



TABLE RONDE : ACCÈS PRÉCOCE AUX MÉDICAMENTS, QUELLE PERSPECTIVES ?

Un essai de phase III-b pour répondre aux besoins des personnes en impasse thérapeutique

Emmanuel Trenado, TRT-5

Pour répondre aux besoins de certaines personnes en impasse thérapeutique, il faut un accès rapide à de nouveaux médicaments, et si possible à deux nouveaux médicaments simultanément, même s'il est clair que cela n'est pas une réponse suffisante au problème de l'échec thérapeutique. Je voudrais faire le bilan des systèmes actuels d'accès précoce aux médicaments en cours de développement, en particulier en montrer les limites, pour ensuite vous faire part de la proposition du TRT-5 pour aller au-delà de ces insuffisances.

Mais tout d'abord, je voudrais revenir sur le problème de l'accès au T-20, parce qu'il est symptomatique des problèmes éthiques majeurs posés par le développement de médicaments dans l'échec thérapeutique quand les essais ne sont pas accompagnés d'un véritable accès compassionnel à la mesure des besoins des malades.

Problèmes éthiques posés par l'accès au T-20

Le T-20 du laboratoire Roche est un médicament efficace contre les virus résistants. C'est le premier médicament développé dans l'impasse thérapeutique. L'essai de phase III s'adresse à des personnes en échec thérapeutique lourd, exposées aux trois classes de médicaments. L'essai comportait deux bras ; l'un proposait un traitement optimisé (composé de cinq médicaments), l'autre un traitement optimisé plus T-20. Des critères d'exclusion ont été définis pour s'assurer que l'essai pourrait produire des résultats d'efficacité. **Mais les patients exclus de l'essai T-20 pour des raisons liées à la recherche et non à leur intérêt personnel, se sont vus refuser l'accès au médicament tant espéré.** Cette situation était inacceptable pour les personnes touchées, dont nous avons reçu les témoignages dans nos associations. L'éthique douteuse de cet essai a été relevée par le Conseil National du Sida⁽¹⁾. Finalement, plus de 6 mois plus tard, et grâce à la pression des associations, **les personnes exclues de cet essai ont pu avoir accès au médicament, qui a été proposé à 31 personnes en France en janvier 2002 ; 31 personnes, alors que les données épidémiologiques montrent que plusieurs centaines en auraient sans doute eu besoin...**

C'est pour éviter que cette situation inacceptable se reproduise que nous avons organisé cette journée afin de trouver des solutions ensemble.

Comment expliquer que le laboratoire ait refusé de mettre à disposition le T-20 ? Comment expliquer que les pouvoirs publics n'aient pas obtenu l'ouverture d'un accès compassionnel ? Pour comprendre cela, il faut faire le bilan des dispositifs d'accès compassionnel existants.

Les insuffisances des dispositifs d'accès compassionnel

En Europe

Il n'existe aucun cadre européen qui régleme l'usage des médicaments en cours de développement. Néanmoins, la plupart des Etats membres se sont dotés de législations permettant l'accès à des médicaments sans AMM dans des circonstances particulières.

Dans les faits, **l'accès précoce aux médicaments en cours**

(1) Avis du Conseil National du Sida du 20 avril 2001 : « tout patient éligible, ayant donné son consentement à l'essai, mais non inclus après les 6 semaines de sélection, devrait pouvoir recevoir du T-20 à titre compassionnel dès lors que sa non inclusion, parfaitement légitime sur le plan scientifique, est motivée par une situation d'échec virologique ou une dégradation de son état clinique (par exemple, une infection opportuniste). La mise à disposition du T-20, dans ce cas de figure (...) constitue la seule solution acceptable sur le plan éthique, à la fois parce qu'il s'agit de patients pour lesquels la molécule représente le dernier espoir, et parce qu'il s'agit de patients qui se sont prêtés volontairement à une longue série d'examens en vue d'avoir accès à cette molécule ».

de développement prend souvent la forme d'un « Expanded Access Program » (EAP), c'est-à-dire un essai ouvert mis en place par la firme pharmaceutique qui fournit gratuitement le médicament. Mais cette possibilité non contraignante ne permet pas un accès réellement précoce aux médicaments, dans la mesure où elle dépend du bon vouloir de l'industriel. **Dans les faits, les EAP sont ouverts lorsque le laboratoire dépose sa demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des agences d'enregistrement.** Par ailleurs, ce système implique un accès très inégal en Europe selon les pays, et dans chaque pays selon le lieu de prise en charge des patients.

