

Accès précoce aux médicaments : Les initiatives de l'Union Européenne

Eric Abadie, AFSSaPS / CPMP⁽¹⁾

Je suis responsable de l'évaluation thérapeutique à l'AFSSaPS, et vice-président du comité des spécialités pharmaceutiques européen (CPMP) depuis le début de l'année 2001. Je passe une partie de mon temps à l'Agence européenne du médicament (EMA) pour évaluer certains des médicaments dont nous parlons. Pour réagir brièvement aux interrogations du précédent orateur, je voudrais préciser que la nouvelle législation européenne ne provoquera très probablement pas de nivellement par le bas des Autorisations Temporaires d'Utilisation françaises.

Les recommandations européennes pour l'enregistrement des médicaments : les « points to consider »

Des recommandations pour l'enregistrement des médicaments ont été émises depuis 1997 par l'Agence européenne du médicament. Elles ont fait l'objet d'amendements successifs qui donnent aujourd'hui un document assez indigeste. Le comité des spécialités pharmaceutiques européen a donc souhaité le refondre sans en changer fondamentalement le contenu. Cette refonte est en cours : nous aurons un document définitif dans les mois qui viennent et je vous invite d'ores et déjà à faire des commentaires. Ce document est sur le site de l'Agence européenne du médicament⁽²⁾.

Il existe deux différences entre l'ancienne et la nouvelle version de ces recommandations.

1. Dans le nouveau document, on trouve une distinction intéressante entre **(1) les patients pour lesquels il reste des options thérapeutiques** et **(2) les patients lourdement traités pour lesquels toutes les classes thérapeutiques ont été utilisées et qui sont réfractaires à tout**.

Pour les patients pour lesquels il reste des options thérapeutiques, la démonstration de l'activité antivirale d'un nouveau médicament doit être faite sur deux semaines et la démonstration de l'efficacité clinique doit être faite obligatoirement sur une durée de 16 semaines pour obtenir l'enregistrement. Pour ces patients il existe deux types d'essais contrôlés possibles. D'une part l'intensification : on ajoute un médicament nouveau au traitement en cours. D'autre part la substitution qui consiste à remplacer un médicament devenu inefficace par un médicament nouveau.

Ces essais sont essentiellement des essais de supériorité. Dans les faits, c'est beaucoup plus une stratégie thérapeutique qu'on étudie, ce qui pose problème au comité des spécialités pharmaceutiques, car c'est un produit qu'on met sur le marché et non pas une stratégie.

Pour les patients réfractaires, les recommandations n'ont pas changé. Le dossier sera constitué d'études incluant

des patients réfractaires et des patients lourdement traités. Ce sont donc essentiellement des essais non contrôlés qui seront faits chez les patients réfractaires, complétant les essais contrôlés que j'ai mentionnés.

2. Le deuxième point qui diffère dans ce nouveau projet de recommandations concerne **les conditions d'autorisation de mise sur le marché sous circonstances exceptionnelles**. La durée requise pour les essais d'enregistrement n'est plus mentionnée clairement dans la nouvelle version. Il est clair que le comité des spécialités pharmaceutiques prend de plus en plus en compte les problèmes de sécurité et qu'on **préférera attendre dans certains cas les données de sécurité qui s'imposent**. Ceci doit être pesé et adapté au cas par cas.

Accès compassionnel et AMM précoce

Je voudrais différencier deux choses que l'on confond parfois, à savoir (1) l'utilisation compassionnelle lorsqu'il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché et (2) l'autorisation de mise sur le marché donnée à un stade précoce du développement d'un médicament. Ces deux choses n'obéissent pas aux mêmes règles. J'aimerais faire le point sur le contexte actuel avant d'aborder ce qui se passera lorsque, dans le meilleur des cas en janvier 2004, la nouvelle réglementation européenne sera adoptée définitivement. En ce qui concerne l'utilisation compassionnelle, en France il existe les Autorisations Temporaires d'Utilisation avec des protocoles d'utilisation thérapeutique. En Europe, une directive⁽³⁾ stipule que, dans certains cas, on doit pouvoir autoriser l'usage compassionnel. Mais il existe quasiment un système différent par pays de l'Union. **Deux cas de figure dominant : l'usage compassionnel nominatif, accordé au cas par cas, ou l'usage compassionnel de cohorte qui est un usage compassionnel organisé**, dans certains cas par l'industrie pharmaceutique. En Allemagne, par exemple, le Ministère de la Santé allemand ne veut pas entendre parler d'usage compassionnel ; il s'agit d'un agrément entre le patient, le médecin et la firme pharmaceutique. Selon les cadres légaux, la responsabilité du médecin peut être engagée ou celle de l'industrie pharmaceutique. Le problème du suivi requis et des effets indésirables aussi

(1) AFSSaPS: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, communément appelée Agence du Médicament – CPMP : Committee for Proprietary Medicinal Products, groupe d'experts de l'Agence européenne du médicament.

