



Articles publiés
sous la direction de

**PIERRE-YVES
DIETRICH**

Département
d'oncologie,
HUG, Genève

SOLANGE PETERS

Département
d'oncologie,
CHUV, Lausanne

MATTI AAPRO

Genolier Cancer
Center,
Clinique de Genolier

De sérieuses préoccupations qui ne cachent pas nos espoirs

Dr MATTI AAPRO et Prs SOLANGE PETERS et PIERRE-YVES DIETRICH

«De vrais espoirs et de sérieuses préoccupations» était le titre de notre éditorial de 2018. L'introduction soulignait l'immunogénicité et les caractéristiques génétiques de chaque cancer, et le rôle important de la bio-informatique, des mathématiques, biologie moléculaire, immunologie, physique, imagerie de pointe, médecine nucléaire dans les progrès à venir. Mais à côté des résultats remarquables qui font fréquemment la une des journaux, trop de patients à travers le monde n'ont aucun accès à ces médicaments potentiellement sauveurs de vie. La nécessaire priorité à donner à une politique de santé maîtrisant tous les coûts (également au-delà de l'oncologie), sécurisant l'accessibilité aux divers traitements efficaces – limitant ainsi les iniquités régionales et nationales – est un sujet complexe et essentiel.

Récemment l'ESMO (Société Européenne d'Oncologie Médicale) est intervenue au niveau du Parlement européen pour évoquer à nouveau le manque de médicaments essentiels.¹ Ce problème est récurrent, en Suisse aussi (avec des procédures fédérales en place pour en diminuer les conséquences²) et a été l'objet d'un éditorial dans ces pages³ en 2012. Le communiqué de l'ESMO est percutant et la présence de nombreux parlementaires européens permet d'espérer une action législative après les élections.

En paraphrasant leur communiqué de presse: «Les pénuries de médicaments essentiels contre le cancer ont un effet négatif sur les soins prodigués aux patients en Europe». Afin de s'assurer que ce sujet demeure une haute priorité à l'ordre du jour des actions de l'Union européenne (UE) dans le domaine de la santé, l'ESMO, le principal organisme professionnel européen pour l'oncologie médicale, a collaboré avec le Parlement européen pour présenter le document intitulé «Pénuries de médicaments peu coûteux et essentiels: nécessité d'engagements politiques réels à l'UE».

Les pénuries de médicaments essentiels peu coûteux ont des causes complexes et multifactorielles. En Europe, leurs origines se

retrouvent principalement dans des questions de qualité et de fabrication, de rentabilité inférieure des médicaments relativement bon marché et des mécanismes variables d'enregistrement. En oncologie, en particulier, où il n'y a souvent aucune solution de rechange à ces médicaments, une rupture d'approvisionnement implique un danger concernant la qualité des soins et la sécurité du patient. C'est sur ces bases que l'ESMO a lancé un «appel aux actions» incluant des recommandations spécifiques pour le cycle législatif 2019-2024. Parmi les diverses mesures proposées, l'ESMO recommande la reconnaissance d'une définition européenne commune de la pénurie

**L'ESMO
RECOMMANDE LA
RECONNAISSANCE
D'UNE DÉFINITION
EUROPÉENNE
COMMUNE DE LA
PÉNURIE**

du médicament et que des directives et actions stratégiques de niveau communautaire soient introduites pour répondre à de tels manques. Le président de l'ESMO, Josep Taberner, a insisté sur l'aspect d'urgence de santé publique, en disant que «l'Union européenne a la compétence pour évaluer les échecs du marché dans ce domaine, et l'ESMO peut être un associé aidant au développement de solutions pratiques pour éviter ces pénuries (*shortages*)».

Un élément important à relever dans le communiqué de l'ESMO est celui de la qualité. La Food and Drug Administration (FDA) travaille également à instaurer un programme volontaire visant à réduire les pénuries de médicaments en commençant à collecter des «paramètres de qualité» sur les systèmes de fabrication à partir de janvier 2018. La FDA incite les acteurs de la filière pharmaceutique à participer en promettant de publier une liste de participants volontaires. Cette initiative a cependant reçu un écho défavorable de plusieurs fabricants à ce jour.⁴ La complexité extrême des contrôles de qualité peut s'illustrer par la récente problématique concernant les inhibiteurs de l'angiotensine II, dont certains auraient contenu des nitrosamines cancérigènes.⁵ L'agence française nationale de la sécurité du médicament (ANSM), dans une mise à jour du 21 mars 2019, indique que c'est au cours d'analyses conduites sur la substance active valsartan que de la NDMA (N-nitrosodiméthylamine)

Bibliographie

1
– www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/essential-cancer-medicines-shortages-inexpensive. Consulté le 23 avril 2019.

2
– www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/out-of-stock.html. Consulté le 25 avril 2019.

3
– Aapro M, Diétrich PY, Leyvraz S. Pas disponible, débrouillez-vous: un scandale inacceptable. Rev Med Suisse 2012;8:1083-4.

4
– Arlas S. Drug Industry Groups Oppose FDA «Quality Metrics» Plan: The Agency Wants to Use Manufacturing Data to Attack Drug Shortages. P T. 2017;42:446-72.

