

Choisir pour guérir

La liberté d'accès aux médicaments
en phase d'essai

Bartley J. Madden

Préface par Vernon L. Smith

Lauréat du Prix Nobel d'Economie 2002



Contrôle des
décisions médicales

Médecins & patients

Contrôle par l'Etat

Choisir pour guérir
La liberté d'accès aux médicaments en phase d'essai

Bartley J. Madden

Préface par Vernon L. Smith
Lauréat du Prix Nobel d'Economie 2002

Table des matières

Avant-propos.....	5
PREFACE	7
La liberté d'accès aux médicaments en phase d'essai.....	11
Procédure d'homologation	12
Avantages et inconvénients.....	13
Le cœur du débat.....	14
La Loi ACCESS.....	16
Préférences individuelles.....	18
Une réglementation optimale	21
Le système à double voie (Dual Tracking)	23
Les avantages de la double voie (Dual Tracking)	26
Milieu propice à l'acquisition des connaissances	28
Base de données permettant l'évaluation des avantages et des inconvénients du système (TED)	29
Vers une médecine individualisée.....	33
Conclusion.....	34
Renvois.....	36
Autres sources d'information.....	38
Répertoire.....	40
Ce qu'il faut savoir de Médecine et Liberté.....	42
Ce qu'il faut savoir de l'Institut Heartland.....	43

L'édition originale de la monographie de Bartley Madden « Dual Tracking, More Choices, Better Health » a été publiée en 2007 par le Heartland Institute à Chicago.

*La présente édition française a été produite par **Médecine et Liberté** (www.medlib.ch) avec l'autorisation de l'auteur et du Heartland Institute, Chicago.*

Traduction par Beatriz C. Radjy.

Avant-propos

Par Alphonse Crespo

La présente monographie de Bartley Madden, décrit une double voie (*Dual Tracking*) destinée à élargir l'accès aux médicaments en phase d'essai clinique. Ce modèle intègre une base de données ouverte (*Tradeoff Evaluation Database*) facilitant la pondération individuelle des risques et bénéfices potentiels liés aux produits nouveaux: le patient étant libre de prendre le risque calculé de recourir de façon précoce à un médicament potentiellement salvateur ou d'attendre son homologation administrative. Ceci en fonction de critères décisionnels qui lui sont propres.

Bart Madden s'inspire de principes d'économie expérimentale développés par Vernon L. Smith prix Nobel d'Economie 2002 qui préface cet ouvrage. L'économie expérimentale fonde son analyse sur les comportements individuels. Elle emprunte sa méthodologie tant à la psychologie qu'à la neuroscience contemporaine. En recentrant le cadre institutionnel sur l'humain elle remet en question l'archaïque modèle planificateur qui rationne le malade et asservit le médecin. Médecine et économie se retrouvent sur un terrain humaniste commun. Le mandat thérapeutique s'affranchit de la tyrannie castratrice des bureaucraties. Le libre choix devient valeur essentielle. La mission médicale acquiert une dimension nouvelle en harmonie avec la liberté retrouvée du patient souverain.

Dr. Alphonse Crespo
Médecine & Liberté

PREFACE

Prof. Vernon L. Smith

C'est avec plaisir que j'appuie l'appel réfléchi de Bart Madden visant à réévaluer de façon approfondie les processus d'autorisation de l'Agence américaine des médicaments (FDA).

Il ne s'agit pas ici de contester fondamentalement la place des contrôles de qualité ou de normes d'expérimentation. Ces processus ne doivent cependant pas interférer de façon arbitraire avec des décisions légitimes que peuvent avoir à prendre médecins et patients confrontés à des situations difficiles.

Les processus administratifs d'homologation des nouveaux médicaments sont sujets à deux catégories d'erreurs : 1) Celle d'autoriser un produit qui comporterait des risques importants de sécurité ou d'efficacité ou inversement 2) celle de ne pas autoriser dans des délais appropriés un produit susceptible d'éviter les issues fatales d'affections inguérissables à l'heure actuelle. Il est politiquement difficile pour une agence d'homologation telle que la FDA de trouver une position permettant d'éviter à la fois l'une et l'autre de ces deux erreurs. En effet, chaque fois qu'un produit admis par la FDA entraîne des complications graves qui remettent en question la réputation de l'agence, les pressions qui s'ensuivent induisent l'agence à introduire des critères d'homologation toujours plus draconiens dans le but d'éviter de nouvelles erreurs.

Inversement, toute innovation efficace dont la mise sur le marché est retardée par des processus

d'homologation d'une ou deux années, parfois même plus, ne pourra pas aider ou même guérir un certain nombre de patients qui vont souffrir ou mourir sans que cela ne fasse la une des journaux. Le juste équilibre entre risques et avantages fait partie des incertitudes inhérentes à tout traitement médical et à tout progrès des connaissances. Les régulateurs peuvent certes continuer à se conformer aux directives. Cependant dans l'état actuel, ces dernières ne peuvent corriger le déséquilibre croissant entre les dégâts respectivement provoqués par l'une ou l'autre des deux catégories d'erreur décrites plus haut.

Bart Madden argumente avec soin les raisons fondamentales qui imposent de rompre le monopole sur l'accès aux médicaments octroyé à des administrations telles que la FDA. Le bon sens exigerait que ce soient les patients et leur médecin qui guident en premier lieu la décision thérapeutique qui les concerne y compris celle de l'accès à des substances nouvelles non encore approuvées par les autorités administratives de contrôle des médicaments telles que la FDA.

Bart Madden se fonde sur des principes économiques solides pour mettre en évidence les failles de schémas normatifs de type « taille unique » secrétés par la logique régulatrice de la FDA. Ces schémas privent les individus de faire leurs propres choix après avoir pondéré les risques et le potentiel d'amélioration que pourrait apporter un produit nouveau. En outre ces processus régulateurs sont dépourvus de mécanismes rétroactifs de comparaison qui permettraient d'évaluer le rapport coût-bénéfice d'essais cliniques mandatés par la FDA. Ces derniers sont en effet lents et extrêmement onéreux. Si la société ne les corrige pas, les effets

négatifs propres à ces processus régulateurs ne pourront que s'aggraver avec l'accélération du rythme de l'innovation médicale. D'où l'importance de réformes pour moderniser les processus régissant l'accès aux médicaments.

La solution proposée par Madden, basée sur le marché, repose sur deux concepts. Pour les économistes, dont je fais partie, l'introduction de solutions décentralisées intégrant l'ensemble de connaissances directement accessibles aux médecins et patients (mais qui échappent aux administrations centrales de contrôle) dépend directement du modèle institutionnel adopté.

