



**HAL**  
open science

# L'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments en Europe : étude d'un cas pratique avec un traitement contre la sclérose en plaques

Marion Berthelemy

► **To cite this version:**

Marion Berthelemy. L'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments en Europe : étude d'un cas pratique avec un traitement contre la sclérose en plaques. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01732312

**HAL Id: hal-01732312**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732312>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2014**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 mars 2014

sur un sujet dédié à :

**L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICIE/RISQUE DES  
MÉDICAMENTS EN EUROPE**

---  
**ÉTUDE D'UN CAS PRATIQUE AVEC UN TRAITEMENT CONTRE LA SCLÉROSE EN  
PLAQUES**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Marion Berthelemy

née le 29 novembre 1987 à Verdun

**Membres du Jury**

**Président** : Pr Chantal Finance, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, Virologie

**Directeur** : Dr Véronique Gillon, Directeur de la Recherche à l'Institut de Cancérologie de Lorraine

**Juges** : Dr Nathalie Thilly, Maître de Conférences et Praticien Hospitalier, Santé Publique

Dr Florence Bichet, Pharmacien Hospitalier à la polyclinique de Gentilly



**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2013-2014**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Jean-Yves JOUZEAU

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la filière Officine :**

Francine PAULUS

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement  
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Raphaël DUVAL

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

**Faculté de Pharmacie**

**Présentation**

<b>ENSEIGNANTS</b>	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
<b>PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS</b>		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
<b>PROFESSEURS DES UNIVERSITES</b>		
Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI ☒	86	<i>Toxicologie</i>
Pascal FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND ☒	87	<i>Environnement et Santé</i>
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>
<b>MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS</b>		
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

**ENSEIGNANTS (suite)**Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER 86 Sémiologie

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD 11 Anglais

⌘ *En attente de nomination*

***\*Disciplines du Conseil National des Universités :***

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

## **SERMENT DES APOTHICAIRES**



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## Remerciements

### **A ma Directrice de thèse,**

*Mme Véronique Gillon, Directeur de la Recherche à l'institut de cancérologie de Lorraine*

Je tiens à vous remercier tout particulièrement pour avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour votre soutien, vos conseils, le partage de vos connaissances et vos encouragements, qui ont rendu mon travail de meilleure qualité. Je tiens aussi à vous remercier pour le temps que vous avez passé à relire et commenter ma thèse. Sincères remerciements.

### **A mon Président de thèse,**

*Mme Chantal Finance, Professeur à la faculté de pharmacie de Nancy, Praticien hospitalier*

Je souhaite sincèrement vous remercier de m'avoir fait l'honneur de présider ma thèse. En effet, votre présence dans le jury est un véritable gage de qualité. Merci pour votre soutien et vos encouragements durant la préparation de cette thèse.

### **A mes juges,**

*Mme Nathalie Thilly, Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Nancy, Praticien hospitalier*

Merci beaucoup d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre soutien durant l'écriture de ma thèse.

*Mme Florence Bichet, Pharmacien Hospitalier à la polyclinique de Gentilly*

Je tiens vraiment à vous remercier d'avoir accepté d'être un membre de ce jury. Merci pour tous vos conseils et le temps que vous avez consacré pour cette thèse.

### **Je tiens également à remercier**

#### **Mes parents,**

Pour m'avoir soutenu pendant toutes mes études, pour m'avoir écouté et conseillé lorsque j'en avais besoin, et surtout pour m'avoir toujours fait confiance. Merci pour tout. Merci plus particulièrement pour votre aide et votre soutien durant ses derniers mois.

### **Mes amis de la faculté,**

Notamment Marion, Sarah, Emilie et Anne-Sophie, pour avoir rendu ces années pharma inoubliables, pleines de rires, d'amitiés, de confiance et d'entraide.

### **Mes amis de Londres,**

Notamment Chloé, Leila, Julia, Magali et Sabine. Merci d'être là pour moi, pour partager les bons moments, pour avoir rendu cette vie Londonienne trépidante, et merci de m'avoir soutenu dans les moments plus difficiles. Un merci plus particulier à Sabine pour m'avoir motivée (tous les jours... !) à commencer ma thèse.

### **Clément,**

Un sincère Merci pour ton soutien, tes encouragements, tes conseils et surtout pour toujours réussir à me donner confiance en moi.

Avec tout mon Amour.

# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>9</b>
<b>Table des illustrations</b> .....	<b>13</b>
<b>Glossaire</b> .....	<b>14</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>17</b>
<b>Partie I - Pré requis nécessaires avant la mise sur le marché d'un médicament</b> .....	<b>19</b>
<b>I. Développement non clinique</b> .....	<b>19</b>
1. Etudes précliniques .....	19
2. Etudes de toxicologie .....	20
3. Etudes de pharmacocinétique et pharmacodynamie .....	21
4. Pharmacologie primaire .....	22
5. Pharmacologie secondaire .....	22
6. Pharmacologie de sécurité .....	22
7. Etudes de pharmacovigilance.....	25
8. Plan d'investigation pédiatrique .....	26
9. Risque environnemental .....	27
10. Conclusion .....	27
<b>II. Développement clinique</b> .....	<b>28</b>
1. Phase I .....	31
2. Phase II .....	33
3. Phase III .....	34
4. Phase IV .....	36
<b>III. Enregistrement du dossier</b> .....	<b>37</b>
1. Les modules.....	37
2. Les procédures d'enregistrement .....	40
<b>Partie II - Evaluation du rapport bénéfice/risque</b> .....	<b>49</b>
<b>I. Définition du rapport bénéfice risque</b> .....	<b>50</b>
<b>II. Méthodologie</b> .....	<b>51</b>
1. Approches qualitatives .....	52
2. Approches Quantitatives.....	54
<b>III. Notion de subjectivité du rapport bénéfice/risque</b> .....	<b>62</b>
<b>IV. Les attentes des patients et des professionnels de santé</b> .....	<b>63</b>

<b>Partie III : Cas Pratique – Evaluation d’un nouveaux traitement pour la SEP.....</b>	<b>66</b>
<b>I. La sclérose en plaques : Une maladie complexe.....</b>	<b>66</b>
1. Généralités sur la sclérose en plaques .....	66
2. Les différents types de traitement .....	77
3. Fingolimod – Gilenya® .....	86
<b>II. Dossier d’autorisation de Gilenya® au moment de sa mise sur le marché.....</b>	<b>88</b>
1. Conclusions des études d’efficacité .....	89
2. Conclusions des études de sécurité .....	90
3. Conclusions de la commission de transparence .....	91
4. Conclusions sur la balance bénéfice/risque de Gilenya® .....	93
<b>III. Cas d’effets indésirables graves imputés à Gilenya® .....</b>	<b>93</b>
1. Décès d’un premier patient aux Etats-Unis.....	93
2. Réaction des Agences de santé.....	95
3. Nouveaux effets indésirables rapportés .....	97
4. Conclusions sur l’évaluation du rapport bénéfice/risque de Gilenya® .....	97
<b>Conclusion .....</b>	<b>100</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>101</b>

## Table des illustrations

<i>Figure 1: Schéma d'étude classique pour une phase I</i> .....	33
<i>Figure 2: Illustration des modules du dossier d'enregistrement</i> .....	38
<i>Figure 3: Organisation d'une Procédure Nationale</i> .....	41
<i>Figure 4: Organisation d'une Procédure de Reconnaissance Mutuelle</i> .....	42
<i>Figure 5: Chronologie de la Procédure Décentralisée</i> .....	45
<i>Figure 6: Modèle de l'EMA du rapport bénéfice/risque</i> .....	51
<i>Figure 7: Illustration du modèle PhRMA BRAT</i> .....	54
<i>Figure 8: Exemple d'une courbe de survie estimée avec la méthode de Kaplan-Meier</i> .....	60
<i>Figure 9: Description d'un neurone</i> .....	67
<i>Tableau I: Exemples de questions posées dans le questionnaire de l'EMA</i> .....	64
<i>Tableau II: Description de l'échelle EDSS</i> .....	76

## Glossaire

**ADCC**: Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity ( Cytotoxicité dépendante des anticorps)

**AFFSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**ALD** : Affection de Longue Durée

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

**ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu

**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation

**BPL** : Bonnes Pratiques de Laboratoire

**BRAT** : Benefit-Risk Assessment Team (Equipe d'évaluation du rapport Bénéfice/Risque)

**CHMP** : Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des Médicaments)

**CMDh** : Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human (Groupe de coordination pour les procédures de reconnaissances mutuelles et les procédures décentralisées)

**CMS** : Concerned Member State (Etat membre concerné)

**CPP** : Comité de Protection des Personnes

**CTD** : Common Technical Document (Document technique commun)

**DP** : Procédure Décentralisée

**EBV** : Epstein-Barr Virus

**ECG** : Electro-cardiogramme

**eCTD** : electronic Common Technical Document (Document technique commun électronique)

**EDSS** : Expanded Disability Status Scale

**EMA** : European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)

**EPAR** : European public assessment reports (Rapports publics européens d'évaluation)

**FDA** : Food and Drug Administration

**HAS**: Haute Autorité de Santé

**HTA:** Hypertension Artérielle

**ICH :** International Conference of Harmonization (Conférences Internationales d'harmonisation)

**INHB:** Incremental Net Health Benefit (Bénéfice de santé net incrémental)

**IRM:** Imagerie par résonance magnétique

**LCR:** Liquide cephalo-rachidien

**MAG:** Myelin Associated Protein

**NeoS:** Non-eCTD electronic Submission

**NNH:** Number Needed to Harm (Nombre à partir duquel des patients peuvent être touchés)

**NNT:** Number Needed to Treat (Nombre nécessaire pour soigner)

**NOAEL :** No observed Adverse Effect Level (Dose sans effets indésirables observables)

**NOEL :** No Observed Effect Level (Dose sans effets observables)

**PE:** Potentiels Evoqués

**PEA:** Potentiels Evoqués Auditifs

**PEM:** Potentiels Evoqués Moteurs

**PES:** Potentiels Evoqués Sensitifs

**PEV:** Potentiels Evoqués Visuels

**PF:** Paramètre Fonctionnel

**PD :** Pharmacodynamie

**PDCO:** Peadiatric Committee (Comité pédiatrique)

**PGR:** Plan de Gestion de Risque

**PIP:** Plan d'investigation Pédiatrique

**PK:** Pharmacocinétique

**PRAC:** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance)

**PRM:** Procédure de Reconnaissance Mutuelle

**PSUR:** Periodic Safety Update Report (Rapport Périodique de sécurité)

**PUMA:** Paediatric Use Marketing Autorisation (Autorisation de mise sur le marché à usage pédiatrique)

**RCP:** Résumé des Caractéristiques du Produit

**RMS:** Reference Member State (Etat membre de référence)

**SEP:** Sclérose en Plaques

**SEP-RR :** Sclérose en Plaques Récurrente-Rémittente

**SEP-SP :** Sclérose en Plaques Secondairement Progressive

**SEP-PP :** Sclérose en Plaques Progressive Primaire

**SMR :** Service Médical Rendu

**SNC :** Système Nerveux Central

## Introduction

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long, coûteux et toujours risqué pour un laboratoire. En effet, sur 5000 molécules initialement choisies comme étant de potentiels futurs médicaments, une seule en moyenne va aller jusqu'au bout du processus et obtenir une autorisation de mise sur le marché<sup>1</sup>. Après des phases de recherche fondamentale et de développement non-clinique et clinique d'un candidat médicament, le laboratoire va élaborer un dossier d'enregistrement à soumettre aux Agences de santé, pour obtenir une autorisation de mise sur le marché. C'est à ce moment là que les Agences de santé vont évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament, en se basant sur les résultats d'efficacité et de sécurité des études cliniques.

Un médicament est une substance active, qui interagit avec l'organisme et qui soulage, guérit ou augmente les défenses de l'organisme, et apporte un bénéfice santé indéniable. Mais cette substance active n'est pas anodine et son utilisation peut présenter des risques. D'après l'article L5111-1 du Code de la santé publique : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

Les effets indésirables de certains médicaments ont parfois été sous-estimés. On a tous en mémoire la découverte d'anomalies fœtales avec la thalidomide, la découverte d'hypertensions artérielles pulmonaires avec l'isoméride, ou encore plus récemment, la découverte de valvulopathies et d'hypertensions artérielles pulmonaires avec le benfluorex (Médiator®).

Le rapport bénéfice/risque d'un médicament est difficile à évaluer car de nombreux aspects sont à prendre en compte. En 2009, l'Agence Européenne du Médicament a débuté un projet sur trois ans sur la méthodologie de l'évaluation du rapport bénéfice/risque, dans le but d'harmoniser les méthodes au sein de l'Europe (Benefit/Risk Methodology Project). Ces approches sont très mathématiques pour la plupart, mais doivent aussi prendre en compte le bien-être et les conditions de vie du patient. En effet, en fonction de la maladie à traiter, les patients pourront être plus ou moins prêts à accepter les risques d'un traitement.

Dans une première partie, je vais expliquer les prérequis nécessaires à l'enregistrement d'un médicament et à sa mise sur le marché, détaillant les phases de développement d'un médicament. Ensuite, je vais présenter dans une deuxième partie la méthodologie de l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments en Europe. Et pour finir, dans une troisième partie, je vais décrire l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament contre la sclérose en plaques ayant eu des effets indésirables graves après sa mise sur le marché, dans le but de comprendre si ce médicament avait sa place dans l'arsenal thérapeutique.

# Partie I - Pré requis nécessaires avant la mise sur le marché d'un médicament

## I. Développement non clinique

### 1. Etudes précliniques

Le développement préclinique consiste à évaluer in vivo dans des systèmes vivants non humains l'activité d'un candidat médicament issus des phases de la recherche expérimentale pour connaître son profil de sécurité.

Le développement préclinique fait en particulier appel à l'expérimentation animale, qui est une étape indispensable à la connaissance d'un futur médicament avant de l'administrer à l'homme. En effet il n'est pas envisageable d'administrer un nouveau composé à l'homme sain ou malade compte tenu des risques non connus susceptibles d'apparaître. L'expérimentation animale est donc utilisée de manière rationnelle et, dans tous les cas, selon des bonnes pratiques qui garantissent un traitement éthique de l'animal de laboratoire. En 1959, la règle des « 3R » a été élaborée. Elle constitue le fondement de la démarche éthique appliquée à l'expérimentation animale en Europe et en Amérique du Nord. Elle repose sur trois principes qui sont : Réduire le nombre d'animaux en expérimentation ; Raffiner la méthodologie utilisée, ce qui implique la notion de points limites (critères d'interruption) ; Remplacer les modèles animaux<sup>2</sup>.

Au cours du développement préclinique, un grand nombre d'études est effectué afin de qualifier le candidat médicament sur le plan de la pharmacologie, de la pharmacocinétique et de la toxicologie. Ces études sont constitutives d'une partie du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) du futur médicament. Elles répondent à des normes internationales de qualité scientifique et sont étroitement évaluées par les autorités de santé au moment de délivrer l'AMM. La ligne directrice définissant la nature des études à réaliser en fonction du stade de développement du médicament est ICH M3<sup>3</sup>.

Pour diminuer le recours à l'expérimentation animale, des méthodes alternatives sont étudiées. Par exemple, la mise au point de tests sur des cultures de cellules humaines permet d'apprécier la toxicité d'un candidat médicament pour l'homme de manière plus prédictive<sup>4</sup>.

Ces nouvelles stratégies de recherche préclinique, alternatives, permettent de raccourcir la durée des études, de limiter les dépenses consacrées à la recherche de nouveaux médicaments et de réduire le nombre d'animaux utilisés.

Cependant, si ces méthodes sont plus économiques en temps, en argent et en vies animales elles ne peuvent pas encore se substituer aux expérimentations menées sur l'animal entier.

## 2. Etudes de toxicologie

Les études de toxicologie visent à établir quels sont les organes cibles et les doses toxiques du candidat médicament pour un organisme vivant.

Les objectifs des études de toxicologie générales sont multiples. Tout d'abord, ces études permettent la détermination d'une dose sans risque pour l'homme pour l'entrée en phase I des essais cliniques. On établit une marge de sécurité basée sur la dose ou si possible sur l'exposition plasmatique, située entre la NOEL (No Observed Effect Level - dose sans effets) et la NOAEL (No observed Adverse Effect Level – dose sans effets défavorables).

Ensuite, ces études permettent l'identification d'effets indésirables et l'identification des organes cibles possibles. Grâce à cela, on connaît le type de surveillance à effectuer pendant les essais cliniques ainsi que les biomarqueurs de toxicité à suivre.

Les autres objectifs sont d'évaluer les relations possibles entre les effets et l'exposition du produit parent et/ou de ses métabolites, d'évaluer la réversibilité des effets indésirables observés et d'analyser l'influence du sexe, de la dose, du temps ou d'autres facteurs sur les effets indésirables<sup>5</sup>.

Ces études doivent être menées sur deux espèces différentes, un rongeur et un non-rongeur, avec des groupes mâles et des groupes femelles. Le chien est l'espèce la plus utilisée pour les non-rougeurs mais en fonction de la substance étudiée, le singe peut aussi être utilisé. La durée peut aller de 1 jour pour les études de dose unique à 2 ans pour les études de carcinogénicité. La toxicité aiguë et chronique doivent être évaluées. La toxicité par administration unique se fait par deux voies d'administration, dont la voie envisagée en clinique. Aujourd'hui, on cherche plus à définir la nature et l'évolution des effets toxiques qui pourraient apparaître en cas de surdosage chez l'homme, que de déterminer la dose mortelle. Ensuite, la toxicité par administration répétée se fait sur 14 ou 28 jours. Ces études sont conduites, par la voie envisagée en clinique, sur deux espèces animales pour les petites molécules chimiques<sup>6</sup>.

Les paramètres étudiés pendant les études de toxicologie générale sont la prise de poids, la consommation de nourriture, les signes cliniques, paramètres sanguins, analyses d'urine, changement de poids des organes et la mortalité.

Les textes réglementaires à suivre pour ces études sont les textes ICH S4<sup>7</sup> – Tests de toxicité à dose unique et ICH S4A<sup>8</sup> – Durée des tests de toxicité chronique chez les animaux rongeurs et non-rongeurs.

La toxicologie de la reproduction doit aussi être évaluée et nécessite une autre batterie de tests pour analyser la toxicité embryo-fœtale ainsi que les risques sur la fertilité. Les textes

réglementaires à suivre pour la toxicologie de la reproduction sont ICH S5<sup>9</sup> regroupant S5A<sup>10</sup> – Toxicité de la reproduction, S5B<sup>11</sup> – Etudes supplémentaires sur la fertilité masculine et S1C<sup>12</sup> – Sélection des doses pour les études de carcinogénicité.

### **3. Etudes de pharmacocinétique et pharmacodynamie**

Les études de pharmacocinétique (PK) permettent de décrire le comportement et le devenir du composé dans un organisme vivant. Il s'agit de modéliser son absorption, sa distribution dans l'organisme, son métabolisme c'est à dire comment l'organisme procède à sa transformation et enfin à son élimination. Les paramètres PK étudiés sont la biodisponibilité de la molécule à étudier, son volume de distribution, le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques, la clairance et enfin le temps de demi-vie dans l'organisme. Les études de PK s'intéressent donc à l'évolution de la concentration du médicament dans la circulation générale. Le sang irriguant tous les organes, dont les organes cibles du médicament, cette concentration constitue souvent une information pertinente pour estimer la concentration de médicament autour des sites d'action et donc prédire les effets du médicament.

La pharmacodynamie (PD) étudie les effets (désirables ou non) d'un principe actif sur l'organisme. Les études de PD s'appuient généralement sur des mesures de l'effet du médicament au cours du temps.

Les études de Pharmacocinétique/Pharmacodynamie visent à relier ces deux disciplines. Par une description quantitative des processus d'absorption, de distribution, de métabolisation, d'élimination et d'action du médicament, les études PK et/ou PD permettent d'aider à la détermination d'un schéma posologique pour choisir au mieux la voie d'administration, la dose et les fréquences d'administration<sup>13</sup>.

De nombreux facteurs influent sur les processus d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination. En effet, l'âge, le poids ou l'ethnie de l'individu vont influencer. De même, l'environnement (tabagisme, alimentation), la physiopathologie (insuffisance rénale ou hépatique) et l'administration concomitante d'autres substances doivent aussi être pris en compte<sup>14</sup>. La pharmacogénétique, qui est l'étude de l'influence du génotype sur la variabilité de la réponse à un traitement médicamenteux, devrait aussi être prise en compte. En effet, en présence d'une dose standard de médicament, certains individus vont s'éloigner de la réponse attendue, en présentant soit une diminution ou une absence d'efficacité soit des effets indésirables ou une toxicité parfois très grave. Par exemple, l'utilisation du 5-Fluorouracile (5-FU) peut mener à de graves toxicités en fonction du polymorphisme génétique des individus<sup>15</sup>.

#### **4. Pharmacologie primaire**

Les études de pharmacologie primaire sont destinées à étudier le mode d'action et/ou les effets d'une substance par rapport à la cible thérapeutique souhaitée.

Ce sont des études exploratoires dont les objectifs sont de documenter le mécanisme d'action (niveau cellulaire et moléculaire), de prévoir et d'expliquer l'activité du candidat médicament et des métabolites chez l'homme, d'expliquer les effets secondaires (en lien avec le mécanisme d'action), d'explorer les bénéfices thérapeutiques (modèles expérimentaux) et d'explorer d'autres indications.

La directive ICH S7A encadre ces études de pharmacologie primaire<sup>16</sup>.

#### **5. Pharmacologie secondaire**

Les études de pharmacologie secondaire permettent de documenter les propriétés pharmacologiques d'une molécule, autres que celles reliées à la cible thérapeutique principale. Ces études apportent des éléments supplémentaires sur le profil global de l'activité pharmacologique. Ces nouvelles cibles thérapeutiques identifiées peuvent entraîner des effets délétères ou bénéfiques, et peuvent donc être à l'origine de nouvelles indications potentielles ou au contraire mettre en évidence des interactions médicamenteuses.

#### **6. Pharmacologie de sécurité**

La pharmacologie de sécurité est un élément réglementaire incontournable dans le développement préclinique des médicaments. Avant les études cliniques de phase I, les effets du candidat médicament sur les fonctions vitales (systèmes cardiovasculaire, respiratoire et nerveux central) doivent d'abord être étudiés et caractérisés chez l'animal en respectant les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)<sup>17</sup>. Pour la fonction cardiovasculaire, les effets tensionnels et électrocardiographiques doivent être étudiés en portant une attention particulière à l'étude de la repolarisation ventriculaire car la prolongation de celle-ci est un facteur de risque majeur dans la survenue de troubles du rythme mortels, comme les torsades de pointes. Le comportement global, l'activité motrice, les réflexes et la température corporelle doivent être évalués chez l'animal. Une étude spécifique de la respiration doit être mise en place. Pour chacune de ces études, l'administration unique du composé est préconisée par la voie prévue chez l'homme. Le potentiel de pharmacodépendance et d'abus doit être caractérisé pour tout médicament innovant et/ou actif sur le système nerveux central<sup>18</sup>.

La détection des effets secondaires potentiels à un stade précoce du développement grâce à de nouvelles méthodes de criblage à haut débit est devenue un élément décisionnel stratégique

pour les entreprises. Dans ce contexte, la détermination de la marge de sécurité, l'évaluation du rapport bénéfice/risque et l'explication des effets observés sont des aides à la décision majeurs pour assurer la sécurité des patients qui sera encore plus grande avec l'utilisation de méthodes de modélisation permettant une transposition plus fiable des résultats de pharmacologie animale vers la pharmacologie clinique.

Plusieurs référentiels encadrent les études de pharmacologie de sécurité. Il s'agit tout d'abord de guidelines ICH tel que les guidelines ICH M3 (R2)<sup>19</sup>, ICH S7A<sup>20</sup> et ICH S7B<sup>21</sup>. ICH M3 (R2) (Guidance des études de sécurité non-clinique pour la mise en place d'essais cliniques chez l'Homme et pour l'autorisation de mise sur le marché des médicaments) va encadrer les 2 suivantes.

Ces études sont composées des études de la Core Batterie, les études d'approfondissement, les études complémentaires et enfin les études d'évaluation de l'abus et de la dépendance.

Les études de la Core Batterie sont nécessaires et indispensables pour évaluer les fonctions vitales, suite à la prise d'un candidat-médicament et de ses métabolites majeurs. Un métabolite est considéré comme majeur lorsqu'il est présent à un taux supérieur à 15% chez l'Homme. Les effets sur le système cardio-vasculaire, le système respiratoire et le système nerveux central sont évalués.

Système cardio-vasculaire : L'objectif de cette évaluation est de donner les effets du produit sur la pression artérielle et sur la fréquence cardiaque et de renseigner sur l'électroencéphalogramme (ECG). Des expériences *in vitro* (Patch Clamp, test micro-électrodes), *in vivo* (la télémétrie, enregistrement hémodynamique sur le chien) et/ou *ex vivo*, incluant les méthodes de repolarisation et les anomalies de conduction, sont aussi considérées. L'évaluation de la prolongation de l'intervalle QT est aussi indispensable et est encadrée par la guidance ICH E14<sup>22</sup>.

Système respiratoire : Pour ces études, la fréquence respiratoire, les temps d'inspiration / expiration et le volume courant doivent être évalués. Pour cela, la méthode couramment utilisée est la pléthysmographie, aussi appelée la méthode « corps entier » chez le rat ou le cobaye. L'animal est placé dans une chambre (simple ou double) munie de pneumotachographes. Les variations de pression dans la chambre lors de l'inspiration et de l'expiration permettent d'obtenir le débit respiratoire de l'animal. A partir de ce signal de débit on peut calculer les paramètres respiratoires comme le volume courant (intégration du débit lors de l'inspiration). L'administration du produit ne peut se faire que si les paramètres respiratoires des animaux sont stables.

