



## Conférence-débat « AMM "fractionnées" : les projets imprudents de l'agence européenne du médicament »

Intervention de **Ancel-la Santos Quintano**,  
**Health Action International (a,b)**

# AMM "fractionnées" : mise en danger des patients et capture de régulation

Un des objectifs-clés que Health Action International (HAI) poursuit dans son travail est d'exiger la mise en œuvre de normes de protection réglementaire élevée pour assurer l'accès à des médicaments sûrs et ayant une valeur thérapeutique ajoutée. Nous croyons que l'exigence de données solides sur les bénéfices et les risques avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est la pierre angulaire de toute régulation pharmaceutique. L'accès à des données sur les effets indésirables et l'efficacité des médicaments est une mesure importante de protection de la santé. Des exigences d'efficacité élevées sont particulièrement nécessaires pour stimuler une innovation pharmaceutique cherchant vraiment des progrès tangibles pour les patients. Le cadre réglementaire doit pousser les firmes à développer des médicaments dotés d'une valeur thérapeutique ajoutée.

### Tendance actuelle : diminuer les exigences avant l'AMM

Malheureusement, on voit qu'il y a une tendance ces dernières années à diminuer les exigences nécessaires pour obtenir l'AMM. En matière d'évaluation, les régulateurs acceptent par exemple des essais cliniques plus petits et de durée plus courte ; des évaluations sur des critères de substitution, c'est-à-dire des critères intermédiaires qui ne garantissent pas une efficacité clinique concrète ; des comparaisons versus placebo et non versus traitement de référence ; des méthodes moins rigoureuses, sans randomisation, sans comparateur, etc. En fait, l'accent est mis de plus en plus sur les procédures d'accès rapide aux nouveaux médicaments (1,2,3).

### Il existe déjà de la flexibilité

Des AMM plus rapides ont été mises en œuvre pour apporter des réponses à des besoins médicaux non satisfaits, notamment pour les maladies graves et les maladies rares. Des procédures similaires ont été adoptées dans différents pays au cours des 20 dernières années, comme par exemple les AMM accélérées, et les AMM conditionnelles (ces dernières étant accordées sur des données d'évaluation incomplètes et sous la condition de terminer des essais cliniques ou de faire des études complémentaires après l'AMM). L'objectif de ces procédures est toujours d'assurer un accès au marché plus rapide grâce à la réduction de la durée de développement du médicament et/ou de son évaluation.

L'autorisation plus rapide des médicaments implique une évaluation basée sur des données cliniques plus réduites que dans les procédures habituelles, ce qui crée des inquiétudes pour la sécurité des patients. Pour cette raison, il faut utiliser ces flexibilités de manière restrictive. Même quand elles sont justifiées face à un besoin médical non satisfait, elles devraient toujours assurer la sécurité des patients et comporter l'exigence de preuves de bénéfices concrets.

.....  
*a- Health Action International (HAI) est une organisation non gouvernementale à but non lucratif qui travaille pour améliorer l'accès aux médicaments essentiels et leur utilisation rationnelle au travers d'actions de recherche et de plaidoyer. Elle représente des consommateurs, des professionnels de santé et des chercheurs. Les activités de HAI en Europe sont financées par l'Agence européenne Consumers, Health, Agriculture and Food Executive Agency (CHAFEA) et les fondations Open Society Foundations et Camino Stiftung. HAI n'accepte pas de financement de l'industrie pharmaceutique.*

*Ancel-la Santos Quintano déclare qu'elle a travaillé dans le passé pendant 2 ans dans l'industrie des dispositifs médicaux.*

*b- Ce texte reprend de larges extraits de la réponse à la consultation de l'Agence européenne du médicament sur les AMM «fractionnées» par divers collectifs européens (HAI Europe, ISDB, Institut Mario Negri, MIEF, Nordic Cochrane Centre, Wemos) : "Adaptive licensing" or "adaptive pathways": Deregulation under the guise of earlier access [http://english.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/20151019\\_AdaptiveLicensing.pdf](http://english.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/20151019_AdaptiveLicensing.pdf).*

