

Autorisation adaptative de mise sur le marché de médicaments – entre vision et illusion

Peter Kleist

Saviez-vous que les autorités du médicament n'exigent la preuve de l'efficacité d'une nouvelle substance que depuis environ 50 ans? Autrefois, il suffisait de fournir des données sur la tolérance et la sécurité. La catastrophe du thalidomide au début des années 60 a été déterminante pour le changement de paradigme. Cela semble contradictoire, car la sécurité du médicament n'était-elle pas, à cette époque, l'unique objet d'attention? La réponse est oui et non. Evidemment, les obligations relatives à la sécurité du médicament avant sa mise sur le marché ont été intensément renforcées, mais en plus a mûri la conclusion selon laquelle il est uniquement possible d'évaluer de manière convenable la sécurité d'une substance lorsque son bénéfice est connu.

Pourtant, combien de preuves sont nécessaires pour pouvoir évaluer de manière appropriée le profil bénéfice-risque et attester de l'aptitude à la commercialisation d'un nouveau médicament? Durant les dernières décennies, les exigences pour la mise sur le marché se sont constamment durcies: les impératifs concernant le nombre, l'étendue et la durée des études cliniques ont continué de croître. Le prix à payer est toutefois très fort, et ce pas seulement pour l'industrie pharmaceutique, qui supporte les coûts de développement (il faut en moyenne 12 ans pour qu'un médicament arrive sur le marché et que les patients aient accès à un traitement innovant). En outre, le système d'autorisation actuel dissimule une sécurité qui, en réalité, n'existe pas. Divers médicaments ont dû être retirés du marché, seulement après que leur utilisation dans la pratique médicale quotidienne a révélé des problèmes de sécurité, et ce malgré la mise en place en amont de programmes de développement incluant des nombres de patients à quatre ou cinq chiffres.

Il est erroné de croire qu'une substance jugée à l'état expérimental et potentiellement dangereuse se transforme, au «moment magique» de l'autorisation de mise sur le marché, en un médicament efficace et sans risque. Entre-temps, ce point de vue est également partagé par les autorités du médicament leaders au niveau international, qui réfléchissent depuis un bon moment à des modèles d'autorisation alternatifs destinés à résoudre le dilemme entre les demandes de mise sur le marché anticipée et les obligations de preuves suffisantes. Le nouveau terme clé est «autorisation adaptative de mise sur le marché», en référence à un article à la pointe de la technologie de l'ancien directeur médical de l'Agence européenne des médicaments, Hans-Georg Eichler [1]. Un changement de paradigme en matière d'autorisation de mise sur le marché serait-il en train de s'ébaucher?

Que signifie «autorisation adaptative»?

Tandis que nous pouvons comparer le système actuel à un interrupteur marche-arrêt, l'autorisation adaptative de mise sur le marché ressemble à un gradateur garantissant plusieurs degrés de luminosité. L'idée de l'autorisation adaptative de mise sur le marché tient compte du fait que l'autorisation n'est pas le fruit d'une décision unique à un moment donné, mais bien d'un processus (d'apprentissage) continu, qui englobe la totalité du cycle de vie d'un médicament. Un accroissement progressif des connaissances devrait en conséquence transparaître dans l'autorisation graduelle.

Cette idée n'est pas complètement nouvelle. Aujourd'hui déjà, des médicaments prometteurs pour le traitement de maladies présentant un risque mortel sont autorisés de manière accélérée, sur la base de données provisoires, à charge de livrer les preuves d'efficacité et de sécurité à une date ultérieure. Ce qui est aujourd'hui une exception pourrait, dans le cadre d'un modèle adaptatif d'autorisation, devenir conceptionnellement une règle générale. Conceptionnellement, car de nombreuses formes sont envisageables [1]. Par exemple, une autorisation initiale de mise sur le marché pourrait être délivrée au vu de données favorables concernant un biomarqueur; des résultats d'études relatifs à un critère d'évaluation clinique stricte justifient par la suite une autorisation entièrement valable. Autre cas: l'autorisation ne concerne qu'un groupe restreint de patients, qui, selon l'état des données, peut être agrandi successivement. Pour aller encore plus loin, certaines idées tendent vers une totale dissociation des preuves d'efficacité et de sécurité: comme cela a été le cas jusqu'à présent, les preuves d'efficacité devraient être apportées avant l'autorisation, dans le cadre d'études contrôlées et auprès de groupes de patients clairement définis et contrôlables; les preuves de sécurité devraient être apportées seulement après l'autorisation initiale, auprès d'une population non sélectionnée et dans des conditions du quotidien médical. Aucune «taille unique», mais bien un processus au cas par cas, qui, en se basant sur une nécessité médicale et un bénéfice potentiel du médicament, requiert une coordination entendue prospectivement entre le laboratoire pharmaceutique et les autorités.