Système nerveux central : Les paramètres à étudier sont le comportement, l'activité motrice, la coordination, les réflexes sensitivo-moteurs et la température corporelle. Les tests utilisés sont le test d'Irwin ou le test FOB.

Les études d'approfondissement dépendent des résultats de la Core Battery mais aussi des résultats de toxicologie, des essais cliniques ou de la littérature. Ces études permettent de clarifier le profil du candidat-médicament.

Ensuite, pendant les études complémentaires, il s'agit d'évaluer l'effet du candidat médicament sur des fonctions majeures mais non vitales de l'organisme qui n'ont pas été explorées dans les études précédentes. Ces études ne sont pas obligatoires avant la phase I des essais cliniques. Le système rénal et urinaire ainsi que le système gastro-intestinal sont souvent étudiés, toujours en suivant la Guideline S7A<sup>20</sup>.

Pour finir, les phénomènes d'abus et de dépendance doivent être aussi évalués. Selon la guidance EMA 2006 « Guidance sur l'investigation non-clinique du potentiel de dépendance des médicaments »<sup>23</sup>, il est nécessaire d'envisager des études de dépendance potentielle pour les nouvelles entités chimiques pénétrant la barrière hémato-encéphalique, que ce soit le produit parent ou ses métabolites majeurs.

Avant la phase I, le profil global du candidat médicament doit être analysé pour connaître l'existence ou non d'une similarité de structure chimique ou de mécanisme d'action avec d'autres produits connus pour induire un phénomène de dépendance. Si cette évaluation est positive, des études comportementales spécifiques doivent être effectuées avant le début de la phase III des essais cliniques. Ce processus concerne toutes les nouvelles entités chimiques.

Huit facteurs d'analyse sont requis pour déterminer la nécessité d'une évaluation du potentiel d'abus et de dépendance :

- le potentiel d'abus du médicament relatif,
- l'évidence scientifique de son effet pharmacologique s'il est connu,
- l'état des connaissances scientifiques concernant ce médicament ou une autre substance,
- les données historiques et actuelles concernant son abus,
- la portée, la durée et l'importance de l'abus,
- les risques éventuels pour la santé publique,
- sa responsabilité dans la dépendance psychique ou physiologique,
- l'existence d'un métabolite du médicament déjà concerné par cette analyse.

## 7. Etudes de pharmacovigilance

Une surveillance active et orientée des risques est nécessaire pour garantir la sécurité d'emploi et le bon usage d'un médicament dès sa mise sur le marché. Pour cela, il faut connaître les conditions réelles d'utilisation et identifier rapidement les pratiques dangereuses, ainsi que prendre en compte le risque d'erreurs médicamenteuses liées au médicament lui-même.

La gestion des risques est une stratégie de surveillance et de minimisation des risques, adaptée, spécifique à chaque problématique de risque, tout au long de la vie d'un médicament, en pré- et post-AMM.

Le Plan de Gestion de Risque (PGR) s'applique, en vertu de l'article 8 de la directive 2004/27/CE<sup>24</sup> et de l'article 6 du Règlement (CE) N° 726/2004<sup>25</sup>, aux nouvelles substances actives, biosimilaires ou médicaments génériques lorsqu'un problème de sécurité d'emploi a déjà été identifié avec le médicament princeps. Il est aussi obligatoire pour une demande d'extension impliquant un changement significatif ou à la demande des autorités compétentes. C'est un document destiné aux autorités de santé européennes, et il devra apparaître dans le module 1 du Common Technical Document (CTD).

Pour les nouvelles entités chimiques, le PGR doit être soumis en même temps que la demande d'AMM, puis il est amendé si nécessaire en fonction de nouvelles données précliniques et cliniques sous la forme d'un PGR actualisé soumis avec les rapports annuels de pharmacovigilance : Periodic Safety Update Report (PSURs) ou les variations de type II. Ce PGR a pour objectif une approche plus proactive de la gestion des risques pour les nouvelles entités chimiques. Ce PGR est composé de deux parties. La première partie permet de développer les données de sécurité d'emploi du médicament en tenant compte des données précliniques et cliniques ainsi que des données d'exposition. La seconde partie est une évaluation du besoin d'activités de minimisation des risques. Les études complémentaires sur l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité d'un nouveau médicament dans certaines populations particulières telles que les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes âgées, les insuffisants rénaux et hépatiques ou encore la population pédiatrique, se fait également dans ce PGR.

## 8. Plan d'investigation pédiatrique

Aujourd'hui, de très nombreux médicaments administrés aux enfants n'ont pas été développés à leur intention. Il s'agit d'une population de patients avec des organes encore immatures avec des propriétés structurelles et fonctionnelles très différentes. Les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant sont majeurs à considérer puisque qu'ils sont à l'origine de beaucoup de surdosages (risque de toxicité) ou de sous dosages (risque d'inefficacité). Or la plupart des médicaments utilisés chez les enfants sont des médicaments qui ont été testés chez l'adulte uniquement et avec des indications thérapeutiques différentes. Il existe donc de nombreux risques : absence de dose adaptée, manque d'efficacité, risque de sous ou surdosage, effets secondaires inattendus, mésusage.

Dans le but de palier à ce manque de médicaments pour les enfants, la Commission Européenne a élaboré une réglementation spécifique concernant le développement de médicaments à visée pédiatrique. Ce règlement européen est entré en vigueur le 26 janvier 2007<sup>26</sup>. Ses principaux objectifs visent à stimuler la mise au point de médicaments à usage pédiatrique, en renforçant la recherche, le développement et l'autorisation pour ce type de médicaments.

La soumission d'un plan d'investigation pédiatrique est devenue obligatoire depuis l'entrée en vigueur de ce nouveau règlement. Le dépôt d'un PIP en amont du dossier d'AMM est obligatoire, sous réserve de non recevabilité de la demande d'AMM pour adulte. Depuis janvier 2012 ce PIP doit être présenté minimum 2 ans avant l'expiration du brevet.

Pour les médicaments en cours de développement, le Plan d'Investigation Pédiatrique doit être soumis avant la phase II des essais cliniques. Pour les médicaments déjà autorisés et couverts par des droits de brevet, un PIP doit être soumis en cas de variation thérapeutique, changement de voie d'administration ou de formulation. Un médicament qui n'est plus breveté pourra faire l'objet d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique. Il pourra bénéficier d'une nouvelle période d'exclusivité de 10 ans. Ce type d'autorisation est appelé «autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique» (PUMA). Un médicament ayant obtenu une PUMA pourra porter la dénomination commerciale existante du produit correspondant autorisé pour les adultes, afin de profiter de la notoriété de ce produit<sup>27</sup>.

Pour les médicaments génériques et biosimilaires, les plantes ainsi que les médicaments homéopathiques, un plan d'investigation pédiatrique n'est pas nécessaire.

Le Plan d'Investigation Pédiatrique est approuvé, avec ou sans modification, par le Comité Pédiatrique (PDCO) de l'Agence européenne du médicament (EMA) dans un délai de 2 mois après sa soumission.

Le PIP est le document servant de base au développement et à l'autorisation d'un médicament pour toute la population pédiatrique (toute classe d'âge). Il contient des éléments permettant de démontrer la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament.

Des dérogations sont possibles après avoir prouvé que l'indication thérapeutique ne touche pas les enfants en dessous d'un certain âge, comme par exemple pour la sclérose en plaques.

Certaines mesures incitatrices pour les laboratoires ont été mises en place, visant à récompenser la mise en œuvre d'études et pas uniquement la démonstration efficacité-sécurité. Une prolongation de six mois du Certificat Complémentaire de Protection est accordée.

## **9. Risque environnemental**

Pour toute nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché, le risque environnemental du médicament en développement doit être évalué. La guidance « Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use »<sup>28</sup> permet de savoir ce qui est exigé par les Agences de santé. L'évaluation du risque environnemental comporte une ou deux phases selon les résultats obtenus :

- Phase 1 qui permet d'estimer l'exposition environnementale du médicament.
- Phase 2 qui permet d'apprécier le risque environnemental du médicament dans les compartiments aquatiques et terrestres. Le devenir et le comportement de la substance prendront en compte les propriétés physico-chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques de la molécule.

## **10. Conclusion**

Un bon dossier préclinique permet l'évaluation du risque avant la première administration aux volontaires sains et aux patients et doit être recevable par les autorités et les partenaires industriels. Il doit aussi être réalisé, dans un temps défini et avec un budget maîtrisé.

Les pièges à éviter pour y parvenir sont de bien choisir l'espèce pertinente et les doses testées, éviter les obstacles rédhibitoires que sont une cardiotoxicité et une génotoxicité mises en évidence tardivement. Enfin la quantité de produit nécessaire doit être soigneusement évaluée pour ne pas bloquer les études de toxicité, sachant que moins le produit est toxique, plus les doses à tester sont fortes et plus les quantités de produit à utiliser sont importantes.

## II. Développement clinique

Avant de pouvoir débiter un essai clinique en France, le protocole de l'étude doit être soumis à une instance appelée le Comité de Protection des Personnes (CPP). Le CPP a pour rôle de s'assurer que le protocole de l'étude respecte la sécurité des participants et la législation française en matière de recherche clinique. Il prend en compte la pertinence de la recherche, l'adéquation entre les objectifs et les moyens mis en œuvre ou encore la qualité des informations délivrées aux personnes pour recueillir leur consentement. Un avis favorable du CPP est obligatoire pour pouvoir démarrer un essai clinique. Les CPP sont constitués de professionnels de santé et de représentants de patients. Chaque comité comprend également deux juristes, un psychologue, un travailleur social et un spécialiste de l'éthique.

En parallèle de la présentation au CPP, les promoteurs d'un essai doivent obligatoirement soumettre un dossier de demande d'autorisation à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). L'ANSM évalue la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche avant de se prononcer. Elle vérifie également si le lieu de la réalisation de l'essai clinique est en adéquation avec les exigences de la recherche et si une autorisation de lieu serait requise.

Pour des études multinationales, une seule et unique demande d'autorisation d'essai clinique peut être demandée pour l'Europe. Il s'agit de la Procédure Volontaire d'Harmonisation<sup>29</sup>. En effet, cette Procédure Volontaire d'Harmonisation, nouvelle procédure mise en place en Europe en 2009, permet aux promoteurs de faire autoriser un essai clinique simultanément et selon les mêmes modalités dans différents États membres. Grâce à cette procédure, un dossier unique sera soumis dans une Agence de Santé. Le principal avantage est de réduire les délais d'approbation qui peuvent être longs dans certains pays et de suivre une procédure simplifiée.

Les points importants pour commencer les essais de phase I sont :

- Le produit utilisé pour l'essai clinique proposé doit être comparable à celui utilisé dans les études de toxicité en termes de profils d'impureté quantitatifs et qualitatifs. Dans cet objectif et afin de garantir la validité des études, la préparation du produit expérimental doit être soumise à des contrôles appropriés.
- Il est souhaitable de présenter les résultats sous forme de résumés et de tableaux soulignant les points remarquables, en fournissant la liste des études réalisées et les références de littérature appropriées.
- Les rapports finaux des études devront être fournis à la demande. Dans le cas des études non cliniques devant être réalisées selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire<sup>30</sup>, l'audit des rapports est indispensable ; cependant, si le rapport final audité n'était pas encore disponible, un projet de rapport non audité est acceptable pourvu que les données brutes soient auditées.
- Une analyse critique des données non cliniques disponibles doit être fournie, assurant qu'une évaluation adéquate de la sécurité a été réalisée, permettant l'administration à l'homme dans le cadre de l'essai clinique prévu (durée de traitement prévue, posologie...), ou justifiant le manque de données dans le cas contraire. Les données suivantes doivent être clairement présentées :
  - le type de toxicités observées (organes ou fonctions cibles), l'indication de leur caractère réversible ou non ;
  - la dose sans effet (NOEL) et/ou sans effet indésirable (NOAEL) ;
  - les doses proposées dans l'essai clinique et leur justification ;
  - si disponibles, les marges de sécurité pour l'administration à l'homme ;
  - les paramètres à surveiller au cours des essais cliniques au vu des données non cliniques disponibles.
- Les études non cliniques de toxicologie et de toxicocinétique doivent être effectuées conformément aux Bonnes Pratiques de Laboratoire<sup>30</sup>. Toute déviation par rapport à ces Bonnes Pratiques doit être justifiée.
- Toute nouvelle recommandation publiée relative aux données non cliniques (ICH ou CPMP par exemple) devra être prise en compte.
- Toute déviation par rapport aux présentes recommandations doit être justifiée.

Il existe quatre phases d'essais cliniques. D'une manière résumée, voici le but de chacune de ces phases<sup>31</sup> :

- Phase I

- première administration à l'homme : tolérance. La première dose administrée de la nouvelle substance active ne doit entraîner aucun effet toxique détectable à court terme.
- premières données de pharmacocinétique/pharmacodynamie
- doses croissantes : maximale sans effet / sans intolérance
- sujets sains sauf exception : administration unique
- Phase II
  - étude de l'effet, de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique
  - recherche de la dose optimale et relation PK-PD
  - type 2a : sujets sains et type 2b : sujets malades
  - administration unique ou répétée / recherche d'interactions
- Phase III
  - preuve de l'intérêt du médicament - étude pivot
  - critères intermédiaires
  - étude de l'effet à plus grande échelle : effectif/durée
  - pharmacodynamie en situation thérapeutique
  - comparaison au placebo ou traitement de référence : sujets malades
- Phase IV
  - post AMM
  - efficacité à long terme / tolérance et effets indésirables rares
  - critères durs (mortalité ou événements basés sur la biologie par exemple)
  - dans la population cible à grande échelle

La guidance des Bonnes Pratiques Cliniques doit être respectée<sup>32</sup>.

On effectue parfois un essai de phase 0 avant l'essai de phase I, majoritairement dans le domaine de la cancérologie. Ce sont des essais précoces ou exploratoires. Pendant ces essais, on administre aux patients de faibles doses durant une courte période afin de déterminer si la substance parvient à atteindre la tumeur, comment elle agit dans l'organisme humain (mécanisme d'action) et comment les cellules cancéreuses y réagissent. Les patients qui prennent part aux essais exploratoires doivent passer de nouveaux tests (biopsies, scans et analyses sanguines). La principale différence entre les essais de phase 0 et les autres essais est que les participants ne peuvent attendre aucun avantage immédiat et direct de leur participation à un essai exploratoire. En revanche, comme les doses administrées sont très faibles, il y a également moins de risque à y participer, par comparaison avec la participation

à un essai clinique de phase I. Les essais de phase 0 permettent de vérifier si un médicament exerce l'action qu'on lui attribue ou a les effets qu'il devrait avoir, selon les expériences faites en laboratoire. Ces essais sont généralement réalisés sur de très petits échantillons (de 10 à 15). Ils ne constituent pas une étape obligatoire de l'évaluation des nouveaux médicaments, mais ils permettent d'accélérer et de simplifier ce processus. Les participants aux études de phase 0 sont habituellement atteints d'une maladie de stade avancé pour laquelle on ne connaît aucune option thérapeutique efficace. Ces essais sont autorisés en France mais encore très peu utilisés car peu étiqués<sup>33</sup>.

### 1. Phase I

Les essais de phase I correspondent aux premières administrations à l'homme d'un médicament expérimental et, en ce qui concerne les données relatives à la qualité, aux premières administrations à l'homme d'une nouvelle substance active. On considère comme première administration à l'homme d'un médicament expérimental toute nouvelle substance active, nouvelle forme pharmaceutique, nouvelle voie d'administration ou nouvelle population étudiée. Ces essais cliniques de phase I portent sur un petit nombre de volontaires, le plus souvent sains (sauf cas particuliers comme par exemple les essais portant sur les anticancéreux ou sur certains antiviraux). Il est préférable de faire ces essais chez l'homme plutôt que chez la femme du aux risques éventuels portant sur la reproduction et la fertilité. Après avoir reçu toutes les informations relatives à l'essai, le volontaire inclus dans un essai doit donner son accord par écrit sur un document intitulé le consentement<sup>34</sup>.

L'objectif de ces essais est de procéder à une évaluation à court terme de la sécurité d'emploi en fonction de la dose et également d'établir un profil pharmacocinétique/pharmacodynamique préliminaire du médicament expérimental chez l'homme.

Des recommandations établies par l'ANSM précisent les données à fournir dans les parties pharmaceutique et préclinique du dossier relatives au médicament expérimental utilisé dans un essai clinique de phase I lors de la demande d'autorisation d'essai clinique.

Les essais cliniques de phase I correspondent à la première administration d'un médicament expérimental chez l'homme après en avoir vérifié la tolérance et l'efficacité chez l'animal. Aussi, à ce stade très précoce du développement du médicament, certaines études visant à démontrer la qualité chimique, pharmaceutique et biologique et la sécurité non clinique du médicament expérimental ne sont pas encore terminées.

Toutefois, un essai clinique en phase I ne pourra être mené que s'il existe suffisamment de données sur le médicament expérimental permettant de garantir la sécurité d'utilisation de celui-ci pour les personnes se prêtant à la recherche.

C'est pourquoi les recommandations de l'ANSM indiquent les données minimales que devra fournir le promoteur d'un essai clinique en phase I. Ces recommandations ne s'appliquent pas aux essais cliniques portant sur des génériques pour lesquels un dossier pharmaceutique complet est exigé. Cependant, un biosimilaire doit subir des essais cliniques effectués sur des centaines de patients. Il ne peut obtenir son autorisation sur la base d'une équivalence de composition comme les génériques classiques. Les recommandations de l'ANSM ne s'appliquent pas non plus aux essais cliniques portant sur des produits de thérapie cellulaire ou sur des produits de thérapie génique ni sur des médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés.

Pour choisir la première dose, il faut définir une relation exposition / effet pour l'espèce la plus pertinente. S'il y a une toxicité directe du produit, on choisira la dose maximale sans effet secondaire NOAEL (No Observed Adverse Effect Level). S'il y a une intolérance liée à l'effet pharmacodynamique, on choisira la dose maximale sans effet pharmacologique NOEL (No Observed Effect Level). C'est donc sur la base des données expérimentales que la première dose peut être estimée<sup>35</sup>.

Première dose = Dose estimée / Facteur de sécurité

Un facteur de sécurité doit être utilisé notamment à cause de la valeur prédictive des modèles pré cliniques. Par exemple, si la voie métabolique de la molécule est unique, le risque de toxicité pour l'homme va être augmenté donc la première dose administrée devra être réduite. Ou encore, si la relation PK/PD ou le mécanisme d'action pharmacologique restent incertains, la première dose devra aussi être réduite.

La dose maximale sera la première dose qui entraîne une manifestation clinique ou biologique décelable ou la première dose qui entraîne un effet indésirable.

Le schéma d'étude sera un schéma croisé avec deux journées expérimentales identiques séparées d'un intervalle libre à définir en fonction du produit.

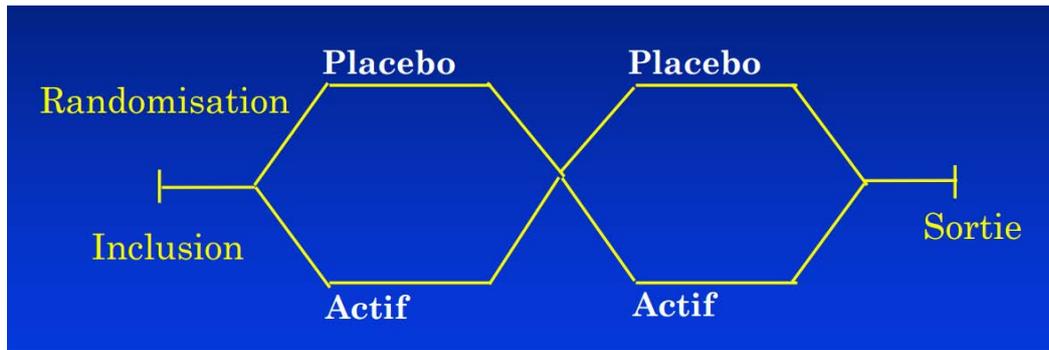


Figure 1: Schéma d'étude classique pour une phase I

Le protocole de l'étude doit inclure le nombre de volontaires recevant en même temps la substance, ainsi que l'intervalle entre un volontaire et le suivant. Les critères d'administration ou de non administration au suivant doivent être définis. Enfin, le délai entre une dose et la dose suivante (seconde étape) doit être connu.

## 2. Phase II

Les essais cliniques de phase II sont les essais d'administration à l'homme sain ou malade, d'une ou plusieurs doses, en administration unique ou répétée, d'un médicament expérimental. L'objectif est de faire une évaluation à court terme de la pharmacocinétique / pharmacodynamie permettant le choix de la dose optimale. On évalue aussi l'influence d'autres facteurs, comme l'alimentation, sur le devenir du médicament pour découvrir d'éventuelles interactions. C'est la première fois que le médicament va être administré à la population cible.

Les prérequis nécessaires pour débiter une phase II sont :

- Etude de toxicité répétée chez 2 espèces (rongeur et non rongeur), selon ICH S4<sup>7</sup>
- Etude de génotoxicité avec un test in vivo, selon ICH S2<sup>36</sup>
- Données de tolérance issues des études chez le volontaire sain (phase I) et résultats de pharmacocinétique

Ces études se font avec de petits effectifs (de 6 à 30 sujets par groupe en moyenne). On peut séparer les études de phase II en deux catégories : IIa et IIb. Ces deux catégories se différencient par le nombre de patients (plus d'inclus dans les études de phase IIb) et les inclus dans les phases IIa peuvent être des individus sains.

Ces études se font en général en double-aveugle, contre placebo (qui sert de contrôle) et sont randomisées. Ceci signifie que ni le patient, ni le médecin ne sait si le médicament ou un placebo est administré. Grâce à cela, on évite au maximal la survenue de biais de jugement. Avec la randomisation, les sujets recevant le traitement ou le placebo sont choisis au hasard. On évite ainsi les biais de sélection, qui pourraient conduire à constituer des groupes différents (historique médical, âge, origine).

Dans la pratique, les moyens de randomisation donnent le numéro de la boîte de traitement à délivrer au patient. Cette boîte contient soit le traitement étudié soit le traitement contrôle. La correspondance entre numéro de traitement et nature réelle du traitement est consignée dans une liste qui ne sera utilisée qu'au moment de l'analyse statistique. Dans les essais en ouvert, le moyen de randomisation donne la nature du traitement en clair.

Le moyen de randomisation le plus simple est la liste constituée à l'avance à l'aide d'un programme informatique ou de tables de nombres au hasard. Cette liste donne pour chaque patient inclus successivement dans l'essai le numéro de la boîte ou la nature du traitement. Dans les essais multicentriques, une liste est disponible dans chaque centre. La randomisation peut aussi s'effectuer à l'aide d'enveloppes scellées qui renferment le numéro ou la nature du traitement à donner au patient que l'on randomise<sup>37</sup>.

Dans le protocole de ces études, il faudra définir les critères d'inclusion et d'exclusion pour les patients. Les patients ou volontaires sains doivent répondre à un grand nombre de critères, parfois très spécifiques, pour être sûr que les résultats ne seront pas faussés. Par exemple, des patients insuffisant-rénaux ou hépatiques vont souvent métaboliser les médicaments d'une façon différente, ce qui rend tout calcul impossible.

Les essais de phase II ont un rôle crucial car ils permettent de définir la dose qui va être utilisée en phase III. Comme les essais de phases III sont très onéreux, une erreur sur la dose d'administration ferait échouer toute l'étude.

### **3. Phase III**

Cette étape va permettre de valider à grande échelle les résultats des deux phases précédentes. Les essais cliniques de phase III démontrent la preuve de l'intérêt d'un médicament expérimental et son absence de nocivité chez le malade. Menés sur de larges populations de patients, ils permettent de comparer l'efficacité thérapeutique de la molécule au traitement de

référence (lorsque celui-ci existe) ou bien à un placebo (lorsque aucune thérapie n'existe). Les autres objectifs sont de procéder à une évaluation à moyen terme de la pharmacodynamie en situation thérapeutique, de procéder à un ajustement des doses et de confirmer la sécurité d'emploi dans ces conditions expérimentales.

Lors de cette étape, le nombre de patients sera défini par un statisticien (jusqu'à plusieurs milliers de personnes).

L'utilisation du placebo dans ces études doit être bien justifiée. En effet, d'un point de vue éthique, il n'est pas facilement envisageable de laisser un individu malade sans traitement durant une longue durée. C'est pourquoi il est vraiment préférable d'utiliser le traitement de référence comme contrôle dans l'étude, si un traitement existe déjà.

Durant le traitement, une surveillance renforcée du patient sera effectuée. Les données recueillies apporteront des indications sur la tolérance, les effets indésirables et l'efficacité thérapeutique. Tout doit être mis en œuvre pour veiller à la sécurité du patient inclus dans l'essai. Toutes les modalités de prise en charge sont décrites avec précision dans le protocole.

Dans ce protocole, il faudra définir un critère de jugement principal et si besoin un ou des critères de jugement secondaires. Ces critères peuvent être quantitatifs (exemple : diminution de la pression artérielle) ou qualitatifs (exemple : mortalité).

Le critère de jugement principal (« primary endpoint ») est le critère qui va servir à la mise en évidence de l'efficacité du traitement étudié. Il est unique afin de permettre le contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité (erreur statistique alpha). En effet pour éviter les effets pervers de la multiplication des tests statistiques, il convient de ne baser la conclusion de l'essai que sur un et un seul test statistique – celui qui sera fait sur le critère de jugement principal.

