

# Accélérer l'accès des patients aux médicaments innovants ou les nouveaux enjeux du développement clinique et de l'évaluation

*Initiatives to speed up early patient access to innovative drugs – new stakes in clinical development and assessment*

J.M. Joubert\*

L'accès des patients à l'innovation thérapeutique est certainement le point de convergence des objectifs des industriels du médicament et des autorités de santé. C'est là que se rejoignent, dans l'intérêt général, toutes les initiatives et les énergies des acteurs pour accélérer les étapes du développement clinique et de l'évaluation. La France est à la fois le pays d'Europe où les patients bénéficient des innovations thérapeutiques majeures dans les meilleurs délais, et, dans le même temps, celui où les autres médicaments sont lancés le plus tardivement par rapport à leur date d'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne. Cet étonnant paradigme est le fruit conjugué d'évolutions récentes de ce secteur industriel, de la santé, dans l'acception qu'en donne la récente loi "Hôpital, patients, santé, territoires" (HPST), et de leur environnement, sur lesquelles il est important de s'attarder, d'un système d'évaluation pour l'accès au marché des médicaments particulièrement complexe en France, mais aussi des initiatives des acteurs privés et des politiques publiques.

L'Association des médecins des industries des produits de santé (AMIPS) a souhaité entendre les principaux protagonistes pour éclairer les acteurs sur ces enjeux. Dans une session du dernier congrès de la Société française de physiologie, pharmacologie et thérapeutique, l'AMIPS a réuni au mois de mars

dernier des représentants de l'industrie du médicament, de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et de la Haute Autorité de santé (HAS), pour mettre en lumière et débattre des actions menées et des contributions actuelles pour accélérer tant l'accès des patients aux médicaments, que celui des médicaments au marché.

## Un environnement en pleine mutation

### Industrie du médicament et révolution scientifique

La révolution scientifique que constitue l'explosion des biotechnologies dans la santé humaine, et la parallèle régression de la place de la chimie conventionnelle dans les stratégies de recherche et de développement ont bouleversé le modèle économique de nos industries. Mais cette mutation porte aussi sur trois éléments déterminants du développement des médicaments. La complexité du développement clinique des produits issus de biotechnologies est bien réelle. Elle entraîne avec elle la nécessité d'un beaucoup plus grand nombre d'études, plus de 70 aujourd'hui, pour des dossiers qui, il y a

\*Directeur des affaires gouvernementales, UCB France, Colombes et président de l'Association des médecins des Industries des produits de santé, Boulogne.

# Points forts<sup>+</sup>

» L'accès des patients à l'innovation thérapeutique est un objectif majeur des industriels du médicament et des autorités de santé. Les récentes évolutions scientifiques, économiques et politiques en santé ont transformé les enjeux du développement clinique et de l'évaluation. Les étapes de ces processus sont complexes.

» L'Afssaps, la HAS et les industriels développent des initiatives, dans leurs champs de compétence, pour accélérer le développement clinique et l'évaluation des médicaments, et pour donner aux patients un accès anticipé aux innovations importantes.

» Des rencontres précoces entre industriels et institutions permettent d'optimiser l'accès des patients aux solutions thérapeutiques, dans les meilleures conditions de sécurité, de qualité, d'efficacité, d'efficience et de rapidité.

vingt ans, en contenant de vingt à trente. La durée du développement s'allonge, dans un contexte où le temps d'arrivée sur le marché est l'un des éléments compétitifs majeurs pour les entreprises. Les coûts de développement s'envolent : ils sont aujourd'hui de l'ordre du milliard de dollars. Cette complexité se retrouve dans l'évaluation des dossiers par les autorités d'enregistrement qui doivent avoir recours à des expertises multiples, internes et externes liées aux différents champs abordés par ces dossiers.

Le second point concerne la taille des populations cibles. La grande majorité des molécules issues de biotechnologies apportent des solutions thérapeutiques à des populations assez restreintes de patients, qui regroupent de 500 à 10 000 patients, et qui sont au plus de l'ordre de 100 000. La complexité du dépistage de certaines pathologies et du recrutement des patients dans les essais thérapeutiques est évidente, mais elle doit être prise en compte très tôt. La balance entre les prix finaux de ces molécules et les volumes de populations traitées doit être considérée avec attention eu égard aux investissements des plans de développement.