L'idée de l'autorisation adaptative de mise sur le marché semble prometteuse. Les autorités du médicament indiquent clairement être prêtes à accepter de plus grands risques, en particulier le «risque de l'incertain». Les patients, médecins et l'industrie pharmaceutique accueillent favorablement ce développement. Le principe n'a pour-



Peter Kleist

L'auteur déclare: La totalité de l'article est l'expression de conflits d'intérêts.

tant pas été considéré sous tous ces aspects. De nombreuses questions relatives à la mise en pratique restent encore en suspens. Par exemple: les patients doivent-ils être informés de manière particulière avant le traitement par un médicament ayant (seulement) une autorisation initiale? Doivent-ils signer un consentement éclairé écrit? Qui endosse la responsabilité en cas d'atteinte à la santé due à l'insuffisante évaluation de la sécurité d'un médicament? Comment la gestion des risques et les systèmes de surveillance doivent-ils être conçus dans la phase postcommercialisation? La législation sur les brevets doit-elle être adaptée? Et surtout: comment les innombrables autorités nationales chargées de fixer le prix des médicaments, et donc le montant des remboursements, sont-elles intégrées dans le système?

De la vision à l'illusion

Même si, à l'avenir, l'autorisation de mise sur le marché ne doit pas être un «moment magique», mais un processus, il existe malgré tout un instant où beaucoup de choses changent subitement: celui de l'introduction sur le marché, de la libre mise à disposition d'un nouveau médicament. En raison de la situation sans comparaison avant et après l'autorisation, le concept de l'autorisation adaptative de mise sur le marché repose sur des conditions et des hypothèses fondamentales.

Le fait que des données essentielles à la caractérisation de l'efficacité et de la sécurité puissent être effectivement fournies durant la phase postcommercialisation constitue une condition fondamentale. Il est en effet impossible de répondre à toutes les questions en se basant sur des principes observationnels tels que les études de cohorte ou les registres de patients. Une étude randomisée, considérée comme nécessaire, peut toutefois échouer en raison d'un manque de faisabilité, si les patients aptes à recevoir le médicament concerné par voie normale de prescription ne se montrent pas disposés à participer. Dans de nombreux cas, il devrait même être exclu de mener de telles études: si un nouveau traitement devient un standard, un traitement contrôle inférieur destiné à confirmer le bénéfice de la nouvelle substance n'est guère justifiable d'un point de vue éthique [2]. De même, l'inclusion de patients dans une étude destinée à examiner la sécurité est éthiquement discutable si des indices de risque sont déjà présents [3]. Au bout du compte, si les données requises ne sont pas apportées, les autorités du médicament se trouvent à nouveau devant un dilemme: doivent-elles retirer du marché un médicament qui représente la seule alternative pour des

patients atteints d'une maladie grave? Ou bien doivent-elles le laisser sur le marché, tout en étant conscientes de saper ainsi l'ensemble du système [1, 4]?

Une autre condition fondamentale au principe adaptatif est le fait que l'usage hors RCP peut être endigué. La promotion des utilisations non autorisées émanant des laboratoires pharmaceutiques serait sévèrement punissable. La «discipline» au niveau du prescripteur semble plus compliquée. Des sollicitations correspondantes ne suffiraient guère, particulièrement là où un vaste usage hors RCP est coutume. Des mesures de surveillance sont indubitablement plus efficaces, telles que la remise contrôlée à des médecins autorisés, une supervision des prescriptions, l'enregistrement des patients et la vérification des diagnostics. Pour un médicament pas encore autorisé, la différence avec un programme d'accès anticipé ne serait toutefois que graduelle, sans compter que le laboratoire pharmaceutique peut déjà réaliser des ventes avec un produit autorisé. Si de tels mécanismes devenaient une règle générale, notre système de santé pourrait rapidement se heurter à ses limites [4].

Conclusion

Aussi prometteuse l'idée d'autorisation adaptative de mise sur le marché soit-elle, nous sommes encore bien loin d'un changement de paradigme en matière d'autorisation des médicaments. Le concept n'est pas encore mûr. Et le temps n'est peut-être pas encore propice pour un système qui exige d'une société hostile à la prise de risques d'accepter le risque de l'incertain.

Correspondance:

Dr Peter Kleist
GlaxoSmithKline AG
Talstrasse 3-5
CH-3053 Münchenbuchsee
[peter.m.kleist\[at\]gsk.com](mailto:peter.m.kleist[at]gsk.com)

Références

- 1 Eichler HG, Oye K, Baird LG, et al. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91(3):426-37.
- 2 D'Agostino RB. Changing end points in breast-cancer drug approval – the Avastin story. *N Engl J Med.* 2011;365:e2. doi: 10.1056/NEJMp1106984.
- 3 Mello MM, Goodman SN, Faden RR. Ethical considerations in studying drug safety – the Institute of Medicine report. *N Engl J Med.* 2012; 367(10):959-64.
- 4 Woodcock J. Evidence vs. access: can twenty-first-century drug regulation refine the tradeoffs? *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(3):378-80.