

Rendre possible un accès plus précoce au médicament

Grâce à l'évolution récente de la réglementation pharmaceutique européenne et aux nouvelles pratiques administratives, notamment la procédure centralisée de l'Agence européenne du médicament, responsable de l'évaluation des produits biotech, les patients pourront accéder plus rapidement au médicament. Mais les véritables gains de temps sont surtout à attendre des phases antérieures et postérieures à l'autorisation de mise sur le marché.

**par Patrick Le Courtois,
Agence européenne
pour l'évaluation des médicaments
(EMA) (*)**

Pour que le patient accède au médicament, il faut que le médicament accède au marché. Cette mise sur le marché du médicament est dans l'Union européenne, comme dans la plupart des autres régions du monde, réglementée et soumise à une décision administrative. Les disparités des réglementations et exigences mises en place sur le plan national, de même que les délais administratifs pour leur octroi - qui pouvaient être de plusieurs années - ont

été pendant longtemps un frein à l'accès au médicament. Cependant, il est important de garder à l'esprit quelles ont été et quelles sont toujours les raisons de protection de la santé publique et d'intérêt pour le patient qui sous-tendent cette réglementation contraignante et exigeante qu'est l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

L'AMM : une responsabilité de santé publique

La construction d'un modèle européen réglementant l'accès au marché des médicaments a débuté il y a près de 40 ans avec la mise en place en 1965 de la directive fondatrice 65/65/EEC du 26 janvier 1965. Cette première tentative d'harmonisation avait comme objectif la libre circulation des médicaments et le développement de l'industrie pharmaceutique en Europe mais rappelait déjà que le rôle premier de toute réglementation concernant la production et la distribution des médicaments devait être la protection de la santé publique. Le traumatisme provoqué par les effets du thalidomide, en Europe au début des années 1960, a eu des répercussions importantes dans la mise en place des procédures d'AMM. Les principes d'exigence qui gouvernent l'autorisation de mise sur le marché peuvent se résumer à trois : la capacité du fabricant à produire un médicament industriellement de qualité constante, qui ne soit pas dangereux et qui ait une efficacité thérapeutique démontrée. Ces aspects de sécurité et d'efficacité doivent être évalués de façon relative l'un à l'autre, dans un rapport positif, en tenant compte des progrès scientifiques et de l'utilisation du produit, en particulier du degré de sévérité de la pathologie à

traiter et de l'existence ou non d'alternative thérapeutique.

Ces exigences fondamentales sont restées les mêmes depuis lors mais se sont adaptées, voire renforcées, parallèlement aux progrès médicaux et techniques, notamment lors de l'avènement des médicaments issus des biotechnologies.

Alors que le système d'enregistrement des médicaments était resté pendant plus de 20 ans purement national, un environnement réglementaire européen a été mis en place à la fin des années 1980 pour ce type de médicament. Ce dispositif incluait, entre autres, une procédure d'enregistrement particulière pour les médicaments issus des biotechnologies. Le dispositif était aussi ouvert à d'autres médicaments d'intérêt public. Ainsi la plupart des médicaments utilisés contre l'infection à VIH ont été évalués au travers de cette procédure. Une évaluation concertée devait avoir lieu dès lors que le même médicament devait être autorisé dans plus d'un Etat de la Communauté européenne. Cette procédure, dite de concertation, a permis d'enregistrer plus de 80 médicaments dont la plupart des produits biotechnologiques. Elle a aussi eu le mérite de permettre aux autorités réglementaires nationales d'évaluer ces nouveaux types de produits de manière simultanée, sur la base de dossiers identiques et dans des délais imposés. Même si les décisions de mise sur le marché restaient de la compétence de chaque Etat - et étaient octroyées sans obligation d'harmonisation et à des rythmes variables d'un Etat à l'autre - cette procédure imposait un échange de vues au plan scientifique,

(*) Les points de vue présentés dans cet article reflètent la position de son auteur et ne doivent pas être considérés ou cités comme émanant de l'EMA ou de ses comités scientifiques.

dans le cadre du Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) et au travers des échanges de rapports scientifiques. Ce comité et son groupe de travail sur la qualité pharmaceutique des médicaments issus des biotechnologies ont constitué un forum de discussions scientifiques et réglementaires pour ce type de produits. Cet espace de collaboration mutuelle entre autorités réglementaires des Etats membres a certainement été l'un des plus productifs et des plus contributifs à l'élaboration d'une expertise réglementaire européenne durant cette période. Il a grandement favorisé l'enregistrement et la mise sur le marché des médicaments issus des biotechnologies pendant la première moitié des années 1990. Le succès de cette procédure a été un ferment déterminant dans la préparation de l'étape suivante, que fut la mise en place de la procédure centralisée et la création de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) (1).