Enfin, il faut intégrer l'élément-clé qu'est la place de ces nouveaux produits dans les stratégies thérapeutiques. Dans les pathologies orphelines, la place d'un produit unique ayant fait preuve de son rapport bénéfice/risque favorable est aisée à déterminer. Il est plus complexe de mener le développement et l'évaluation d'un produit dont on prévoit qu'il pourrait se substituer à un traitement existant, et plus complexe encore s'il vient s'ajouter à un traitement existant. Cette complexité conduit à des approches innovantes dans la conception des plans de développement clinique. Elles sont donc propres à être discutées avec les futurs évaluateurs : quelle association thérapeutique, pour quel sous-groupe de patients, pour quel objectif de santé, par rapport à quelle stratégie et dans quel environnement de soin ?

## Progrès scientifiques et couverture des besoins médicaux

Les progrès scientifiques de ces dernières décennies ont permis de prendre en charge la plupart des grandes pathologies de masse, concernant des

populations de plusieurs millions de patients, dans les domaines infectieux, métaboliques, cardio-vasculaires, digestifs et psychiatriques. La cancérologie a trouvé de nombreuses solutions thérapeutiques, même si de nombreux progrès restent à faire. La couverture des besoins médicaux est telle que l'orientation des recherches et des développements en santé humaine cible les pathologies graves et lourdes, où les traitements peuvent encore apporter un bénéfice thérapeutique mesurable par les instruments actuels, techniques ou méthodologiques.

## Les nouveaux paradigmes de l'évaluation

La pharmacologie est à l'origine de la recherche, du développement et de l'évaluation de nos médicaments. Il s'agissait, dans les années 1950, d'étudier les interactions entre le médicament et la biologie humaine. Les premiers traitements sont issus de cette discipline. Depuis, chaque décennie a apporté sa contribution scientifique aux dossiers du médicament : les années 1960, la toxicologie ; les années 1970, la pharmacologie clinique, qui étudie les interactions entre le médicament et la maladie ; les années 1980 ont vu se développer, en particulier en France, la pharmacovigilance ; et les années 1990, la pharmaco-économie, ainsi que la recherche d'une évaluation médicale et scientifique permettant de rendre compte de la pertinence des efforts financiers consentis par la collectivité pour les médicaments remboursés. Le service médical rendu (SMR) et son amélioration (ASMR) sont alors consacrés. Au début des années 2000, les politiques publiques s'intéressent avec énergie aux effets des traitements après leur commercialisation, en plus, bien sûr, des effets sur la sécurité des populations. La pharmaco-épidémiologie, qui étudie les interactions entre le médicament et les populations, trouve sa place, développant des notions désormais classiques, comme l'intérêt en santé publique et la gestion du risque. Les années 2010 voient s'enrichir, dans un contexte de santé durable, l'évaluation des médicaments par une contextualisation des connaissances scientifiques sur les traitements et la prise en compte des conditions dans lesquelles ils seront utilisés. C'est le développement de l'évalua-

# Mots-clés

Médicament

Développement clinique

Accès au marché

Autorisation de mise sur le marché

Évaluation des technologies de santé

## Highlights

*Making innovative therapeutics available for patients is a major objective for pharmaceutical industry and health authorities. Recent developments in science, health economics and politics are transforming clinical development and health technology assessment stakes. The steps of these proceedings are complex.*

*Afssaps and HAS together with the pharmaceutical industry develop in their respective fields processes to accelerate clinical development and medical drugs assessment to give patients access to major advanced therapies as early as possible.*

*Early scientific meetings between industry and regulation authorities will optimize patients access to therapeutic solutions under the best possible conditions of safety, efficacy, quality and efficiency and short time delays.*

## Keywords

Drugs

Clinical development

Market access

Marketing authorization application

Healthcare technology assessment

tion des technologies de santé ou *health technology assessment* (HTA).

