

Développement des médicaments: l'accès au marché au centre du débat

M. Molimard (service de pharmacologie clinique, CH Pellegrin, Bordeaux)

Pendant des années, le développement du médicament s'est fait sur la base de l'évaluation du rapport bénéfice/risque nécessaire pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). L'accès au marché suivait... Personne ne discutait formellement, en aval de l'AMM, l'utilité, l'efficacité comparée et la transposabilité de l'efficacité dans la vie réelle (effectivité), sous peine d'être suspecté de vouloir remettre en cause la sainte AMM.

Avec la fin de la période de croissance et l'augmentation continue du prix des médicaments, le système atteint ses limites et une régulation sur le besoin de prise en charge de ces coûts par la collectivité s'est progressivement mise en place. Ce changement a été clairement perceptible en France avec la révision du service médical rendu (SMR) à la fin des années 1990 et le changement de format de la commission de transparence en 2003.

À partir de cette date ont commencé à fleurir des SMR "insuffisants pour justifier une prise en charge par la collectivité". Initialement perçue à tort comme une remise en cause de l'AMM, une évidence s'est petit à petit imposée: on ne pouvait plus tout payer, et il fallait dorénavant faire des choix dans la prise en charge par la collectivité.

Une AMM sans remboursement signifie la mort pour un médicament qui prétend à un prix élevé et une catastrophe financière pour l'industriel. Cela doit donc être anticipé.

La révolution culturelle est en route dans

le petit monde des développeurs qui se voient imposer de prendre en compte l'accès au marché. Le temps des blockbusters qui traitaient une large population pour le bénéfice de quelques-uns est révolu. Il faut trouver les patients susceptibles d'avoir le bénéfice de ce traitement

et s'assurer d'une taille d'effet importante. On s'oriente petit à petit vers une individualisation thérapeutique. La prise en compte quasi systématique de la pharmacogénétique, dans le développement des médicaments en est un exemple. La pharmacogénétique, autrefois limitée à la prédiction de la variabilité pharmacocinétique prend le tournant de la

pharmacogénétique des cibles avec pour objet la prédiction des sujets répondeurs ou susceptibles d'effets indésirables. Elle devient quasiment systématique, notamment en oncologie, pour définir les populations cibles et apparaît depuis quelques années dans les libellés d'AMM ou les avis de transparence. La prise en compte de l'individu avec sa variabilité passe par l'individualisation de la dose. La dose unique pour tous les patients n'est possible que pour les quelques rares produits non métabolisés et à grande marge thérapeutique. Pour les autres, il faut adapter la dose. C'est dès les premières phases du développement qu'il faut intégrer non seulement la relation dose-réponse mais aussi la relation concentration-réponse. Cela aurait pu éviter les déboires d'accès au marché de quelques inhibiteurs de tyrosine kinase dans certains cancers. Ces produits, tous fortement métabolisés par les cytochromes, ont des relations dose-concentration qui peuvent varier jusqu'à un facteur proche de 10 entre les individus! La dose, c'est bien pour une population. La concentration efficace devant la cible, c'est mieux pour l'individu. Le suivi thérapeutique pharmacologique, qui a eu tendance à être oublié, reprend tout son intérêt avec ces médicaments dans le contexte actuel.

La perception, par les médecins de l'industrie pharmaceutique, de la nécessité d'intégrer l'accès au marché dans le développement des médicaments est à l'origine de l'inscription de cette thématique au programme de la

première participation de l'Association des médecins des industries des produits de santé (AMIPS) au congrès de pharmacologie et thérapeutique, qui a eu lieu en mars 2010 à Bordeaux, et est rapportée dans ce numéro.

Ce congrès est une occasion de permettre les échanges entre professionnels du médicament de tous horizons et de pouvoir appréhender ensemble les évolutions.

Le monde change et pas seulement en France. La prise en compte de l'accès au marché dès les phases précoces du développement s'impose maintenant à tous comme une évidence. ■