Forte réduction des délais administratifs

L'EMA et la procédure centralisée ont été mises en place en 1995 sur la base d'un règlement adopté en 1993 [1]. Dès lors, les médicaments issus des biotechnologies devaient obligatoirement utiliser cette procédure afin d'obtenir une mise sur le marché dans l'Union européenne. Cette procédure permet sur la base d'un dossier d'enregistrement unique, une évaluation et un avis scientifique unique par le comité scientifique de l'Agence européenne. Cet avis est la base de la décision de la Commission européenne pour l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché, valable sur l'ensemble du territoire de l'Union européenne (2). Cette nouvelle procédure a imposé des délais contraignants à l'Agence, à la Commission et aux Etats membres qui, dans ce système administratif en réseau si particulier à l'Europe, fournissent les ressources scientifiques nécessaires à l'évaluation des demandes d'AMM. Ainsi, l'Agence et son comité doivent rendre un avis au plus tard 210 jours après que la procédure d'enregistre-

ment a démarré, le processus décisionnel qui s'en suit étant, lui, limité à 120 jours. Ces délais ont été tenus d'emblée par les différents acteurs et, en pratique, sur les cinq premières années de fonctionnement de cette procédure, le temps moyen pris par les autorités réglementaires pour effectivement octroyer une autorisation de mise sur le marché valable dans l'ensemble des Etats de l'Union européenne a été de 308 jours, soit dix mois, auxquels il faut ajouter le temps nécessaire aux firmes pour compléter éventuellement leurs dossiers. Or dans la situation antérieure, il n'était pas rare que le processus administratif d'enregistrement prenne au niveau national jusqu'à trois années.

La procédure centralisée s'est imposée au plan mondial comme étant la procédure d'enregistrement des médicaments la plus constante et la plus prédictive en termes de délais administratifs. En ce qui concerne les délais d'enregistrement des médicaments issus des biotechnologies, la procédure centralisée a rapidement pu être favorablement comparée avec celle de la FDA (3), avec un temps moyen de 13,5 mois contre 14,8 respectivement [2].

Un accès plus précoce au médicament à partir de fin 2005

Cet environnement réglementaire a été revu et modifié au travers de deux dispositions législatives européennes, une directive et un règlement, adoptés par le Conseil et par le Parlement européen en mars 2004 [3]. Une partie du règlement a été de mise en œuvre immédiate afin d'adapter les structures de l'EMA et de ses comités scientifiques à l'élargissement de l'Union à 10 nouveaux membres, mais la grande majorité des textes seront mis en œuvre pour la fin 2005. Ce nouvel environnement réglementaire est celui par lequel l'accès au marché du médicament devra se faire dans l'UE au cours des 10 à 15 ans à venir, dans la mesure où sa révision n'est envisagée que dans 10 ans.

L'autorisation de mise sur le marché est un passage obligatoire et nécessaire pour donner accès aux médicaments

Le règlement, qui ne concerne que la procédure centralisée, en a élargi le champ d'action en la rendant obligatoire pour un plus grand nombre de médicaments. Ainsi, en dehors des médicaments issus de procédés biotechnologiques dont la liste est fournie en annexe du règlement, sont visés les médicaments dont la substance active ne

sera pas autorisée dans la Communauté à la date de mise en œuvre du règlement, soit le 20 novembre 2005, et dont l'indication thérapeutique est le traitement du syndrome d'immunodéficience acquise, le cancer, une maladie dégénérative ou le diabète. A compter de mai 2008, ce champ obligatoire sera automatiquement élargi aux maladies auto-immunes et aux autres dysfonctionnements immunitaires, ainsi qu'à toutes les autres maladies virales.

Enfin, tous les médicaments ayant été désigné comme médicament orphelin au travers de la procédure européenne de désignation devront aussi l'utiliser. Non seulement un nombre étendu de médicaments devront utiliser cette procédure considérée comme un meilleur garant de rapidité et d'accès au marché pour les patients dans les 25 Etats de l'UE, mais cet accès sera aussi rendu plus précoce pour certains d'entre eux. Ainsi, le nouveau règlement prévoit un ensemble de dispositions permettant ou favorisant un accès plus rapide au médicament. Sont essentiellement concernés par ces dispositions les médicaments visant à traiter les malades atteints des pathologies les plus graves.

Le règlement obtient la réduction des délais administratifs en prévoyant une dérogation aux exigences réglementaires concernant les connaissances scientifiques sur le médicament au moment de sa mise sur le marché, sous

(1) EMA : The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.

(2) Le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) est devenu le Comité de l'agence européenne depuis le 01/01/1995 renommé comité des médicaments à usage humain par le règlement 726/2004, CMUH ou CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use).