### Questionnements méthodologiques

Les réflexions sur les objectifs réels des développements cliniques doivent remettre en cause les dogmes imposant les méthodologies actuelles des études. Que cherchons-nous à montrer ? L'effet des traitements sur des critères, sur des pathologies, sur des populations cibles à bénéfice particulier ou à caractère de gravité particulier, sur la santé des patients, sur la prise en charge et le système de soins ? Sur quels marqueurs de santé ? Critères de substitution ou mortalité ? Par rapport à quoi ? À un placebo ou un comparateur standard s'il est possible d'en identifier un ? Pour montrer quoi ? Une non-infériorité, une équivalence ou une supériorité ? Comment intégrer à la fois la population générale et les sous-populations particulières — enfants, sujets âgés, hommes, femmes, femmes enceintes, insuffisants rénaux, hépatiques, etc. ? Un élément semble déterminant pour contribuer aux inéluctables choix méthodologiques qui découlent de ces questions : le déplacement du centre d'intérêt de l'évaluation vers le patient plutôt que vers le médicament, et, pour être contemporain, vers le contexte de sa prise en charge en pratique réelle. Ainsi, le paradigme de l'essai pivot type, randomisé, en double aveugle et contre placebo doit être remis en cause. D'abord parce qu'il est très éloigné de la réalité des conditions futures d'utilisation des produits, et qu'il soulève la question de la transposabilité en vie réelle des informations scientifiques. Il est bien sûr important à considérer puisqu'il est facile à interpréter et que, s'il est bien mené, il ne prête pas le flanc aux discussions. Il permet des décisions de santé publique aisées. Mais les études contre placebo peuvent apparaître contraires à l'éthique, précisément parce que les sujets du groupe témoin reçoivent un traitement qui serait, le cas échéant, jugé inférieur par la communauté des experts. Il pourrait être réservé aux traitements de première génération. Ce n'est pas le cas lorsque le groupe témoin reçoit le traitement standard : le bien du patient n'est pas sacrifié puisque les chercheurs ont de bonnes raisons de croire que le médicament à l'étude est d'efficacité égale, sinon supérieure, au médicament de référence, le traitement standard. Cette autre formulation fait appel à l'exigence, méthodologique, de démarrer un essai clinique avec une "hypothèse nulle" : au départ d'un essai clinique, il doit exister une égalité relative de chacune des substances ou des procédures utili-

sées. C'est la situation qualifiée en français d'"équilibre clinique", et d'*equipoise* en anglais. Ce choix de l'équilibre clinique comme principe cardinal de l'éthique des essais cliniques conduira naturellement à une nouvelle politique de développement clinique.

### Retour du politique dans les orientations de la santé

Plus que jamais, en ces temps de crise économique, et donc du financement de la santé en France, le politique réaffirme son rôle dans la régulation de la santé, son organisation, la définition de ses orientations, y compris celle du contenu du panier de biens et services. On voit ainsi, après une loi de santé publique trop large, l'État définir des plans — cancers, Alzheimer, maladies rares — l'encadrement des priorités sur les maladies chroniques, réformer le régime des affections de longue durée (ALD), etc. Les lieux et les modalités de l'évaluation sont également revisités. L'Agence européenne du médicament (EMA) et l'Afssaps avancent sur le terrain des essais comparatifs contre produit actif. Les notions de SMR et d'ASMR de la HAS sont bien documentées, et elles ont été revues et clarifiées. La jurisprudence sur leur contenu et leur validité sont solides. On peut sans doute regretter que leur valeur discriminante, qui comporte cinq points pour l'ASMR se réduise parfois à une dichotomie noir-blanc, avec ou sans, au moins par les effets sur les niveaux de prix qui en découlent. L'intérêt de santé publique (ISP), utile dans un nombre limité de cas, est un pas vers une plus large évaluation des technologies de santé en plein développement aujourd'hui. La médico-économie a fait son entrée au sein de la HAS par la loi de financement de la sécurité sociale de 2008, et les orientations de ses travaux se clarifient. Il faut garder à l'esprit que si l'évaluation des produits de santé est faite par la communauté scientifique, la décision de leur accès au panier de biens et services remboursables est une décision politique. Les données requises sont de plus en plus nombreuses et touchent des périmètres de plus en plus larges : scientifiques, mais aussi économiques, et contextuels. La décision publique doit être éclairée. Les enjeux sanitaires de l'accès des patients aux nouveaux médicaments sont majeurs. Les enjeux de l'accès au marché pour les industriels sont considérables. La visibilité sur les décisions finales est faible et les risques sont grands pour les deux parties. Les décisions précoces sur les développements cliniques, longs et coûteux, doivent aussi être éclairées.

## Les actions de l'Afssaps pour anticiper l'accès des patients aux médicaments

L'Afssaps, actrice de l'EMA, a entrepris une série d'actions pour favoriser l'accès précoce des patients à l'innovation thérapeutique, a rappelé Philippe Lechat, directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques à l'Afssaps.