Du fait de son unicité, le critère de jugement doit être soigneusement choisi et doit correspondre au critère le plus cliniquement pertinent vis-à-vis de l'objectif thérapeutique de la maladie. L'utilisation d'un critère non cliniquement pertinent comme critère principal enlève à l'essai le pouvoir décisionnel et le rend sans grand intérêt.

À côté du critère de jugement principal, d'autres critères peuvent aussi être analysés. Ils sont nommés les critères de jugement secondaires. Ces critères secondaires peuvent être :

- des critères utilisés pour documenter les bénéfices secondaires du traitement (par exemple, si le critère principal est la mortalité totale, le traitement peut aussi réduire la fréquence des événements non mortels, ou augmenter la qualité de vie),
- des critères complémentaires utilisés pour documenter le mécanisme d'action de l'effet obtenu (par exemple, les causes spécifiques de mortalité afin d'expliquer comment est obtenue une réduction de mortalité totale),
- des critères correspondant à des effets délétères du traitement,
- ou les composantes d'un critère de jugement composite utilisé comme critère principal.

Il n'est pas possible de conclure de façon formelle sur un critère de jugement secondaire (même si son analyse été prévue d'emblée dans le protocole). Les critères secondaires sont présents à titre documentaire seulement<sup>38</sup>.

D'un point de vue administratif, les prérequis pour ces essais sont :

- Validation du protocole d'essai clinique par les différents comités d'éthique et les Agences de santé
- Recrutement des patients selon les réglementations locales des différents pays concernés
- Consentement écrit des patients

D'un point de vue scientifique, les prérequis sont:

- Les résultats des études de toxicité répétée chez deux espèces devront être connus ainsi que les données de toxicocinétique.
- Les résultats des études de reproduction et du développement doivent être connus. Les données de l'étude de fertilité et de développement embryonnaire chez le rat femelle sont nécessaires pour l'administration chez la femme susceptible de procréer (avec contraception) et les résultats de fertilité chez le rat mâle sont nécessaires pour l'administration chez l'homme.
- Les données de tolérance issues des études chez le volontaire sain et le patient ainsi que les données pharmacocinétiques obtenues en phase I et II vont permettre de déterminer la ou les doses optimales qui seront celles commercialisées.

#### **4. Phase IV**

Les essais de phase IV sont réalisés après la mise sur le marché du médicament, en dehors du développement de nouvelles indications.

Les objectifs sont de faire des études de pharmacovigilance une fois que le médicament est utilisé en conditions réelles. Certains effets indésirables rares ne peuvent pas être décelés en phase III et donc ce n'est que dans les conditions réelles d'utilisation qu'ils peuvent être découverts. De plus, ces études permettent de préciser le maniement du médicament sur des terrains particuliers, comme en association avec d'autres médicaments par exemple et de vérifier le rapport bénéfice/risque en situation réelle d'utilisation.

Il peut être également utile de comparer son activité à d'autres médicaments dans la même indication et d'affiner sa posologie. D'une manière générale, ces études permettent de mieux comprendre le mécanisme d'action du médicament.

### **III. Enregistrement du dossier**

#### **1. Les modules**

Le dossier d'enregistrement est composé d'informations administratives et de toutes les données nécessaires pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament. Il est considéré comme un contrat entre le titulaire de la licence et l'Autorité de santé.

Suite à une volonté d'harmonisation, un format standard a été développé pour les soumissions réglementaires en Europe, aux Etats-Unis et au Japon. Ce dossier d'enregistrement s'appelle le « Common Technical Document » ou CTD. Le format de ce dossier est harmonisé mais le contenu reste un peu différent en fonction des pays. En effet, les données suivent la législation de la région dans laquelle le médicament est soumis. La soumission de ce dossier peut se faire par papier mais la soumission électronique est la plus utilisée aujourd'hui et peut se faire selon deux formats : eCTD (electronic CTD) et NeeS (Non-eCTD electronic Submission).

Ce dossier est composé de 5 modules.

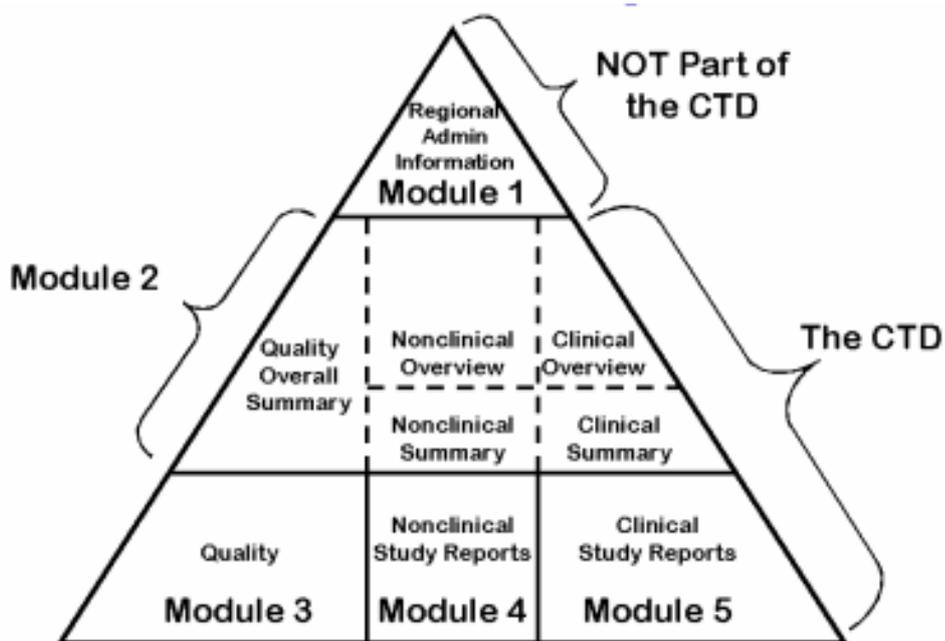


Figure 2: Illustration des modules du dossier d'enregistrement

- **Module 1**

Le module 1 est constitué par toutes les données administratives nécessaires à la soumission. On y trouvera donc la lettre de demande et le formulaire de demande, un descriptif de la chaîne de production, les certificats de Bonne Pratiques des sites de production, les lettres de procuration et les licences des sites de production.

On trouve aussi dans ce module toutes les informations du médicament pour le patient (Module 1.3.1) avec tout d'abord le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui contient les informations nécessaires aux prescripteurs et aux professionnels de santé, permettant un bon usage du médicament. Ensuite, on trouve la notice qui contient les informations indispensables pour le patient. Elle résume l'essentiel du RCP dans un vocabulaire plus accessible. Un test de lecture de la notice doit avoir été effectué par un groupe de patients représentatifs pour être sûr que les patients sont capables de comprendre tous les termes de la notice. On trouvera enfin les textes et maquettes des étiquetages et conditionnements souhaités du médicament. Ces textes doivent être soumis dans la langue locale pour chaque Etat membre inclus dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Ce module ne fait techniquement pas partie du CTD.

- **Module 2**

Ce module contient les résumés des modules 3, 4 et 5. Il comprend sept sections dans l'ordre suivant :

- Table des matières
- Introduction
- Résumé des données de qualité
- Aperçu des données non cliniques
- Aperçu de données cliniques
- Résumé écrit et tabulaire des résultats non cliniques
- Résumé des résultats cliniques

L'organisation et la structure de ces sections sont décrites dans les guidances ICH M4Q<sup>39</sup>, M4S<sup>40</sup> et M4E<sup>41</sup>. Ces résumés doivent inclure suffisamment d'informations pour donner un bon aperçu des modules 3, 4 et 5 à l'évaluateur. L'accent doit être mis sur les principaux paramètres critiques du produit. Si certaines guidances n'ont pas pu être suivies lors du développement non clinique ou clinique, une justification doit être fournie. De plus, des références croisées doivent renvoyer au volume et numéro de page concernée dans d'autres modules.

- Module 3 - Qualité

Le module 3 regroupe toutes les données de qualité du produit. Il est aussi appelé C.M.C module (Chemistry - Manufacturing - Control). On y trouve la formulation du médicament, toutes les spécifications, les données de stabilité des matières premières et du produit fini. On trouve aussi les détails des sites de production, la façon dont le produit est développé, conditionné, emballé, stocké et délivré.

- Module 4 - Sécurité

Le module 4 regroupe les données et résultats des études non cliniques. Tous les résultats de toxicité doivent être présentés dans ce module. Ces données vont concerner le principe actif et les excipients.

- Module 5 – Efficacité

Le module 5 regroupe les données et résultats des études cliniques, ce qui permet de prouver l'efficacité du médicament. Les protocoles d'études, descriptifs des patients inclus, analyses statistiques et conclusions des études seront présentées. Les essais de phase I, II et III doivent être inclus.

C'est donc grâce à ce dossier que le médicament va être évalué et que son rapport bénéfice/risque va être discuté.

## **2. Les procédures d'enregistrement**

En Europe, il existe 4 types de procédures pour enregistrer un médicament. Il y a une procédure Nationale et trois procédures européennes : La procédure de reconnaissance mutuelle qui est obligatoire depuis 1998 pour tout médicament ayant déjà une AMM et qui est destiné à être mis sur le marché dans plus d'un Etat membre, la procédure décentralisée qui existe depuis 2005 et enfin, la procédure centralisée qui existe depuis 1995.

### ***a. Procédure nationale***

La procédure nationale permet d'obtenir une licence dans un seul Etat grâce à une application. Les délais d'autorisation sont très variables en fonction des pays. En France, le dossier d'enregistrement doit être envoyé à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé, ANSM. Le dossier est établi selon le modèle européen et doit être conforme à la Directive 2001/83/EC<sup>42</sup>. Le dossier est analysé par les équipes d'évaluation internes qui peuvent s'appuyer sur l'avis de groupes de travail d'experts externes. L'autorisation sera délivrée par l'ANSM pour une mise sur le marché français uniquement.

Aujourd'hui, cette procédure est utilisée pour enregistrer des principes actifs connus, comme par exemple pour obtenir des extensions de gamme pour un produit qui est déjà sur le marché français, des nouvelles combinaisons, ou encore pour enregistrer des génériques. Les génériques représentent 90% des nouvelles demandes d'AMM nationales.

Le délai réglementaire imparti pour l'ensemble de la procédure à partir de la réception d'un dossier complet par l'autorité compétente est de 210 jours<sup>43</sup>.

Durant la phase de commercialisation d'un médicament, le titulaire d'une AMM peut être amené à modifier les termes de l'AMM telle qu'elle a été octroyée par une autorité compétente. Il doit notamment adapter les processus de fabrication et de contrôle de la qualité de son produit à l'évolution des connaissances techniques et scientifiques<sup>44</sup>.

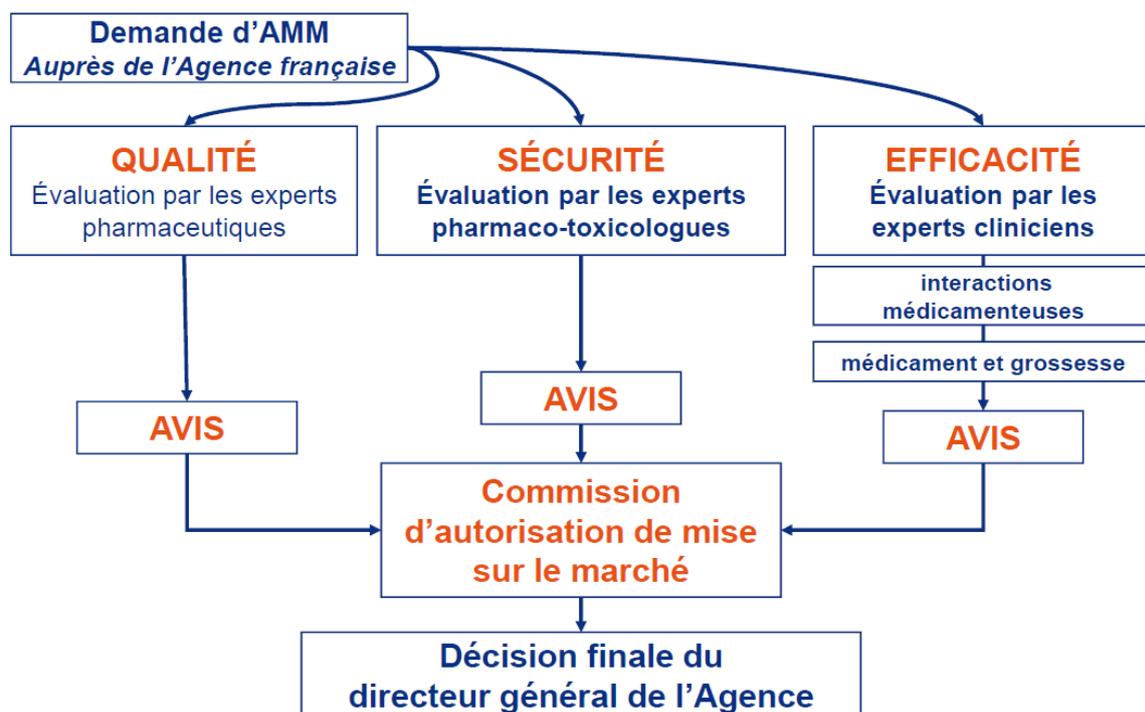


Figure 3: Organisation d'une Procédure Nationale

#### **b. Procédure de reconnaissance mutuelle**

La procédure de reconnaissance mutuelle (PRM) est basée sur le principe de la reconnaissance mutuelle par les autorités compétentes d'un ou plusieurs Etats membres, d'une AMM délivrée par l'autorité compétente de l'un d'entre eux. Cette procédure peut faire l'objet en cas de désaccord entre les Etats membres d'un arbitrage par le Comité des Médicaments suivi d'une décision communautaire contraignante<sup>45</sup>.

La PRM s'applique obligatoirement depuis le 1er janvier 1998:

- à l'extension de l'enregistrement d'un médicament d'un Etat membre de l'Union Européenne vers d'autres Etats membres
- aux modifications des termes d'une AMM obtenue par la PRM après le 01/01/95
- aux modifications des termes d'une AMM obtenue par la procédure de concertation avant le 01/01/95

La PRM peut être initiée par le titulaire d'une AMM nationale qui souhaite étendre la commercialisation de son produit à un ou plusieurs autres Etats membres de l'UE, ou alors par un Etat membre saisi d'une demande d'AMM qui veut bénéficier de l'évaluation d'un autre Etat membre.

La PRM est donc basée sur l'existence d'une AMM initiale délivrée par l'autorité compétente d'un Etat membre qui devient l'Etat membre de référence (RMS) pour la suite de la procédure.

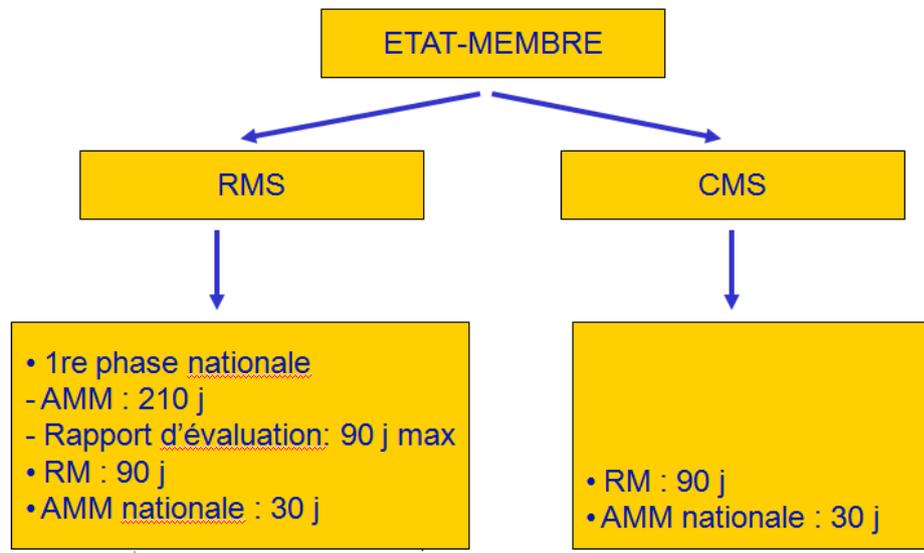


Figure 4: Organisation d'une Procédure de Reconnaissance Mutuelle

L'article 17 de la Directive 2001/83/EC stipule que la durée de la procédure visant à octroyer cette AMM nationale ne doit pas dépasser 210 jours<sup>42</sup>.

Le titulaire informe le RMS qu'une demande de reconnaissance mutuelle de l'AMM initiale est programmée dans un ou plusieurs Etats membres (ces Etats sont les Etats membres concernés ou CMS).

Le titulaire demande au RMS d'élaborer un rapport d'évaluation ou de mettre à jour le rapport d'évaluation s'il existe dans un délai de 90 jours. Le titulaire soumet une demande à l'autorité compétente du ou des CMS et certifie l'identité du dossier déposé auprès des CMS au dossier accepté par le RMS, ou identifie toute modification qui y a été apportée.

Le RMS transmet le rapport d'évaluation aux CMS. Chaque CMS reconnaît l'AMM initiale dans les 90 jours suivant réception de la demande et du rapport d'évaluation. Dans ce délai, un dialogue animé par le RMS doit se mettre en place avec les CMS et le demandeur pour apporter des solutions aux objections soulevées par les CMS.

Si la reconnaissance mutuelle est effective, le CMS informe le RMS, les autres CMS, le demandeur et le Comité des Médicaments. L'octroi de l'AMM nationale doit intervenir dans les 30 jours suivants.

Un CMS peut s'opposer à la reconnaissance mutuelle de l'AMM nationale sur la base de l'existence d'un risque pour la santé publique lié aux critères de qualité, sécurité, efficacité ou balance bénéfique/risque du médicament. Il en informe alors le RMS, les autres CMS et le demandeur.

Si des divergences persistent au jour 90 entre les CMS, le Groupe de Coordination (CMDh) a 60 jours pour tenter de trouver un consensus. Sinon, l'EMA est informé et engage une procédure d'arbitrage aboutissant à une décision communautaire contraignante. Cette étape reste très exceptionnelle.

En pratique, il existe une sorte de guide de bonnes pratiques pour la MRP qui vise à éviter la procédure d'arbitrage par la mise en place d'un calendrier informel des 90 jours et l'établissement d'un dialogue constructif entre les différents acteurs.

Ces bonnes pratiques stipulent que :

- les CMS doivent communiquer au RMS toutes les objections sérieuses concernant un risque pour la santé publique avant le J 50
- le RMS doit coordonner une discussion entre les CMS et le demandeur qui doit permettre d'apporter des solutions aux objections soulevées par les CMS. Il doit notamment évaluer et faire parvenir aux CMS les réponses du demandeur aux objections soulevées par ceux-ci. Le demandeur peut être amené à s'exprimer oralement ou par écrit.
- une session parallèle (*break-out session*) peut être organisée aux environs du J 75 afin de résoudre les divergences sérieuses persistant entre les CMS sur les risques de santé publique. Une deuxième rencontre peut avoir lieu au J 85.
- si les différends persistent à la fin de la procédure, l'arbitrage par l'EMA dont l'avis s'imposera à tous est, depuis le 31/10/05, inévitable.

En pratique, les 210 jours théoriques pour obtenir l'approbation ne sont souvent pas respectés.

### ***c. Procédure décentralisée***

Une nouvelle législation, la Directive 2004/27/EC, entrée en vigueur le 31 octobre 2005 a mis en place une nouvelle procédure européenne pour les médicaments n'ayant encore aucune AMM dans un des pays de l'EU, avec un calendrier très précis. C'est la procédure décentralisée<sup>46</sup>.

Ces changements semblaient nécessaires car de nombreux retraits étaient observés avec la PRM. En effet, les laboratoires n'osaient pas aller en arbitrage et préféraient donc retirer leur dossier. De plus, il n'y avait pas d'harmonisation des notices, des étiquetages et des RCP des produits princeps.

La nouvelle procédure décentralisée (DP) s'applique à tous les produits destinés à plus d'un Etat Membre (sauf ceux qui doivent obligatoirement passer par la Procédure Centralisée). La notice et l'étiquetage font désormais partie du dossier d'AMM au même titre que le RCP. Un test de lisibilité et de compréhension de la notice doit figurer dans le dossier. Le risque pour l'environnement de rejet dû au médicament doit être évalué dans le dossier, ainsi qu'un plan de management des risques potentiels.

Le titulaire doit utiliser son AMM, sinon, après un délai de trois ans sans commercialisation dans le pays concerné, l'AMM sera retirée.

Le renouvellement des AMM tous les 5 ans est remplacé par un système de surveillance renforcée. Le renouvellement de l'AMM est définitif après 5 ans, mais des rapports de pharmacovigilance doivent être soumis tous les 6 mois pendant les 2 premières années, puis tous les ans pendant 2 ans, puis tous les 5 ans après le renouvellement définitif.

En cours de PRM ou DP, un arbitrage sélectif automatique est instauré pour les points de désaccord dès lors qu'un CMS refuse l'AMM pour objection majeure. La notion de « risque pour la santé publique », seul opposable pour refuser une AMM en PRM ou DP est définie par la guideline officielle de la Commission.

Avec la procédure décentralisée, un dossier identique de demande d'AMM est déposé en même temps auprès de tous les pays visés par le demandeur. Parmi ces CMS, le demandeur choisit un pays de référence, le RMS avec lequel il a déjà discuté du démarrage de la procédure auparavant.

Le calendrier est:

- Phase préliminaire de validation: 14 jours
- Première phase d'évaluation: 120 jours
- Seconde phase d'évaluation: 90 jours
- Discussion au CMDh (si besoin): 60 jours
- Phase nationale: 30 jours

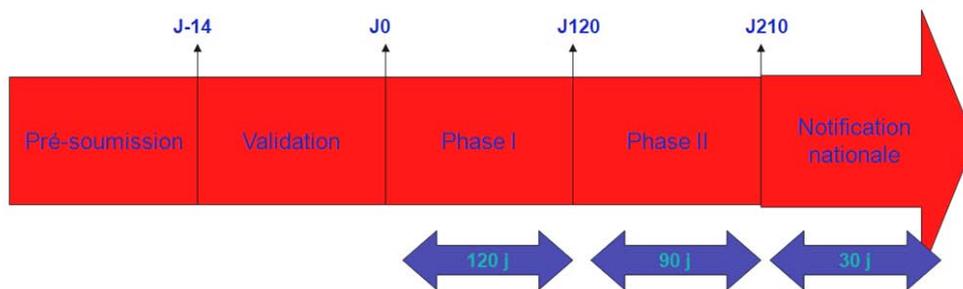


Figure 5: Chronologie de la Procédure Décentralisée

Pendant la première phase d'évaluation, au jour 105, un arrêt de l'horloge est possible si l'Autorité de santé qui évalue a des questions. Le demandeur a 3 mois (voire parfois plus si justifié) pour envoyer son document de réponse au RMS et aux CMS.

Pendant la seconde phase, s'il n'y a pas de consensus au jour 210, on procède à une demande d'arbitrage par le CMDh qui donne son avis au jour 270 au plus tard. S'il persiste une objection majeure, l'EMA est saisi pour arbitrage définitif.

Si un accord entre RMS et CMS est établi au jour 210, la procédure passe en phase nationale. Le demandeur a 5 jours pour envoyer des traductions de bonne qualité des RCP, notices et étiquetages dans chaque langue officielle des CMS concernés. Les autorités compétentes de chaque CMS ont 30 jours à compter de la fin de la DP pour octroyer les AMM nationales du produit (en cas d'absence d'arbitrage).

#### *d. Procédure centralisée*

La procédure centralisée permet, sur la base d'une demande unique, d'une évaluation unique, l'obtention d'une AMM unique permettant un accès direct à l'ensemble du marché intérieur de l'UE sous un nom de marque unique, avec un RCP, une notice et des conditionnements uniques.

Cette procédure est obligatoire pour les:

- Médicaments issus d'un procédé biotechnologique
- Médicaments contenant une nouvelle substance active dans le traitement du SIDA, d'un cancer, d'une maladie neurodégénérative, du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires et maladies virales
- Médicaments orphelins
- Produits innovants (au plan thérapeutique, scientifique ou technique)

Elle est facultative pour les :

- Autres nouvelles substances actives
- Médicament présentant un intérêt au niveau communautaire
- Médicaments génériques d'un médicament de référence autorisé par l'EMA
- Médicaments pour usage pédiatrique<sup>47</sup>

Il y a tout d'abord une phase de pré-soumission. Dans les 4 à 6 mois précédant la demande, le demandeur informe l'EMA de son intention de soumettre une demande d'AMM. Des rencontres (pre-submission meeting) entre le demandeur et l'EMA permettent de fournir un avis réglementaire et procédural. L'EMA diffuse un guide de pré-soumission et désigne un responsable du projet, un rapporteur et éventuellement un co-rapporteur. A tout moment, la firme a la possibilité de consulter le Comité des Médicaments pour un avis scientifique.

Ensuite, l'Agence et le demandeur s'entendent sur une date adéquate pour la soumission de manière à ce que les réunions du Comité des Médicaments coïncident avec les différentes étapes de la procédure. La date de soumission doit correspondre au jour de début de la procédure d'évaluation moins 15 jours (nécessaires à la validation de la demande : vérification des pièces, paiement de la redevance).