En France

Chaque état membre étant libre de garder certaines spécificités réglementaires, la France a adopté le système des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU). Grâce à ce système, des milliers de patients bénéficient chaque année de médicaments avant leurs autorisations de mise sur le marché. Il existe deux sortes d'ATU :

- **Les ATU nominatives** permettent un accès aux nouveaux médicaments de façon précoce et ponctuelle. Le médecin dont le patient est susceptible de bénéficier du produit envoie une demande motivée à l'Agence française du Médicament. Les demandes sont évaluées au cas par cas. Le médicament peut être fourni gratuitement par le laboratoire ou pris en charge par l'Assurance Maladie. L'ATU nominative peut théoriquement être ouverte dès la fin des essais de phase II, quand les premières données de tolérance et d'efficacité du produit ainsi que la dose sont connues, mais dans les faits elle est beaucoup plus tardive.

- **Les ATU de cohorte** permettent un accès plus large au médicament. Les critères d'accès sont pré-déterminés par l'Agence du Médicament. La mise en place d'une ATU suppose un certain nombre de contraintes administratives : rédaction du RCP (Résumé des Caractéristiques Produit), du cahier de suivi du patient, etc. La mise en place est plus tardive que pour l'ATU nominative. Les coûts peuvent être pris en charge par l'Assurance Maladie à la demande du laboratoire.

La spécificité française est d'avoir mis en place une incitation financière : les médicaments mis à disposition dans les ATU peuvent être payés par l'Assurance Maladie si la firme pharmaceutique le souhaite. Cet élément incitatif n'est pas étranger au fait que la France bénéficie plus tôt que les autres pays européens des médicaments en cours de développement.

Mais le système des ATU, aussi abouti soit-il, présente un inconvénient majeur, au même titre que les autres formes d'accès précoce : **l'ouverture d'une ATU dépend exclusivement du bon vouloir de l'industriel. En cas de divergence d'intérêts, les autorités sanitaires sont impuissantes à obtenir de l'industrie un médicament qui pourrait répondre à une urgence de santé publique.**

On connaît ainsi des situations absurdes : les données sur le médicament sont suffisantes pour autoriser un usage précoce, parfois même le médicament est disponible en quantité suffisante, mais les malades qui en ont un besoin

vital en sont privés, comme cela a été le cas à plusieurs reprises dans l'infection à VIH, pour le Kaletra, le ténofovir (Viread), aujourd'hui le T-20. La même situation se reproduira dans quelques mois pour la tipranavir : la fin des essais de phase II est prévue pour l'automne 2002, mais il n'y aura pas d'accès compassionnel avant l'automne 2003.

Comment expliquer de telles situations ?

Les laboratoires justifient leur refus de mettre un médicament à disposition par plusieurs arguments, qui sont tous contestables. Finalement, une raison unique apparaît : celle de l'intérêt économique bien compris de la firme.

Les risques de toxicité

- **Argument :** une des raisons fréquemment invoquées par les laboratoires pour refuser un usage précoce du médicament est que l'usage d'un médicament encore incomplètement évalué fait courir au patient des risques de toxicité.

- **Contre-argument :** cependant, pour les patients en impasse thérapeutique, c'est le rapport bénéfice/risque qui doit être pris en compte, et non pas seulement le risque à l'exclusion du bénéfice potentiel. A la fin des phases II, on dispose d'informations sur la dose du médicament, son efficacité et sa tolérance qui permettent d'évaluer le bénéfice/risque du médicament et de décider alors – ou non- d'utiliser le médicament de façon précoce. Par ailleurs, l'utilisation d'un médicament en cours de développement sur un nombre important de patients, dans des conditions proches de la vraie vie permet aussi d'accumuler une connaissance plus complète sur le médicament avant son AMM.

Un ralentissement du recrutement dans les essais de développement

- **Argument :** bien souvent, les firmes pharmaceutiques refusent d'ouvrir une ATU sous prétexte qu'elle pourrait faire concurrence aux essais de développement, les patients délaissant les essais pour leur préférer l'ATU, ce qui compromettrait le développement du médicament.

- **Contre-argument :** une bonne communication entre l'Agence du Médicament qui reçoit les demandes d'ATU et les l'investigateurs des essais permet d'orienter les patients correspondant aux critères d'inclusion vers les essais, tout en permettant aux autres de bénéficier du produit.

Les problèmes de production

- **Argument :** la chaîne de fabrication ne permet pas d'aller au-delà de la production actuelle, et l'usine qui permettra le passage à une production industrielle est en construction.

- **Contre-argument :** quand cette explication n'est pas un mensonge pur et simple, ces « problèmes de production » témoignent simplement du fait que les patients en impasse ont sciemment été laissés de côté dans le plan de développement du médicament. Une production accrue suppose des investissements, que les laboratoires refusent de mettre en œuvre avant d'avoir l'assurance que le médicament aura son autorisation de mise sur le marché (AMM).