## Retour d'expérience sur les AMM accélérées

Le retour d'expérience sur l'utilisation des AMM accélérées démontre malheureusement que les médicaments concernés sont souvent autorisés malgré une balance bénéfices-risques non rassurante. Une étude réalisée par des chercheurs de l'Institut Mario Negri, à Milan, qui a porté sur les AMM conditionnelles accordées par l'Agence européenne du médicament (EMA) entre janvier 2006 et juin 2015, conclut que la « *balance bénéfices-risques des médicaments autorisés sous conditions est rarement rassurante et suffisante pour que les bénéfices de santé public attendus contrebalancent les risques d'une information clinique limitée* » (4). En plus, les chercheurs remettent en question l'utilisation des procédures accélérées dans des situations où il y a déjà un traitement efficace disponible.

L'expérience montre aussi que l'évaluation accélérée pose davantage de problèmes ultérieurs de pharmacovigilance. Une étude réalisée par des chercheurs aux États-Unis d'Amérique, par exemple, apporte des preuves que les médicaments qui ont été mis sur le marché après des réformes de la réglementation visant à réduire la durée d'évaluation, ont davantage été ensuite retirés du marché, ou fait l'objet de mises en garde importantes pour la sécurité du patient (5).

On sait aussi que les engagements post-AMM sont peu respectés (4,6,7). Un rapport de décembre 2015 du Government Accountability Office aux États-Unis a constaté que la Food and Drug Administration ne surveille pas assez le respect des engagements liés aux AMM accélérées (8). La difficulté de recruter des patients pour des essais cliniques après l'AMM est souvent avancée comme un des principaux obstacles pour l'accomplissement de ces obligations. Mais en pratique l'absence d'exigences fermes de la part des régulateurs et l'absence de sanctions en cas d'engagements non tenus créent un climat de permissivité dont les firmes tirent parti.

D'autres évaluations indépendantes indiquent aussi que, au détriment des patients, la plupart des médicaments autorisés sous conditions n'apportent pas un progrès thérapeutique (9).

Et il est important de remarquer que les AMM accélérées ne signifient pas nécessairement "accès aux médicaments" pour les patients : le prix demandé par les firmes est une barrière de plus en plus difficile à franchir.

## Les AMM "fractionnées"

Tout cela démontre que le cadre réglementaire actuel de l'AMM est loin d'être optimal. Malheureusement, loin de relever les exigences pour obtenir l'AMM, l'accent est mis de plus en plus sur l'autorisation accélérée et prématurée des médicaments. Et c'est précisément dans ce contexte d'affaiblissement des exigences de preuves qu'un nouveau paradigme de dérégulation d'autorisation de mise sur le marché a été proposé : les AMM "fractionnées" (ou adaptive pathways ou adaptive licensing en anglais).

Ce système consiste en une approche flexible, où les médicaments sont autorisés sur la base de données très partielles tirées d'une petite population de patients. Cette

autorisation initiale est suivie par des phases successives de recueil de données cliniques, avec l'objectif de réduire peu à peu l'incertitude autour de la balance bénéfices-risques du médicament et d'étendre ses indications. L'objectif principal est d'accélérer la mise sur le marché des médicaments. Selon les "pères" de ce paradigme, les autorisations de mise sur le marché fractionnées « *sont envisagées comme devant finalement remplacer le modèle actuel de développement et d'évaluation, et donc seraient applicables à tous les nouveaux médicaments* » (10).

## D'où viennent les AMM "fractionnées" ?

D'où vient ce concept ? Entre 2010 et 2014, aux États-Unis d'Amérique, le Center for Biomedical Innovation (CBI) du Massachusetts Institute of Technology (MIT) a mis en place un think tank nommé New Drug Development Paradigms (NEWDIGS) pour explorer la faisabilité de ce concept en phase de gestation. Ce think tank est financé et fortement influencé par les firmes pharmaceutiques. En 2011, le Directeur médical de l'EMA rejoint le CBI comme chercheur invité pour travailler à cette initiative (11,12). Selon le site internet du CBI, les conclusions « *ont été largement disséminées (...) et ont inspiré le programme des "AMM fractionnées" de l'Agence européenne du médicament* » (13).