Un calendrier de la procédure d'évaluation est établi puis soumis au Comité des Médicaments pour adoption. La phase d'évaluation scientifique de la demande commence et aboutit à une opinion du Comité des Médicaments en 210 jours :

- J 80 : réception des rapports d'évaluation du rapporteur et du co-rapporteur
- J 120 : liste de questions validée par le Comité des Médicaments et adressée au demandeur (Arrêt de la procédure pour permettre au demandeur de préparer ses réponses)
- J 121 : Reprise de la procédure (11 dates officielles par année) : le demandeur adresse ses réponses
- J 150 : Projet de rapport d'évaluation commun du rapporteur et du co-rapporteur adressé au Comité des Médicaments et à l'EMA
- J 180 : Séance plénière du Comité des Médicaments. Décision sur une éventuelle audition du demandeur (Arrêt de la procédure si le demandeur doit préparer cette audition)
- J 181 : Reprise de la procédure : Audition du demandeur

- J 185 : Projet final de RCP, étiquetage et notice
- Avant J 210 : Opinion du Comité des Médicaments. Projet de rapport d'évaluation du Comité des Médicaments
- Dans les 20 jours suivants : finalisation des traductions du RCP, étiquetage et notice
- Avant J 240 : finalisation du rapport d'évaluation du Comité des Médicaments qui est transmis au demandeur, à la Commission et aux Etats membres dans les 11 langues
- Avant J 300 : finalisation du Rapport Public Européen d'Evaluation (EPAR)

Avec cette procédure, le titulaire obtient donc une AMM unique pour le marché communautaire, avec une dénomination identique dans tous les pays. La maintenance de cette AMM (variations, renouvellement) sera réalisée selon la procédure centralisée. Grâce à une volonté de transparence, l'EPAR avec le RCP, la notice et étiquetage approuvés sont disponibles sur le site internet de l'EMA.

Cette procédure centralisée peut être accélérée (150 jours) dans des cas particuliers, comme par exemple pour enregistrer le vaccin annuel contre la grippe.

Une AMM centralisée peut être accordée sous conditions et est appelée AMM conditionnelle. Ça peut être le cas :

- Lorsque l'on est dans une situation d'absence de thérapeutique disponible dans les conditions pathologiques et l'indication thérapeutique visées
- Lorsque les données accumulées sur le nouveau médicament permettent d'envisager un rapport bénéfice/risque favorable mais que des données complémentaires sont nécessaires à acquérir pour le confirmer (nécessité d'études complémentaires)

Une réévaluation des données par le CHMP en fonction de l'obtention des données complémentaires est nécessaire.

Le dernier type d'AMM possible est appelée Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et est délivrée dans les conditions suivantes :

- les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares
- il n'existe pas de traitement approprié
- leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques

En pratique, il existe deux types d'autorisation temporaire d'utilisation : les ATU nominatives et les ATU de cohorte.

L'ATU dite nominative concerne un seul malade, nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elle est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur<sup>48</sup>.

L'ATU dite de cohorte concerne un groupe ou sous-groupe de patients. Ceux-ci sont traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. L'ATU de cohorte est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé<sup>49</sup>.

Ce dispositif, mis en place en France depuis 1994, concerne plusieurs centaines de spécialités pharmaceutiques. Il a permis le traitement par de nouveaux médicaments de milliers de patients atteints de pathologies graves et en situation d'échec thérapeutique, et ceci, plusieurs mois avant leur AMM. En 2010, plus de 240 médicaments ont été mis à disposition par l'ANSM dans ce contexte et 15000 patients environ ont été traités dans le cadre d'ATU nominatives.

## Partie II - Evaluation du rapport bénéfice/risque

Un médicament est une substance active et les conséquences de son action sur l'organisme ne sont jamais exclusivement bénéfiques. Elles s'accompagnent d'effets indésirables, plus ou moins sévères, plus ou moins intenses ou fréquents. Ces conséquences imposent d'étudier précisément le rapport bénéfice/risque de chaque médicament avant sa mise sur le marché.

Pour être commercialisé un médicament doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) fondée sur la détermination d'un rapport bénéfice/risque favorable. Ce rapport est particulièrement étudié lors de la phase III des essais cliniques. A ce stade, l'objectif est de savoir:

- si le risque lié aux effets indésirables est acceptable compte tenu de la maladie traitée
- si les effets indésirables ne contrebalancent pas la totalité du bénéfice apporté par le médicament

Ces études peuvent durer plusieurs années et portent sur plusieurs centaines voire plusieurs milliers de malades. 80 % des médicaments entrant en phase III sont finalement retenus comme candidats à une demande d'AMM.

Bien que réalisés auprès de milliers de malades, les résultats des tests effectués pour évaluer le rapport bénéfice/risque d'un nouveau médicament ne peuvent pas être considérés comme exhaustifs. Certains effets indésirables non détectés n'apparaissent qu'après la mise sur le marché, sur une population beaucoup plus large de patients. C'est pourquoi un contrôle permanent de l'évolution du rapport bénéfice/risque est réalisé tout au long de la vie du médicament :

- Les services de pharmacovigilance centralisent toutes les notifications d'effets indésirables recueillies sur l'ensemble du territoire français afin d'actualiser l'évaluation du médicament. C'est pour cela qu'il est extrêmement important de rapporter tout incident aux médecins et/ou aux pharmaciens qui se chargent de transmettre l'information.
- Des plans de gestion des risques après l'AMM complètent ce dispositif en permettant la collecte de données complémentaires. Les entreprises du médicament ont

l'obligation de publier un rapport périodique incluant l'ensemble des données recueillies sur la sécurité d'emploi et la constance du rapport bénéfice/risque.

En fonction de l'évolution des données, les autorités de santé réévaluent régulièrement la validité de la commercialisation des produits et ses conditions. Une surveillance telle que lorsqu'un retrait s'avère nécessaire, il peut être effectué en moins de 12 heures et, dans 80 % des cas, sur tous les marchés simultanément<sup>50</sup>.

## **I. Définition du rapport bénéfice risque**

Le médicament est une substance active, qui interagit avec l'organisme et qui soulage, guérit ou augmente les défenses de l'organisme, et apporte un bénéfice santé important. Cependant, un médicament est actif et il n'est donc pas à prendre à la légère du à ces risques potentiels.

La balance bénéfice/risque est l'évaluation entre l'amélioration de santé que peut apporter un médicament donné et les risques, la nocivité éventuelle de ce même médicament soit dans des circonstances d'emploi particulières (exemple d'interactions avec d'autres médicaments), soit parce que son activité est associée à des effets secondaires ou indésirables sur certaines fonctions de l'organisme, plus ou moins fréquents et plus ou moins sévères.

La valeur de la balance bénéfice/risque tient d'abord à la gravité et au pronostic de la maladie à traiter vis-à-vis de la toxicité propre du médicament. Cette valeur doit être d'autant plus élevée que la maladie est bénigne. En effet, on accepte que les médicaments anticancéreux soient bien plus toxiques que ceux destinés à soigner un simple rhume. Mais cette balance bénéfice/risque tient aussi à la façon dont le médicament est utilisé. Hors des recommandations officielles, de l'usage licite, du bon usage, le médicament peut aussi faire courir des risques.

Ce rapport va être évalué par la longue chaîne d'essais précliniques et cliniques, réalisés avant l'AMM, puis durant toute la vie du médicament, dans les conditions réelles d'utilisation.

L'EMA propose un modèle simple à quatre volets du rapport bénéfice/risque :

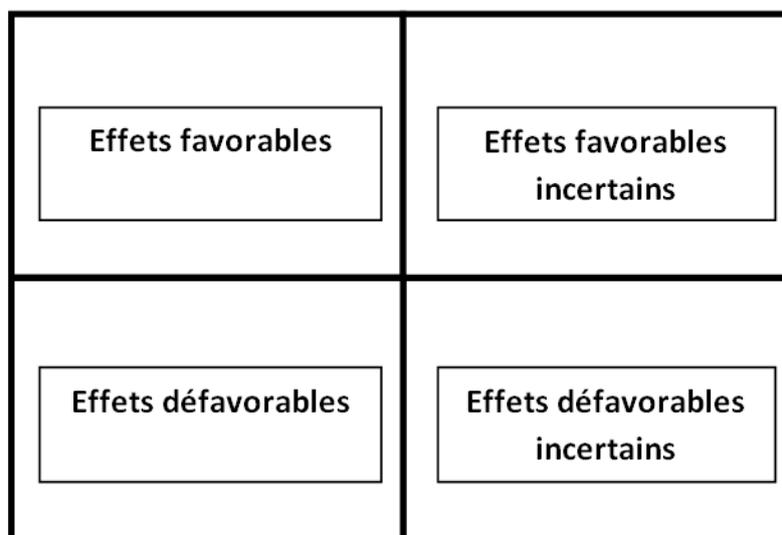


Figure 6: Modèle de l'EMA du rapport bénéfice/risque

L'effet favorable est considéré comme tout effet bénéfique associé au médicament pour une population cible. L'effet défavorable représente tout effet néfaste qui peut être attribué au médicament et toute autre préoccupation d'effet indésirable sur la santé du patient, la santé publique ou l'environnement. Les incertitudes à propos des effets favorables et défavorables découlent de variations, d'importantes sources de biais, de failles dans la méthodologie et de données limitées dues à des tailles d'échantillons trop faibles, des études mal conçues ou une durée trop courte des essais cliniques<sup>51</sup>.

Dans ce cadre, la balance bénéfice/risque revient à comparer les effets favorables avec les effets défavorables en prenant en compte les incertitudes affectant chacune des catégories.

## II. Méthodologie

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) s'efforce de rendre une opinion du rapport bénéfice/risque aussi cohérente et transparente que possible. Cependant, il n'existe aujourd'hui aucun modèle standard qui faciliterait les décisions réglementaires sur les bénéfices et risques des médicaments. Pour aider à remédier à ce problème, l'EMA a entrepris début 2009 un projet sur trois ans sur la méthodologie du rapport bénéfice/risque des médicaments. Le projet vise à identifier des modèles de décision qui peuvent être utilisés pour rendre l'évaluation plus harmonisée, plus cohérente, plus transparente et plus facile à vérifier.

La méthodologie proposée est composée d'approches qualitatives et d'approches quantitatives<sup>52</sup>.

## 1. Approches qualitatives

L'approche qualitative représente la première étape dans l'application de la modélisation quantitative. Elle permet de structurer le problème<sup>53</sup>.

### a. PrOACT

Un cadre général à 8 étapes, appelé PrOACT, fournit une structure adaptée à la prise de décision des régulateurs.

#### Etape 1 : PROBLEME

Cette étape consiste à déterminer la nature du problème ainsi que son contexte. Si le médicament est un nouveau composé chimique, un nouveau médicament biologique ou un générique, l'attitude à adopter sera différente. Il faut ensuite savoir quels facteurs doivent être pris en compte dans la résolution du problème. Par exemple, le domaine thérapeutique, un besoin médical non satisfait, la sévérité de la maladie, la population touchée et le contexte social des individus peuvent rendre un risque plus ou moins acceptable par rapport au bénéfice.

#### Etape 2 : OBJECTIFS

Lors de cette étape, il faut identifier des objectifs à atteindre, comme par exemple maximiser les effets bénéfiques, et développer des critères contre lesquels une alternative pourra être comparée.

#### Etape 3 : ALTERNATIVES

Dans cette étape, le but est d'identifier les alternatives de traitement ou des actions à faire sur le médicament à analyser puis d'évaluer ces alternatives grâce aux critères établis dans la précédente étape.

#### Etape 4 : CONSEQUENCES

En se basant sur les données disponibles, décrire comment les alternatives seraient effectuées sur les critères (par exemple, décrire l'ampleur des effets favorables et défavorables possibles). Il peut être utile de considérer les résultats intermédiaires, comme la sécurité et l'efficacité. Les conséquences décrivent les effets cliniquement pertinents.

#### Etape 5 : ARBITRAGE

Dans cette étape, grâce aux précédentes étapes, on évalue le rapport entre les effets favorables et défavorables.

Ces cinq étapes sont communes à toutes les décisions dont les conséquences sont connues avec certitude. Mais pour évaluer des médicaments, les régulateurs doivent généralement faire face à des incertitudes et des risques, dans ce cas, trois étapes additionnelles doivent être prises en compte.

#### Etape 6 : INCERTITUDE

On considère ici comment la balance entre les effets favorables et défavorables serait modifiée si on prenait en compte les incertitudes associées aux conséquences.

#### Etape 7 : RISQUES

Cette étape consiste à juger de l'importance relative des risques pour l'Agence pour ce médicament et à ajuster les incertitudes du rapport sur les effets favorables ou sur les effets défavorables. On considère aussi comment les risques seraient perçus par les parties prenantes, en fonction de leur propre point de vue du risque.

#### Etape 8 : DECISIONS LIEES

Dans cette dernière étape, il faut envisager la cohérence de la décision avec des décisions similaires prises antérieurement. Il faut aussi se demander si la prise de cette décision pourrait influencer sur des décisions futures, favorablement ou défavorablement, et donc si la prise de décision dans le futur sera plus simple ou non.

Ce cadre en huit étapes est donc une approche globale pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

#### ***b. PhRMA BRAT***

Depuis 2006, une autre approche qualitative a été explorée par un collectif d'académiciens, de régulateurs, et de pharmaciens intéressés par l'amélioration de la prise de décision dans l'industrie pharmaceutique et les Agences de santé. Cette équipe, la BRAT (Benefit-Risk Action Team), a développé un cadre général qui pourrait améliorer les étapes dans la procédure d'évaluation du bénéfice/risque. C'est un processus en six étapes qui peut guider le développement d'un nouveau médicament et qui peut aider à interpréter les résultats cliniques disponibles<sup>54</sup>.

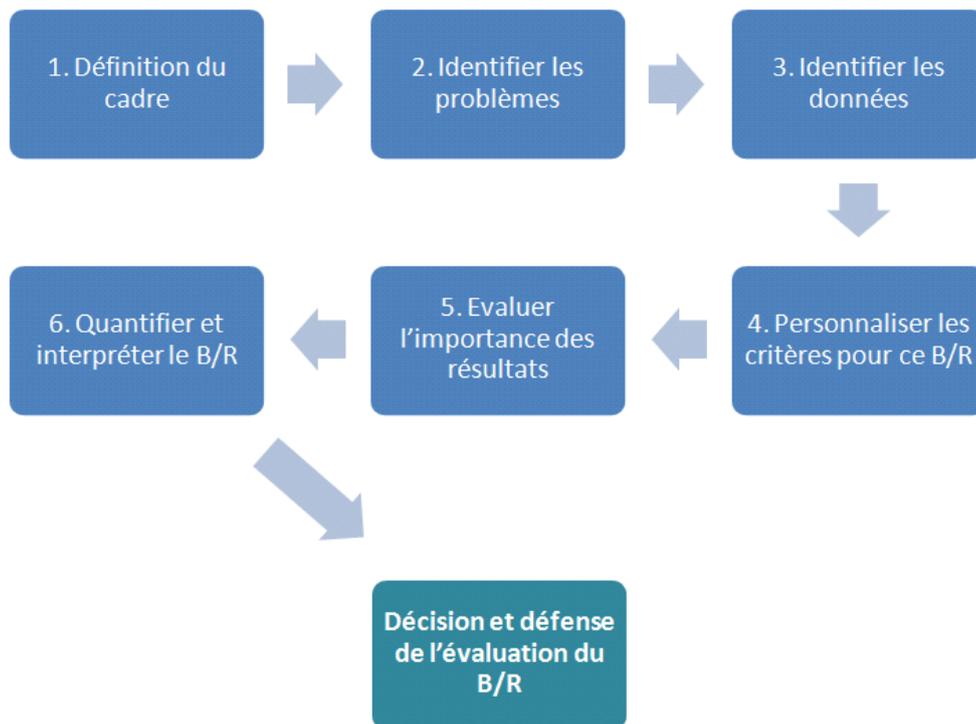


Figure 7: Illustration du modèle PhRMA BRAT

L'intérêt est également d'améliorer la communication entre les industries pharmaceutiques et les régulateurs dans les Agence de santé, notamment pour l'évaluation de la balance bénéfique/risque.

## 2. Approches Quantitatives

Les approches quantitatives ont tendance à se concentrer sur des modèles et des chiffres officiels, et laissent souvent de côté une des étapes des approches qualitatives, en particulier dans l'élaboration du problème au début. C'est pourquoi, aucune des approches suivantes n'est complète en soi. Un jugement est donc nécessaire pour choisir la façon de modéliser une situation problématique.

À ce jour, 16 méthodes ont été décrites et évaluées. Ces 16 méthodes sont divisées en 4 approches différentes : Simulation, Modèles, Statistiques, Procédés de mesure.

### a. Simulation

Cette approche tente d'imiter le comportement d'un système.

- Simulation à événements discrets

Ces modèles de simulations dynamiques utilisent les équations différentielles et les variables continues, travaillant à différents niveaux de détail, de l'interaction des processus physiologiques à l'interaction des patients avec le système de santé. La complexité de ces modèles offre des défis au niveau de la transparence et de la validation du modèle, mais ils mettent l'accent sur la prise de décisions, et non sur la prédiction des événements avec certitude<sup>55</sup>.

Le modèle le plus complet de simulation à événements discrets pour les soins de santé est le modèle Archimedes, décrit comme large, allant des détails biologiques aux processus de soins, en prenant en compte les ressources et les coûts des systèmes de soins. A ce jour, 12 maladies différentes ont été modélisées avec Archimedes.

La simulation à événements discrets mérite d'être développée comme une aide aux compagnies pharmaceutiques pour évaluer le risque de nouvelles entités moléculaires. Quant à son utilisation par les organismes de réglementation, Archimedes ne remplacera jamais les essais cliniques pour évaluer les effets favorables et défavorables de nouveaux médicaments<sup>56</sup>.

- La simulation probabiliste

La simulation probabiliste est une autre méthode entrant dans cette catégorie. Avec cette méthode, les incertitudes influant sur le rapport bénéfice/risque total sont décomposées en incertitudes associées avec les critères séparés des bénéfices et risques et les probabilités de distribution sont évaluées pour chaque critère. Le résultat global final est obtenu par la simulation Monte Carlo<sup>57</sup>.

La simulation Monte Carlo est une technique mathématique informatisée qui permet de tenir compte du risque, dans l'analyse quantitative et la prise de décision. Les professionnels de domaines aussi diversifiés que la finance, la gestion de projet, l'énergie, la production, la recherche et le développement, l'ingénierie et l'environnement, ont recours à cette technique. La simulation Monte Carlo présente au responsable de la décision une plage d'issues possibles et leurs probabilités de réalisation suivant l'action choisie. Elle révèle les possibilités extrêmes, ainsi que toutes les conséquences possibles des décisions intermédiaires. Cette méthode pourrait être utile pour les Agences de santé car elle procure des résultats facilement et rapidement interprétables<sup>58</sup>.

- Systèmes dynamiques

La dernière méthode de simulation est la méthode des systèmes dynamiques. Cette méthode est une approche pour comprendre le comportement de systèmes complexes dans lesquels les délais de réaction et le temps créent une non-linéarité qui est difficile à comprendre. Cette approche est mise en œuvre par simulation informatique<sup>59</sup>. Cette méthode est plus adaptée à l'évaluation du bénéfice/risque après la mise sur le marché du médicament car les données dans les conditions réelles d'utilisation (créant un système non-linéaire) sont disponibles. Cependant, cette méthode est très peu utilisée par les Agences pour la modélisation des décisions réglementaires.

### *b. Modèles*

Cette approche des modèles consiste à décomposer une situation problématique en ses constituants principaux, puis à faire une évaluation nécessaire de chaque morceau et enfin à recomposer les morceaux dans un ensemble qui facilitera ou démontrera un compromis du rapport bénéfice/risque.

- Bayesian belief networks

Utilisé pour modéliser l'incertitude, cette méthode en réseau décrit l'incertitude sur les événements et les quantités représentées. Ce réseau est représenté par des nœuds et des flèches. Un nœud peut, par exemple, représenter l'ensemble des avantages d'un médicament et un autre nœud va représenter des risques, avec un nœud cible fournissant, par exemple, une évaluation globale établissant que le médicament est sûr et efficace. Les flèches partant des nœuds des bénéfices et des nœuds des risques permettraient de raccorder les bénéfices observables et les risques observables, et aucun de ces nœuds ne peuvent être connectés s'ils ne sont pas conditionnellement indépendants les uns des autres. Le réseau de nœuds connectés est représenté par un graphe orienté, qui exprime les relations conditionnelles, ou l'absence de relation, entre les nœuds. Les probabilités conditionnelles, dérivées de données ou d'un jugement ou d'une combinaison des deux, sont entrées dans le modèle pour exprimer les relations. Lors de l'utilisation, de nombreux éléments de données observées pour un cas particulier sont ajoutés dans le modèle, et le modèle propage ensuite les probabilités pertinentes à travers le réseau pour renvoyer à tous les nœuds les probabilités de distributions revues<sup>60</sup>.

Ces modèles sont particulièrement utiles dans les situations où la structure du modèle, les interconnexions et les probabilités conditionnelles restent les mêmes d'un problème à l'autre, mais où le motif réel de donné est différent. Si ces conditions sont remplies, lorsque de

nouveaux problèmes se présenteront, le réseau pourra mettre à jour ses probabilités conditionnelles de sorte que la précision du modèle s'améliorera avec le temps.

- Bayesian statistics

Le cœur de cette approche statistique est la définition de la probabilité à un degré de croyance, en fournissant les moyens de réviser les degrés de croyance après avoir obtenu de nouvelles informations à partir d'essais de confirmation. Les probabilités initiales, qui résument toutes les preuves pertinentes, telles que les preuves fournies par les études exploratoires, sont connues comme des probabilités a priori, tandis que les probabilités revues grâce aux études de confirmation, sont connues comme des probabilités a posteriori. Ces probabilités a posteriori fournissent une expression complète de l'incertitude sur une hypothèse ou un effet du traitement qui était la raison de l'étude de confirmation. Ce modèle peut être utilisé pour évaluer un traitement avant ou après son autorisation de mise sur le marché<sup>61</sup>.

- Arbres décisionnels et importance des diagrammes

Ce sont des modèles qui intègrent les décisions (options), les événements incertains ultérieures, les conséquences et les multiples critères décrivant les conséquences. Les arbres décisionnels montrent les structures de branchement, avec des racines (décisions) à gauche, et les branches à droite montrant les résultats possibles des événements incertains. Cette forme de représentation est largement utilisée aujourd'hui, surtout parce qu'elle peut représenter presque toutes les situations de décision, quel que soit le sujet. Le problème avec ces arbres décisionnels est qu'ils peuvent rapidement devenir très complexes. Ils sont particulièrement applicables à des situations uniques et peuvent intégrer des données venant de nombreuses sources différentes<sup>62</sup>.

- Modèle du bénéfice/risque basé sur la preuve

Dans ce modèle, les avantages peuvent être schématisés par une boîte, dont les côtés sont l'efficacité, le taux de répondeurs et les preuves du bénéfice. Les risques sont schématisés par plusieurs boîtes, une pour chaque effet indésirable, avec plus au moins d'importance en fonction de la gravité de l'effet indésirable, de sa fréquence dans la population cible et des preuves de ce risque. Une balance représente d'un côté le poids relatif de la boîte des bénéfices contre de l'autre côté, la somme du poids des boîtes des risques<sup>63</sup>.

Cette représentation est un modèle simple à multicritères. Les critères des bénéfices, efficacité et taux de répondeurs, sont les effets favorables, et les preuves du bénéfice donnent les incertitudes de ces bénéfices.

- Bénéfice de santé net

La nette amélioration de l'état de santé d'un patient prenant un nouveau médicament par rapport à un placebo, un comparateur ou un traitement existant peut être représentée par un seul nombre, l'INHB (Incremental Net Health Benefit)<sup>64</sup>.

L'INHB se calcule de manière très simple. La différence des effets indésirables entre le nouveau médicament et le comparateur est soustraite à la différence des effets favorables entre le nouveau médicament et le comparateur. Les effets doivent être calculés dans la même unité de mesure.

- Processus de Markov

Le modèle de Markov permet de capturer un élément dynamique d'un processus qui se développe ou change au cours du temps, comme par exemple la progression de la maladie d'un patient. Chaque étape du processus de développement est représenté par un certain état clinique, et la progression d'un état à un autre, parmi tous les états possibles, est donnée par une probabilité de distribution. En exécutant ce modèle plusieurs fois, il est possible de voir, à un point donné dans le temps, la probabilité qu'un patient va arriver à un état de santé particulier. L'avantage de cette représentation est qu'elle décrit plus clairement le passage d'un patient d'un état de santé à un autre, sur une période de temps. Mais pour cela, il est indispensable de définir très clairement chaque état de santé. L'évaluation sera d'autant plus exacte que la quantité de données que l'on a sur de nombreuses années est importante, c'est pour cela que ce modèle est plus intéressant pour les évaluations du rapport bénéfice/risque après l'autorisation de mise sur le marché du médicament, et après son utilisation à plus grande échelle<sup>65</sup>.

- Analyse de décision à multicritères

Cette classe générale de modèles aide à la prise de décision avec plusieurs objectifs. Le but principal de cette analyse de décision à multicritères est de rassembler chaque évaluation des différentes options sur différents critères en une seule évaluation globale<sup>66</sup>. Ceci est réalisable grâce à deux processus: la notation et la pondération. La notation est un processus de mesure de la valeur des options, critère par critère, en utilisant des techniques de mise à l'échelle, en

particulier la psychométrie (mesure psychologique des capacités d'une personne, ses attitudes ou sa personnalité) et la psychophysique (mesure de la sensation provoquée par un stimulus objectivement mesurable) <sup>67</sup>. La pondération assure que les unités de valeur de tous les critères sont comparables, ce qui est nécessaire pour combiner toutes les échelles en une échelle globale.

Cette technique permet donc de comparer les bénéfices et les risques en fournissant une unité de valeur commune, de sorte que la valeur ajoutée des effets favorables peut être comparé à la perte de valeur des effets défavorables.

Dans la pratique, le processus en deux étapes de notation et de pondération signifie que toutes les évaluations numériques peuvent être réalisées en appliquant de simples techniques de comparaison dans lequel seulement deux critères sont comparés à la fois.