### Lobbying réglementaire, ou création de la norme

Parmi les actions menées en amont du développement clinique, l'un des rôles de l'Agence est de faire évoluer la norme. La rédaction de recommandations et de textes réglementaires, permettant de clarifier la position des évaluateurs en ce qui concerne leurs attentes méthodologiques, est un élément-clé de clarification. Pour l'évaluation dans les domaines qualité, sécurité, efficacité, quelles études mener, dans quels types de populations, sur quels critères et avec quels comparateurs ? Mais il y a aussi beaucoup de débats, notamment sur les essais d'équivalence, ou sur l'étude des médicaments en fonction des traitements de référence. La tendance des dernières années donnait la priorité aux essais contre placebo pour déterminer l'efficacité des molécules. Ce n'est plus le cas aujourd'hui. Il n'est pas acceptable de mettre sur le marché un médicament dont, globalement, le rapport bénéfice/risque serait inférieur à l'existant. Les difficultés techniques surviennent alors pour savoir quel est le bon comparateur, selon le pays par exemple. Il faut aussi considérer que, pour certains patients, l'arrivée d'un nouveau médicament peut avoir de l'intérêt, mais il faut déterminer les profils de ces patients concernés, question qui se pose généralement en fin de développement.

La validation de biomarqueurs par le groupe préclinique, la désignation des médicaments orphelins par le Committee for orphan medicinal products, ou les actions menées par le *Clinical Trial Facilitation Group*, sont autant d'actions mises en place pour faciliter et accélérer les développements cliniques, en amont de leur mise en œuvre.

### Accompagnement de l'innovation

La mise en application de la norme n'est jamais simple. Une large place est réservée à l'accompagnement de l'innovation et au conseil aux entreprises,

selon le stade du développement. Ces avis scientifiques sont donnés de façon indicative aux firmes, dans un contexte français ou européen, parfois très tôt et très en amont du plan de développement. Ils permettent d'envisager la pertinence des plans de développement, ou de vérifier qu'ils sont bien en accord avec la probabilité d'obtenir une AMM. C'est dans ce cadre que peuvent se discuter les choix des populations cibles, les critères d'évaluation, l'appréciation des traitements de référence et les critères de sécurité. L'évaluation a priori de la nécessité d'une évaluation *relative* du rapport bénéfice/risque peut être discutée en fonction de l'analyse du gain ou de la perte de chance pour un patient traité par le nouveau médicament dans l'essai.

La délivrance des autorisations d'études cliniques fait partie de ces actions directement liées à l'accès au marché. L'exemple du développement du vaccin antigrippal H1N1, où il a fallu aller extrêmement vite, peut être cité dans ce cadre.

### Accès anticipé des patients aux médicaments

Plusieurs initiatives, juridiquement encadrées, permettent aux industriels de faire accéder précocement les produits les plus innovants aux patients, et donc au marché.

**Les ATU**, autorisations temporaires d'utilisation, permettent de fournir des médicaments aux patients, avant l'AMM, et avant que le développement ne soit terminé. Elles sont attribuées en tant que traitements de maladies graves ou rares qui sont sans alternatives thérapeutiques appropriées en France, avec un réseau de présomptions d'efficacité et de sécurité et un bénéfice attendu identifié, pour des patients qui ne peuvent être inclus dans des essais en cours. Leur durée est limitée et ne dépasse pas trois mois après la date de l'AMM européenne. Elles peuvent être nominatives et individuelles. Elles peuvent concerner des études de cohorte si le médicament est proche de l'AMM et si les conditions de cette situation sont plus adaptées au nombre de patients. Environ 220 médicaments sur 900 évalués ont bénéficié d'une ATU depuis 1994, dont 90 ATU de cohorte. Vingt-deux mille cinq cents ATU nominatives ont été acceptées pour 15 000 patients, dont 30 % d'enfants. Les principaux domaines sont la cancérologie (27 %), la neurologie (22 %) et l'inféctologie (20 %).

**Des AMM conditionnelles** peuvent être délivrées pour des dossiers qui montrent un rapport bénéfice/

Abonnez-vous en ligne!

Bulletin d'abonnement disponible page 71

[www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)

risque estimé favorable, malgré une quantité de données insuffisante, devant une absence d'alternatives thérapeutiques pour une population de malades. Cette AMM s'accompagne d'un engagement à confirmer les données par des études complémentaires.