La vraie raison du refus des firmes relève de leurs impératifs économiques. Tout écart par rapport au plan de développement initialement prévu représente un risque – même minime – de retarder la commercialisation.

Aussi, les intérêts de l'industrie étant parfois incompatibles avec les exigences de santé publique, il est important de se doter d'outils réglementaires qui permettront un accès aux médicaments en cours de développement :

- à la mesure des besoins des malades en impasse thérapeutique,
- dès que cela est pertinent sur le plan scientifique,
- et nécessaire sur le plan éthique.

Un essai de phase III-b inclus dans les recommandations de l'EMA

Un accès compassionnel dès la fin des phases II

Pour mémoire, le développement d'un médicament se décompose en trois phases :

- les essais de phase I, première administration chez l'homme, concernent quelques dizaines de personnes,
- les essais de phase II incluent quelques centaines de personne et permettent de déterminer la dose la plus efficace et la mieux tolérée,
- les essais de phase III incluant un millier de personnes comparent le nouveau médicament au traitement de référence et permettent d'accumuler des données décisives pour l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Selon nous, un accès compassionnel peut être envisagé dès la fin des essais de phase II. En effet, la dose optimale du médicament est définie, des données préliminaires d'efficacité et de tolérance sont alors disponibles, données qui sont jugées suffisantes pour que le médicament soit administré à mille personnes au moins dans les essais de phase III. Cet accès compassionnel peut alors prendre la forme d'une ATU nominative, mais nous avons vu les limites de ce dispositif, trop dépendant du bon vouloir des industriels.

Un essai de phase III-b inclus dans les recommandations de l'EMA

Une des possibilités, mais il en existe sans doute d'autres à explorer, pourrait être de modifier les exigences de l'EMA (Agence européenne du médicament) concernant le développement des nouveaux médicaments, afin que les firmes pharmaceutiques soient tenues de mieux prendre en compte les besoins des personnes en impasse thérapeutique.

Ainsi, l'EMA pourrait recommander la mise en place par la firme pharmaceutique concernée d'un essai dit « de phase III-b » dont les caractéristiques seraient :

- une grande envergure, pour éviter que l'accès au médicament soit restreint à une poignée de malades,

- non comparatif, pour que tous les malades inclus aient accès au médicament concerné, et non seulement au traitement de référence ou au placebo,
- conduit parallèlement aux essais de phase III classiques, pour que l'accès soit effectivement très précoce,
- ouvert aux personnes en impasse thérapeutique, pour assurer un développement plus éthique des médicaments,
- dont l'objectif serait de collecter des données supplémentaires de tolérance dans une utilisation proche de ce que sera l'utilisation réelle après l'AMM, données précieuses qui sont toujours le parent pauvre des dossiers d'enregistrement.

Les recommandations émises par l'EMA ne sont pas contraignantes, mais l'intérêt des industriels est de s'y conformer, sous peine de voir l'autorisation de mise sur le marché retardée.

L'inclusion dans les recommandations de l'EMA aux industriels de la mise en place d'un phase III-b de tolérance, dont la taille serait fixée par cette Agence, permettrait d'éviter les problèmes de production trop souvent invoqués pour ne pas fournir le médicament, en amenant les industriels à anticiper une production accrue du médicament.

Conclusion

Pour répondre partiellement au problème de l'impasse thérapeutique, qui dépasse le cas particulier du sida, l'EMA pourrait recommander aux firmes pharmaceutiques la mise en place d'un essai destiné aux personnes en impasse. Mais cette solution, si elle a le mérite d'être envisageable à court terme, n'est pas suffisante.

Il faut parallèlement œuvrer pour la mise en place d'un accès compassionnel (ATU nominative en France) qui permette un accès géographique équitable au médicament et apporte une réponse au cas par cas aux besoins des personnes qui, pour une raison ou une autre, ne pourraient pas être incluses dans l'essai de phase III-B.

Les autorités sanitaires, agences d'enregistrement et pouvoirs publics doivent rapidement retrouver une capacité d'initiative dans le domaine de l'échec thérapeutique, et refuser de laisser ce problème majeur de santé publique livré au bon vouloir de l'industrie pharmaceutique. En lien avec les associations de patients et les professionnels de santé, ils doivent rapidement mettre en place, à l'échelle européenne, un dispositif doté de moyens financiers et humains importants permettant de lutter efficacement contre l'impasse thérapeutique. Faute de quoi des malades continueront à mourir alors qu'ils auraient pu vivre. □