(3) FDA : Food and Drug Administration.

réserve de la fourniture de certaines de ces informations, après obtention de celle-ci. Enfin, le règlement introduit des dispositions visant à harmoniser l'accès compassionnel au médicament avant sa commercialisation.

Procédure accélérée, AMM conditionnelle et usage compassionnel

La procédure d'évaluation accélérée est réservée aux médicaments présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique. Cette procédure ramène de 210 à 150 jours la durée maximum d'évaluation par l'Agence. Dans le cadre du fonctionnement actuel de la procédure centralisée quelques médicaments ont déjà bénéficié de la procédure d'évaluation accélérée. Ce fut en particulier le cas pour un certain nombre d'anti-rétroviraux autorisés dans le traitement de l'infection à VIH tel que les anti-protéases à partir de 1996. Ce fut aussi le cas, plus récemment, avec un médicament orphelin comme le Glivec, autorisé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique.

Bien que l'on puisse le regretter, le nombre de médicaments innovants qui de façon établie au moment de l'autorisation de mise sur le marché ont une efficacité telle que l'on puisse considérer qu'ils présentent un intérêt majeur de santé publique est relativement faible. Cette disposition, qui globalement inscrit dans la loi des pratiques existantes, devrait avoir un impact modéré quant à un accès précoce au médicament, aussi bien pour ce qui concerne le nombre de produits que le gain en temps. En effet, ce gain n'est que de 2 mois et est à comparer au temps moyen de développement d'un médicament qui est en moyenne de 8 à 10 ans. Par ailleurs, cette procédure accélérée ne devra pas compromettre l'évaluation de ces dossiers qui méritent d'être examinés avec le même soin que les autres.

Au contraire de la précédente, la procédure dite d'autorisation conditionnelle, introduit un ensemble de concepts nouveaux dans le paysage réglementaire. En effet, cette procédure qui doit faire l'objet d'un règlement de mise en œuvre additionnel de la part de la Commission, et de lignes directrices de la part de l'Agence, devrait avoir un impact plus important en termes d'accès précoce dans la mesure où elle permet une réduction du temps de développement du médicament avant sa mise sur le marché. L'esprit de ce dispositif, calqué sur l'expérience américaine, est de permettre de mettre sur le marché des médicaments pour lesquels l'on ne dispose pas encore d'éléments de confirmation de leur efficacité sur la base d'essais cliniques, comme il est exigé habituellement, mais sur la base de données présomptives.

Ces dernières pouvant être des critères de substitution validés ou des critères d'activités particulièrement remarquables provenant d'études habituellement réalisées plus précocement lors du développement d'un médicament. Les produits autorisés de cette manière ne verraient leur autorisation de mise sur le marché valable que pour une année, au lieu des 5 ans habituels, et renouvelable sous réserve de fournir les

La nouvelle réglementation pharmaceutique européenne va permettre un accès plus précoce au médicament à partir de fin 2005

données habituellement et légalement exigibles pour obtenir une autorisation normale dite pleine et entière. Le dispositif prévoit donc que si la confirmation de l'efficacité du médicament n'était pas démontrée à terme, cette autorisation temporaire devrait pouvoir ne pas être renouvelée. Du fait de l'aspect dérogatoire de ces autorisations, leur soumission à l'Agence, de même que leur octroi et les engagements du titulaire de l'AMM seront rendus publics. C'est pourquoi cette procédure sera réservée aux médicaments développés pour le traitement des pathologies les plus graves. Elle nécessitera un suivi particulièrement attentif de la part des autorités réglementaires européennes.

Sachant que le temps nécessaire à la réalisation de ces essais de confirmation de l'efficacité des médicaments,

de phase III, peut prendre plusieurs années, le gain en terme d'accès précoce devrait avoir dans ce cas un réel impact. En pratique un nombre non négligeable de médicaments, en particulier dans le cas du cancer, a déjà été autorisé sur de tels critères par la procédure centralisée. Le règlement permet essentiellement une meilleure base légale pour obtenir les données de confirmation requises.

L'expérience américaine a montré, sur la base de 20 produits en 5 années, que le gain moyen pouvait aller jusqu'à 2 années [4].

S'agissant de l'usage compassionnel avant autorisation de mise sur le marché, il s'agit plus d'une tentative d'harmonisation des pratiques nationales que d'une véritable avancée. Cette possibilité existe dans la loi de longue date et a été plus spécifiquement élaborée dans sa mise en œuvre à partir du début des années 1990 avec l'arrivée des premiers médicaments du SIDA. Ce fut le cas de la France qui a mis en place un système particulièrement complet. Etant donné l'absence d'harmonisation en la matière dans l'Europe des 25, le règlement a introduit, afin de réduire les inégalités dans la définition des malades pouvant en bénéficier, une procédure de consultation du comité de l'Agence (CHMP) (4). Cette disposition est toutefois limitée aux médicaments pouvant utiliser la procédure centralisée et pour les maladies les plus graves.