**Des AMM sous circonstances exceptionnelles** peuvent être délivrées pour des maladies rares et graves, pour des produits avec un rapport bénéfice/risque estimé favorable, malgré une quantité de données insuffisante, et en l'absence de traitement. Cette AMM s'accompagne d'une révision des données de surveillance tous les ans.

**Les PTT**, protocoles temporaires d'utilisation, sont aussi un mode d'accès au marché en dehors des conditions de l'AMM, s'ils sont évalués conjointement par l'Institut national du cancer (INCa), la Direction générale de la santé (DGS), l'Afssaps et la HAS.

**L'article 56 de la loi de financement de la sécurité sociale 2007** est une procédure dérogatoire qui permet d'étendre le remboursement hors des conditions de l'AMM dans des situations bien définies conjointement par l'Afssaps et la DGS. Cette procédure, par nature exceptionnelle, a permis de débloquer bon nombre de situations individuelles de patients en impasse thérapeutique.

## Health technology assessment (HTA) et décision publique

L'AMM est le premier pas vers l'accès au marché. En France, l'accès au remboursement passe par d'autres étapes d'évaluation : il est le fruit d'une décision ministérielle, orientée par l'avis de la HAS, indépendante et à vocation scientifique, qui applique les méthodologies d'évaluation du HTA. La fixation des prix fait intervenir, en aval, des discussions avec un comité économique rapportant directement aux ministères de tutelle. De nouvelles données sont alors nécessaires pour permettre de clarifier la valeur ajoutée du médicament par rapport aux thérapeutiques existantes, dans le contexte du système de soins et le contexte économique de notre pays. Anticiper leur genèse est une étape primordiale.

### Un contexte d'évaluation bien au-delà de l'hexagone

L'accès au marché et les évaluations qui y président doivent se considérer sur un plan nécessairement international, a souligné François Meyer, directeur

de l'évaluation des actes et produits de santé à la HAS. L'évaluation des technologies de santé, que mène la HAS notamment, a vocation à éclairer le décideur public. Ces conditions d'évaluation diffèrent par leur objet et leur finalité de celles d'une agence de police sanitaire.

### HTA et contextualisation de la science

Le HTA est une discipline qui tient compte d'informations médicales et scientifiques, sociales, économiques, organisationnelles et éthiques. Il s'appuie sur une méthodologie rigoureuse, transparente, systématique et robuste. En particulier, il doit se fonder sur des données scientifiques à fort niveau de preuve. Si sa méthodologie doit être reconnue sur un plan international, sa réflexion doit tenir compte des spécificités locales où se situe l'évaluation proprement dite. Celle-ci prend en compte à la fois la quantité d'effets et la situation de l'efficacité comparée aux autres traitements utilisés en France. Elle tente de répondre à des questions telles que la transposabilité à la vie courante, ou le niveau d'incertitude qui reste dès lors que l'on se fonde sur les seules données issues des essais cliniques. Elle doit s'appuyer alors sur des données d'environnement de l'utilisation prévisible ou observée du médicament considéré, en particulier sur l'organisation du système de soin et les conditions d'utilisation en vie réelle.

### Périmètre et critères d'évaluation

L'intégralité des médicaments pour lesquels une demande de remboursement est formulée est évaluée par la HAS, contrairement à ce qui se passe en Allemagne ou au Royaume-Uni. Une parfaite égalité est ainsi assurée dans l'évaluation des médicaments sur ce plan.

Les critères de l'évaluation sont précisés dans le décret de 1999, le plan type des dossiers de transparence, et le règlement intérieur de la commission de la transparence. La documentation sur le médicament et la pathologie pour le SMR, incluant l'intérêt de santé publique, et l'ASMR suppose des données scientifiques sur la quantité d'effets, absolue d'une part, relative au comparateur pertinent d'autre part, la sécurité, absolue et comparative, la définition des populations cibles, l'impact (attendu) sur la santé des populations cibles, et sur le système de soins, ainsi que des informations sur la transposabilité en condition réelle d'utilisation.

Il n'existe pas de "guide", ni heureusement d'algorithme, pour l'attribution des ASMR. En revanche, l'historique des avis des dernières années, y compris dans ses évolutions, permet d'anticiper un certain nombre de besoins pour obtenir une bonne note d'ASMR.