- Principe de trois

Avec ce principe, les bénéfices ou les risques sont décrits par trois critères en utilisant seulement trois niveaux: élevé, moyen, faible. Pour les risques, les critères généraux sont la sévérité, la durée et l'incidence. Pour les bénéfices, on doit prendre en compte la gravité de la maladie, sa chronicité et l'ampleur de la guérison grâce au nouveau médicament. Une simple somme des bénéfices et des risques est calculée, sans pondérer les critères<sup>68</sup>. Ce modèle est peu utilisé car il est jugé trop simple pour que les régulateurs puissent prendre une décision cohérente.

- QALYs/DALYs

Favorisée par les économistes et les organisations de santé, ces approches se concentrent sur les résultats des états de santé. Le QALY considère la qualité des années de vie sauvées, tandis que le DALY considère le handicap et les conditions de vie pendant ces années de vie sauvées. Chacun d'eux est une sorte de modèle multicritère dans la mesure où les états de santé sont définis pour chacun et des scores sont attribués. Ces scores sont d'autant plus élevés que l'état de santé est bon. Ces scores sont attribués pour refléter l'importance relative des états de santé<sup>69</sup>.

Les QALYs ont été développés pour faciliter des décisions de coûts/efficacité à propos des soins de santé et pour définir des critères illustrant des états de santé, applicables au niveau d'une population. Les décisions de l'allocation du budget dans le domaine de la santé ont été améliorées dans de nombreux pays grâce à cette méthode.

- TURBO – « Transparent Uniform Risk-Benefit overview »

Avec cette méthode, on utilise une échelle de notation à 5 points. Un score est attribué aux deux principaux bénéfices ainsi qu'aux deux principaux risques. Une pondération est attribuée à chaque bénéfice et risque, puis les scores de bénéfice et de risques sont calculés. Ces deux scores déterminent un point grâce auquel le risque sera considéré comme acceptable ou non acceptable<sup>70</sup>.

Pour les régulateurs, l'analyse de seulement deux critères de bénéfice et de risque ne paraît pas être une approche suffisante.

### c. Statistiques

Les analyses statistiques de données peuvent permettre de faire une bonne comparaison des bénéfices et des risques. Il n'existe malheureusement aucun modèle qui soit suffisant pour faire cette comparaison.

- Estimation de Kaplan–Meier, courbes de survie

Le but de cette méthode est de représenter la survie en fonction du temps. On peut réaliser des courbes en prenant différentes situations, et ensuite comparer ces courbes pour analyser le taux de survie pour chaque situation. La courbe pour un échantillon de patients traités avec le nouveau médicament peut être comparée à la courbe des patients non traités, ce qui permet d'évaluer l'efficacité du médicament. Un ratio de deux points donnés à un temps précis peut être utilisé pour exprimer l'ampleur de la différence de survie. Cette approche peut aussi être utilisée pour une simple mesure de la quantité de chaque effet favorable ou indésirable, pour évaluer l'effet du médicament au cours du temps.

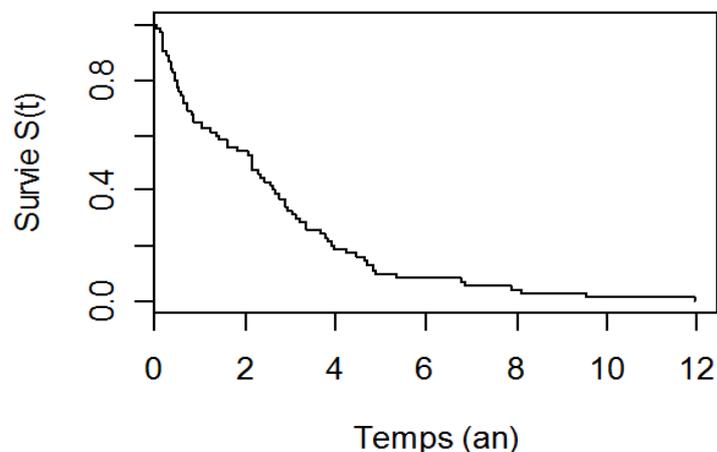


Figure 8: Exemple d'une courbe de survie estimée avec la méthode de Kaplan-Meier

Une extension de ces courbes de Kaplan-Meier est fournie par la méthode Q-TWIST. Il s'agit d'obtenir un compromis entre la durée de souffrance due à la toxicité d'un médicament et le nombre d'années de vie gagnées<sup>71</sup>.

- NNT/NNH

Le NNT représente le nombre moyen de patients qui doivent être traités pour qu'un d'entre eux développe l'effet favorable attendu. Le NNH représente le nombre moyen de patients qui doivent être traités pour qu'un d'entre eux ressente un effet indésirable particulier.

Ces deux nombres sont égaux à l'inverse de la différence entre la proportion d'effets dans le groupe traité et le groupe témoin.

Pour une maladie donnée, un NNT faible indique qu'un médicament est efficace sur un grand nombre de patients, et un NNH élevé indique que les effets indésirables causés par le médicament sont rares<sup>72</sup>.

Cette méthode est très pratique mais son principal défaut est que ces nombres ne peuvent pas être combinés pour déterminer si les bénéfices sont supérieurs aux risques, car la traduction clinique des effets n'est pas prise en compte. En effet, il n'y a pas de pondération des effets cliniques pour évaluer lesquels sont plus importants que les autres.

#### *d. Procédés de mesure*

La principale méthode est la méthode de l'analyse conjointe qui résulte de l'expression quantitative des bénéfices et des risques.

Pour cette analyse, des personnes sont interrogées et doivent exprimer quels compromis seraient acceptables pour eux, en matière de risques dus à un médicament. Une liste de critères du médicament est créée, avec comme exemples de critères le délai d'action du médicament, la durée de soulagement des symptômes, la fréquence d'administration ou le coût, et ensuite chaque répondeur doit établir un niveau d'importance à chaque critère. En comparant chaque critère pour un nouveau médicament et un médicament de référence, il est possible d'évaluer quels seraient les risques acceptables pour les patients<sup>73</sup>.

Après avoir décrit les différentes méthodes possibles pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque, on remarque que l'utilisation de la méthode qualitative permet une bonne évaluation, mais que l'utilisation d'une seule méthode quantitative n'est pas suffisante pour

faire une évaluation complète. Cependant, parmi les approches quantitatives, trois apparaissent comme étant relativement complètes pour permettre de représenter numériquement une évaluation du rapport bénéfice/risque. Ces trois méthodes sont Bayesian statistics, les arbres décisionnels et l'analyse de décision à multicritères.

Ce rapport de l'EMA propose donc différents outils permettant aux évaluateurs d'analyser un médicament de manière plus harmonisée, plus objective et donc plus juste.

Pour une compagnie pharmaceutique, une évaluation du rapport bénéfice positive signifie que le médicament va recevoir une autorisation de mise sur le marché. Mais plus cette évaluation sera positive, plus le Service Médical Rendu et l'Amélioration du Service Médical Rendu seront positifs et donc plus le taux de remboursement du médicament sera élevé. Il y a donc ici un véritable enjeu financier pour le laboratoire.

### **III. Notion de subjectivité du rapport bénéfice/risque**

A l'Agence européenne du médicament, un groupe de recherche travaille sur la perception du risque dans la réglementation des médicaments. Il tente de comprendre si les évaluateurs tendent tous vers une même définition du risque, ou si cette notion est divergente pour chaque individu.

Ils ont prouvé qu'il existe différents points de vue sur la définition des bénéfices et des risques, ce qui provoque une incohérence dans l'autorisation des traitements médicaux. En effet, entre 1995 et 2010, parmi un échantillon de 325 médicaments (non-généralistes) autorisés par l'Agence de santé des Etats-Unis (Food and Drug Administration – FDA), 4 ont reçu une opinion négative par l'EMA, et 46 dossiers ont été retirés avant la fin de la procédure d'autorisation. De plus, il semble il y avoir aussi des incohérences au sein du réseau Européen, car des régulateurs qui évaluent le même dossier peuvent arriver à des opinions divergentes. Entre 1998 et 2011, 60 médicaments ont obtenu une opinion positive par le Comité des Médicaments à usage humain (CHMP) par majorité et non par consensus<sup>74</sup>.

Les recherches sur la perception du risque ont soutenu une théorie, disant que les experts ont une vision du risque unidimensionnelle. Ils se concentrent sur la probabilité et l'ampleur d'une situation dangereuse. C'est lorsqu'ils sortent de cette aire d'expertise que la subjectivité impacte leur jugement.

Les hypothèses de ces études en cours disent que les évaluateurs étant dans un environnement réglementaire ont une vision multidimensionnelle du risque, et que les divergences observées entre les experts dans un environnement réglementaire sont dues à la subjectivité qu'il existe dans ce processus de décision. En effet, l'âge des experts, leur genre, le nombre d'années travaillées en tant que régulateur ou encore le type de médicament en question sont des critères qui peuvent influencer la décision du régulateur.

Dans les situations où la subjectivité de la perception du risque semble importante, les différents niveaux du risque devraient être discutés ouvertement entre le groupe des rapporteurs et le groupe des co-rapporteurs, avant d'écrire le rapport d'évaluation. Il faut en effet neutraliser la subjectivité dans l'analyse du risque, dans la mesure du possible, et rendre une évaluation aussi justifiée et cohérente que possible.

#### **IV. Les attentes des patients et des professionnels de santé**

De nos jours, les patients sont de plus en plus impliqués dans des discussions avec les professionnels de santé, concernant leur choix de traitement. Il est indispensable que les patients comprennent clairement quels sont les risques et quels sont les bénéfices d'un médicament, pour qu'ils soient capables de prendre une décision réfléchie sur le traitement qui leur est le plus adapté.

Des associations de patients et des organisations de professionnels de santé ont répondu à un questionnaire créé par l'EMA, dans le but d'améliorer la communication sur les bénéfices et les risques des médicaments. Ce questionnaire porte sur la compréhension et les attentes en terme de communication. 11 associations de patients et 12 organisations de professionnels de santé dans l'Union Européenne ont participé. Voici un extrait des questions posées dans ce questionnaire :

Tableau I: Exemples de questions posées dans le questionnaire de l'EMA

<b>Questions posées aux participants (patients ou professionnels de santé)</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1) Qu'est-ce que le rapport bénéfice/risque selon vous?</li><li>2) Quelles informations attendez-vous en terme de bénéfices, risques, rapport bénéfice/risque de votre médicament ?</li><li>3) Est-ce que vous communiquez avec vos patients sur le rapport bénéfice/risque ?</li><li>4) Quelles informations sur le rapport bénéfice/risque pensez-vous être manquantes ?</li><li>5) Que proposez-vous pour améliorer la communication sur le rapport bénéfice/risque ?</li><li>6) Quel est selon vous le temps minimal nécessaire pour parler des risques d'un médicament lors d'une consultation chez le médecin ?</li></ol>

Les résultats de ce projet soulignent que les patients et les professionnels de santé concentrent leurs intérêts sur les risques pour chaque patient, individuellement. Cependant, comme les médicaments sont évalués au niveau de la population, les résultats de ces évaluations ne peuvent pas toujours être transposés au niveau d'un patient. Il est donc important que l'information sur les médicaments soit transmise aussi clairement que possible, pour que les résultats obtenus au niveau de la population puissent être applicables à un individu<sup>75</sup>.

Les patients et les professionnels de santé recommandent de discuter des bénéfices et des risques au même moment, expliquant clairement les bénéfices d'un côté et les risques de l'autre, pour éviter d'avoir une information erronée. De plus, dans la mesure du possible, ils souhaitent que les facteurs individuels à chaque patient, qui peuvent influencer sur le rapport bénéfice/risque, soient expliqués. Ceci contribue à avancer vers un usage personnalisé des médicaments. Les participants proposent aussi qu'un court résumé des bénéfices et des risques, facile à lire, soit distribué aux patients. Grâce à cela, quand les patients rentrent chez eux après leur consultation, ils ont toujours facilement accès aux données scientifiques du médicament et peuvent avoir plus de temps pour prendre une décision éclairée sur leur choix de traitement. Une autre proposition a été faite pour changer la notice des médicaments. En effets, les participants souhaiteraient que les informations sur les bénéfices du médicament soient présentées avec des termes plus compréhensibles et que les informations sur les risques soient présentées de manière plus lisible, pour avoir une meilleure estimation des risques dus aux effets indésirables. Plus d'efforts doivent être fait sur le packaging des médicaments pour éviter des erreurs médicamenteuses.

Pour les résultats concernant le rôle des Agences de santé, les participants ont répondu que les Agence de santé devraient renforcer leur rôle de source fiable d'informations pour les patients et les professionnels de santé. Les informations réglementaires existantes devraient être plus tournées vers le grand public. Dans les documentations disponibles, les bénéfices et risques devraient toujours être présentés ensemble, avec une identification claire des groupes de patients qui sont particulièrement à risque. De plus, les autorités compétentes devraient simplifier et harmoniser l'accès des informations réglementaires au publique. Les patients et les professionnels de santé devraient être mieux informés sur le rôle des autorités de santé, dans le but de savoir d'où les données scientifiques d'un médicament viennent, savoir comment le rapport bénéfice/risque a été évalué et savoir comment interpréter les informations. Le manque d'information, comme par exemple des données de sécurité à long terme, doit aussi être communiqué dans le but d'améliorer la transparence des informations.

Les organisations ont aussi un rôle à jouer. En effet, les associations de patients devraient contribuer à informer les patients sur les moyens qu'ils ont pour devenir plus impliqués dans leur traitement, et les professionnels de santé devraient informer les patients sur leur traitement en fonction de leur besoins personnels.

## Partie III : Cas Pratique – Evaluation d'un nouveaux traitement pour la Sclérose en Plaques

### I. La sclérose en plaques : Une maladie complexe

#### 1. Généralités sur la sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune chronique du système nerveux central, dont la gravité et l'évolution sont très variables. Elle a été décrite pour la première fois en 1868 par le neurologue français Jean Martin Charcot<sup>76</sup>.

##### a. Le système nerveux central

Le système nerveux est formé de deux parties :

- le système nerveux central, constitué par l'encéphale comprenant le cerveau, le tronc cérébral, et le cervelet situés dans la boîte crânienne, et la moelle épinière située dans le canal rachidien. Son rôle consiste d'une part à recevoir, enregistrer et interpréter les signaux qui parviennent de la périphérie, et d'autre part à organiser la réponse à envoyer.
- le système nerveux périphérique est constitué par les nerfs crâniens et les nerfs spinaux qui sont rattachés au système nerveux central. Son rôle est de conduire jusqu'au système nerveux central les informations issues des récepteurs périphériques de la sensibilité ou de la douleur, et de transmettre les ordres moteurs émis par les centres nerveux.

Dans sa globalité, le système nerveux central est formé de deux parties différentes caractérisées par leur teinte : la substance grise et la substance blanche. La substance grise est formée de cellules et la substance blanche est formée de fibres. La cellule et la fibre ne sont que les deux parties d'un même élément essentiel du système nerveux : le neurone. Le neurone n'est pas la seule cellule présente dans le système nerveux. A côté de lui existe un tissu de soutien et des cellules nourricières : les cellules gliales.

Le neurone est une cellule anatomiquement et physiologiquement spécialisée dans la réception, l'intégration et la transmission d'informations. Il est considéré comme une cellule ordinaire car la constitution de sa membrane, son noyau et ses organites sont basiques. Cependant il est aussi considéré comme une cellule singulière du à ses capacités d'excitabilité et de sécrétion, adaptées aux tâches de formation, d'entretien et de fonctionnement en réseaux.

Chaque neurone est intégré dans des réseaux multiples, ordonnés et hiérarchisés chargés de recevoir ou transmettre un signal, ou de coordonner une fonction complexe.

Il diffère des autres cellules de l'organisme par l'existence de prolongements ou neurites, émanant du corps cellulaire, que l'on classe en deux catégories : les dendrites et l'axone. Les dendrites forment parfois un arbre extrêmement ramifié à partir d'un tronc dendritique unique.

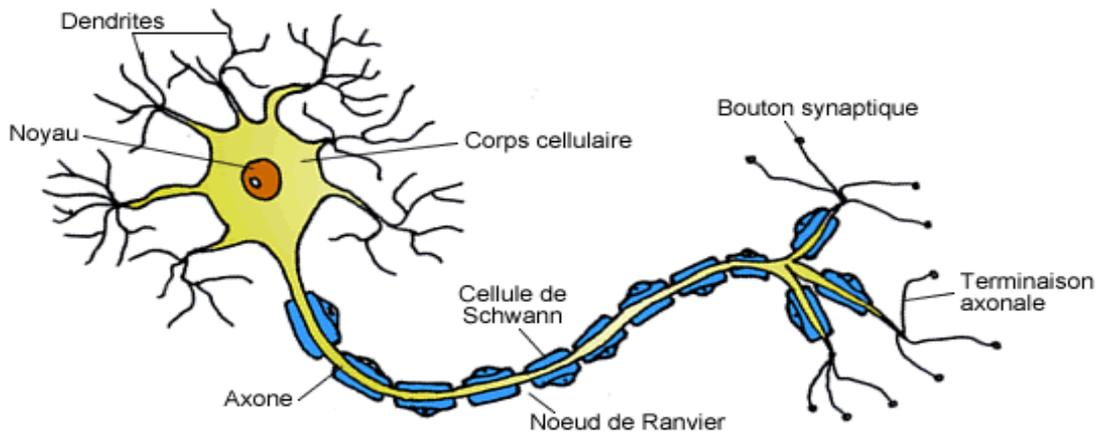


Figure 9: Description d'un neurone

A l'opposé de l'arbre dendritique part un fin prolongement, l'axone. Tous les neurones n'ont pas la même forme. Les différences portent essentiellement sur le développement de la partie dendritique. A l'opposé de la cellule de Purkinje dont l'arbre dendritique présente un développement extraordinaire, il existe des neurones bipolaires, pourvus d'une dendrite unique, non ramifiée. Entre ces deux extrêmes on trouve des neurones pourvus de plusieurs dendrites partant du corps cellulaire et modérément ramifiés.

Les arborisations dendritiques n'excèdent pas quelques centaines de microns de longueur. En revanche, la longueur de l'axone est extrêmement variable. Certains neurones dont l'essentiel de l'activité concerne une région réduite du système nerveux et qui sont appelés des neurones locaux ou interneurons ont des axones de quelques dizaines de microns de longueur. D'autres neurones assurant la fonction de communication entre des régions très distinctes du système nerveux ont au contraire un axone de plusieurs dizaines de centimètres de long.

La taille du corps cellulaire ou soma est aussi très variable. Les plus petits neurones ont un corps cellulaire de 7 à 10 microns de diamètre. Les grands neurones ont des corps cellulaires de 20 à 30 microns de diamètre.

La transmission nerveuse se fait par l'intermédiaire de plusieurs neurones qui sont en rapport les uns avec les autres par leurs dendrites ou par l'articulation d'un axone avec les dendrites d'une ou de plusieurs cellules voisines. La jonction entre les éléments de deux cellules constitue une synapse. Le neurone ne se reproduit pas, malgré l'importance de son activité enzymatique et son stock chromosomique. Son activité est entièrement dédiée à ses fonctions de récepteur et de transmetteur.

L'axone, en général unique, est le prolongement le plus long du neurone. Il se termine par de nombreuses ramifications comparables aux dendrites, les boutons terminaux. L'axone est constitué d'une enveloppe, l'axolemne et d'un cytoplasme appelé axoplasme. L'axolemne est le prolongement de la membrane cellulaire. Il est recouvert d'une gaine. Il existe deux sortes de gaines permettant de différencier les fibres myéliniques des fibres amyéliniques. Dans les fibres myéliniques, l'axolemne est recouvert d'un enroulement de myéline. Cette gaine de myéline est elle-même entourée de cellules de Schwann, à l'origine de la myéline. La myéline sert à isoler et à protéger les fibres nerveuses. Les cellules de Schwann jouent un grand rôle dans le soutien de la régénération nerveuse. Les fibres myéliniques constituent la substance blanche du tissu cérébral. Les fibres amyéliniques ou fibres nues, d'un diamètre plus petit peuvent être soit recouvertes directement par les cellules de Schwann soit dépourvues de ces cellules et donc seront complètement nues. La gaine de myéline permet d'augmenter la vitesse de propagation de l'influx nerveux le long de ces fibres nerveuses. Les oligodendrocytes sont à la base de l'élaboration de la myéline.

#### ***b. Physiopathologie***

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire du système nerveux central et est une maladie auto-immune. Son évolution se fait soit par poussées séparées de remissions de durée très variable, soit par aggravation plus ou moins continue du handicap.

Au niveau inflammatoire, la gaine de myéline constitue la cible du processus pathologique contrastant avec l'apparent respect de l'axone : c'est la dissociation axono-myélinique. Il en résulte une altération de la conduction de l'influx nerveux expliquant les signes cliniques.

Les plaques de démyélinisation sont réparties au sein de toutes les zones myélinisées du SNC (zones périventriculaires, corps calleux, moelle, cervelet ...) expliquant la diversité des signes cliniques. Elles sont bien limitées, centrées par une veinule, associant une destruction de la myéline, un œdème, une gliose et un infiltrat de cellules mononucléées. Elles peuvent évoluer vers la sclérose ou régresser avec une remyélinisation. Il coexiste ainsi des lésions d'âge et

d'évolution différentes dans le SNC. L'atteinte axonale peut survenir secondairement à la destruction myélinique expliquant l'installation d'un handicap permanent. La souffrance axonale semble exister dès le début de la maladie, d'abord de manière infraclinique puis en s'exprimant par un handicap permanent.

La physiopathologie fait intervenir un mécanisme immunopathologique au sein du SNC ciblant des antigènes de la myéline. L'existence dans les plaques de cellules immunocompétentes, de cytokines, d'immunoglobulines, de compléments en sont l'illustration. Durant l'enfance, certains clones lymphocytaires semblent pouvoir se «préarmer» pour attaquer plus tard la myéline du SNC en rencontrant un ou des agents infectieux (comme un virus par exemple) partageant des antigènes avec la myéline. Puis, à l'âge adulte, ces clones lymphocytaires sont réactivés dans le sang circulant leur permettant de traverser la barrière hémato-encéphalique pour rentrer dans le SNC. La réaction immunitaire peut alors avoir lieu aboutissant à une attaque de la myéline<sup>77</sup>.

L'origine auto-immune de la SEP met en jeu les lymphocytes T ciblant des antigènes de la myéline. Les lymphocytes activés traversent la barrière hématoencéphalique, ce qui est anormal, et induisent une réponse immune au niveau du système nerveux central. Cela signifie que le système immunitaire de l'organisme attaquerait la myéline comme si celle-ci était un corps étranger. L'agression inflammatoire de la myéline est complétée par la mobilisation d'immunoglobulines et de différents médiateurs comme des cytokines (interféron gamma et Tumor Necrosis Factor: TNF). Ce phénomène inflammatoire conjugué à une augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique est observé aux stades précoces de la démyélinisation chez les patients porteurs des formes récurrentes-rémittentes et secondairement progressives de sclérose en plaques.

Il existe alors une expression excessive de certains antigènes du soi impliqués dans l'activation des lymphocytes T, ainsi qu'un déséquilibre fonctionnel entre les différentes catégories de lymphocytes T au profit des lymphocytes T Helper 1 (TH1), sécrétant des cytokines pro-inflammatoires, et aux dépens des lymphocytes T Helper 2 (TH2), sécrétant des cytokines anti-inflammatoires. L'activation immunitaire via le T1 Helper, objectivée par l'expression de l'interleukine 2 est une des caractéristiques des lésions de SEP. Les lymphocytes CD8+ exercent des effets neurotoxiques sur les axones.

Des foyers inflammatoires sont mis en évidence dans le système nerveux central des patients atteints. On y retrouve donc des lymphocytes T produisant des cytokines aussi bien pro-

qu'anti-inflammatoires qui vont activer les macrophages. Ces derniers vont ainsi attaquer la myéline ce qui va entraîner une démyélinisation au niveau du neurone. Parallèlement à cette phase, les lymphocytes B activés deviennent des plasmocytes qui secrètent des anticorps spécifiques (Ig) attaquant la myéline. La myéline étant nécessaire à une conduction normale et rapide de l'influx nerveux, l'information ne passe alors plus ou pas assez vite.

Chaque attaque contre la gaine de myéline, se traduit par une inflammation et porte atteinte aux fibres nerveuses : il y aura donc une difficulté de conduction de l'influx nerveux. Une telle agression contre la myéline des axones laisse des lésions ou des cicatrices. On peut considérer l'attaque de la myéline comme une blessure qui laisse place à une cicatrice. Ces cicatrices sont situées à l'intérieur du cerveau et/ou de la moelle épinière et ne sont visibles qu'au moyen d'un examen complémentaire aidant au diagnostic de la SEP: l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique). Le retour à l'état normal est fréquent, l'inflammation diminue et des mécanismes de réparation conduisant à une remyélinisation sont initiés. Mais, au fil du temps, si les attaques inflammatoires sont sévères et se répètent, les mécanismes de réparation sont dépassés empêchant un retour complet à l'état normal. Les cicatrices se multiplient et la conduction de l'influx nerveux s'en trouve perturbée de façon irréversible. En fonction de l'endroit où sont situées ces lésions (cerveau, moelle épinière), les conséquences seront différentes et perturberont le fonctionnement de différentes parties du corps<sup>78</sup>.

Nous savons aujourd'hui que la SEP n'est pas due à une seule cause. Plusieurs facteurs, combinés entre eux sont nécessaires à son déclenchement.