Le premier élément du modèle préconisé par Bart Madden est constitué par un système de « Dual Tracking » (Double Voie). Il s'agit d'un arrangement institutionnel qui permettrait à tout nouveau médicament de suivre deux voies de mise sur le marché : une première voie qui suit les processus administratifs de contrôle et d'enregistrement actuellement en vigueur, et une deuxième voie qui permettrait à des patients dûment informés par leur médecin d'accéder directement aux substances pharmaceutiques non homologuées mais ayant déjà franchi la première phase de tests cliniques, ceci sur la base d'un contrat légal de vente auprès du producteur pharmaceutique. Ainsi, patients et médecins pourraient librement choisir entre les médicaments dûment homologués par les administrations officielles telles que la FDA et des substances thérapeutiques en phase finale d'essais cliniques.

Le deuxième élément du modèle Madden se situe au niveau d'une base de données pour l'évaluation analytique des options (Tradeoff evaluation database ou

TED). Cette base de données accessible aux patients et à leurs médecins offrirait une information constamment mise à jour sur les effets secondaires et sur les bénéfices potentiels des produits pharmaceutiques répertoriés. La TED intègre le secteur privé d'une façon favorisant la décision éclairée à tous les niveaux du système.

Ce modèle de contrôle du traitement médical par le patient et son médecin est à la fois solide et novateur. Le prototype conceptuel de Bart Madden permettrait de modifier le cadre légal dans une direction qui non seulement ouvre les choix du consommateur mais qui favorise également l'apprentissage d'une discipline individuelle dans le processus décisionnel, ce qui sur le long terme, profite à la société entière.

Bart Madden fait preuve d'une connaissance approfondie de son sujet ainsi que d'un réel souci d'amélioration des processus d'approbation des médicaments par la FDA. En intégrant la deuxième voie dans leurs processus d'enregistrement, les instances administratives de contrôle du médicament ne feraient finalement rien d'autre que de restituer à des patients et médecins dûment informés la liberté de faire leur choix sans nuire à autrui. Toute personne concernée par ces problèmes doit lire cette publication. Il s'agit d'un document fondamentalement consensuel qui mérite d'être abordé dans cet esprit.

Vernon L. Smith
Interdisciplinary Center for Economic Science
George Mason University
2002 Nobel Laureate in Economics

CHOISIR POUR GUERIR

La liberté d'accès aux médicaments en phase d'essai

Bartley J. Madden

C'est le courage du caddie Bruce Edwards et non le remarquable exploit de Tom Watson pendant le premier tour de l'US Open en 2003 qui est resté gravé à jamais dans la mémoire des passionnés de golf.

Edwards, caddie de Watson pendant trente ans, souffrait de la maladie de Lou Gehrig dont l'issue est toujours fatale. La sympathie manifestée par les supporters envers le caddie tout au long du tournoi était profondément touchante. Edwards décéda l'année suivante.

Aujourd'hui encore, aucun des médicaments homologués par la Food and Drug Administration (dorénavant FDA) n'a pu rendre l'espoir aux personnes souffrant de sclérose latérale amyotrophique (SLA), connue plus familièrement sous le nom de la maladie de Lou Gehrig.

Mais qu'advierait-il si un médicament offrant des possibilités thérapeutiques contre la SLA se trouvait à l'état expérimental et soumis aux premières phases des essais cliniques de la FDA ? Edwards aurait-il du avoir la liberté de l'acheter si ses médecins et lui avaient disposé de toute l'information disponible sur ses risques et bienfaits potentiels ?

Procédure d'homologation

Nous sommes habitués au monopole de la FDA pour ce qui est de l'accès au marché des médicaments. Cependant, avant 1962, les nouveaux médicaments pouvaient être légalement commercialisés après avoir été soumis à des tests de sécurité. Leur efficacité était ensuite principalement évaluée par les utilisateurs et les médecins.

De nos jours, pour être approuvé par la FDA et commercialisé, tout nouveau médicament doit au préalable passer avec succès les essais de la Phase I (sécurité) puis de la Phase II (sécurité et efficacité) en étant essayé sur un petit groupe choisi de patients, et enfin de la Phase III où il est soumis aux tests cliniques sur un groupe plus important de patients.

Il faut compter en moyenne sept ans pour effectuer la série d'essais cliniques. Puis il faut présenter la demande d'acceptation de nouveau médicament (NDA en anglais) en fournissant tous les détails qui demandent à être examinés par la FDA. Cette démarche est généralement effectuée en une année et demie, ce qui prolonge d'autant la durée du processus. Donc, en moyenne, les personnes qui pourraient tirer profit d'un nouveau médicament prometteur n'y auront accès que 8.5 années après le début du processus d'acceptation entamé par la FDA.

Pour pouvoir réaliser ces essais cliniques non seulement faut-il beaucoup de temps mais encore beaucoup de ressources. Les producteurs de nouveaux médicaments doivent faire face à de substantielles sorties d'argent en effectif, à de longues attentes avant le retour sur investissement, ceci sans aucune garantie au

départ, que leur produit sera homologué. Cette conjonction d'éléments propulse les prix vers le haut pour le consommateur.

Avantages et inconvénients

Avec ses procédures cliniques actuelles, la FDA doit faire face à une situation difficile au moment d'évaluer les avantages et les inconvénients d'une nouvelle substance. Aucun médicament n'étant totalement sûr, la FDA peut, par erreur, homologuer un médicament ayant des effets adverses plus forts que ses bénéfices thérapeutiques. En revanche, la FDA peut retarder ou exclure un médicament qui pourrait sauver des vies efficacement.

Lorsque la FDA pêche par excès de prudence, des milliers de patients qui auraient pu être sauvés peuvent décéder. Ces décès sont cependant rarement documentés et ne sont certainement pas à la une des journaux. Il n'est donc pas surprenant que dans la pratique, la FDA soit plus inclinée à éviter des erreurs repérables ayant fait des victimes clairement identifiées plutôt qu'à se préoccuper des victimes occultes et rarement identifiées n'ayant pas eu accès aux médicaments encore sous étude par la FDA.

L'homologation d'un médicament qui s'avère ensuite dangereux provoque une réaction des médias, des patients qui en sont les victimes et enfin des politiciens. Cette situation est humiliante pour les responsables de la FDA. Les remous négatifs provoqués par une erreur de ce type ont de loin plus d'impact sur la FDA que les effets positifs d'une homologation plus rapide d'un médicament qui pourrait être efficace.