### Contacts précoces avec la HAS

La HAS prévoit de mettre en place, à titre expérimental, des contacts précoces entre l'autorité en charge du remboursement et l'industriel porteur de projet, dans des conditions encore à définir. Ces rencontres, non engageantes, devraient donner lieu à des discussions d'experts qui contribuent à la pertinence des plans de développement clinique de phase III des industriels, à une meilleure adaptation de leurs résultats aux attentes de l'évaluation HTA de la HAS, et donc à une accession plus facile au marché en France.

Au Royaume-Uni, le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) a mis en place de façon structurée et payante un processus très précis, avec des ressources dédiées et des compétences mobilisées, en interne et en externe. Le NICE a posé une règle interdisant à ses membres, qui auraient participé aux "*scientific advices*", de contribuer à l'évaluation le moment venu. Un biais dans l'évaluation est évident ici. La position que la HAS souhaite prendre tiendra compte de ce point, a précisé François Meyer.

### Évolution internationale et interactions entre les agences

Les textes européens régissant les évaluations en vue d'un remboursement se limitent, dans la directive européenne de la transparence, à fixer le délai maximum de l'évaluation et à établir que celle-ci doit reposer sur des critères objectifs et vérifiables. Il est donc nécessaire de faire évoluer le cadre.

Dans le cadre de la feuille de route de l'EMA pour 2010-2015, une amélioration des rapports publics entre les agences d'évaluation en lien avec les États membres et les agences en charge du HTA est en marche. Des travaux préliminaires sont en cours.

Un projet récent de construire un "*joint scientific advice*" entre EMA et les corps d'évaluation du HTA européens a été annoncé récemment lors de la réunion de la Pharmaceutical Drug Association. Ces projets devraient conduire à donner plus de clarté et de visibilité aux développeurs sur les jeux de critères, les méthodologies communes et les comparaisons pertinentes.

## Quelles stratégies industrielles pour accélérer l'accès au marché ?

### Développement clinique international et réalités des entreprises

Marion Bamberger, directrice exécutive des affaires institutionnelles de BMS France a expliqué que l'industrie du médicament est apparentée aux industries lourdes. D'abord par les investissements colossaux consacrés à la recherche et développement (R&D), entre 15 et 25 % de son chiffre d'affaires. Les coûts de développement d'un médicament avoisinent le milliard de dollars, sachant également que, selon la nature du produit, un candidat sur dix mille ou sur mille parviendra en effet à entrer dans le marché. Par la spécialisation et la technicité des infrastructures et des personnels ensuite ; par la durée des développements de ses produits, proche d'une décennie, enfin. La protection résultant des brevets ou la protection intellectuelle ne dépassant pas deux décennies, l'enjeu du temps dans la compétition est majeur pour les entreprises, puisqu'il ne reste qu'une petite dizaine d'années pour trouver la rémunération des investissements de la R&D et du risque.

C'est dire que, plus encore que pour les autorités sanitaires, rendre l'accès des patients aux nouvelles molécules le plus précoce possible, et donc optimiser le développement clinique des médicaments candidats, est une absolue nécessité pour les industries des produits de santé.

### Des questions cruciales

**La taille des populations cibles** des molécules actuelles est de l'ordre de cent à mille fois moindre qu'elle ne l'était il y a trente ans. Il faut rappeler que la moitié des produits en développement est destinée, au niveau mondial, à des populations de moins de dix millions de patients, et que, en France, les ASMR de niveaux 1 et 2 ont concerné l'an dernier des populations de moins de dix mille patients.

**Les points méthodologiques**, déjà abordés plus haut, sont d'une importance capitale dans le sens où ils influent directement sur la structure des plans de phases II et III, sur le design des essais, en particulier la taille des populations à inclure, le nombre de bras et les comparateurs, les critères d'évaluation et la durée d'observation, le coût, enfin, de l'ensemble et le risque inhérent. La durée du développement est une donnée clé puisque la note d'ASMR va grandement dépendre

#### Remerciements

Je tiens à remercier ici Philippe Lechat, directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques, Afssaps; François Meyer, directeur de l'évaluation des actes et produits de santé, HAS; Marion Bamberger, directrice exécutive des affaires institutionnelles, BMS; Jonathan Pentel, Manager affaires économiques et nouveaux produits, Sanofi-Aventis; et Michel Lévy, vice-président, AMIPS, pour leur contribution à la table ronde dédiée à ces sujets lors du dernier congrès de la SFPPT, dont sont issus les principaux propos du présent article.

aussi du temps d'arrivée à l'évaluation. En effet, bien que des mesures conventionnelles tentent de lisser ce point, un bonus est donné en termes d'ASMR, et donc de prix, au premier entrant, par rapport à un produit voisin arrivant deux ou trois ans plus tard.

