

Éditorial

Essais cliniques après commercialisation : des promesses non tenues

Depuis quelques années, dans le monde et en France, on parle de plus en plus d'études et d'essais cliniques réalisés après l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM). Les motivations sont diverses : volonté des autorités sanitaires d'un suivi de pharmacovigilance ; volonté des autorités d'en savoir plus sur les balances bénéfiques-risques et coût-bénéfices en situation réelle ; obligation des firmes de fournir les résultats d'essais cliniques complémentaires, après avoir bénéficié d'une AMM accélérée ou conditionnelle, ou tout simplement trop précoce.

États-Unis d'Amérique : des engagements sans suite. Aux États-Unis d'Amérique, la Food and Drug Administration (FDA) publie régulièrement des informations sur le devenir des études post-AMM que les firmes se sont engagées à conduire (a). Le 30 septembre 2005, la FDA comptabilisait 1 552 engagements de ce type en cours. Sur les 1 552 études ou essais promis, 915 n'étaient pas commencés (59 %), 325 étaient en cours (21 %), 81 étaient reportés (5 %), 3 étaient abandonnés, et 228 comptes rendus (15 %) avaient été soumis à la FDA (1).

Dans le cas des 91 essais cliniques dus par les firmes dans le cadre d'AMM accélérées depuis 1992, près de la moitié n'étaient pas terminés (42, soit 46 %) (2). Près d'un quart (21) n'avaient même pas commencé, alors que le médicament était déjà commercialisé, depuis près de 7 ans pour l'un d'entre eux... (2).

Les firmes qui se sont engagées à réaliser une étude post-AMM doivent faire parvenir chaque année un

rapport d'étape à la FDA (3). Mais sur les 336 rapports de ce type que la FDA aurait dû recevoir en 2004, 35 % manquaient (3). Et sur les 778 rapports d'étape annuels disponibles depuis l'année 2004, il manquait des informations dans 30 % des cas (3).

La FDA considère qu'elle n'a pas de base légale suffisante pour contraindre les firmes au respect de leurs engagements (3).

Pas mieux en France. En France, un bilan a porté en mai 2006 sur les 105 études demandées depuis 1997 par le Comité économique des produits de santé et/ou la Commission de la transparence, instances concernées en matière de prix et d'accès au remboursement des médicaments (b)(4). Seulement 7 % des études avaient été menées à terme. 54 % n'avaient pas commencé (30 % pour lesquelles aucun document n'avait été reçu, et 24 % pour lesquelles le protocole était en cours de validation), alors qu'un tiers de ces demandes dataient d'avant mai 2005 (4). La commission sénatoriale qui a enquêté sur les conditions de mise sur le marché des médicaments a jugé ces résultats « mitigés » (4).

Ne pas compter sur l'évaluation post-AMM. Certes, les études et essais post-AMM sont importants pour poursuivre l'évaluation de la balance bénéfiques- ▶▶

a- Les "engagements" des firmes résultent d'une obligation, dans le cas des "AMM accélérées". Sinon, ils résultent d'un accord entre la FDA et les firmes (réf. 3).

b- On ne dispose pas de bilan des engagements pris au moment de l'AMM. Les AMM dites conditionnelles, c'est-à-dire assujetties à la fourniture notamment d'essais post-AMM, devraient se développer dans l'Union européenne suite à la mise en place du Règlement européen ad hoc (réf. 5). À suivre.



► **risques des médicaments en situation réelle, alors que beaucoup d'essais pré-AMM sont réalisés à l'hôpital ou auprès de populations très sélectionnées. Mais le peu de promesses tenues par les firmes dans ce domaine, en France comme aux États-Unis, même quand il existe une obligations légale, montre qu'en aucun cas les essais cliniques après AMM ne représentent une alternative fiable à une évaluation correcte avant AMM.**

L'examen du dossier de demande d'AMM est le moment-clé pour les pouvoirs publics pour obtenir des éléments d'information de la part des firmes, que ce soit en termes d'évaluation bénéfices-risques ou d'évaluation coût-bénéfices. Après l'AMM, le rapport de force permet aujourd'hui aux firmes de ne pas tenir leurs engagements, ou de les différer largement pendant qu'elles poussent les ventes. Au détriment des patients.

La revue Prescrire

.....
Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Department of health and human services. FDA "Report on the performance of drug and biologics firms in conducting postmarketing commitment studies ; availability" *Federal Register* 2006 ; **71** (42) : 10978-10979.

2- Markey EJ "Conspiracy of silence : how the FDA allows drug companies to abuse the accelerated approval process". Site internet <http://markey.house.gov> consulté le 2 novembre 2006 : 26 pages.

3- Levinson DR "FDA's monitoring of post-marketing study commitments" Department of health and human services – Office of inspector general 2006 : 37 pages.

4- Hermange MT et Payet AM "Rapport d'information fait au nom de la commission des Affaires sociales sur les conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments" Sénat 2006 : 105 pages.

5- Prescrire Rédaction "AMM conditionnelle : règlement amélioré... reste à l'appliquer" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (274) : 544.