Au même moment, en Europe, des collaborations entre les syndicats des firmes pharmaceutiques (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), EuropaBio) et des associations de patients de maladies rares commencent à matérialiser le concept d'AMM "fractionnées", qui est très profitable pour l'industrie pharmaceutique. En décembre 2013, cette coalition a écrit à la Commission Européenne appelant à lancer un projet pilote (14). Peu après, en mars 2014, l'Agence Européenne du Médicament lance officiellement le projet pilote, monitoré de près par son Directeur médical (15).

## Les AMM "fractionnées" intéressent les firmes

L'implication des firmes pharmaceutiques dans la conception de ce nouveau paradigme indique qu'il répond vraiment à ses intérêts. En fait, elles peuvent espérer un « *flux de revenus plus précoce qu'avec la procédure actuelle d'AMM et des essais cliniques moins chers et plus courts* » (10).

Pour les firmes, les AMM "fractionnées" représentent aussi la consolidation d'un nouveau modèle de business, celui des niche-busters, qui consiste à fragmenter parfois artificiellement les populations de patients et accélérer la mise sur le marché pour une indication étroite, qui va être élargie progressivement. En ciblant des marchés plus étroits, où aucun traitement n'existe, les entreprises peuvent exiger un prix du médicament plus élevé que dans les marchés saturés, et leurs essais cliniques sont simplifiés (16). Ce business model explique les prix astronomiques de la

plupart des médicaments pour les maladies rares et les cancers. En 2013, plus de 100 oncologues du monde entier ont dénoncé le prix astronomique des médicaments anticancéreux et ont accusé les firmes pharmaceutiques de se comporter en profiteurs immoraux (17).

## Capture de la régulation

Les AMM fractionnées ont aussi un effet de "capture de la régulation". En effet, le dialogue précoce des firmes avec les régulateurs et les agences d'évaluation des technologies de santé (health technology assessment, HTA en anglais) renforce l'influence des firmes sur les décisions. De plus, les agences, étant impliquées dans le plan de développement du médicament, deviennent juge et partie, et n'ont plus le recul nécessaire à une évaluation impartiale. Cela rend service aux firmes, en répondant à leur objectif d'affaiblir les exigences de preuves avant AMM et d'assurer la prise en charge des médicaments par les payeurs, même quand l'intérêt du médicament est incertain.

## Déplacement de la charge de la preuve vers l'"après AMM"

Le projet d'AMM "fractionnées" vise aussi à affaiblir l'ensemble du système d'AMM. Selon les pères de ce paradigme, « *Le programme de développement est structuré pour permettre une autorisation précoce du médicament dans une population réduite (mais pas forcément) de patients ayant des besoins médicaux non couverts* » (18). Cela veut dire que les autorisations accélérées deviennent la règle plutôt que l'exception, même si on sait que la diminution des exigences de preuves diminue la sécurité des patients.

Le système d'AMM fractionnées déplace la charge de la preuve de l'"avant mise sur le marché" à l'"après mise sur le marché". La proposition de « *séparer les populations de patients chez lesquels les preuves d'efficacité sont recherchées des populations de patients chez lesquels les effets indésirables sont recueillis* » transforme les citoyens européens en cobayes (10). L'importance donnée à l'"après mise sur le marché" est particulièrement inquiétante, parce que l'expérience montre non seulement que les firmes respectent peu leurs obligations d'études post-AMM, mais aussi que les décisions de retirer un médicament ou d'arrêter son remboursement sont politiquement difficiles (19,20). Les régulateurs doivent en effet faire face à la difficulté de se déjuger, et à des pressions des groupes de patients, souvent financées par des firmes pharmaceutiques.

Le poids donné aux études observationnelles dans le système des AMM fractionnées inquiète aussi parce que les résultats de ces études ont par nature un niveau de preuves beaucoup plus bas que les résultats des essais comparatifs randomisés en double aveugle (21). Preuve que le système compromet sérieusement la sécurité des patients, les pères du projet ont prévu que les patients victimes d'effets indésirables ne puissent pas poursuivre les firmes en justice (10). Les patients n'auraient donc pas non plus de possibilité d'indemnisation.