Quelles ont été les conséquences générales de la politique de la FDA consistant à parer prioritairement à toute publicité nuisible ? Daniel Klein et Alexander Tabarrok ont rassemblé de nombreuses études sur la FDA sur le site www.fdaireview.org. Ils se prononcent sur l'efficacité de la FDA de la manière suivante :

Nous estimons que le contrôle des médicaments et autres instruments thérapeutiques entraîne des coûts élevés et souvent ignorés qui dépassent de loin les bénéfices. Nous considérons que la réglementation imposée par la FDA à l'industrie médicale a empêché et retardé l'apparition de nombreux médicaments et moyens auxiliaires tout en augmentant les coûts et en provoquant un net accroissement de la mortalité et de la morbidité. De nombreuses études qui se sont penchées sur la FDA parviennent à la même conclusion dans un consensus inhabituel.

Le cœur du débat

Tout débat sérieux sur le rôle de réglementation de la FDA doit d'abord partir d'un principe qui tombe sous le sens, à savoir que toute décision médicale est avant tout du ressort du patient et de son médecin. La Cour de Cassation du Circuit de Washington D.C. a entériné ce principe en réitérant le droit des patients se trouvant en phase terminale à accéder à des médicaments n'ayant pas encore été approuvés par la FDA.

Etant donné le lent processus qui mène à l'homologation d'un médicament par la FDA il faudrait en deuxième lieu se pencher sur le préjudice subit par les particuliers suite à la longue attente précédant l'accès à de nouveaux médicaments. La méthode de la FDA, une même procédure quel que soit le médicament sous étude, n'est tout simplement plus en phase avec le rythme accéléré des innovations médicales du vingt-et-unième siècle.

En troisième lieu, il faudrait essayer de résoudre le nouveau dilemme auquel doivent faire face les entreprises pharmaceutiques qui découvrent peu à peu comment les maladies (souvent des maladies rares) peuvent se relier au profil génétique des patients. Le dilemme est le suivant : plus l'individualisation de la médecine gagne du terrain, plus la population visée par ce type de médicaments est réduite, plus la perspective de retour sur l'investissement s'éloigne. Ceci principalement en raison du coût élevé de la série complète des tests cliniques exigés par la FDA.

Dans l'état des priorités actuelles, quels pourraient être la structure et le niveau optimal de la puissance régulatrice de la FDA ? Ni le Congrès américain, ni la FDA n'ont de réponse à cette question, le niveau optimal dépendant des avantages et des inconvénients qu'entraîneront les décisions (risques par opposition aux bénéfices) que seuls les individus et leurs médecins traitants seraient réellement aptes à prendre. La politique régulatrice actuelle de la FDA ne tient pas compte des décisions individuelles.

La Loi ACCESS

L'Alliance Abigail pour un meilleur accès aux médicaments en phase d'expérimentation a joué un rôle déterminant dans la promotion de la loi votée par le Sénat S.1956 (la loi ACCESS). Cette loi se penche sur les droits des patients gravement malades à avoir accès à des médicaments porteurs d'espoir avant même que ceux-ci n'aient été soumis à toute la panoplie de tests cliniques par la FDA. ACCESS ne prétend pas modifier radicalement la procédure appliquée par la FDA car tel n'est pas son but. Le but d'ACCESS est admirable, et néanmoins pour être atteint il doit pouvoir compter sur l'indispensable coopération de la FDA pour formuler et administrer ses règles d'application.

Il n'est pas facile d'éviter l'enchevêtrement des règles de la FDA. Comme l'a fait remarquer Henri Miller, médecin et anciennement chargé de la réglementation à la FDA :

« Ce qui est difficile à saisir c'est qu'un statut réglementaire, même sans amendement, n'est pas quelque chose de statique. Lorsque le statut est adopté une première fois, son application couvre généralement un champ étroit et limité aux prescriptions spécifiques de la loi de portée plus réduite et souvent modeste. Puis, le temps passant, chaque nouvelle génération de gestionnaires tend à redéfinir le champ d'application de la compétence tout en y ajoutant de nouvelles directives. Il est peu fréquent que le champ d'application rétrécisse ; les directives disparaissent

rarement. Et le règlement commence à voler de ses propres ailes. Et plus les gestionnaires interprètent les statuts au sens large et exhaustif plus ils deviennent un groupe représentant des intérêts particuliers de groupes de pression en matière de responsabilités, de budgets et d'empires. En l'absence d'une supervision effective et consciencieuse du Congrès américain, le système devient peu à peu un mécanisme de réglementation lourd et inefficace. Son poids se fait encore plus sentir dans l'évolution des mécanismes d'octroi de licences pour entrer sur le marché des médicaments. »

Le système actuel de supervision du développement pharmaceutique ne prévoit pas l'attribution de responsabilités – et l'approbation nécessaire à l'entrée sur le marché limite en grande mesure la liberté de choix. On empêche de la sorte que les personnes concernées puissent obtenir les produits qu'elles désirent acheter, n'ayant d'autre alternative que d'attendre le feu vert du gouvernement.

On peut se demander avec inquiétude comment la FDA pourrait élaborer des normes pour mettre en œuvre une législation dont le but serait de limiter son propre pouvoir de réglementation. Toutefois, l'adoption de la loi ACCESS serait un réel pas en avant dans l'aide portée à certains patients souffrant de maladies mortelles et dans le relâchement du contrôle absolu que détient la FDA sur l'accès à des médicaments non encore homologués par elle.

Préférences individuelles

Si vous-même ou un membre de votre famille vous voyiez confrontés à une maladie mortelle, voudriez vous avoir la liberté d'essayer un médicament qui n'en est encore qu'à la phase d'essai ? Seriez-vous disposés à assumer la responsabilité d'avoir recours à des médicaments non encore approuvés par la FDA, même si cela signifie en subir les effets adverses ? Et quelle serait votre réponse si la maladie en question n'était pas mortelle – comme la dégénérescence maculaire, une arthrite grave ou toute autre maladie débilitante ? Les réponses peuvent varier suivant l'appréciation du risque par la personne concernée ou selon l'importance des effets indésirables par rapport aux bienfaits escomptés.

Le système de réglementation actuel ne tient aucun compte de l'évaluation individuelle du pour ou du contre. La FDA n'autorise l'utilisation des médicaments non encore approuvés que dans le cas d'essais cliniques et autres circonstances strictement limitées.

Si l'on permettait aux particuliers de manifester leurs propres préférences par rapport au risque on mettrait en danger le monopole de la FDA sur l'accès aux médicaments. La FDA prétend devoir contrôler totalement la situation pour le bien de la société, c'est-à-dire des *futurs* patients, par le biais de rigoureuses évaluations statistiques de l'information recueillie au cours des nombreux essais cliniques qu'elle réalise. D'après la FDA, la liberté du patient et du médecin d'avoir recours à des médicaments avant leur homologation par la FDA pourrait nuire au bon déroulement des essais cliniques. Et enfin, la FDA part implicitement du principe que les patients et leurs

médecins traitants sont incapables de prendre des décisions touchant aux médicaments en phase expérimentale.

