidance%20V1.3%2020160104.pdf>

2 Loi belge relative aux "expérimentations sur la personne humaine" du 7 mai 2004. Via [http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi\\_loi/change\\_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2004050732&table\\_name=loi](http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2004050732&table_name=loi); Directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001. Via [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_fr.pdf)

3 AFMPS. Banque de données essais cliniques. Via <https://banquededonneesessaiscliniques.be/fr>

4 EMA. Adaptive pathways. Via [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000601.jsp&mid=WCOB01ac05807d58ce](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp&mid=WCOB01ac05807d58ce)

5 EMA. PRIME: priority medicines. Via [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000660.jsp&mid=WCOB01ac05809f8439](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp&mid=WCOB01ac05809f8439)

6 EMA. Conditional marketing authorization. Via [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000925.jsp&mid=WCOB01ac05809f843b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000925.jsp&mid=WCOB01ac05809f843b)

7 EMA. Marketing authorisation under exceptional circumstances. Via

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_000167.jsp&mid=WC0b01ac0580b18196](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000167.jsp&mid=WC0b01ac0580b18196)

> 1. Types of applications and applicants > 1.10.

**8** INAMI: Article 81, via [http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/farmaceutische\\_specialiteiten\\_KB\\_20011221.pdf](http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/farmaceutische_specialiteiten_KB_20011221.pdf) > p. 96 (Article 81); Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). Pistes pour améliorer le système belge de conventions article 81. KCE Reports 288B (2017), via <https://www.kce.fgov.be/fr/pistes-pour-am%C3%A9liorer-le-syst%C3%A8me-belge-de-conventions-article-81>

**9** INAMI. Besoin médical non rencontré - Unmet medical need. Via <http://www.riziv.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/Pages/unmet-medical-need.aspx>

**10** Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). Optimisation du fonctionnement du Fonds Spécial de Solidarité. KCE Reports 133B (2010). Via <https://kce.fgov.be/fr/optimisation-du-fonctionnement-du-fonds-sp%C3%A9cial-de-solidarit%C3%A9>

**11** ISDB (International Society of Drug Bulletins). A PRIME example of how EMA is pushing for accelerated market approvals, but at what cost for patients? Via <http://www.isdbweb.org/campaigns/a-prime-example-of-how-ema-is-pushing-for-accelerated-market-approvals-but-at-what-cost-for-patients>

**12** ISDB (International Society of Drug Bulletins). "Adaptive licensing" or "adaptive pathways": Deregulation under the guise of earlier access (document from several organisations for rational use of medicines). Via <http://www.isdbweb.org/campaigns/adaptive-licensing-or-adaptive-pathways-deregulation-under-the-guise-of-earlier-access>

**13** Etudes post-AMM : détournement à grande échelle. La Revue Prescrire 2017;37:697

**14** EMA. Conditional marketing authorisation. Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. Via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf)

**15** Boersma H. Versnelde toelating medicijnen nauwelijks beter. Geen tijdswinst, zorgwinst beperkt, procedure is plan B. Ned Tijdsch Geneeskd. 2018;162:C3801

**16** Banzi R, Gerardi C, Bertele V en Garattini S. Conditional approval of medicines by the EMA. Editorials. BMJ 2017;357:j2062 (doi: 10.1136/bmj.j2062)

**17** Davis C, Naci H, Gurpinar E et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-2013. BMJ 2017;359:j4530 (doi 10.1136/bmj.j4530). Via <https://www.bmj.com/content/359/bmj.j4530> [met Editoriaal: Prasad V. Do cancer drugs improve survival or quality of life? BMJ 2017;359:j4528 (doi 10.1136/bmj.j4528)]

**18** Pignatti F. Re: Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. BMJ 2017;359:j4530. Via <https://www.bmj.com/content/359/bmj.j4530/rr-3>

## Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

## Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

## Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.