(2) <http://www.emea.eu.int/>

(3) Directive 89/34 EEG.



est différent. Enfin, certains pays demandent que le produit soit commercialisé dans un grand pays comme les USA avant de l'autoriser sur leur sol. **Face à cette variété européenne, l'homogénéité est difficile à obtenir.**

En ce qui concerne la mise sur le marché à un stade précoce du développement, nous avons actuellement deux armes en Europe qui sont (1) l'autorisation de mise sur le marché dite « sous circonstances exceptionnelles » et (2) la revue accélérée du dossier.

Le texte de **la mise sur le marché sous circonstances exceptionnelles** a été écrit il y a 25 ans. Cette réglementation concerne les médicaments avec des indications rarement rencontrées, en particulier les médicaments orphelins. Des données complètes sur le médicament ne sont pas requises au moment de la soumission du dossier car il ne serait pas éthique de les collecter en retardant ainsi l'accès au médicament. Cette autorisation de mise sur le marché sous circonstances exceptionnelles est conditionnée à la mise en place par l'industriel d'un programme bien identifié d'études dont les résultats doivent être communiqués annuellement à l'Agence. Ce cadre légal initialement créé pour les médicaments orphelins est aujourd'hui appliqué à d'autres classes thérapeutiques, notamment pour le sida.

La procédure d'évaluation accélérée : en fonction de la gravité de la maladie, de l'absence d'alternative thérapeutique, et de l'anticipation d'un bénéfice très important, l'industriel peut demander au comité des spécialités pharmaceutiques une procédure d'évaluation accélérée de son produit ; dans ce cas **les rapports d'évaluation doivent être rédigés en 70 jours**. Ces délais sont courts, c'est pourquoi peu d'évaluations accélérées ont été acceptées. Il y en a eu une récemment pour le ténofovir. La procédure permet une mise sur le marché rapide, au bout de 120 jours en l'absence d'objection majeure, soit 4 mois après la soumission du dossier. Cela a rarement été fait sauf il y a quelques années avec les premiers inhibiteurs de protéase. Avec le Kaletra, l'évaluation a pris un peu plus de 120 jours.

Quelles sont les propositions pour l'utilisation compassionnelle ? Comme je l'ai dit au début, l'Autorisation Temporaire d'Utilisation perdurera en France comme elle existe aujourd'hui. Ce qui est inscrit dans la réglementation européenne proposée est que les conditions d'utilisation et notamment le protocole d'utilisation thérapeutique et la population cible soient déterminés par le comité des spécialités pharmaceutiques. Mais chaque État membre décidera de la forme de cet accès.

En ce qui concerne la mise sur le marché précoce, il n'y aura pas de modification majeure par rapport à la procédure actuelle de révision rapide. Il est question dans la proposition européenne d'une « procédure d'approbation conditionnelle » qui est assez floue. Il y aura peut-être, espérons-le, ce qui existe déjà aux États-Unis, un programme global qu'on appelle le « fast track », qui permet-

trait à l'agence d'enregistrement de suivre les produits au cours de leur développement et de proposer à l'industriel de soumettre son dossier de façon précoce lorsqu'on pense qu'il y aura une Autorisation Temporaire d'Utilisation à la clé, avec un programme de pharmacovigilance associé. Si ce programme de pharmacovigilance n'était pas rempli, il y aurait la possibilité pour l'Agence de retirer le médicament du marché.

Pour conclure, la philosophie du comité des spécialités pharmaceutiques vis-à-vis des produits innovants avec un bénéfice anticipé important est de les mettre à disposition rapidement, que ce soit par l'usage compassionnel ou par une autorisation de mise sur le marché précoce. Il faut associer cette démarche d'AMM précoce à un engagement fort et ferme de l'industrie pharmaceutique à mettre en place des études de pharmacovigilance.

Questions

Dominique Costagliola : Si le règlement européen sur l'utilisation compassionnelle est adopté, un avis du comité des spécialités pharmaceutiques sera nécessaire pour préciser les conditions d'accès au médicament. Ai-je bien compris ? Si oui, le processus sera-t-il plus long que le système en vigueur en France actuellement ?

Eric Abadie : Ce processus sera relativement proche de ce qui existe en France. Sera-t-il plus long ? Je ne sais pas. Mais je crois, et c'est en tout cas l'engagement du comité des spécialités pharmaceutiques, qu'il faudra moins de trois mois pour se mettre d'accord sur un protocole d'utilisation thérapeutique puisqu'il s'agit de mettre sur le marché des médicaments innovants à usage compassionnel. Il faudra que les rapporteurs ou co-rapporteurs potentiels prennent leur responsabilités, et que des rencontres avec l'industrie pharmaceutique puissent avoir lieu rapidement pour ensuite convenir d'un protocole d'utilisation thérapeutique. Dans le mois qui suit la présentation du médicament par la firme, on devrait pouvoir adopter un protocole pour une utilisation compassionnelle, nominative ou de cohorte selon les cas. □