- Facteur héréditaire

La SEP n'est pas une maladie héréditaire, comme le sont par exemple la myopathie ou l'hémophilie. Cependant il existe certainement un terrain génétique de plus forte susceptibilité à la SEP. En effet, on a observé que le risque de SEP chez les membres d'une même famille présentant déjà des cas de SEP est plus grand que dans la population générale. Mais ces cas de SEP « familiales » sont rares. D'ailleurs, le risque d'une femme atteinte de SEP de transmettre à son enfant la maladie est inférieur au risque d'une femme non atteinte de SEP de donner naissance à un enfant porteur d'une malformation. Il n'y a donc aucune raison, sur le plan génétique, de contre-indiquer une grossesse à une femme atteinte de SEP. D'autre part, des études ont révélé que, chez les jumeaux monozygotes (ayant exactement le même patrimoine génétique), lorsqu'un des jumeaux est atteint par la maladie, l'autre développe également la

maladie dans 30 % des cas. Cela signifie que l'hérédité de l'individu intervient au maximum à 30% dans le déclenchement de la maladie.

Des scientifiques ont identifié 29 nouveaux facteurs de risque héréditaires pour la sclérose en plaques, ce qui porte leur total à plus de 50. Ces gènes de risque n'ont qu'une faible valeur prédictive pour les personnes atteintes de SEP ou les membres de leur famille. Leur importance réside toutefois dans le fait qu'ils permettent de mieux comprendre l'apparition de la maladie<sup>79</sup>.

- Les facteurs extérieurs, liés à l'environnement

Parmi eux, le climat (ensoleillement, température), l'alimentation, les infections virales, les vaccinations, le stress, la pollution. Aucun de ces facteurs n'a fait la preuve à lui seul d'un rôle formel dans le déclenchement de la maladie. Cependant, les facteurs environnementaux existent certainement. Certaines études de migrations de populations ont montré que, lorsqu'un sujet émigrerait d'un pays d'origine vers un pays d'accueil avant l'âge adolescent, il avait le risque de déclarer une SEP du pays d'accueil. Par contre, lorsqu'il émigrerait après l'adolescence, il gardait le risque de faire une SEP de son pays d'origine.

Le virus d'Epstein-Barr, virus impliqué dans la mononucléose infectieuse, a été incriminé par plusieurs études dans la survenue de la maladie. En revanche, aucune preuve formelle de son implication n'a pu être apportée. En juin 2010, une étude menée auprès de 900 personnes a montré que le risque de sclérose en plaques augmente après une infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV). En 2006, les mêmes chercheurs avaient montré que les personnes atteintes ont un taux d'anticorps anti-EBV plus élevé que la normale. Enfin, une méta-analyse récente, regroupant 18 études et plus de 19 000 personnes, conclut que le fait de contracter une mononucléose infectieuse augmente le risque de souffrir d'une sclérose en plaques<sup>80</sup>.

### *c. Clinique*

Les symptômes dépendent de la localisation des plaques, c'est-à-dire de la partie du système nerveux qui est touchée par l'inflammation. Ils sont très variables d'une personne à l'autre, ainsi que d'une poussée à l'autre, ce qui rend souvent le diagnostic difficile. Dans la majorité des cas, la maladie commence par un seul symptôme. Voici les principaux :

- Le syndrome pyramidal

Il est révélateur de la maladie dans 20 % des cas, et se manifeste par des troubles de la marche avec une fatigabilité importante, une spasticité, des réflexes exagérés au niveau des membres inférieurs, la présence d'un signe de Babinski, une abolition des réflexes cutanés abdominaux.

Normalement, lorsqu'on frotte le bord externe de la plante du pied avec une pointe mousse, en allant du talon vers les orteils, le gros orteil se dirige vers la plante du pied (flexion) pendant que la voûte plantaire se creuse. On appelle signe de Babinski le réflexe inverse : le gros orteil se dirige vers le dos du pied (extension). Parfois, les autres orteils se disposent en éventail. Le signe de Babinski n'existe que quand il y a une lésion de la voie pyramidale. Cette voie correspond à un ensemble de fibres nerveuses descendant du cerveau jusqu'à différents étages de la moelle épinière et destinées à conduire les ordres moteurs, dont le rôle est de mobiliser les muscles du squelette. À l'issue de la poussée, le signe de Babinski reste souvent comme séquelle.

- Les troubles visuels

Le plus souvent, il s'agit d'une névrite, atteinte inflammatoire du nerf optique. Celle-ci se traduit par une perte plus ou moins totale (flou visuel plus ou moins complet) de l'acuité visuelle. La vision des couleurs peut également être touchée. Le sujet peut se plaindre également de vision double et de difficultés dans les mouvements latéraux du regard.

- Les troubles de la sensibilité

Ces troubles peuvent se manifester sous la forme d'un engourdissement, d'une sensation de brûlure, de fourmillements, de picotements spontanément ressentis ou secondaires à une stimulation, même minime, et un signe de Lhermitte positif (sensation de décharge électrique le long du rachis lors de la flexion du cou). Ils peuvent affecter différentes parties du corps comme les bras ou les jambes, le tronc ou même le visage donnant, par exemple, des sensations semblables à celles ressenties lors d'une anesthésie dentaire.

- Les troubles de la motricité

Ils sont fréquents et se traduisent par une baisse de la force musculaire, atteignant un ou plusieurs des membres, et se manifestent souvent par une fatigabilité à l'effort, notamment à la marche. Au fil du temps, cette faiblesse musculaire peut s'accompagner d'un phénomène de spasticité ou raideur des membres, qui touche surtout les membres inférieurs.

- Les troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements

Ces troubles provoquent une démarche qui peut s'apparenter à celle d'un homme ivre. Des difficultés à saisir les objets et à écrire clairement peuvent également gêner le patient.

- Les troubles urinaires

Les troubles urinaires peuvent se manifester par l'envie fréquente d'uriner, par des épisodes d'incontinence ou même par des difficultés à vidanger la vessie.

- Les troubles intestinaux

Ils sont représentés par la constipation et l'incontinence, mais sont beaucoup plus rares que les

troubles urinaires.

- Les troubles sexuels

Ils se traduisent chez l'homme par des troubles de l'érection et chez la femme par des douleurs et des altérations au niveau de la sensibilité<sup>78</sup>.

Dans certains cas, une élévation de la température corporelle (fièvre, bain chaud, effort physique) peut entraîner une réactivation des symptômes neurologiques anciens, le plus souvent des troubles de la vision. Ce phénomène transitoire est connu sous le terme « phénomène d'Uhthoff ». Il ne s'agit pas d'une vraie poussée puisque les symptômes disparaissent lorsque la température corporelle redescend.

#### *d. Formes de la maladie et évolution*

En général, on distingue trois formes principales de sclérose en plaques, selon la façon dont la maladie évolue dans le temps.

- Forme rémittente

Dans 85 à 90 % des cas, la maladie débute par la forme rémittente (aussi appelée « cyclique rémittente »), caractérisée par des poussées entrecoupées de rémissions. Une poussée est définie comme une période de survenue de nouveaux signes neurologiques ou de réapparition d'anciens symptômes durant au moins 24 heures, séparée de la poussée précédente d'au moins 1 mois. En général, les poussées durent de quelques jours à 1 mois, puis disparaissent progressivement. Les exacerbations peuvent survenir spontanément ou être déclenchées par une infection comme la grippe. Dans la majorité des cas, au bout de plusieurs années, cette forme de la maladie peut évoluer vers une forme secondairement progressive.

- Forme primaire progressive (ou progressive d'emblée)

Cette forme se caractérise par une évolution lente et constante de la maladie dès le diagnostic. Elle concerne 10 % des cas. Contrairement à la forme rémittente, il n'y a pas de véritables poussées, bien que la maladie puisse s'aggraver par moments. Cette forme apparaît généralement plus tard dans la vie, vers l'âge de 40 ans.

- Forme secondairement progressive

Après une forme rémittente initiale, la maladie peut s'aggraver de façon continue. On parle alors de forme secondairement progressive. Des poussées peuvent survenir, mais elles ne sont pas suivies de rémissions franches et le handicap s'aggrave peu à peu. La

plupart des personnes souffrant de la forme rémittente présenteront une forme progressive dans les 15 ans qui suivent le diagnostic de la maladie.

Dans la majorité des cas (85%), la SEP évolue d'emblée par poussées (forme rémittente). Après 10 ans d'évolution, la moitié des malades présenteront une forme progressive de la maladie, définie comme une aggravation progressive continue de l'état neurologique pendant au moins 6 mois (forme secondairement progressive). Chez 10% des malades et surtout ceux débutant la maladie après 40 ans, la SEP est d'emblée progressive avec une expression clinique avant tout médullaire (forme primitivement progressive).

Le pronostic est imprévisible pour un individu donné. Sur des grandes séries de malades, il est estimé que la moitié des patients aura une gêne à la marche après 8 ans d'évolution, nécessité de prendre une canne après 15 ans et un fauteuil roulant après 30 ans. La survie ne paraît pas affectée. Des formes dites « bénignes » définies comme une absence d'invalidité après 15 ans d'évolution concernent 25% des malades. Malheureusement, ces formes initialement favorables peuvent s'aggraver tardivement. A l'opposé de ces formes bénignes, des SEP très sévères aboutissant à un handicap rapide existent dans 10% des cas. Peu de facteurs cliniques prédictifs d'évolution n'ont pu être mis en évidence. L'âge de début jeune, le mode rémittent, un long délai entre les deux premières poussées, une névrite optique inaugurale semblent plutôt de meilleur pronostic. A l'opposé, les SEP débutant après 40 ans plutôt de type primitivement progressive avec une atteinte motrice initiale sont de mauvais pronostic<sup>81</sup>.

Les examens paracliniques (IRM, analyse du LCR) ont une mauvaise valeur prédictive pronostique et leur répétition après le diagnostic n'est pas utile en pratique courante.

#### *e. Diagnostic*

- Diagnostic positif

Il n'existe pas de marqueur diagnostique spécifique de la maladie. Le diagnostic de SEP répond à un ensemble d'arguments. Il est basé sur quatre critères essentiels : la dissémination des lésions dans le temps, la dissémination des lésions dans l'espace dans différents sites du SNC, l'inflammation du SNC et l'absence d'autres maladies évolutives.

La dissémination temporelle des lésions se définit comme la succession d'attaques neurologiques dans le temps. Elle peut être recherchée à l'interrogatoire. Elle sera confortée par l'existence de signes neurologiques anormaux à l'examen clinique lors des poussées.

La dissémination spatiale des lésions correspond à l'atteinte de plusieurs zones du SNC. Elle peut être mise en évidence par l'examen clinique ou par les examens paracliniques en particulier l'IRM et les potentiels évoqués.

Le renouvellement des IRM à 3 mois d'intervalle peut permettre de visualiser de nouveaux hypersignaux sans expression clinique obligatoire permettant la mise en évidence de la « dissémination spatiale ».

L'analyse du LCR permet de mettre en évidence l'inflammation du SNC. La protéinorachie n'est augmentée que dans 25% des cas en restant inférieure à 1g/l. La cytorachie composée d'éléments mononucléés (surtout des lymphocytes et plasmocytes) est supérieure à 4 éléments/mm<sup>3</sup> dans un tiers des cas mais le plus souvent inférieur à 20. Il existe une élévation des gammaglobulines dans le LCR dans 70% des cas alors qu'elles sont normales dans le sang. Des bandes oligoclonales sont observées en immuno-fixation ou en immuno-électrofocalisation dans plus de 80% des SEP correspondant à une sécrétion intrathécale d'IgG. Le LCR peut aussi être normal.

Les potentiels évoqués (PE) sont des potentiels électriques recueillis après une brève stimulation soit visuelle (PEV) soit auditive (PEA) soit sensitive lemniscale (PES) soit motrice (PEM). Leur atteinte signe une souffrance de la voie étudiée au sein du SNC pouvant permettre de mettre en évidence la dissémination spatiale. Ils ne sont recherchés que dans les cas cliniquement compatibles avec le diagnostic de SEP mais à IRM normale.

Aucun de ces examens ne constitue un marqueur spécifique de la maladie et leurs perturbations peuvent être retrouvées dans des maladies pouvant simuler la SEP<sup>77</sup>.

- Diagnostic différentiel

Les maladies inflammatoires systémiques comme la sarcoïdose, la maladie de Behçet, le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Gougerot-Sjögren, les artérites cérébrales, les infections à tropisme neurologique ou les maladies cérébro-vasculaires à attaques successives peuvent simuler une SEP rémittente. La recherche d'anomalies à l'examen clinique général, la présence d'un syndrome inflammatoire dans le sang et l'absence de bandes oligoclonales dans le LCR sont des arguments pour rechercher ces maladies.

Les atteintes neurologiques localisées, même si elles évoluent par poussées, doivent faire rechercher une tumeur, une malformation vasculaire ou une anomalie d'Arnold-Chiari. La neuro-imagerie (le scanner mais surtout l'IRM) éliminera ces diagnostics.

- Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Cette échelle de cotation du handicap est le principal outil de cotation clinique commun à tous les neurologues pour juger l'évolution des patients. L'examen neurologique est divisé en huit systèmes ou paramètres fonctionnels (PF). Les quatre majeurs sont la fonction pyramidale, la fonction cérébelleuse, la fonction sensitive et la fonction du tronc cérébral. Les quatre mineurs sont les sphincters, la vision, le mental et « le reste ».

Un score chiffré de sévérité croissante (de 0 à 6 ou 7) est donné à chaque paramètre fonctionnel. Le score global de l'échelle se mesure sur une échelle de vingt niveaux<sup>82</sup>.

Tableau II: Description de l'échelle EDSS

Score	Examen neurologique
<b>0.0</b>	Examen neurologique normal
<b>1.0</b>	Pas de handicap, signe minime d'un des PF
<b>1.5</b>	Pas de handicap, signe minime dans plus d'un des PF
<b>2.0</b>	Handicap minime d'un des PF
<b>2.5</b>	Handicap minime dans 2 PF
<b>3.0</b>	Handicap modéré d'un des PF, sans problème de déambulation
<b>3.5</b>	Handicap modéré dans plus d'un des PF, sans problème de déambulation
<b>4.0</b>	Indépendant, debout 12 heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un PF à 4 (les autres à 0 ou 1), ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos
<b>4.5</b>	Déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale; handicap relativement sévère, habituellement caractérisé par un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des grades précédents. Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos
<b>5.0</b>	Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres ; handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours.
<b>5.5</b>	Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres; handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée
<b>6.0</b>	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire
<b>6.5</b>	Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter
<b>7.0</b>	Ne peut marcher plus de 5 m avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 heures par jour
<b>7.5</b>	Incapable de faire quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique

<b>8.0</b>	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras
<b>8.5</b>	Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras; conserve quelques fonctions élémentaires
<b>9.0</b>	Patient grabataire ; peut communiquer et manger
<b>9.5</b>	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler ni communiquer
<b>10.0</b>	Décès lié à la SEP

## 2. Les différents types de traitement

Aucun médicament curatif ne guérit cette maladie chronique. Le handicap est précoce et la moitié de la maladie se déroule dans un état de dépendance. Traiter un malade atteint de SEP signifie également lui apporter des soins pour améliorer sa situation et lutter contre les complications tout au long de l'évolution de la maladie. Les traitements symptomatiques constituent une partie essentielle de ces traitements. L'efficacité thérapeutique se juge sur la fréquence des poussées et sur l'évolution du handicap neurologique, évalué sur le plan clinique grâce à des échelles validées.

### a. Les traitements actuels

Récemment encore, seuls les corticoïdes étaient utilisés dans le traitement de SEP, et ils n'agissaient que sur la durée. Depuis environ 15 ans, les innovations thérapeutiques ont permis de trouver de nouveaux médicaments pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de SEP. Le nombre de nouveaux traitements ne cesse de s'accroître, grâce à la recherche continue effectuée dans le monde entier.

Les médicaments contre la SEP peuvent être divisés en plusieurs catégories :

- La première comporte, les corticostéroïdes, qui visent à diminuer la durée et la gravité des poussées. Celles-ci sont provoquées par l'inflammation aiguë d'une région du système nerveux central. Les corticostéroïdes sont des médicaments puissants qui, en administration prolongée, entraînent de nombreux effets secondaires. On y a donc recouru sur une courte période pour soulager les symptômes de la poussée et accélérer le rétablissement du patient.
- La seconde comporte les médicaments dits modificateurs de l'évolution de la SEP, utilisés en traitement de fond, qui agissent sur le processus pathologique sous-jacent. On les appelle aussi immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, car ils ciblent généralement certains aspects du processus inflammatoire de la SEP, dans le but de prévenir l'inflammation à l'origine des poussées.

- Enfin, un grand nombre de médicaments sont prescrits pour atténuer les symptômes de la SEP, par exemple la spasticité et la douleur.

i. Les traitements de la poussée

Puisque les poussées correspondent à des périodes d'inflammation aiguë, le traitement repose sur des médicaments anti-inflammatoires, et plus particulièrement sur les corticoïdes administrés par voie intraveineuse en bolus, c'est à dire à fortes doses mais sur une durée brève. Ils permettent de combattre l'inflammation et de raccourcir la durée des poussées mais ne sont pas utilisés de façon prolongée. De plus, ils vont réduire les conséquences de chaque rechute sur les axones. En revanche, ils n'ont pas d'effet sur la prévention de nouvelles poussées (aucune action sur les mécanismes initiateurs de rechutes), ni sur les conséquences de la maladie (aucune action sur les déficits acquis).

Il est important de tenir compte des éventuels effets secondaires de ces corticoïdes qui peuvent être importants à fortes doses et surtout si le traitement se prolonge dans le temps. Les principaux effets secondaires sont la rétention d'eau et de sel, fuite de potassium, trouble de la glycémie, cataracte ou encore ostéonécrose. Cependant, la corticothérapie est généralement bien tolérée.

De façon consensuelle, une poussée sévère est traitée par l'administration de 1g de Méthylprednisolone (Solumédrol®) en perfusion de 3h pendant 3 à 5 jours, lors d'une courte hospitalisation traditionnelle ou en ambulatoire. Une corticothérapie par voie orale n'est pas recommandée car elle expose à un certain nombre d'effets secondaires et n'a pas prouvé d'efficacité majeure. Un relais des perfusions de corticoïdes par une forme orale ne paraît donc pas utile, sauf cas particuliers.

ii. Les traitements de fond

Différentes stratégies de traitement de fond existent. Elles consistent soit à induire une déplétion des cellules porteuses des antigènes CD20, CD52 ou CD4, soit à inhiber des cytokines telles que l'interleukine 2 (IL2), TCR (T cell receptor), soit à diminuer l'extravasation au niveau de la barrière hémato-encéphalique ou encore à régénérer la myéline.

Le traitement de fond, contrairement au traitement des poussées, est prescrit de façon continue, et cherche ainsi à freiner l'évolution de la maladie en diminuant la fréquence et l'intensité des poussées. C'est avant tout dans les formes de SEP-RR et au début des phases progressives de SEP-SP que l'effet des traitements de fond a été mis en évidence. On utilise

dans ce cas soit des immunomodulateurs, tels que les interférons, l'acétate de glatiramère, ou le fingolimod, soit des immunosuppresseurs tels que le natalizumab, ou la mitoxantrone.

La plupart de ces médicaments ont une efficacité modeste, à pondérer par l'existence de patients répondeurs ou non. Les critères d'efficacité des traitements sont variables : fréquence des poussées, durée des poussées, apparition de lésions à l'IRM ou apparition de handicaps. Mais dans la majorité des cas, l'efficacité est définie comme étant le pourcentage de patients sans poussées sur une période donnée.

➤ *La forme rémittente-récurrente*

Elle est définie par des poussées bien individualisées, avec ou sans séquelles, sans progression du handicap entre les poussées<sup>83</sup>.

- Les immunomodulateurs : Les interférons beta et l'acétate de glatiramère

L'IFN $\beta$ 1a est produit, par génie génétique, sur culture de cellules ovariennes de hamsters chinois. Sa séquence d'acides aminés est identique à la forme naturelle d'IFN $\beta$ , c'est-à-dire qu'il est glycosylé par des oligosaccharides sur l'asparagine (ASN) en position 80.

L'IFN $\beta$ 1b est produit par génie génétique à partir d'une souche d'*Escherichia Coli* et présente quelques différences comparées à la forme humaine.

Ce sont des traitements immunomodulateurs qui agissent en modifiant la réponse immunitaire, en bloquant l'activation des monocytes et la voie Th1, sans entraîner de diminution des défenses du système immunitaire. Ils permettent une diminution de la fréquence des poussées d'environ 30 à 35 %, un ralentissement de la progression du handicap et ont un impact sur l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM.

Il a aussi été observé dans certains cas une réduction du handicap à moyen terme. Tous les patients ne semblent pas répondre de la même façon à ce traitement. Des études sont en cours afin de comprendre les raisons d'une telle différence et ainsi de mieux cibler l'administration de ces molécules.

Actuellement, trois interférons sont disponibles mais aucun interféron n'a prouvé de supériorité en termes d'efficacité. Il n'y a donc pas d'argument scientifique, à ce jour, pour privilégier une molécule par rapport aux autres dans le cadre de leurs indications respectives. Ces interférons (Avonex®, Betaferon®, Rebif®) sont administrés par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

L'acétate de glatiramère est un polypeptide de synthèse. Il partage une structure commune avec la protéine basique de la myéline. C'est également un traitement immunomodulateur dont le mécanisme est différent de celui des interférons. Il a une structure proche de celle d'un des composants de la myéline et agit en tant que « leurre » en détournant la réaction immunitaire vers lui-même. Il se lie au CMH de type II et active les cellules T cytotoxiques.

Il s'agit d'un traitement injectable, administré par voie sous cutanée quotidiennement. Il permet une diminution d'environ 30% de la fréquence des poussées. Il est indiqué chez le patient ayant fait au moins deux poussées au cours des deux dernières années.

- Les immunosuppresseurs

Ils sont utilisés en cas d'échec aux interférons ou à l'acétate de glatiramère, ou en 1<sup>ère</sup> intention dans les formes agressives d'emblée. Mitoxantrone (Elsep®) et natalizumab (Tysabri®) sont réservés à l'usage hospitalier et ne peuvent être prescrits que par un neurologue en raison des risques liés à leur usage (toxicités hématologique et cardiaque pour la mitoxantrone, risques infectieux et allergiques pour le natalizumab). Le fingolimod (Gilenya®) est également disponible sur prescription par un neurologue. L'azathioprine (Imurel®) et le cyclophosphamide sont parfois utilisés hors AMM.

- *Les formes agressives*

Elles sont traitées par des immunosuppresseurs pour les formes évoluant rapidement : mitoxantrone ou cyclophosphamide (hors AMM).

- *Les formes progressives*

La prise en charge varie selon qu'il s'agisse d'une forme :

- secondairement progressive
- secondairement progressive encore active: SEP-SP actives
- secondairement progressive sans poussées : SEP-SP non actives
- progressive primaire : SEP-PP

Les essais thérapeutiques sont souvent hétérogènes incluant le plus souvent les SEP-SP et les SEP-PP. En général, il n'y a pas d'individualisation claire au sein des SEP-SP entre les formes encore actives et celles qui ne le sont plus, distinction qui pourtant est essentielle pour le traitement.

Dans la SEP-SP active, il peut se discuter le maintien d'un Interféron, la mise en route d'un

traitement immunosuppresseur ou de Mitoxantrone. Dans les formes agressives de SEP-SP, Elsep® dispose également d'une AMM mais pas en traitement de 1ère intention. Dans la SEP-SP non active et la SEP-PP, aucun traitement n'a fait la preuve d'une efficacité (physiopathologie probablement différente).

Dans ces deux derniers cas, aucun traitement médicamenteux n'a véritablement démontré d'efficacité. En effet, ces formes relèvent sûrement d'autres mécanismes, parmi lesquels les phénomènes de dégénérescence prennent le pas sur les phénomènes inflammatoires. Les traitements immunosuppresseurs pourraient avoir une petite action sur la courbe évolutive de la maladie. Le traitement repose donc en premier lieu sur une prise en charge rééducative et symptomatique, très bénéfique sur le maintien de l'autonomie et sur la qualité de vie.

L'inhibition de la progression de la maladie demeure le but principal pour le développement de nouvelles thérapies. Il est évident que la vision traditionnelle de la SEP comme une maladie médiée uniquement par les lymphocytes T CD4+ est incomplète. Le rôle d'autres composants immunitaires comme les cellules T régulatrices, les cellules Th17 et les cellules B permettent de nouvelles cibles potentielles pour affecter l'évolution de la SEP. De nombreuses molécules sont en cours d'essais cliniques.

### iii. Les traitements symptomatiques<sup>84</sup>

#### ➤ *Les douleurs*

Chaque symptôme douloureux est à analyser individuellement car il existe différents types de douleurs relevant de mécanismes différents et par conséquent de traitements différents. Parmi les médicaments utilisés figurent:

- les antiépileptiques qui sont à privilégier dans les douleurs et symptômes paroxystiques.
- Les antidépresseurs de la classe des tricycliques qui sont à privilégier dans les douleurs chroniques.
- Les traitements antispastiques sont utilisés en cas de raideurs, de crampes ou de contractures musculaires.
- Enfin, la composante psychoaffective des douleurs peut justifier une prise en charge spécialisée : relaxation, sophrologie, psychothérapie.

#### ➤ *La fatigue*

Sa prise en charge justifie en premier lieu la recherche et le traitement des facteurs

aggravants: dépression, troubles du sommeil, troubles urinaires nocturnes, douleurs nocturnes, poussées, certains médicaments. Des adaptations de la vie quotidienne peuvent être utiles. C'est parfois la reprise d'une activité physique qui est préconisée, ou une réorganisation du mode de vie : siestes, réaménagement de son temps de travail, aide d'une tierce personne. Lorsque ce symptôme persiste malgré ces mesures, il est possible de proposer des traitements médicamenteux : Amantadine (Symmetrel®, Mantadix®) ou 3-4 diaminopyridine est utilisable en seconde intention.