## Influences sur les décisions de prise en charge

L'importance croissante des agences d'évaluation des technologies de santé dans les décisions de remboursement les rend de plus en plus ciblées par les firmes pharmaceutiques. Le système d'AMM "fractionnées" rapproche les firmes et ces agences au travers du dialogue précoce avec les régulateurs. Pour les pères du projet, l'objectif de ce dialogue est de réduire le "désalignement entre les décisions d'AMM et remboursement", c'est-à-dire d'éviter qu'un médicament soit autorisé mais pas pris en charge par les organismes payeurs (10). Ces services d'avis scientifiques personnalisés, confidentiels et souvent rémunérés, représentent une capture de régulation car ils compromettent l'indépendance des régulateurs et le rôle de garde-fou des agences d'évaluation des technologies de santé (22).

## Pressions sur les prescripteurs et influences sur les patients

Pour assurer une utilisation ciblée des médicaments, le système des AMM "fractionnées" prévoit de développer des activités de suivi des prescriptions et des programmes d'éducation des professionnels de santé.

En pratique, il faudrait empêcher toute prescription hors AMM, ce qui paraît extrêmement difficile à obtenir.

Pour recueillir des données complémentaires, les pères du projet envisagent la nécessité d'établir un contact direct avec les patients. En effet, « *l'accès au dossier médical du patient et le contact direct avec des patients (...)* » sont considérés comme des facilitateurs des AMM "fractionnées" (18). Cela offre la possibilité pour les firmes d'accéder aux données personnelles des patients et de mettre en œuvre des activités promotionnelles.

## Projet pilote de l'Agence européenne du médicament, dans l'opacité

La mise en place des AMM fractionnées est expérimentée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) au travers d'un projet pilote, adopté en mars 2014 (15). L'objectif est d'avoir des "discussions exploratoires" pour aborder sa faisabilité pour des médicaments en phase de développement et ayant le potentiel de répondre à des besoins médicaux non satisfaits. Les parties prenantes sont les firmes, les régulateurs, les agences HTA et des patients. Les discussions sont confidentielles. Le projet pilote, lui non plus, n'a pas fait l'objet d'une consultation publique.

L'Agence européenne du médicament dit que ce nouveau système d'AMM est compatible avec le cadre réglementaire actuel, mais en fait elle révisé ses lignes directrices sur les procédures d'AMM conditionnelle et d'évaluation accélérée pour affaiblir ce cadre (23,24). Elle

va mettre aussi en œuvre un programme nommé PRIME (Priority Medicines), qui lui aussi vise à accélérer les AMM (25). Avec ces initiatives, qui toutes affaiblissent la régulation, l'Agence ouvre la voie des AMM fractionnées.

## En somme : les AMM "fractionnées" vont contre l'intérêt général

Au total, les AMM "fractionnées" affaiblissent encore un cadre réglementaire déjà insuffisant en termes de service rendu aux patients. Ce système implique d'étendre l'usage des AMM accélérées, qui deviennent la norme plutôt que l'exception. L'affaiblissement de l'évaluation avant mise sur le marché met les patients en danger, sans résoudre le problème de l'insuffisance des progrès thérapeutiques.

Le système des AMM "fractionnées" a aussi pour effet d'augmenter l'influence des firmes sur les régulateurs et les décisions de remboursement, ce qui contribue à une capture de la régulation.

Au lieu de cela, on a besoin de critères plus solides d'évaluation pour l'AMM des médicaments, une utilisation restrictive des procédures accélérées (situations de besoins médicaux réellement non satisfaits), la mise en œuvre d'un système de pharmacovigilance vraiment fort), l'indépendance des agences d'AMM et de décisions sur les remboursements, et la transparence des données cliniques.

