

Edito: De la plus-value thérapeutique au surcoût d'un nouveau médicament : à propos d'un hiatus croissant

Article de **André J. Scheen**

L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament dépend de la démonstration de son efficacité et de sa sécurité. Le plus souvent, cette démonstration est apportée par des études contrôlées versus un placebo. La place du médicament dans l'arsenal thérapeutique et sa plus-value éventuelle ne peuvent être définies que par les résultats d'études cliniques comparatives avec des médicaments de référence. Les résultats de ces études contribuent à définir le prix du médicament ainsi que les modalités d'accès au remboursement. Force est de constater que, bien souvent, le prix demandé pour le nouveau médicament ne paraît pas en proportion par rapport à la réelle plus-value thérapeutique du produit. Comment expliquer ce constat et quelles solutions peuvent être envisagées ?

Le coût du développement d'un nouveau médicament augmente de façon considérable. Les exigences à propos de la démonstration de l'efficacité et de la sécurité d'une nouvelle molécule sont de plus en plus sévères. Il est impensable maintenant de mettre sur le marché un médicament dont on ne connaît pas le mécanisme d'action moléculaire de façon relativement précise. De plus, son efficacité doit être prouvée dans des essais cliniques rigoureux incluant un nombre de patients de plus en plus grand (garantissant la puissance statistique de l'essai) et suivis pendant des périodes de plus en plus longues (permettant de déterminer l'efficacité et la sécurité au long cours). Ainsi, pour toutes les maladies chroniques, là où des études comportant quelques dizaines de patients suivis pendant quelques semaines à quelques mois étaient encore jugées acceptables il y a peu, les requis actuels imposent des études comportant plusieurs centaines (voire, parfois, plusieurs milliers) de patients suivis pendant une ou deux années. De plus, les critères de jugement sont de plus en plus sévères. Là où l'on se contentait de variations significatives de quelques critères dits «mous» (par exemple, variables biologiques considérées comme des facteurs de risque cardiovasculaires), il est de plus en plus souhaité (voire exigé) maintenant de fournir des résultats probants à propos de critères d'évaluation intermédiaires (par exemple, imagerie médicale de progression ou de régression des plaques d'athérosclérose), ou même des critères d'évaluation «durs» (événements cardiovasculaires, incidence de morbi-mortalité). Ce type d'étude nécessite d'inclure un nombre important de patients avec un suivi suffisamment prolongé de façon à garantir un nombre minimum d'événements susceptibles de pouvoir être analysés de façon appropriée sur le plan statistique. Par ailleurs, les autorités de santé publique, représentantes de la population, sont de plus en plus suspicieuses vis-à-vis de la sécurité des nouveaux médicaments, échaudées par quelques exemples récents d'effets indésirables graves décrits peu après la commercialisation (troglitazone, cérvastatine, anti-inflammatoires COX-2 sélectifs, etc.). Apporter des preuves suffisantes de bonne sécurité d'un produit implique souvent la réalisation d'études spécifiques onéreuses, que ce soit par les techniques particulières à mettre en œuvre ou par l'importance de la population à surveiller. Toutes ces exigences grèvent, bien évidemment, et souvent de façon considérable, le coût du développement d'un nouveau médicament. Enfin, il s'agit là d'un terrain à haut risque si bien que l'immense majorité des molécules en recherche et développement ne parviennent pas à franchir toutes les étapes susceptibles de les amener un jour à une éventuelle mise sur le marché et donc à devenir un véritable médicament.

Par contre, la plus-value thérapeutique est de plus en plus marginale, à quelques rares exceptions près, par rapport aux médicaments déjà existants. On dispose, en effet, dans bien des domaines de la médecine, de médicaments déjà remarquablement performants de telle sorte qu'il est souvent malaisé de démontrer, de façon péremptoire, une plus-value thérapeutique, cliniquement et statistiquement significative, par rapport aux molécules de référence. C'est tellement vrai que beaucoup de firmes pharmaceutiques construisent des essais cliniques pour démontrer la «non-infériorité», plutôt que la supériorité du nouveau produit en développement par rapport au comparateur. Une fois celle-ci démontrée, la nouvelle molécule est soumise à l'enregistrement puis au remboursement. Pour les raisons rappelées ci-dessus, le prix demandé est souvent beaucoup plus élevé que celui du médicament de référence alors que la réelle plus-value thérapeutique n'est que relativement limitée. Celle-ci peut s'appuyer sur une meilleure efficacité, un profil de sécurité/tolérance plus favorable et/ou une plus grande facilité d'emploi. Quoi qu'il en soit, dans de nombreux cas, le surcoût de la nouvelle molécule paraît disproportionné par rapport à sa réelle plus-value thérapeutique, quel que soit le critère considéré.

Quelles solutions peuvent être apportées à ce problème ? Une solution serait sans doute de pouvoir définir, dans la population globale cible, le sous-groupe de patients qui, en fonction des caractéristiques des individus, des particularités de la maladie et des propriétés de la molécule, bénéficient le plus du nouveau médicament, que ce soit en terme d'efficacité ou de sécurité. Hélas, la médecine factuelle ne permet pas toujours, et à vrai dire pas souvent, de répondre à ce type de question. En effet, le fait qu'il n'y ait pas de différence significative entre deux produits dans une étude (ou seulement une différence jugée marginale) ne signifie pas nécessairement qu'un certain sous-groupe de patients ne puisse pas bénéficier, de façon substantielle, de la nouvelle molécule en comparaison avec le médicament de référence. Si tel est le cas, cela permettrait d'individualiser les patients particulièrement bons répondeurs qui mériteraient, à coup sûr, de bénéficier du nouveau médicament en raison d'une plus-value thérapeutique indiscutable pour eux. Cela permettrait aussi de restreindre les dépenses publiques (même pour un prix élevé du médicament) en limitant la prescription, et à tout le moins le remboursement, à cette population cible spécifique. Cependant, il n'est pas toujours aisé de définir un tel sous-groupe. Peut-être qu'un jour les progrès de la pharmacogénétique, discipline qui n'en est encore qu'à ses balbutiements, permettront de réaliser des avancées majeures dans cette direction. On peut cependant se poser la question de savoir si l'industrie pharmaceutique a un intérêt direct à définir des sous-populations relativement bien ciblées. En effet, pareille définition aboutit implicitement à limiter fortement la population susceptible de recevoir le produit et donc à restreindre la manne financière que pourrait apporter le nouveau médicament. Une solution serait sans doute de mieux protéger les produits réellement innovants, en facilitant leur accès au remboursement et en veillant à ce que la compagnie pharmaceutique puisse profiter pendant un temps suffisant d'une protection, par exemple par une prolongation du brevet.

La médecine coûte de plus en plus cher, mais personne ne contestera que le développement de nouveaux médicaments reste indispensable à l'amélioration de la qualité des soins. Il conviendra que la société fasse preuve d'imagination à l'avenir pour concilier à la fois une recherche pharmaceutique, de plus en plus complexe et à risque, et une accessibilité garantie à des soins de qualité pour tous.

Auteur(s) : André J. Scheen

Contact de(s) l'auteur(s) : André J. Scheen Professeur de médecine et de pharmacologie clinique Université de Liège Chef de Service Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques et de médecine interne générale CHU Sart Tilman Liège