➤ *La spasticité*

La spasticité correspond à une raideur dans les membres. Lorsqu'elle est discrète et non douloureuse, elle doit être respectée car souvent bénéfique pour compenser une faiblesse musculaire. En revanche, un traitement est nécessaire lorsqu'elle est plus intense, douloureuse et responsable de plus grandes difficultés à la marche ou à la mobilisation des membres. Dans tous les cas, il est nécessaire de dépister et corriger les facteurs susceptibles de l'aggraver ponctuellement. Ce sont principalement la chaleur, les infections, les fécalomes et les escarres qui devront être systématiquement dépistés et traités par les thérapies suivantes :

- La kinésithérapie
- Les traitements médicamenteux par voie orale : Baclofène (Lioréal®), Dantrolène (Dantrium®) et les benzodiazépines.
- Les injections intramusculaires de toxines botuliques
- Le traitement par Baclofène intrathécal

➤ *Les troubles urinaires*

En l'absence de résidu post-mictionnel, les symptômes liés à une hyperactivité vésicale (pollakiurie, impériosités, fuites urinaires), sont traités en première intention par un traitement anticholinergique.

S'il existe un résidu significatif ou en cas d'échec de ce traitement, un bilan urodynamique sera le plus souvent demandé. Il permettra de préciser le mécanisme des troubles et de proposer le traitement le plus adapté à chaque situation : médicaments alpha-bloquants, auto-sondages intermittents, injections locales de toxine botulique. En cas d'échec des techniques précédentes, un geste chirurgical pourra être proposé.

➤ *Les troubles sexuels*

Le traitement de première intention dans les troubles de l'érection est un traitement par voie orale : Sildenafil (Viagra®), Tadalafil (Cialis®), Vardenafil (Levitra®). Chez la femme, un

certain nombre de mesures symptomatiques peut être proposé afin d'améliorer son confort au moment du rapport sexuel. Les difficultés liées à la lubrification vaginale sont traitées par des crèmes d'utilisation locale. Les troubles de la sensibilité (douleurs, fourmillements, hypersensibilité du vagin) relèvent de traitements médicamenteux antalgiques.

➤ *Le tremblement*

De nombreux traitements médicamenteux sont proposés avec une efficacité variable et de toute façon inconstante : Clonazepam (Rivotril®), Primidone (Mysoline®), Propranolol (Avlocardyl®), Isoniazide (Rimifon®) entre autres.

➤ *Les troubles psychologiques*

À tout moment, au cours de l'évolution de la maladie, un soutien psychologique peut s'avérer utile, seul ou associé à un traitement médicamenteux anxiolytique ou antidépresseur.

**b. Innovations thérapeutiques**

Deux types de stratégies sont actuellement développées : d'une part une stratégie d'immunosuppression, c'est à dire des médicaments visant à diminuer la réponse immunitaire anormale développée contre le SNC, et d'autre part une stratégie de neuroprotection visant à réduire les dommages irréversibles des axones, conséquence ultime de l'agression inflammatoire sur le neurone.

i. Recherches visant l'immunosuppression sélective

➤ *Traitements par voie orale*

Quelques molécules orales sont en cours de développement à des stades différents. Certaines ont confirmé leur efficacité, notamment sur le caractère inflammatoire de la maladie, mais il reste à résoudre le problème des effets indésirables<sup>85</sup>.

▪ Laquinimod

Le laquinimod est un immunomodulateur qui diminue la migration des leucocytes dans le SNC. Il induit la synthèse de TGF $\beta$  et provoque une réponse immunitaire en faveur des cytokines Th2. Il a montré dans des essais cliniques de phase III un ralentissement de la progression du handicap et de l'atrophie cérébrale suggérant une diminution des dommages tissulaires dans la SEP. Les auteurs ont voulu vérifier cette hypothèse à l'aide de différentes techniques d'imagerie chez 1106 patients atteints de SEP rémittente et répartis en 2 groupes équivalents, l'un recevant le laquinimod (une prise orale quotidienne), l'autre le placebo, durant 24 mois. Les résultats montrent que le laquinimod réduit, au moins dans la phase initiale du traitement, les processus pathologiques nocifs chez les patients atteints de SEP rémittente<sup>86</sup>.

- Teriflunomide (Aubagio®)

Le teriflunomide est un immunomodulateur précédemment utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Il a été autorisé pour le traitement de la Sclérose en plaques en septembre 2012 aux Etats-Unis, et en août 2013 en Europe. Cet immunosuppresseur réduit de 30 % la fréquence des poussées. Ses principaux effets indésirables sont, pour l'instant, un petit risque infectieux et un risque en cas de grossesse.

- Diméthyl fumarate (BG-12)

L'acide fumarique a des propriétés immunomodulatrices et a été utilisé dans le psoriasis. Le BG-12 aurait de nombreuses actions supposées tant sur la fonction immunitaire périphérique que comme potentiel agent neuroprotecteur contre la mort neuronale par stress oxydatif. Une étude pilote a suggéré que le BG-12 pourrait réduire l'activité inflammatoire dans la SEP. Ce médicament réduit de 50 % les poussées et pourrait devenir un traitement de première ligne.

- *Traitements par voie injectable : les anticorps monoclonaux*

- Alemtuzumab (Lemtrada®)

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la glycoprotéine de surface CD52 présente sur plus de 95% de lymphocytes B et T, monocytes et macrophages. L'alemtuzumab entraîne l'apoptose et provoque une leucopénie rapide et prolongée. Il a été autorisé en Europe en septembre 2013.

- Rituximab

Cet anticorps monoclonal chimérique est dirigé contre la protéine de surface CD20, exprimée sur les cellules B, mais pas sur les plasmocytes. Son mode d'action n'est pas clairement établi mais il est suggéré qu'il entraîne la destruction des cellules B par une lyse médiée par le complément, par apoptose ou par une cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC). La déplétion en cellules B par l'anticorps monoclonal est complète et rapide (sous deux semaines), et dure environ six mois. Les plasmocytes ne sont pas touchés par l'action du rituximab et le taux d'anticorps n'est pas affecté. L'anticorps monoclonal exercerait donc son action en diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires par les lymphocytes B et en modulant leur rôle de cellules présentatrices d'antigènes. Cet anticorps est utilisé dans le traitement des lymphomes non-hodgkiniens et de la polyarthrite rhumatoïde.

- ii. *Recherches visant la protection des neurones*

La seconde stratégie est la neuroprotection, c'est à dire la protection contre la perte des cellules nerveuses et la lutte contre le phénomène de dégénérescence des axones. Au cours de

la SEP, celle-ci peut survenir soit directement sous l'effet de l'intensité de l'inflammation, soit indirectement en raison de la démyélinisation. Plusieurs molécules seraient susceptibles de protéger les cellules nerveuses, comme par exemple les bloqueurs des canaux sodiques qui sont utilisés contre l'épilepsie. Le principe repose sur la toxicité potentielle du sodium, agent ionique indispensable à la propagation de l'influx nerveux, lorsqu'il est en excès dans le neurone. La démyélinisation de la SEP entraîne, par des mécanismes complexes, une augmentation du Na dans l'axone et accroît ainsi le risque de neurodégénérescence. Par le blocage de ces canaux, on vise à protéger la cellule nerveuse de ce phénomène chronique en agissant non pas sur le mécanisme inflammatoire, mais sur les conséquences du processus de démyélinisation de l'axone.

Des études utilisant d'autres molécules susceptibles d'agir contre les radicaux libres et le stress cellulaire sont en cours.

- La remyélinisation : une solution innovante

De nombreux travaux tentent de mieux comprendre le processus de remyélinisation. Tous les patients ne sont pas égaux devant ce phénomène. Il existe en effet des facteurs favorisant la remyélinisation, et d'autres l'empêchant. Deux approches sont actuellement à l'étude. L'une consiste à favoriser la remyélinisation spontanée en stimulant les facteurs adéquats et en inhibant les autres. L'autre, consiste à remyéliniser par transplantation de cellules. Par ailleurs, d'autres molécules encore ont montré un effet potentiellement intéressant pour améliorer la remyélinisation des axones. Récemment, les chercheurs ont acquis une meilleure connaissance du fonctionnement de la myéline : on sait désormais qu'une protéine, la MAG (myelin associated protein), est essentielle au bon fonctionnement de la myéline. Ses propriétés peuvent être reproduites par l'administration de peptides de myéline solubles. D'autres études visent à améliorer la production de myéline, en particulier en essayant de stimuler les gènes qui régulent cette production<sup>87</sup>.

- Cellules souches : une nouvelle approche thérapeutique de la SEP

Plusieurs types de cellules souches peuvent être utilisés dans le traitement de la SEP :

Des progéniteurs des oligodendrocytes dérivés des cellules souches embryonnaires et des cellules souches neurales ont été testés sur les modèles animaux. Ces transplantations ont permis la différenciation des oligodendrocytes et la formation de myéline.

Les cellules souches hématopoïétiques qui se différencient en cellules du système immunitaire

(macrophages, cellules B et T...) permettent de ralentir le processus inflammatoire et la démyélinisation.

L'évolution naturelle des cellules souches mésenchymateuses est la différenciation en tissus comme les os, les muscles ou les tendons. Toutefois dans certaines conditions, elles ont la capacité de se différencier en d'autres types cellulaires, notamment en cellules neurales. Ces cellules souches peuvent également affecter de nombreuses fonctions du système immunitaire, surtout les cellules B et T et ainsi diminuer l'attaque immunitaire. Ces études nourrissent l'espoir de déboucher sur l'identification de nouvelles molécules permettant de stimuler la remyélinisation endogène. Bien que des travaux continuent de mettre en évidence l'effet bénéfique des greffes de divers types cellulaires sur la remyélinisation du SNC dans les modèles animaux, aucun candidat particulier n'a pu être sélectionné pour une application thérapeutique. Il semble de plus en plus évident que l'approche par thérapie cellulaire ne puisse contribuer à elle seule, de façon optimale à la remyélinisation et que des stratégies complémentaires seront nécessaires pour réprimer les effets inhibiteurs du SNC lésé.

### **3. Fingolimod – Gilenya®**

Il y a 20 ans, l'accent était mis sur la recherche de traitements de fond de la sclérose en plaques par voie orale car il n'en existait pas. Les traitements de fond se délivraient tous par injection sous-cutanée ou intramusculaire. Le fingolimod est le premier traitement de fond administré par voie orale à avoir été autorisé (le 22 septembre 2010 aux Etats Unis).

#### **a. Structure**

Le fingolimod est un analogue synthétique de la myriocine, puissant immunosuppresseur. La myriocine est un métabolite du champignon *Isaria sinclairii*, utilisé en médecine chinoise. Le fingolimod, après avoir été phosphorylé par la sphingosine kinase-2, agit comme un agoniste de la sphingosine-1 phosphate (S1P).

#### **b. Mécanisme d'action**

Le principe actif de Gilenya®, le fingolimod, est un immunosuppresseur sélectif qui diminue la capacité des cellules T à se déplacer des ganglions lymphatiques vers le cerveau et la moelle épinière, limitant ainsi les lésions qu'elles provoquent dans la SEP. Cette action du principe actif est due au fait qu'il bloque un récepteur présent sur les cellules T, appelé récepteur de la sphingosine-1-phosphate, qui participe à la régulation du déplacement de ces cellules dans le corps. La liaison du fingolimod sur le récepteur S1P1 provoque une internalisation de celui-ci et rend les lymphocytes insensibles au signal de la sphingosine-1

phosphate, ce qui entraîne leur séquestration dans les organes lymphoïdes secondaires.

L'administration de fingolimod entraîne une diminution rapide des lymphocytes circulants donnant des bénéfices cliniques dans la SEP. L'interaction du fingolimod avec des sous-types du récepteur S1P présents dans d'autres tissus est probablement à l'origine des effets indésirables. Des recherches ont montré que le fingolimod peut promouvoir la neuroprotection ainsi qu'un processus de réparation du SNC à travers la modulation du récepteur S1P exprimé sur les cellules neuronales<sup>88</sup>.

### *c. Indications*

Depuis le mois de mars 2011, ce médicament est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta.

Ces patients peuvent être définis comme n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta (habituellement d'une durée d'au moins un an).

Les patients doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyper intenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium. Un patient non répondeur peut également être défini comme un patient dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à présenter des poussées sévères.

- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide.

Cette SEP est définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

### *d. Schéma thérapeutique*

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la sclérose en plaques. Il est administré par voie orale une fois par jour. La posologie recommandée est d'une gélule de 0,5 mg par voie orale une fois par jour, au cours ou en dehors des repas. En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit être poursuivi en prenant

la dose suivante comme prévu.

Les patients peuvent passer directement de l'interféron bêta ou de l'acétate de glatiramère à Gilenya® à condition qu'ils ne présentent pas de signes d'anomalies significatives liées au traitement, par exemple une neutropénie.

#### *e. Intérêt dans l'arsenal thérapeutique existant*

Dans une première étude, Gilenya® s'est avéré plus efficace que le placebo et l'interféron bêta en terme de réduction du nombre de rechutes. La dose la plus faible de Gilenya® était aussi efficace que la plus forte. Dans la seconde étude, le nombre de rechutes chez les patients ayant reçu Gilenya® était également égal à environ la moitié de celui observé chez les patients ayant reçu l'interféron bêta<sup>89</sup>.

Cependant, en raison du profil de sécurité du médicament, le comité de la transparence a jugé que Gilenya® ne doit être utilisé que chez les patients qui ont vraiment besoin de ce médicament, soit parce qu'ils n'ont pas répondu à un interféron bêta, soit parce que leur maladie a atteint un stade très sévère et est d'évolution rapide. En effet, durant les études cliniques de phase I, FTY720 (fingolimod) a été bien toléré par les volontaires sains. Aucun effet indésirable important n'a été reporté. Cependant, plusieurs ralentissements transitoires du rythme cardiaque avaient été signalés à cette étape. Durant les études de phase III, aucun décès n'a été causé par le fingolimod. Deux décès dus au virus de l'herpès ont été rapportés durant les essais cliniques. Les principaux effets indésirables rapportés ont été des bradyarythmies, des blocs auriculo-ventriculaires et de faibles hypertensions. Les incertitudes dont le comité de transparence fait référence sont dues au profil des patients inclus dans les essais cliniques. En effet, ces patients ont une sclérose en plaques peu agressive, avec un score EDSS jamais supérieur à 2.2 et sans maladies ou facteurs de risques particuliers, ce qui rend les effets de Gilenya® dans la population cible relativement incertains<sup>90</sup>.

## **II. Dossier d'autorisation de Gilenya® au moment de sa mise sur le marché**

Gilenya® a obtenu son autorisation de mise sur le marché en Europe le 17 mars 2011, avec une procédure centralisée.

## 1. Conclusions des études d'efficacité

Une étude clinique de phase III, FREEDOMS, a comparé le fingolimod au placebo pendant une période de 2 ans chez des patients ayant une SEP récurrente-rémittente avec au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ou au moins deux dans les deux ans précédant l'inclusion.

Les taux annualisés de poussées à deux ans ont été de 0,16 sous fingolimod 1,25 mg, 0,18 sous fingolimod 0,5 mg et 0,40 sous placebo. Les pourcentages de patients indemnes de poussées ont été respectivement dans ces trois groupes de 75%, 70% et 46%. L'estimation du pourcentage de patients n'ayant pas eu une progression du handicap à 2 ans est de 83% sous fingolimod 1,25 mg, 82% sous fingolimod 0,5 mg et de 76% sous placebo. Le nombre moyen de lésions nouvelles ou en expansion en T2 et le nombre moyen de lésions Gd+ ont été réduits sous fingolimod par rapport au groupe placebo.

Une seconde étude de phase III, TRANSFORMS, a comparé le fingolimod à l'interféron  $\beta$ 1-a (traitement de référence) pendant une période de 1 an chez des patients ayant une SEP récurrente-rémittente ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ou au moins deux dans les deux ans précédant l'inclusion. La majorité des patients recevaient de l'interféron  $\beta$  ou de l'acétate de glatiramère dans les 3 mois précédents l'inclusion.

Les taux annualisés de poussées à un an ont été de 0,20 sous fingolimod 1,25 mg, de 0,16 sous fingolimod 0,5 mg et de 0,33 sous interféron  $\beta$ 1-a. Les pourcentages de patients indemnes de poussées ont été respectivement dans ces trois groupes de 80,5%, 82,5% et 70%. L'estimation du pourcentage de patients n'ayant pas eu une progression du handicap à 1 an est de 93% sous fingolimod 1,25 mg, 94% sous fingolimod 0,5 mg et de 92% sous interféron  $\beta$ 1-a ; le risque de progression du handicap n'a pas différencié entre les groupes. Le nombre moyen de lésions nouvelles ou en expansion en T2 et le nombre moyen de lésions Gd+ ont été réduits sous fingolimod par rapport au groupe interféron  $\beta$ 1-a.

Ces résultats n'ont pas mis en évidence de différence d'efficacité entre les deux doses étudiées de fingolimod. C'est pourquoi seul fingolimod 0,5 mg a obtenu l'AMM. L'efficacité du fingolimod 0,5 mg est supérieure à celle du placebo sur le taux annualisé des poussées à deux ans, supériorité plus modérée sur la progression du handicap. La supériorité du fingolimod 0,5 mg par rapport à l'interféron  $\beta$  sur le taux annualisé des poussées à un an est modeste ; les pourcentages de patients sans progression du handicap n'ont pas différencié.

Les résultats des analyses en sous-groupes réalisées a posteriori pour ces deux études sont de nature exploratoire et doivent être interprétés avec prudence. La population des patients inclus

dans ces études, patients ayant des formes peu sévère de la maladie, ne correspond pas à celle du libellé de l'indication de Gilenya®, indication restreinte aux formes très actives de SEP récurrente-rémittente compte-tenu des réserves émises sur la tolérance du produit<sup>91</sup>.

## **2. Conclusions des études de sécurité**

Une réduction du taux de lymphocytes périphériques d'au moins 70% est observée sous fingolimod. Les lymphopénies rapportées ont été plus fréquentes chez les patients antérieurement traités par immunosuppresseurs. Le risque de bradyarythmie, incluant des blocs auriculo-ventriculaires lors d'une première administration du produit, nécessite que cette administration soit effectuée sous surveillance médicale étroite.

Les risques d'infections sévères, augmentant avec la durée du traitement, d'œdèmes maculaires et d'élévations des enzymes hépatiques justifient une surveillance particulière pendant le traitement. Des troubles neurologiques sévères ont été observés à doses élevées (1,25 mg ou 5 mg). Seules des données de tolérance à plus long terme peuvent permettre d'évaluer le risque cancérigène du fingolimod. Compte tenu de son potentiel tératogène, toute grossesse devra être évitée pendant le traitement.

Le Plan de Gestion des Risques européen prévoit des études observationnelles prospectives sur 5 ans afin de suivre la tolérance à long terme du fingolimod et notamment l'incidence des infections opportunistes, des cancers cutanés et autres néoplasies malignes, des effets indésirables cardiovasculaires (HTA, événements thromboemboliques), des élévations des transaminases hépatiques et des œdèmes maculaires. Il est prévu des études spécifiques pour étudier les bradyarythmies (incluant les troubles de la conduction) et les œdèmes maculaires. Des revues cumulées de ces événements ainsi que d'événements tels que leucopénies, lymphopénies, bronchoconstrictions, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, encéphalomyélite aiguë disséminée, allongement du QT, réactivation virale seront incluses dans les suivis périodiques de pharmacovigilance du produit. Il est prévu la mise en place d'un registre des grossesses survenant pendant le traitement. Le plan de minimisation du risque comporte la mise à disposition d'un guide de prescription à destination des professionnels de santé, d'une carte d'alerte pour les patients et d'un carnet de liaison ville/hôpital<sup>92</sup>.

### 3. Conclusions de la commission de transparence

#### a. Service médical rendu

Le service médical rendu (SMR) est un critère utilisé en santé publique pour classer les médicaments ou dispositifs médicaux en fonction de leur utilité d'un point de vue thérapeutique ou diagnostique<sup>93</sup>.

En France, depuis 2004, l'assurance maladie rembourse les médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché en proportion de leur SMR tel qu'il est évalué par la Commission de transparence de la Haute Autorité de santé. Celle-ci classe les médicaments selon quatre niveaux en fonction de leur SMR, d'insuffisant à majeur. Les trois premiers niveaux donnent lieu à un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables :

- SMR important : Remboursement à 65 %.
- SMR modéré : Remboursement à 30 %.
- SMR faible : Remboursement à 15 %
- Insuffisant : Avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables.

Pour les patients atteints de maladies à longue durée (ALD), comme la Sclérose en plaques, leurs traitements sont remboursés à 100 %.

La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive invalidante. Les déficiences sont multiples, variables selon l'évolution de la maladie et selon les individus : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Ces déficiences peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie. Il existe une grande variabilité dans la sévérité de la maladie, avec des formes bénignes peu invalidantes et des formes sévères qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds. Gilenya® est un traitement à visée préventive des poussées et de la progression du handicap au cours des formes très actives de sclérose en plaques récurrente-rémittente.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité à moyen terme (2 ans) est modéré. Le rapport efficacité/effets indésirables à plus long terme reste à déterminer. Dans les formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente-rémittente, le natalizumab et la mitoxantrone sont également indiqués.

La sclérose en plaques affecte aujourd'hui entre 70 000 et 90 000 patients en France, avec une incidence annuelle probable de 4 à 6 pour 100 000 habitants. Débutant en moyenne à l'âge de

30 ans (20-40 ans) avec une prépondérance féminine, elle constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune. En effet, l'âge moyen de l'apparition des symptômes de cette maladie est 26.05 ans. La gravité de la maladie tient aux incapacités qu'elle entraîne, à leur retentissement sur la qualité de vie et leur impact socio-économique. Le fardeau en termes de santé publique représenté par la SEP est considéré comme modéré y compris dans la sous-population de patients relevant de l'indication de Gilenya®.

Réduire les limitations fonctionnelles induites par la sclérose en plaques et améliorer la qualité de vie des patients atteints de la maladie constituent un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 65 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011)<sup>94</sup>.

En l'absence de données comparatives versus le natalizumab, et au vu des résultats de la seule étude de phase III versus comparateur actif (interféron  $\beta$ 1-a) de durée limitée (un an), l'impact du fingolimod en termes de réduction de la morbidité (réduction des poussées) est faible. Toutefois, aucune amélioration de la qualité de vie n'a été démontrée dans les études, l'impact sur la progression du handicap n'a été évalué qu'à court terme notamment *versus* interféron  $\beta$  et des effets indésirables infectieux, cardiaques, hépatiques et oculaires ont été observés dans les études pivots. La transposabilité des résultats des études à la pratique clinique n'est pas assurée compte tenu des caractéristiques des patients inclus dans les études considérés comme atteints d'une forme peu sévère de la maladie au regard des données épidémiologiques françaises et des incertitudes sur la tolérance à long terme (en particulier du risque carcinologique) de cette spécialité. Grâce à la disposition d'une forme orale et à l'absence d'hospitalisation mensuelle, un impact positif sur l'organisation des soins peut être attendu. Toutefois, la nécessité d'une surveillance régulière des patients pourrait limiter cet impact. Gilenya® ne paraît donc pas en mesure, en l'état des données, d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié. Le Service Médical Rendu de Gilenya® a été qualifié d'important.

#### ***b. Amélioration du service médical rendu***

L'amélioration de service médical rendu (ASMR) est une évaluation utilisée par la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé pour jauger l'intérêt d'un nouveau médicament dans l'amélioration du service médical rendu dans une stratégie thérapeutique. Un médicament efficace pour une pathologie dans laquelle de nombreux traitements sont

efficaces aura une amélioration de service médicale rendu faible. Un médicament efficace pour une pathologie dans laquelle il n'existe pas de médicament efficace aura un service médical rendu important. L'ASMR peut être compris entre le niveau I (amélioration majeure) et le niveau V (amélioration inexistante, signifiant une absence de progrès thérapeutique)<sup>94</sup>.

Compte tenu des réserves émises sur sa tolérance, Gilenya®, médicament administré par voie orale, est indiqué dans les formes très actives de sclérose en plaques récurrente rémittente. En tant qu'alternative médicamenteuse, Gilenya® apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge de ces patients.

#### **4. Conclusions sur la balance bénéfique/risque de Gilenya®**

Les effets démontrés contre placebo et contre traitement de référence (Interféron  $\beta$ 1-a) sont considérés comme cliniquement important dans la population étudiée. L'administration orale est un bénéfice non discutable, considérant que les autres thérapies disponibles utilisent les voies parentérales. Un nombre important de réserves dues à la sécurité de ce médicament a été rapporté au mécanisme d'action. En effet, le fingolimod est la première molécule faisant parti de cette classe thérapeutique. La sécurité du fingolimod est caractérisée par un profil hétérogène qui demande à ce que l'indication de Gilenya® soit restreinte à une certaine population de patients atteints de sclérose en plaques. De plus, des mesures doivent être mises en place pour assurer une utilisation sûre et efficace de ce médicament. De meilleurs effets du traitement ont été observés dans des groupes de patients atteints d'une SEP rémittente récurrente sévère et très active, en comparaison au reste des patients. C'est pourquoi Gilenya® est indiqué pour cette population restreinte.

Après avoir considéré les bénéfices de ce premier traitement par voie orale de la Sclérose en Plaques par rapport aux risques identifiés et potentiels, le CHMP a conclu à une balance bénéfique/risque positive.

### **III. Cas d'effets indésirables graves imputés à Gilenya®**

#### **1. Décès d'un premier patient aux Etats-Unis**

On estime que plus de 70 000 patients par an dans le monde ont été traité avec Gilenya®, depuis son autorisation de mise sur le marché en 2011, incluant les patients inclus dans les essais cliniques.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de Gilenya® a informé les Agences de santé en décembre 2011 d'un cas de décès aux Etats-Unis d'une patiente âgée de 59 ans souffrant de sclérose en plaques, suite à la prise de Gilenya®. L'information a été communiquée par la FDA le 21 décembre 2011 sur son site internet<sup>95</sup>. Aucun cas de décès similaire n'avait été reporté durant les essais cliniques.