**Ancel-la Santos Quintano,**  
*Health Action International*

### Références

- 1- Naci H et coll. "Raising the bar for market authorisation of new drugs" *BMJ* 2012; **344**: e4261: 5 pages.
- 2- Light D, Lexchin J "Why do cancer drugs get such an easy ride?" *BMJ* 2015; **350**: h2068 doi: 10.1136/bmj.h2068
- 3- Prescrire Editorial Staff "Inflation of endpoints" *Prescrire Int* 2014; **23** (155): 286.
- 4- Banzi R et al. "Approvals of drugs with uncertain benefit-risk profiles in Europe" *Eur J Intern Med* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.08.008>
- 5- Frank C et al. "Era of faster FDA Approval has also seen increased blackbox warning and market withdrawals" *Health Affairs* 2014; **33**(8): 1453-1459.
- 6- Institute of Medicine "The future of drug safety: promoting and protecting the health of the public" Sep 22, 2006
- 7- Carpentier D "Can expedited FDA drug approval without expedited follow-up be trusted?" *JAMA Internal Medicine* 2014; **174** (1): 95-97.
- 8- US Government Accountability Office "FDA expedited many applications, but data for postapproval oversight need improvement". GAO-16-192 December 15, 2015 <http://www.gao.gov/assets/680/674183.pdf>
- 9- HAI, ISDB, MiEF. Marketing authorisation flexibilities that enable early access to medicines should only respond to true unmet medical needs and must protect patients' safety. Joint response to EMA public consultation 30 September 2015 [http://english.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/20150930\\_ResponseEMAconditionalApproval.pdf](http://english.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/20150930_ResponseEMAconditionalApproval.pdf)
- 10- Eichler H-G et al. "Adaptive Licensing: Taking the Next Step in the Evolution of Drug Approval" *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2012; **91** (3): 426-437.
- 11- MIT Center for Biomedical Innovation "Senior EMA official joins CBI as visiting scholar – Hans-Georg Eichler, European Medicines Agency, joins MIT Center for Biomedical Innovation and MIT Center for International Studies" 18 November 2010. <http://bit.ly/1Rm1qkR>
- 12- Schulthess D et al. "Medicines Adaptive Pathways to patients (MAPPs): A story of international collaboration leading to implementation" *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 10 December 2015 doi: 10.1177/2168479015618697.
- 13- MIT-Center for Biomedical Innovation <https://cbi.mit.edu/research-overview/newdigs/homepage/newdigs-activities/>

14- Eurordis Website "News: Promotion of progressive patient access bears fruit". 11 June 2014. <http://www.eurordis.org/news/promotion-progressive-patient-access-bears-fruit>

15- European Medicines Agency "Pilot project on adaptive licensing". 19 March 2014

16- Gagnon MA "New drug pricing: does it make sense?" *Prescrire Int* 2015; **24** (162): 192-195

17- Experts in Chronic Myeloid Leukemia "The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts" *Blood* 2013, **121** (22) : 4439 - 4442 <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-03-490003>

18- Eichler H-G et al. "From Adaptive Licensing to Adaptive Pathways: Delivering a Flexible Life-Span Approach to Bring New Drugs to Patients" *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2015; **97** (3): 234-246.

19- Gibson SG, Lemmens T "Niche Markets and Evidence Assessment in Transition: A critical review of proposed drug reforms" *Medical Law Review* 2014; **22** (2): 200-220 doi: 10.1093/medlaw/fwu005

20- Darrow JJ et al "New FDA Breakthrough-drug category-Implications for patients" *N Engl J Med* 2014; **370** (13): 1252-1258.

21- Moore T, Furberg C "Electronic Health Data for Postmarketing surveillance: a vision not realized" *Drug Saf* 2015; **38**: 601-610.

22- AIM, ISDB, MiEF and HAI Europe "Parallel scientific advice: the first step towards undermining independent Health Technology Assessment (HTA)?" Joint response to EMA's public consultation. July 14, 2014 <http://english.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/20140715ScientificAdvice.pdf>

23- European Medicines Agency "Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement the procedure for accelerated assessment pursuant to article 14(9) of regulation (EC) No 726/2004" EMA/CHMP/697051/2014-Rev. 1. Public Consultation launched on 23 July 2015.

24- European Medicines Agency "Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004" EMA/CHMP/509951/2006, Rev. 1. Public Consultation launched on 23 July 2015.

25- European Medicines Agency "Reflection paper on a proposal to enhance early dialogue 5 to facilitate accelerated assessment of priority medicines (PRIME)" Draft. 22 Octobre 2015.