#### Quels sont les objectifs du développement clinique ?

Les entreprises ont orienté depuis toujours leurs équipes de R&D vers un but unique : obtenir une AMM. Les agences, EMA et Afssaps, érigent des guides et des consultations pour aider les entreprises dans cette démarche. Nous savons à présent que nous sommes loin du compte lorsque les seules données cliniques d'un dossier d'AMM sont disponibles pour justifier l'accès des patients aux médicaments qui ont été développés. De même, nous savons que des données pertinentes pour l'évaluation par les instances de l'accès au marché, telles qu'évoquées plus haut, sont désormais cruciales pour pouvoir y entrer précocement, tant pour la commission de la transparence que pour le comité économique et le ministère.

**La France dans le monde.** La question qui se pose à l'échelle de la France se complexifie lorsqu'il s'agit pour les entreprises internationales d'allier les attentes réglementaires des grandes zones du monde — Europe, Amérique du Nord, Japon — puis les attentes contextuelles de chacun des grands pays, notamment d'Europe. Il faut alors prendre des risques et faire des choix.

**L'organisation des entreprises** et les relations entre maisons mères et filiales de différents poids économiques président à la nature et à la rapidité de leur réponse à la nécessaire adaptation à ces nouvelles exigences. Jonathan Pentel, manager des affaires économiques et des nouveaux produits chez Sanofi-Aventis rappelle la nécessité absolue, et la difficulté, qu'il y a à convaincre les équipes anglophones de développement international des maisons mères d'adapter les plans aux réalités des attentes HTA des marchés comme celui de la France, où le plus souvent est implantée la troisième ou quatrième filiale mondiale. Mais il faut comprendre que ces attentes s'ajoutent à celles de NICE, d'IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) et d'autres.

#### Anticiper et se concerter pour minimiser le risque

Dans les situations inédites ou complexes, nos entreprises usent des possibilités qu'offrent les

grandes agences de les consulter précocement afin de disposer de leurs avis scientifiques d'aide au développement clinique, ceux-ci permettant d'adapter les essais aux normes et aux réalités particulières. Elles appellent de leurs vœux des démarches similaires auprès des institutions responsables du HTA pour anticiper les besoins de cette évaluation d'aval, devenue une étape aussi sinon plus importante, que la précédente. Ces recommandations qui en émanent devront être intégrées tôt, dans les plans de phase III au moins, pour être efficaces. Les démarches devraient être formalisées, si possibles écrites, même si l'on sait la difficulté qu'il y a à les rendre engageantes pour les parties. L'Australie fournit un exemple intéressant. Les demandes de l'autorité locale sont exprimées avec une formulation claire, standardisée, en anglais. Elles sont donc lisibles, dans tous les sens du terme pour les maisons mères, et plus faciles à prendre en compte que les explicitations de la jurisprudence des avis de transparence en français, aussi professionnelle et rigoureuse que soit leur rédaction.

À titre de réponse récente, les entreprises ont créé des rôles de "responsables d'accès au marché", qui écoutent, sollicitent et intègrent les demandes du HTA dans les pays, et se concertent avec leurs homologues et les équipes de développement. Il est ainsi envisageable d'optimiser les plans cliniques, de les rendre les plus pertinents possibles en termes de risque, d'exposition des populations de patients, de durée, de coût, et surtout d'adéquation avec les demandes des différents horizons. Cependant, il est très difficile de peser face à la demande provenant d'outre-Atlantique, même en se regroupant à l'échelon européen, et il est en outre pratiquement inenvisageable souvent, de poursuivre en même temps l'ensemble des attentes.

À l'avenir, une forme de progrès consistera à harmoniser les critères et les comparateurs à travers les grands pays, d'une part, et entre les grandes institutions d'évaluation de l'enregistrement et du HTA, d'autre part, là où ce sera possible.

Il y aura toujours de nécessaires discussions d'experts, des adaptations aux réalités pratiques de la médecine, et des rencontres précoces entre industriels et institutions, pour favoriser l'accès des patients aux solutions thérapeutiques, dans les meilleures conditions de sécurité, de qualité, d'efficacité, d'efficience et de rapidité. ■