La FDA fonde son emprise sur un postulat discutable et injuste. La FDA estime en effet qu'il ne faut pas tenir compte du choix du consommateur, les essais cliniques devant prendre le pas sur les besoins des patients.

L'enjeu dépasse la simple segmentation des consommateurs en deux catégories : ceux qui sont prêts à prendre des risques et ceux qui veulent les éviter. On doit à l'économiste Friedrich Hayek une réflexion capitale que Vernon Smith résume comme suit :

Friedrich Hayek a compris le processus d'échanges (du marché) mieux que quiconque lorsqu'il a dit... « Personne ne peut transmettre toutes ses connaissances car la plus grande partie de l'information qu'il détient ne se révélera utile que dans l'action. On n'applique pas en vrac les connaissances acquises, on utilise plutôt celles qui aident à trouver des solutions au moment de passer à l'action ». C'est pour cette raison que les plateformes de sondages d'opinion ne peuvent offrir qu'une idée limitée des « connaissances » des gens : personne ne sait comment il réagira devant une situation particulière, jusqu'au jour où confronté à une telle situation, il devra en chercher la solution.

Nombre de ceux qui n'ont pas eu à souffrir directement de l'actuelle procédure de la FDA n'exigeront pas particulièrement la liberté de choix dans ce domaine. En apprenant par la presse le rappel de médicaments (comme le Vioxx) il est même probable qu'en cas de sondage ils se prononcent en faveur à encore plus de contrôles et d'essais par la FDA.

Mais, placez ces mêmes personnes dans un autre contexte. Si elles, ou tout membre de leur famille, étaient affectés par la sclérose latérale amyotrophique comme ce fut le cas de Bruce Edwards, entraînant une dystrophie musculaire et une espérance de vie réduite de trois à cinq ans. A ce moment il se produit chez elles un renversement radical d'attitude : elles chercheront à s'informer sur la maladie de SLA en général et plus particulièrement sur les possibilités thérapeutiques que pourrait offrir tel ou tel médicament non encore approuvés par la FDA mais susceptible d'agir sur cette maladie. Et leur réponse en cas de sondage sur les procédures actuelles de la FDA serait alors indubitablement différente.

L'évolution actuelle de la recherche permet de prévoir une accélération des innovations médicales. Examinons à présent un environnement où par le biais d'Internet, l'on aurait accès à une information régulièrement mise à jour et facilement compréhensible sur la sécurité et de l'efficacité des médicaments expérimentaux. Nous pourrions alors identifier davantage de médicaments déjà efficaces en étape initiale d'essais cliniques et susceptibles de déclasser les médicaments homologués par la FDA. Cet état de fait ne pousserait-il pas davantage de consommateurs à promouvoir le

pouvoir décisionnel du patient/médecin sur l'utilisation des médicaments expérimentaux plutôt qu'à prolonger le monopole détenu par la FDA sur l'accès au marché des médicaments ?

Où situer le degré actuel de contrôle et de réglementation de nouveaux médicaments par rapport à ce qui serait un niveau optimal ? Personne ne le sait vraiment. Voyons comment peut se concevoir un système destiné à atteindre un niveau optimal.

Une réglementation optimale

L'idée que les intérêts des patients actuels devraient primer sur ceux des *futurs* patients mérite à notre avis d'être examinée par le législateur. Cette notion se fonde sur le principe que la liberté de choix et de concurrence profitent société tant dans l'immédiat que sur le long terme. Une législation permettant à la concurrence de fonctionner et qui briserait le monopole de la FDA obligerait cette dernière à mettre au point de nouvelles manières d'analyser une gamme plus ample d'information.

Si l'on veut que le Congrès américain pousse en avant le principe essentiel de la prise de décision médicale par le patient et son médecin traitant, il est important que le fonctionnement du système actuel soit bien compris ainsi que la façon de l'améliorer pour en obtenir une efficacité optimale. Lorsque les politiciens interviennent pour réduire la réglementation du gouvernement afin de favoriser les marchés, il ne manque pas de défenseurs du marché qui excluent le besoin d'une planification minutieuse, forts de la main invisible et providentielle d'Adam Smith sur le marché, convaincus

qu'elle pourvoira tous les ajustements nécessaires... Mais il n'en est rien. Il faut prêter une attention particulière – une main visible – à la mise au point du cadre institutionnel si l'on veut obtenir plus de choix et une concurrence plus variée. L'échec de la déréglementation de l'électricité instaurée en Californie en dit long sur l'importance qu'il faut accorder à la mise au point institutionnelle avant la mise en œuvre d'un système de déréglementation.

Il s'agit, dans le domaine qui nous concerne, d'instaurer une situation de concurrence qui conduise les patients, leurs médecins, les entreprises chargées de recherche des médicaments et la FDA à évaluer constamment ce qui correspond le mieux à leurs nécessités et à développer une meilleure façon de les satisfaire. Au plan pratique cela exige deux innovations.

Il s'agit en premier lieu d'introduire une deuxième voie de mise à disposition du public des nouveaux médicaments, qui s'ajouterait au système actuel de voie unique d'approbation par la FDA. On créerait ainsi un système à double voie (Dual Tracking) pour la mise à disposition médicaments en phase d'essai. Ce système à double voie donnerait aux patients la liberté de choix entre les médicaments homologués par la FDA et les médicaments se trouvant encore en phase d'essai. En échange de la possibilité qui leur est offerte d'améliorer leur état de santé en ayant recours à des médicaments non disponibles autrement, les consommateurs acceptent d'assumer la responsabilité du risque qu'implique l'utilisation d'un médicament avant son homologation administrative.

En deuxième lieu il faut pouvoir compter sur un système d'information nouveau et solide à l'intention du patient et de son médecin pour que tous deux soient suffisamment orientés sur les risques et les bienfaits potentiels d'un médicament en phase d'essai. J'ai appelé ce système d'information le Tradeoff Evaluation Database (dorénavant TED) ou Base de pondération des avantages et des inconvénients et je vais expliquer en quelques mots comment il fonctionne.

En fournissant aux consommateurs et aux médecins des données à jour et détaillées sur les médicaments en phase d'essai, on détient un facteur clé de la sécurité et de l'efficacité du système à double voie, essentiel pour promouvoir la concurrence.