Le conseil aux entreprises

Le conseil au développement constitue un autre aspect de l'évolution de la législation et des pratiques des autorités réglementaires en Europe ayant un réel impact sur l'accès plus précoce au médicament. Ce concept a été long à prendre forme en Europe où l'autorité réglementaire percevait son rôle comme devant se limiter à établir les normes et à en vérifier la mise en œuvre. Sachant qu'une partie impor-

(4) La décision de la commission est soumise à une acceptation préalable par les états membres de l'UE.

tante des programmes de développement des médicaments ont pour objet la réalisation des études permettant d'apprécier le rapport bénéfice / risque, il est apparu souhaitable que les autorités d'enregistrement puissent conseiller les firmes le plus précocement possible. Cette dimension est renforcée dans la nouvelle législation et la procédure de consultation du comité de l'Agence (CHMP) est requise afin de mettre en place un groupe de travail dont le seul mandat est le conseil scientifique, notamment pour les thérapies nouvelles. Ici encore, la loi renforce une pratique mise en place par l'Agence au cours des années passées pendant lesquelles près de 500 conseils scientifiques ont été donnés. L'impact principal, observé lors des années 2002 et 2003, est que le taux de succès, lors d'une demande d'AMM, augmente de 30 % lorsqu'un tel conseil a été sollicité et suivi. Ceci est encore plus vrai pour les médicaments orphelins pour lesquels ce type de conseil sous forme d'assistance au protocole [5] est reconnu comme étant un facteur important d'incitation à leur développement.

Signalons un dernier élément qui renouvelle le paysage réglementaire : les patients (ou ses représentants) sont devenus des acteurs du système d'enregistrement et sont présents dans certains comités scientifiques et dans le conseil d'administration de l'EMA. Le patient est devenu partenaire, conseiller, expert. Cette expérience réalisée dans le cadre du comité des médicaments orphelins s'avère extrêmement positive.

Une proposition plus audacieuse : l'évaluation

en continu

On a tendance à penser qu'un accès plus précoce au médicament pour le patient ne peut que résider dans une évolution de la législation, des exigences et des pratiques des autorités de mise sur le marché. Il reste que le rôle des autorités est avant tout d'assurer, notamment aux patients, que les médicaments présentent un rapport bénéfice - risque acceptable au moment de leur mise sur le marché et après la mise sur le marché. Des évolutions certaines ont vu le jour et les changements attendus sont prometteurs, néanmoins leur impact est et sera relativement limité.

Des propositions plus audacieuses auraient pu être faites afin de réduire les délais d'autorisation telle qu'une évaluation en continu (*rolling review*).

Mais les véritables gains d'efficacité résident en fait dans les phases antérieures et postérieures à l'AMM. Avant l'AMM, on peut les trouver dans les stratégies des industriels et leur propre efficacité en matière de recherche et développement, dans la recherche d'alternatives aux méthodes classiques de développement des médicaments (surtout pour les thérapies nouvelles y compris la recherche méthodologique et statistique), dans la mise en place d'un véritable environnement permettant la recherche clinique en Europe en facilitant et accélérant par la même le recrutement des malades dans les essais cliniques. Après l'AMM, beaucoup reste à faire. En effet, selon l'endroit où il réside dans l'Union européenne, le patient est loin de pouvoir bénéficier des mêmes délais d'accès au médicament, même pourvu de son autorisation (immédiatement, plus ou moins rapidement, quelques années plus tard ou... jamais).

Enfin, les enjeux concernant l'accès au médicament par le patient ne se mesurent pas uniquement en termes de délais, mais en termes de besoin. Les médicaments développés sont-ils en adéquation avec les priorités des patients et de la santé publique ? Le rapport [6] sur les médicaments prioritaires, préparé par l'OMS à la demande de la Présidence néerlandaise, apporte à cette question des pistes de réflexion. ●

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Règlement (CEE) No 2309/93 du conseil des communautés européennes du 22 juillet 1993.
- [2] Tufts Center for the Study of Drug Development. Impact report Volume 2 March 2000.
- [3] Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 et Règlement (CE) No 726/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004. JOCE du 30.4.2004.
- [4] C.P. Milne, E. Bergman. Fast track designation under the Food and Drug Administration modernization act : The industry experience. Drug Information Journal Volume 35, Number 1, 2001.
- [5] Règlement (CE) No 141/2000 du parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999. JOCE du 22.1.2000.
- [6] Priority Medicines for Europe and the World. Warren Kaplan, Richard Laing. November 2004. World Health Organisation. Department of Essential Drugs and Medicines Policy.