5
– https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/90976c89558a0ce8b91da802c1e776e7.pdf. Consulté le 23 avril 2019.

et de la NDEA (N-nitrosodiéthylamine) ont été retrouvées. La présence de ces impuretés, non prévisible, n'avait pas été détectée lors des contrôles de routine réalisés par les fabricants. Les lots incriminés ont été retirés. La difficulté réside dans le travail de surveillance qui s'étend au monde entier. Les fabricants de substances actives et de médicaments sont régulièrement inspectés en Europe comme dans le reste du monde. Quel que soit leur lieu de fabrication, les médicaments doivent être fabriqués en respectant les mêmes référentiels européens de bonnes pratiques de fabrication. S'agissant des matières premières fabriquées en dehors de l'Union européenne, les agences européennes et internationales veillent à coordonner leurs actions d'inspection pour s'assurer de la conformité aux bonnes pratiques. Ainsi, depuis 2008, un programme d'inspection coordonné des fabricants de substances actives en pays tiers associant des agences sanitaires européennes, l'EMA (Agence européenne des médicaments), le TGA (Australie), la FDA (Etats-Unis) et l'EDQM (Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé) est en place. En juin 2016, près de 1000 sites en dehors de l'Union européenne avaient été inspectés dans ce cadre.

Au-delà de la pénurie de médicaments essentiels peu coûteux, il reste un travail de fond important à effectuer concernant les médicaments innovants, notamment au sujet de l'enregistrement puis du remboursement de ces médicaments au niveau international. Un article de 2017 dans le *British Medical Journal* a soulevé une sérieuse polémique.⁸ En revoyant a posteriori les 48 médicaments et 68 indications oncologiques pour lesquelles ils ont été reconnus par l'EMA dans la période 2008-2013, les auteurs de l'article ont indiqué qu'au départ seuls 35% avaient montré un impact sur la survie globale ou parfois sur la qualité de vie des patients. Les critères de l'ESMO ou de l'ASCO pour évaluer le vrai niveau d'utilité des médicaments en oncologie sont en amélioration continue,⁷ mais ces données interpellent et soulignent l'importance d'une réflexion critique. Les critères de l'ESMO

doivent aider les autorités à donner une priorité raisonnable à la prise en charge de produits essentiels pour les patients afin que dans toute l'Europe ce niveau des soins soit au moins assuré de façon égale. Certainement, la problématique des médicaments nouveaux et sous brevets est largement plus complexe, et représente une urgence dans la chaîne des soins aux patients souffrant du cancer. Elle fait l'objet d'efforts communs, notamment entre l'OMS et l'ESMO.

Terminons par nos espoirs, en restant prudents. Si tous s'accordent à dire que dans de nombreux types de cancers l'immunothérapie ou encore les traitements moléculairement ciblés représentent une révolution, il faut garder en mémoire que tout traitement a ses limites.⁹ Il faut employer ces armes avec précaution, dans le cadre des résultats démontrés par les études. Même dans les pays qui ont mis en place une série de mesures pour contrôler le coût des médicaments, les prix des nouveaux médicaments ont considérablement augmenté, probablement sans commune mesure avec leurs valeurs intrinsèques et comparatives.

Des études suggèrent qu'une réglementation plus stricte en matière de prix peut entraîner une baisse de leurs coûts. Il existe également des approches pour promouvoir la concurrence entre médicaments qui sont substituables sur le plan clinique (dont les génériques et les biosimilaires). Cependant, l'ampleur de l'impact varie en raison de facteurs contextuels tels que les politiques existantes en matière de prix pour les médicaments de marque et les exigences réglementaires. Davantage de mesures pourraient être nécessaires pour réaligner les prix des médicaments anticancéreux sur leurs vraies valeurs, en vue d'en élargir l'accès aux patients et d'aider à assurer la viabilité financière à long terme des systèmes de soins de santé.^{9,10}

**DAVANTAGE DE
MESURES POUR-
RAIENT ÊTRE
NÉCESSAIRES
POUR RÉALIGNER
LES PRIX DES
MÉDICAMENTS
ANTICANCÉREUX
SUR LEURS
VRAIES VALEURS**

Bibliographie

6

Davis C, Naci H, Garpinar E, et al. Availability of evidence on overall survival and quality of life benefits of cancer drugs approved by the European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals from 2009-2013. *BMJ* 2017;359:j4530.

7

Cherny NI, de Vries EGE, Dafni U, et al. Comparative assessment of clinical benefit using the ESMO-Magnitude of clinical benefit scale Version 1.1 and the ASCO value framework net health benefit score. *J Clin Oncol* 2019;37:336-49.

8

www.the-scientist.com/critic-at-large/opinion-learning-from-immunotherapy-recent-failures-64575. Consulté le 23 avril 2019.

9

Eichler H-G, Hurts H, Broich K, et al. Drug regulation and pricing — can regulators influence affordability? *N Engl J Med* 2016; 374:1807-9.

10

Taberero J, Vyas M, Giuliani R, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open* 2017 Jan 16;1(6).