Le système à double voie (Dual Tracking)

Avec le système à voie unique, tout médicament nouveau serait encore soumis à la procédure conventionnelle des essais cliniques appliquée par la FDA. Avec une autre voie, séparée et indépendante de la FDA (mais qui n'entrerait en jeu qu'une fois connus les résultats satisfaisants de l'évaluation par la FDA de son test de niveau Phase 1 en matière de toxicité et de sécurité), les producteurs pharmaceutiques auraient la possibilité de conclure légalement avec les consommateurs (patients conseillés par leur médecin traitant) des contrats de vente de médicaments avant leur approbation par la FDA.

Afin d'opérer avec satisfaction, le système à double voie (Dual Tracking) exige que les consommateurs soient pleinement informés des risques éventuels qu'ils courent en utilisant de médicaments

avant leur approbation par la FDA. Entre alors en jeu la base de données de l'évaluation des avantages et des inconvénients. La TED rapporterait non seulement les résultats des essais cliniques mais aussi les résultats non-cliniques (effets secondaires inclus) des médicaments pas encore approuvés par la FDA. Par le biais d'Internet les patients et leurs médecins auraient accès à l'information avec une mise à jour permanente de TED ce qui leur permettrait de décider s'ils veulent ou non avoir recours à un médicament en phase d'essai mais ayant toutefois passé le test en Phase 1 en matière de sécurité de la FDA.

Le site web TED serait notamment alimenté par les observations des médecins sur les effets des traitements sur leurs patients : ces informations se trouveraient aussitôt à disposition des chercheurs et du public. Ce processus dynamique permettrait d'accélérer efficacement l'obtention de solutions thérapeutiques. Il est fort probable que les médecins apprécieront l'opportunité que leur donnera TED de tirer parti tout au long de leur carrière médicale des connaissances uniques ainsi mises à disposition. Les détails sur les conditions et les traitements des patients communiqués par cette voie pourraient ainsi aider tant les chercheurs pharmaceutiques que les médecins.

A long terme la mise en application de la voie double (Dual Tracking) livrerait des indications sur les conséquences positives ou négatives sur le patient de l'accès précoce aux médicaments en phase d'essai. D'autres patients pourraient prendre connaissance de ces résultats ; ils seront ainsi mieux armés pour choisir entre le médicament en phase d'essai et celui déjà homologué. *In fine* la part respective des médicaments expérimentaux

ou homologués dans les processus thérapeutiques refléterait un ensemble de décisions prises individuellement.

La voie habituellement suivie par la FDA pour effectuer ses essais cliniques continuerait à permettre aux patients les plus réticents face au risque d'effets secondaires, d'attendre l'approbation d'un médicament expérimental par la FDA. Les patients au seuil de la mort pourraient quant à eux accéder à la TED afin d'identifier le médicament expérimental le plus porteur dans leur cas et opter le cas échéant pour l'utiliser. Quant à tous ceux qui se retrouvent dans la zone grise entre les deux extrêmes évoqués plus haut, ils pourraient avoir accès à TED pour faire pencher la balance d'un côté ou de l'autre : prise de risque ou amélioration possible de leur état de santé.

Etant donné les partis-pris historiques de la FDA et les pressions auxquelles elle doit faire face, elle s'opposera sans doute à l'occasion qui serait ainsi donnée aux patients et à leurs médecins de reprendre le contrôle de la situation même si une telle mesure faisait progresser ses propres procédures d'essai et d'homologation.

Les éventuelles procédures judiciaires qu'entameraient des patients victimes d'effets secondaires freinent les chercheurs lorsqu'ils s'apprêtent à proposer le lancement sur le marché de nouveaux médicaments pas encore approuvés par la FDA. La peur du procès pourrait effectivement saper le système à double voie (Dual Tracking). Pour pallier à ce problème une législation devrait être élaborée qui définit et prescrive l'information minimale acceptable sur les médicaments expérimentaux à laquelle patients et

médecins traitants doivent pouvoir accéder avant leur choix.

Afin d'éviter tout procès, les chercheurs pharmaceutiques devraient signaler au plus vite et en toute honnêteté les résultats obtenus lors de l'utilisation de médicaments expérimentaux sans oublier d'en indiquer les effets négatifs. En supposant que la mise au point et la réalisation de la TED soit sous-traitée par une entreprise du secteur privé, l'Etat devrait alors se charger de sa supervision afin de veiller au bien fondé de l'information qui arrive jusqu'au public. Et point important, de même que les auditeurs sont indépendants des compagnies dont ils vérifient les comptes, de même la TED doit agir *indépendamment* de la FDA.

Les avantages de la double voie (Dual Tracking)

Dans le cadre actuel de la FDA pratiquement seules les données susceptibles de satisfaire les normes statistiques de la FDA sont recherchées. Ceci au prix d'essais cliniques prolongés et hautement spécifiques. On est loin d'une plateforme d'information large et ouverte susceptible de conduire au progrès des connaissances, ou de favoriser la rapidité dans l'allocation et réallocation des ressources des chercheurs et producteurs de nouvelles substances

Par contraste le système de voie double (Dual Tracking) toucherait un groupe très diversifié de patients. Dans ce cas, les médecins deviennent source de connaissances et peuvent contribuer par leur expérience clinique et leurs compétences non seulement à l'amélioration de leurs propres patients mais ils peuvent

également par le partage de leurs observations, aider d'autres malades et la société en général.

Chaque famille américaine pourrait avoir accès par Internet et en temps réel à la TED, à une mise à jour permanente sur la sécurité et l'efficacité des médicaments expérimentaux. Dans le système de double voie patients et médecins peuvent décider à quel moment ils vont utiliser un médicament expérimental : tout de suite, après avoir reçu davantage d'information, ou pas du tout si ils préfèrent s'en remettre aux médicaments homologués par la FDA.

Le système de double voie offre des occasions uniques aux petites entreprises qui se consacrent à la recherche pharmaceutique et qui disposent d'énormes connaissances scientifiques mais qui manquent de ressources financières et/ou du savoir-faire pour affronter la bureaucratie de la FDA. Cette catégorie d'entreprises pourrait ainsi générer d'importants revenus et enregistrer des parts de marché si leurs nouveaux médicaments se révélaient très efficaces pour les premiers usagers. Bien que des objections soient à prévoir, les chercheurs pharmaceutiques devraient être libres de fixer les prix comme ils le font dans le cas de médicaments homologués. Les avantages que présenteraient des résultats bénéfiques pour les premiers usagers d'un médicament expérimental pourraient influencer la politique de fixation des prix de lancement en encourageant les chercheurs à maintenir des prix bas.

Qui plus est, les connaissances scientifiques qui mènent aux percées des traitements médicaux prendraient le pas sur le savoir-faire nécessaire pour faire face à la bureaucratie de la FDA, aptitude que les grandes

entreprises pharmaceutiques maîtrisent mieux que de petits producteurs.

Plus important encore, pour ce qui est des prix des médicaments à plus long terme, si l'accès aux médicaments expérimentaux ayant passé avec succès les épreuves de sécurité de la Phase 1 se révélait positif, cela entraînerait une réévaluation critique des processus lents très coûteux qu'engendrent les essais cliniques des Phases II et III. Une telle réévaluation pourrait aboutir à l'allègement des essais cliniques, à une réduction tous azimuts des coûts pour les chercheurs pharmaceutiques et finalement à une forte baisse des prix des médicaments pour les consommateurs.

Pour donner aux patients et aux médecins la maîtrise de leurs choix, il conviendrait de mettre au point un cadre légal qui favorise la liberté du choix thérapeutique par une libre circulation de l'information. Le disponibilité de l'information est également essentielle à l'acquisition des connaissances et à la formation continue.

Milieu propice à l'acquisition des connaissances

Tout milieu propice à l'apprentissage et à l'acquisition des connaissances doit disposer d'un système d'information qui :

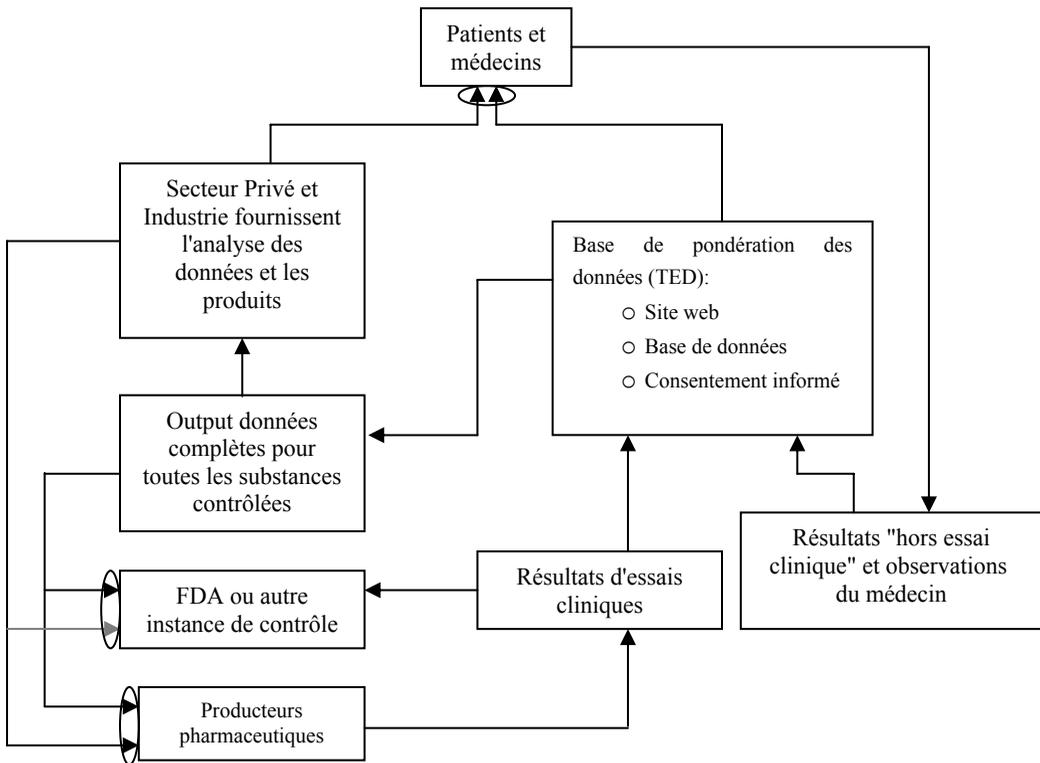
1. vienne en aide aux patients et à leurs médecins en offrant des analyses des résultats des essais cliniques en cours
2. compile et mette régulièrement à jour les résultats et les effets secondaires des substances

expérimentales sur les patients ayant opté pour la voie rapide.

3. Documente le consentement éclairé des patients traités par des substances en phase d'essai, à la décharge des chercheurs et producteurs pharmaceutiques et afin d'éviter d'éventuels litiges ultérieurs.
4. encourage la promotion du choix et de la concurrence non seulement pour les patients et leurs médecins mais aussi pour les chercheurs pharmaceutiques et pour la FDA.

Base de données permettant l'évaluation des avantages et des inconvénients du système (TED)

Le graphique qui suit indique les différents éléments qui intègrent la TED et leur interaction.



Les flux de l'information

En partant du bas du graphique, tous les résultats obtenus avec l'utilisation des médicaments en phase d'essai seraient incorporés dans la TED. Cela engloberait les résultats ressortant d'essais cliniques de la procédure conventionnelle de la FDA ainsi que les résultats

obtenus « hors essais cliniques » pour les médicaments administrés avant l'approbation finale de la FDA.

Passant à la partie supérieure du graphique, on y trouve deux catégories de résultats provenant du stockage de données sur Internet. Une des catégories contient l'information sur la sécurité et l'efficacité destinée aux patients et à leurs médecins. Les patients peuvent ainsi évaluer les effets secondaires potentiels et le cas échéant assumer la responsabilité de leur choix de médicaments encore en phase d'essai. Comme nous l'avons signalé plus tôt, en laissant la responsabilité de l'information au gouvernement, les avocats ne pourraient prétendre entamer des poursuites judiciaires en alléguant que les patients sont en situation de désavantage par manque d'information et, par conséquent, dans l'incapacité de conclure un contrat avec les fabricants de médicaments.

Une autre catégorie de résultat serait une information complète sur tous les médicaments supervisés mis à disposition des fabricants de médicaments, de la FDA et des entreprises du secteur privé qui offrent des produits d'analyse de données. Cela permet à la concurrence d'entrer en jeu à trois moments différents, identifiés par des cercles sur le graphique.

Le cercle se trouvant sur la partie supérieure du graphique indique que les patients (consommateurs) disposeraient d'informations compétitives pour l'évaluation d'un médicament. On pourrait ainsi acquérir des produits du secteur privé offrant une variété d'analyses. Comme c'est le cas avec les marchés de n'importe quel autre produit, les consommateurs pourraient ainsi tirer parti d'un choix plus ample et plus concurrentiel.

Les deux cercles du bas signalent la possibilité d'utiliser les analyses de données internes ou d'acheter des analyses effectuées à l'extérieur. Remarquez que le cercle de la FDA identifie les données brutes de même que les données fournies par les entreprises du secteur privé. Les hauts responsables de la FDA ainsi que les membres du Congrès américain responsables de l'utilisation des ressources par la FDA pourraient comparer l'efficacité de la FDA dans l'élaboration et l'analyse des données émanant des essais cliniques et la manière de faire du secteur privé.

Le cercle signalant les fabricants de médicaments indique qu'ils auraient – de même que la FDA – le choix soit de réaliser des analyses de données d'essais cliniques et para-cliniques soit de les acquérir sur le marché.

Il faut remarquer que de cette manière une quantité de données continuellement mises à jour serait du domaine public. Ainsi, par exemple, pouvoir comprendre pourquoi un médicament agit ou n'agit pas sur certaines catégories de patients est d'une extraordinaire utilité. Les chercheurs pourraient être éclairés plus tôt dans leur démarche quant à l'efficacité d'un angle de recherche. Ceci répond directement à l'inquiétude suscitée récemment par le ralentissement du processus d'homologation de médicaments, plus concrètement pour les médicaments non génériques et qui apportent un nouvel effet thérapeutique.

Notre présente monographie dessine les grandes lignes d'un système à voie double (Dual Tracking). Sans doute faudrait-il approfondir les problèmes liés à sa mise en route. Par exemple, le gouvernement devrait-il mettre au point la TED à partir de zéro en faisant appel au

secteur privé et au processus d'offres publiques ? Comment l'infrastructure existante pour la tabulation et la communication des résultats des essais cliniques et d'utilisation de médicaments génériques pourrait-elle s'incorporer dans le système de voie double (Dual Tracking) ? Ces questions peuvent faire l'objet de discussions après l'approbation du concept de base résumé par le diagramme.

Vers une médecine individualisée

Grâce au système de double voie, les producteurs de médicaments peuvent trouver une solution économiquement viable au problème très actuel de la thérapie individualisée. Les caractéristiques la médecine personnalisée qui peuvent faire avancer à pas de géants les progrès dans le domaine de la santé des individus, sont les mêmes qui menacent l'entêtement de la FDA à vouloir conduire des essais cliniques longs et sur un échantillonnage de population très ample.

Tout le monde gagnerait à ce que les producteurs pharmaceutiques puissent réaliser un modèle d'affaires de médecine individualisée liant les retours sur investissements à un procédé innovateur en quatre étapes :

1. mise au point d'un médicament ciblé génétiquement d'efficacité exceptionnelle en première phase d'utilisation
2. une fois passées avec succès les évaluations de sécurité de la Phase I, obtenir des gains à court terme des ventes aux consommateurs qui décident de ne pas attendre l'approbation finale de la FDA

3. préparation d'un document détaillant sur une voie les résultats obtenus avec les médicaments utilisés par les patients répondant au profil génétique strictement défini et ayant décidé d'utiliser le médicament en phase précoce d'essai.
4. sur une autre voie satisfaire un nombre significativement allégé d'essais cliniques des Phases II et III de la FDA.

Le système de double voie faciliterait la réalisation de ce modèle d'affaires tout en accélérant la mise à disposition de médicaments issus de cette nouvelle méthode d'enrichissement de connaissances.

Conclusion

Nos élus ne devraient-ils pas rechercher un monde meilleur dans lequel les médecins et les patients contrôlent la thérapeutique et où l'on privilégie les intérêts des malades d'aujourd'hui ? Notre système de double voie pourrait accomplir ceci. Plus spécifiquement il apporterait :

- plus de liberté de choix pour les patients
- un retour d'information plus rapide sur la tolérance et l'efficacité de nouveaux médicaments
- un taux plus élevé de produits nouveaux à disposition des médecins et de leurs patients
- l'accès aux remarques et aux idées « non réglementées » des médecins, ce qui conduirait à une meilleure compréhension de problèmes se traduisant par des bénéfiques pratiques immédiats

- une orientation nouvelle de l'industrie pharmaceutique amenée à privilégier les efforts dans la recherche de produits nouveaux, conformément à sa vocation première plutôt que de consacrer des ressources excessives pour naviguer à travers les bureaucraties du FDA
- un affinement des tests cliniques du FDA se traduisant par une importante diminution des coûts de production et mise sur le marché de produits nouveaux, une baisse conséquente du prix des médicaments et une amélioration de la qualité de vie pour tous.

L'argument le plus puissant en faveur d'un système de double voie d'accès à l'innovation, et qui devrait faire l'unanimité, est que les individus et les familles devraient avoir la liberté d'alléger une souffrance ou de sauver une vie menacée par la maladie même si ceci comporte un risque. Nos systèmes actuels ne respectent pas ce principe simple et doivent être réformés en conséquence.

Renvois

1. Daniel Klein et Alexander Tabarrok, « La FDA est-elle sûre et efficace ? » www.fdaireview.org le 6 mars 2007.
2. *Abigail Alliance for Better Access to Developmental Drugs v. von Eschenbach*, 445F.3d 470, 484-86, Washington DC Circuit Court, 2006.
3. Henry I. Miller, *A la santé de l'Amérique : Une proposition pour reformer la Food and Drug Administration*, Stanford, CA : Hoover institution Press, 2000, pp.16-17.
4. Vernon L. Smith, « Hayek et l'économie expérimentale », *Review of Austrian Economics*, 2005, 18(2), pp.139.140.
5. Pour une analyse détaillée du concept de la double voie (Dual Tracking) voir Bartley J. Madden, « Applying a Systems Mindset to FDA » 14 avril 2008, www.SSRN.com/abstract=1120590.
6. L'accès sur Internet à l'information sur les médicaments et les essais cliniques comprend les sources suivantes : www.cancer.gov, www.centerwatch.com, www.clinicaltrials.gov, www.fda.gov/medwatch, www.ifpma.org/clinicaltrials, www.micromedex.com, et www.trialscentral.org.
7. Government Accountability Office (GAO), novembre 2006, Rapport GAO-07-49, « New Drug Development », p.35 recommande une collaboration entre le gouvernement, l'industrie et le monde académique de manière à :

« Concevoir un système de récolte et d'analyse d'information sur les raisons pour lesquelles les médicaments ne passent pas les essais cliniques. Ainsi une équipe constituée par la FDA et des représentants pharmaceutiques pourraient revoir les bases de données de la FDA et des entreprises pour obtenir des exemples des défaillances de ces médicaments et pour en analyser systématiquement les causes. Ces efforts doivent garantir la protection des droits exclusifs à l'information détenus par l'entreprise sur des substances déterminées et permettre l'accès à de nouvelles informations pour éviter les mêmes erreurs ou des erreurs semblables à d'autres entreprises tout en augmentant l'efficacité des essais cliniques. »

Autres sources d'information

1. www.LearningWhatWorks.com, site web personnel de Bartley J. Madden. Madden est à l'origine du système cadre d'évaluation de cycle de vie CFROI amplement utilisé par les gestionnaires de portefeuille. Il est aussi l'auteur de *CFROI Valuation – Une approche systématique de l'évaluation de l'entreprise*. Plus récemment il s'est penché sur les questions de politique publique sur les systèmes de marché.
2. « Applying a Systems Mindset to FDA » par Bartley J. Madden, 14 avril 2008, www.SSRN.com/abstract=1120590.
3. « Un essai clinique pour le système d'essais cliniques de la FDA » par Bartley J. Madden, *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, novembre 2005. Disponible en ligne sur www.LearningWhatWorks.com et www.heartland.org/Article.cfm?artId=15758.
4. « Rompre le monopole de la FDA » par Bartley J. Madden, *Regulation*, Caton Institute, juin 2004. Disponible en ligne sur : www.heartland.org/Article.cfm?artId=20105.
5. « Le patient et son droit au choix de traitement » par Henry I. Miller, *Brief Analysis* publié en octobre 2006 par le National Center Policy Analysis. Disponible en ligne sur www.heartland.org/Article.cfm?artId=20105.
6. PolicyBot, centre d'échange d'informations sur le travail d'autres groupes de réflexion de libre-marché, gratuit et en ligne il contient des milliers de

documents sur la réforme de la politique de la santé.

Voir le site web de Heartland www.heartland.org.

7. *Health Care News*, mensuel ©ratuity de l'Institut Heartland. Pour s'abonner voir www.heartland.org ou envoyer nom et adresse au Heartland Institute, 19 South LaSalle Street #903, Chicago, IL 60603.
8. *Dix Principes de la politique de santé*, The Heartland Institute (annoncé pour 2007).

Répertoire

Les organisations américaines suivantes mènent des recherches sur la réforme de la politique de la santé. Pour consulter une liste d'organisations de l'Etat, voir www.heartland.org et cliquer sur « links ».

American Legislative Exchange Council – www.alec.org

Association of American Physicians and Surgeons – www.aapsonline.org

Cato Institute – www.cato.org

Citizens' Council on Health Care – www.cchonline.org

Coalition for Affordable Health Coverage – www.cahc.net

Consumers for Health Care Choices – www.chcchoices.org

Council for Affordable Health Insurance – www.cahi.org

Galen Institute – www.galen.org

Heartland Institute – www.heartland.org

Heritage Foundation – www.heritage.org

Independent Institute – www.independent.org

Institute for Health Freedom – www.forhealthfreedom.org

Institute for Health Policy Solutions – www.ihps.org

Institute for Policy Innovation – www.ipi.org

National Center for Policy Analysis – www.ncpa.org

Pacific Research Institute for Public Policy – www.pacificresearch.org

En Suisse :

Médecine et Liberté - www.medlib.ch

Société Suisse pour l'Indépendance de la Médecine –
Case postale 1617; CH-2500 Bienne
Union Patients-Médecins – www.up-m.ch
Institut Constant de Rebecque - www.institutconstant.ch
Liberales Institut - www.libinst.ch

Ce qu'il faut savoir de Médecine et Liberté

Créé en 2007, Médecine & Liberté est un réseau indépendant de médecins attachés à promouvoir par une démarche éducative :

- La liberté de choix du patient et l'indépendance du médecin dans le respect de l'éthique hippocratique.
- L'accès aux soins et à l'innovation sans entraves bureaucratiques contraires aux intérêts du malade et au progrès médical.
- Une meilleure connaissance de l'économie de marché par les professionnels de la santé à travers MedECON son programme spécifique de séminaires et publications.

Médecine & Liberté
Sentier de la Tour-Carrée 9
CH-1800 Vevey – Suisse
Téléphone & fax : +41 (0)21 922 6082
www.medlib.ch

Ce qu'il faut savoir de l'Institut Heartland

L'Institut Heartland est une source de recherches et de commentaire authentiquement indépendant. Créé en 1984 à Chicago, en Illinois, la mission de l'institut Heartland consiste à trouver puis promouvoir des solutions de libre marché aux problèmes sociaux et économiques. Parmi les solutions il faudrait mentionner le choix parental dans le domaine de l'éducation, le libre choix et la responsabilité personnelle dans les soins de santé, et la protection de l'environnement sous les différents angles du marché. Ses activités sont exonérées d'impôts en vertu de la Section 501©(3) du Internal Revenue Code (Code de l'Administration fiscale américaine).

The Heartland Institute
19 South LaSalle Street #903
Chicago, IL 60603
Etats Unis
Tel. +1 312-377-5000
www.heartland.org



novembre-2008

©2008 *The Heartland Institute*. Rien de ce qui figure dans cette publication ne doit être interprété comme représentant l'avis du *Heartland Institute* ni comme une aide ou une entrave à l'adoption d'une législation. Cette publication peut être librement reproduite et traduite en d'autres langues. Veuillez envoyer au Heartland Institute un exemplaire de toute publication qui reproduise ce texte dans son intégralité ou en partie.

Si vous-même ou un de vos proches étiez confrontés à une maladie mortelle ou à une affection très pénible, souhaiteriez vous être libre d'accéder à un médicalement potentiellement salvateur mais encore en phase d'essai ?

« La double voie d'accès aux médicaments en phase d'essai (*Dual Tracking*) préconisée par Bart Madden s'inspire de l'économie expérimentale développée par Vernon L. Smith, prix Nobel d'Economie en 2002. Cette école fonde ses principes sur l'analyse des comportements humains (...) Elle remet fondamentalement en question l'archaïque modèle planificateur qui rationne le malade et asservit le médecin. Avec elle, médecine et économie se retrouvent sur un terrain humaniste commun. Le mandat thérapeutique s'affranchit de la tyrannie castratrice des bureaucraties. Le libre choix devient une valeur essentielle. La mission médicale y acquiert une dimension nouvelle en harmonie avec la liberté retrouvée du patient souverain. »

Dr Alphonse Crespo, *Médecine & Liberté*

« Bart Madden fait preuve d'une connaissance approfondie de son sujet ainsi que d'un réel souci d'amélioration des processus d'approbation des médicaments par la FDA. (...) Toute personne concernée par ces problèmes doit lire cette publication. Il s'agit d'un ouvrage fondamentalement consensuel et qui mérite d'être abordé dans esprit. »

Professeur Vernon L. Smith
Prix Nobel d'Economie 2002
Centre Interdisciplinaire de Science Economique,
Université George Mason



www.heartland.org



www.medlib.ch