Dans ce communiqué, la cause du décès n'est pas clairement identifiée. En effet, cette patiente avait de grosses lésions cérébrales dues à la sclérose en plaques, et de telles lésions pourraient être la cause de cette mort subite. De plus, la patiente prenait aussi deux traitements pour diminuer la pression artérielle (metoprolol et amlodipine), qui peuvent affecter le rythme cardiaque et qui donc pourraient aussi être liés au décès. D'après les données disponibles à ce moment-là, un lien entre la première dose de Gilenya® administrée et la mort du patient ne pouvait pas être exclu, cependant, il n'a pas été clairement établi.

Après la découverte de ce cas, la FDA a réévalué les données des essais cliniques, relatives aux effets de Gilenya® sur le rythme cardiaque et la pression sanguine, incluant les données des essais qui étaient toujours en cours au moment où Gilenya® a obtenu son autorisation de mise sur le marché. Les analyses sur le rythme cardiaque réalisées pendant 24 heures avec un holter ont confirmé que l'effet ralentisseur du rythme cardiaque de Gilenya® est biphasique, avec une diminution initiale dans les 6 heures après administration de Gilenya®, et une seconde diminution, liée au rythme circadien, entre 12 et 20 heures après l'administration.

La FDA en a conclu qu'il serait prudent d'étendre le monitoring et la surveillance des patients au-delà d'une période de 6 heures pour les patients qui ont un rythme cardiaque de moins de 45 battements par minute pendant les 6 premières heures, ou pour les patients qui après 6 heures ont leur plus bas nombre de battements par minutes, car une bradycardie est toujours possible après 6 heures. De plus, pour réduire le risque lié à la bradycardie ou à une rupture atrio-ventriculaire, une surveillance prolongée est maintenant recommandée pour les patients à risques, comme par exemple les patients avec un intervalle QT prolongé, ou les patients prenant en même temps des médicaments pour ralentir le rythme cardiaque.

La FDA a également revu les données post-marketing de Gilenya®, incluant les autres décès d'origine apparemment cardiovasculaire ou d'origine inconnue. Pour chacun de ces décès, la contribution de Gilenya® dans la mort des patients n'est pas claire. En effet, le nombre des décès d'origine cardiovasculaire ou d'origine inconnue n'est apparemment pas plus élevé

chez les patients sous Gilenya® que chez les patients atteints de sclérose en plaques. La notice et le résumé des caractéristiques du produit ont donc dus être révisés pour ajouter ces recommandations de surveillance prolongée et pour ajouter des contrindications supplémentaires pour les patients à risque au niveau cardiovasculaire.

## **2. Réaction des Agences de santé**

Après décembre 2011, six autres cas de décès inexpliqués ont ensuite été notifiés, dont trois cas de décès par mort subite. De plus, trois autres décès en lien avec un infarctus du myocarde et un décès en lien avec un trouble du rythme cardiaque ont été signalés. A ce jour, le lien entre la survenue de ces décès et la prise de Gilenya® n'est pas établi.

Le risque de bradycardie associé au traitement par Gilenya®, en particulier dans les heures suivant la première administration, avait été identifié dans les essais cliniques ayant conduit à l'autorisation de mise sur le marché. C'est pourquoi le résumé des caractéristiques du produit prévoit une première administration en établissement de santé avec une surveillance clinique du patient pendant 6 heures.

En janvier 2012, le CHMP a commencé à revoir Gilenya® pour évaluer le besoin d'appliquer plus de mesures de sécurité pour assurer une utilisation sûre du produit. Pendant que ces revues étaient en cours, le CHMP a communiqué des recommandations temporaires pour les docteurs prescrivant Gilenya®, incluant la recommandation de surveillance continue des patients en leur faisant des electro-cardiogrammes pour mesurer l'activité électrique du cœur, pendant 6 heures après l'administration de Gilenya®. Le CHMP recommande aussi aux docteurs de prolonger cette période de surveillance pour les patients développant des problèmes cardiaques.

A titre de précaution, en raison des incertitudes pesant sur les causes des décès survenus sous Gilenya®, et dans l'attente des résultats de l'évaluation européenne, l'Agence de santé Française (AFSSAPS à ce moment là) a recommandé de façon immédiate :

- De pratiquer un électrocardiogramme avant la première administration
- De respecter strictement l'administration en établissement de santé pour la première dose et de surveiller le patient pendant 24 heures
- De pratiquer un monitoring cardio-vasculaire durant les 24 premières heures avec un enregistrement continu de l'électrocardiogramme et une surveillance de la tension

artérielle (par une méthode non invasive ou une prise de tension artérielle toutes les heures).

- De poursuivre la période d'observation au-delà de 24 heures en cas de trouble cardiaque significatif, jusqu'à complète résolution, en particulier en cas de :
  - persistance à la fin de la période d'observation d'une bradycardie à moins de 40 battements/minutes ou d'une diminution du rythme cardiaque de 20 battements par minute par rapport au rythme de base
  - apparition pendant la période d'observation d'une bradycardie symptomatique
- D'alerter les patients sur la nécessité de consulter immédiatement en cas de survenue de symptômes pouvant faire évoquer un problème cardiaque (douleur thoracique, malaise...)

Ces recommandations vont au-delà de celles préconisées par l'EMA quant à la durée de la surveillance (surveillance par monitoring pour une durée de 6 heures). Elles ont été prises par l'AFSSAPS du fait de l'arrivée récente sur le marché du médicament (commercialisé en France depuis le 16 décembre 2011 par les laboratoires Novartis) et afin de s'assurer d'une première administration en toute sécurité pour le patient<sup>96</sup>.

Le CHMP a revu les données de sécurité disponibles des essais cliniques et les données de surveillance post-marketing. Le comité tente aussi de découvrir les circonstances exactes entourant les décès de ces patients après leur première administration de Gilenya®. Au total, 15 cas de mort subite ou inexplicée de patients sous Gilenya® ont été évalués par le Comité. La plupart de ces décès et des problèmes cardiovasculaires sont survenus chez des patients avec des antécédents cardiovasculaires ou prenant d'autres traitements en parallèle. Cependant, les données revues ne permettent toujours pas de dire que Gilenya® est la cause de ces décès.

Le CHMP considère toujours qu'il y a un réel bénéfice de Gilenya® dans la sclérose en plaques récurrente-rémittente. Cependant, considérant que certains patients ont un risque accru de développer des problèmes cardiovasculaires graves, en particulier les patients avec des antécédents de maladie cardiovasculaire, le Comité a décidé que Gilenya® ne pourra plus être prescrit à ces patients. Mais si un traitement par Gilenya® semble néanmoins être la meilleure option, un avis préalable du cardiologue et une surveillance prolongée d'au moins une nuit pourront être envisagés.

Le CHMP a aussi noté que l'effet maximum de Gilenya® sur le ralentissement du rythme cardiaque arrive dans les 6 heures après l'administration de la première dose, et que cet effet peut être réversible si besoin, en donnant une dose d'atropine ou d'isoprénaline au patient. Le Comité demande donc de mettre à jour l'information produit, pour mettre clairement en évidence les risques cardiovasculaires de ce médicament, et pour être sûr qu'une surveillance accentuée des patients sera mise en place, surtout pendant les 6 heures suivant l'administration<sup>97</sup>.

### **3. Nouveaux effets indésirables rapportés**

Les patients doivent reporter tout effet indésirable, connu ou inconnu, à leur médecin. En effet, pour tout médicament novateur, de nombreux effets indésirables peuvent apparaître lors des conditions réelles d'utilisation. Lors d'une réunion du PRAC (Comité de Pharmacovigilance de l'EMA) en septembre 2013, un nouvel effet indésirable de Gilenya® a été abordé. Il s'agit d'un risque d'avortement spontané et d'ovule dégradé. Un signal d'ovule dégradé a été identifié au Portugal, basé sur 2 cas rapportés par l'Agence de santé portugaise. Le rapporteur confirme que le signal a besoin d'être analysé par le PRAC. Le PRAC a donc discuté des informations de ces cas d'avortements spontanés et d'ovules dégradés et a noté qu'une toxicité de reproduction fait partie des « risques identifiés importants » dans le Plan de Management des Risques. C'est pourquoi une active contraception est recommandée pendant un traitement avec du fingolimod. Des recherches plus profondes de tous les cas d'événements indésirables durant la grossesse et la période périnatale avec Gilenya® ont permis de détecter quelques nouveaux cas d'avortement spontané. Cependant, aucun modèle commun d'événements indésirables liés à la grossesse n'a pu être identifié car les données de base du risque d'avortement pour les patientes atteintes de sclérose en plaques ne sont pas très robustes et il y a un gros manque de données détaillées dans ce domaine.

La conclusion du PRAC est que le risque de toxicité de reproduction est actuellement bien géré grâce à une information claire et appropriée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit et dans la notice pour les patients. Néanmoins, il serait important d'investiguer plus en profondeur les résultats de grossesses après exposition au fingolimod<sup>98</sup>.

### **4. Conclusions sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque de Gilenya®**

Grâce aux études cliniques de phase III, les principaux effets indésirables de Gilenya® ont pu être mis en évidence. Les risques de bradycardie lors de la première administration, les

risques d'infections sévères, d'œdèmes maculaires et d'élévations des enzymes hépatiques ont été révélés. Cependant, ce n'est malheureusement que pendant les conditions réelles d'utilisation, donc après la mise sur le marché du médicament, que les effets indésirables rares peuvent être découverts.

Chaque événement indésirable doit être rapporté aux Agences de santé, permettant ainsi d'analyser chaque cas. La fréquence de ces événements ainsi que leur sévérité doivent être calculées.

En fonction de la sévérité de l'événement indésirable, et de sa prévisibilité suite aux essais cliniques, il sera nécessaire de modifier le Résumé des Caractéristiques du Produit et la notice pour les patients. Dans le cas où la sévérité ou la fréquence sont trop importantes, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être mise en place.

Dans le cas de Gilenya®, les risques de bradiarythmie lors de la première administration étaient connus, mais ils étaient sous-estimés. En effet, aucun patient n'est décédé durant les essais cliniques, alors qu'au total, 15 cas de mort subite ou inexplicable de patients sous Gilenya® ont été rapportés. Ces cas de décès ont été analysés, et il est apparu que tous ces patients avaient des antécédents cardio-vasculaires, ou prenaient un traitement concomitant ralentissant le rythme cardiaque.

Compte tenu de la sévérité des ces événements, une réévaluation de Gilenya® a été conduite par le CHMP, pour être sûr que Gilenya® a toujours sa place dans l'arsenal thérapeutique. Le CHMP en a conclu que la balance des bénéfices contre les risques de Gilenya® est toujours positive. Cependant, Gilenya® est désormais contrindiqué pour les patients avec un risque accru de développer des problèmes cardiovasculaires graves, en particulier les patients avec des antécédents de maladie cardiovasculaire. De plus, un nouveau protocole de surveillance des patients lors de la première administration a été mis en place.

Avant la soumission du dossier d'autorisation de mise sur le marché de Gilenya® à l'EMA, toutes les études non-cliniques et cliniques exigées avaient été réalisées et les résultats d'efficacité et de sécurité étaient positifs. Avec les données disponibles au moment de l'évaluation du rapport bénéfice/risque, il est normal que le CHMP ait conclu que les bénéfices de Gilenya® sont plus importants que les risques, compte tenu des données d'efficacité et des avantages pour les patients d'avoir un traitement par voie orale.

La sclérose en plaques est une maladie complexe et incurable, dont l'évolution peut être relativement imprévisible et plus ou moins rapide. Il faut garder en tête que cette maladie est la première cause de handicap chez le sujet jeune. Les patients atteints, parfois très jeunes, sont donc prêts à prendre de plus grands risques pour ralentir l'évolution de cette maladie invalidante. Il est indispensable que le médecin informe le patient de tous les risques connus et possibles d'un nouveau traitement, pour que le patient puisse accepter un traitement de façon éclairée.

## Conclusion

Pour qu'un médicament obtienne son autorisation de mise sur le marché, il doit répondre à toutes les exigences d'efficacité et de sécurité mises en place par les Agences de santé. En effet, avant la première administration d'un candidat-médicament à l'homme en étude clinique de phase I, la toxicité et la sécurité de la molécule ont été évaluées et considérées comme acceptables. A la fin des études cliniques de phase III, si les résultats de sécurité sont toujours acceptables et si les données d'efficacité prouvent que le candidat-médicament a une réelle efficacité pour le patient, le dossier d'enregistrement peut être préparé et soumis par le laboratoire aux Agences de santé.

Lorsque que l'Agence de santé analyse un dossier d'enregistrement pour donner ou non son approbation, elle doit analyser le rapport bénéfice/risque pour être sûre que les bénéfices sont supérieurs aux risques. La méthodologie d'évaluation de ce rapport est complexe et est lié à la maladie à soigner ainsi qu'au type de patients cibles.

Gilenya® est un médicament utilisé pour ralentir l'évolution de la sclérose en plaques. Cette maladie est encore incurable, et les patients atteints peuvent être très jeunes. Lors de l'évaluation de ce médicament, les Agences de santé ont conclu à un rapport bénéfice/risque positif. Cependant, peu de temps après sa mise sur le marché, 15 cas de mort subite ont été rapportés. Il est donc naturel de se demander si l'évaluation par les Agences de santé a été faite correctement. Suite à ces cas de décès, les Agences de santé ont réévalué Gilenya®, et le résultat était une fois de plus positif. Ceci signifie que malgré des risques importants, l'efficacité de Gilenya® pour ralentir l'évolution de la sclérose en plaques est toujours importante pour les patients. En effet, considérant l'âge des patients, il est compréhensible qu'ils soient prêts à accepter de plus grands risques dans le but de retarder au maximum un futur handicap. Il est indispensable que les patients soient informés des risques d'un traitement pour qu'ils acceptent de prendre un traitement en toute connaissance de cause. Nous avons tous un rapport à la maladie qui est différent, et chaque individu a donc le droit d'accepter ou non les risques d'un traitement.

## Bibliographie

1. Evaluation et Enregistrement : L 'AMM en thérapeutique Anti-Infectieuse  
Benoît SCHLEMMER - Hôpital Saint-Louis et Université Paris-7 GTA-AFSSAPS
2. J. Richmond. The 3Rs-Past, present and future. Scand J Lab Anim Sci 2000, 27, 84-92 - Veissier I. Expérimentation animale : biologie, éthique, réglementation. Prod Anim 1999, 12, 365-375
3. International Conference of Harmonization Topic M3 (R2).” Non clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals” June 2009. CHMP/ICH/286/95
4. Le développement préclinique ou la première évaluation – Les Entreprises du Médicament - 21.06.06
5. Toxicologie : grands principes - Philippe G Detilleux, DVM, PhD, Diplomate ACVP, Deputy Head, Global Drug Safety Evaluation - Septembre 2010
6. Recherche (pré) clinique : réussir son parcours - 19 juin 2007 - Jean-Jacques LEGRAND, Emmanuelle VOISIN et Rosa MOUCHOTTE, Florence GHRENASSIA, Gilles AVENARD, Antoine PERIER
7. International Conference of Harmonization Topic S4.” Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non-rodent toxicity testing)” May 1999. CPMP/ICH/300/95
8. International Conference of Harmonization Topic S4A.” Duration of acute toxicity testing studies”
9. International Conference of Harmonization Topic M3 (R2 Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to Male Fertility” March 1994. CPMP/ICH/386/95
10. International Conference of Harmonization Topic S5A “ Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products”
11. International Conference of Harmonization Topic S5B “ Reproductive Toxicology: Toxicity on Male Fertility” November 2000 – CPMP/ICH/136/95/Modification
12. International Conference of Harmonization Topic S1C “Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals” October 2008 – CPMP/ICH/383/95
13. J. ANTIC, Méthodes non-paramétriques en Pharmacocinétique et/ou Pharmacodynamie de population. Thèse : Mathématiques – Statistiques ; Université Toulouse III ; 2009
14. Introduction à la pharmacocinétique - Céline Laffont – Ecole Nationale Vétérinaire – Février 2011
15. P. Laurent-Puig, M.A. Loriot – Pharmacogénétique des fluopyrimidines. La thymidylate synthase – Oncologie (2005) 7 : 40-43 – Springer 2005
16. International Conference of Harmonization Topic S7A. “Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals” Novembre 2010
17. Bonnes Pratiques de Laboratoire – Arrêté du 14 mars 2000
18. J.-M. Guillon. Place et rôle de la pharmacologie de sécurité dans le développement des médicaments. Département « Deposition Safety & Animal Research », groupe de pharmacologie, Sanofi-Aventis, Received 4 March 2010. Accepted 25 May 2010.

19. International Conference of Harmonization Topic M3 (R2).” Non clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals” June 2009. CHMP/ICH/286/95
20. International Conference of Harmonization Topic S7A. “Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals” Novembre 2010
21. International Conference of Harmonization Topic S7B. “The nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT Interval prolongation) by human pharmaceuticals” Novembre 2005. CHMP/ICH/423/02
22. International Conference of Harmonization Topic E14 “The clinical evaluation of QT/QTs interval prolongation and pro-arrhythmic potential for non-anti-arrhythmic drugs” November 2005 – CHMP/ICH/2/04
23. Guidance EMA 2006 « Guidance sur l’investigation non-clinique du potentiel de dépendance des médicaments»
24. Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil - 31 Mars 2004 – Article 8
25. Règlement (CE) N° 726/2004 – Article 6
26. Règlement Européen (N°1901/2006) relatif aux médicaments à usage pédiatrique
27. Europa – Synthèse de la Législation de l’UE – Médicaments à usage pédiatrique
28. “Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use” 17 March 2011 EMA/CHMP/SWP/44609/2010
29. “Guidance document for sponsors for a Voluntary Harmonisation Procedure for the assessment of multinational clinical trials Applications” - CTFG//VHP/2013/Rev1 - June 2013
30. Bonnes Pratiques de Laboratoire – Arrêté du 14 mars 2000
31. Méthodologie des essais cliniques des médicaments, Spriet A et coll, Karger Ed, 1993
32. Bonnes Pratiques Cliniques – Décision du 24 Novembre 2006
33. Q Picat, N Houédé, E Chamorey, S Mathoulin-Pélissier - Essais cliniques de phase 0 : état de la littérature 2006 – 2009 - 4ème Conférence Francophone d’Epidémiologie Clinique - 27 mai 2010
34. Recommandations à l’attention des promoteurs d’essais cliniques concernant le dossier de demande d’autorisation d’essai destiné à l’Afssaps – Juillet 2003
35. National Institute of Technologie and Evaluation – Risk assessment on Chemicals
36. International Conference of Harmonization S2 “Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Us” March 2008. EMEA/CHMP /ICH/126642 /2008
37. Moher D. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and cheklists. Controlled Clinical Trials 1995;16:62-73.
38. Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale - Michel Cucherat - Faculté de Médecine Lyon – Laennec - Mis à jour : aout 2009
39. International Conference of Harmonization Topic M4Q “Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use - Quality ” July 2003 – CPMP/ICH/2887/02
40. International Conference of Harmonization Topic M4S “Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use - Safety ” July 2003 – CPMP/ICH2887/99

41. International Conference of Harmonization Topic M4E “Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use - Efficacy ” July 2003 – CPMP/ICH/2887/99
42. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and the council of 6 November 2001
43. Procédures d’AMM - Autorisations de mise sur le marché - Pr Philippe Lechat Directeur de l’Evaluation des Médicaments et des produits biologiques - AFSSAPS
44. Chapitre 4 : La réglementation des médicaments – Les Entreprises du Médicament
45. Arcat Santé – Procédures Européennes d’Enregistrement
46. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and the council of 31 March 2004
47. Règlement (EC) N°726/2004 – Article 3 (1)
48. Directive 2001/83/CE – Article 5
49. Regulation (EC) n°726/2004 – Article 83
50. Rapport Bénéfice/Risque, le calcul permanent – Les Entreprises du Médicament
51. Benefit-risk methodology project : EMA/549682/2010
52. EMA Workpackage 2 - EMA/549682/2010 Revision 1
53. Rosenhead J, Mingers J. Rational analysis for a problematic world revisited. Chichester: John Wiley & Sons; 2001.
54. Experience in using the BRAT framework Richard Nixon Modeling and Simulation, Novartis PSI Conference 15 May 2012, Birmingham
55. Eddy DM, Schlessinger L. Validation of the Archimedes diabetes model. Diabetes Care. 2003;26(11):3102-10. Brandeau ML. Modeling complex medical decision problems with the Archimedes model. Annals of Internal Medicine. 2005;143(4):303-4.
56. Krishna R. Model-based benefit-risk assessment: Can Archimedes help? Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2009;85(3):239-40.
57. Winston WL. Simulation Modeling using @RISK: Cengage Learning; 2001.
58. Palisade – La simulation Monte Carlo
59. System Dynamics 2010 [cited; Available from: Wikipedia page]
60. Koski T, Noble JM. Bayesian Networks: An Introduction. Chichester: John Wiley & Sons; 2009
61. Savage LJ. The Foundations of Statistical Inference. London: Methuen; 1962
62. Clemen RT, Reilly T. Making Hard Decisions with Decision Tools Suite: Update: Brooks/Cole; 2005.
63. Beckmann J. Basic aspects of risk-benefit analysis. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 1999;25(1):89-95.
64. Lynd L, Najafzadeh M, Colley L, Byrne MF, Willan AR, Sculpher MJ, et al. Using the incremental net benefit framework for quantitative benefit-risk analysis in regulatory decision-making--A case study of alosetron in irritable bowel syndrome. Value in Health. 2009.
65. Sonnenberg FZ, Beck JR. Markov models in medical decision making: A practical guide. Medical Decision Making. 1993; 13(4):322-38.
66. Belton V, Stewart TJ. Multiple Criteria Decision Analysis: An Integrated Approach: Springer; 2001

67. Nunnally JC, Bernstein IH. Psychometric Theory, 3rd Ed. New York: McGraw-Hill; 1994, 1978.
68. Edwards IR, Wilholm B-E, Martinez C. Concepts in risk-benefit assessment: A simple merit analysis of a medicine. *Drug Safety*. 1996;15(1):1-7.
69. Garrison Jr. LP, Towse A, Bresnahan BW. Assessing a structured, quantitative health outcomes approach to drug risk-benefit analysis. *Health Affairs*. 2007;26(3):684-95
70. CIOMS\_IV. Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs. Evaluating Safety Signals. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences; 1999 Appendix F
71. Gelber RD, Cole BF, Gelber S, Aron G. Comparing Treatments Using Quality-Adjusted Survival: The Q-Twist Method. *The American Statistician*. 1995;49(2):161-9.
72. Holden WL. Benefit-Risk analysis: A brief review and proposed quantitative approaches. *Drug Safety*. 2003;26(12):853-62.
73. Johnson FR. Measuring conjoint stated preferences for pharmaceuticals: A brief introduction. Research Triangle Park, NC: RTI Health Solutions; 2006
74. Committee for Medicinal Products for Human Use Reflection Paper On Benefit-Risk Assessment Methods In The Context Of The Evaluation Of Marketing Authorization Applications Of Medicinal Products For Human Use (EMA/CHMP/15404/2007)
75. EMA/40926/2009 - Information on benefit-risk of medicines: patients', consumers' and healthcare professionals' expectations - London, 23 June 2009
76. Le point sur la sclérose en plaques - du diagnostic aux récentes découvertes. Pr Thibault Moreau, neurologue au CHU de Dijon. Vidal Arsep Eds. Janvier 2009. ISBN 9782850911538
77. Référentiel National – Collège des Enseignants de Neurologie – Version du 30/08/02. Disponible sur : <<http://imm.univ-lyon1.fr/internat/download/item%20125%20e .pdf>>
78. Laboratoire Biogen. Comprendre la sclérose en plaque. Disponible sur : <[http://www.biogenidec.fr/sep-sclerose-en-plaques/comprendre\\_definition.php](http://www.biogenidec.fr/sep-sclerose-en-plaques/comprendre_definition.php)>
79. Bulletin Fondation Charcot – Numéro 30 – Novembre 2011
80. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. Handel AE, Williamson AJ, et al. *PLoS One*. 2010 Sep 1;5(9). pii: e12496.
81. Fondation pour l'aide à la recherche sur la sclérose en plaques (Arsep) – Description clinique
82. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; 33: 1444-1452
83. Sclérose en plaques rémittente : Quelle stratégie thérapeutique ? Escalade ou induction Doi : 10.1016/S1878-7762(10)70023-6 P. Vermersch
84. Brochure destinée aux personnes atteintes de sclérose en plaques et à leur entourage. Traitement symptomatique de la sclérose en plaques - Dr. Audrey Rico-Lamy, neurologue - Service de Neurologie Hôpital de La Timone, Marseille
85. Sclérose en plaques : des molécules innovantes en vue - Martine Lochouarn - le figaro.fr - 03 Juin 2013

86. Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS - C. Polman, MD, PhD, F. Barkhof, MD, PhD, M. Sandberg-Wollheim, MD, PhD, A. Linde, MB, O. Nordle, T. Nederman, PhD and for the Laquinimod in Relapsing MS Study Group - *Neurology* March 22, 2005 vol. 64 no. 6 987-991
87. Le phénomène de remyélinisation dans la sclérose en plaques. LUBETZKI Catherine ; BINET Jacques Louis; RONDOT Pierre; NEZELOF Christian; ADOLPHE Monique; SRAER Jean-Daniel; *Bulletin de l'Académie nationale de médecine* ISSN 0001-4079 2003, vol. 187, no4, pp. 699-710 [12 page(s) (article)] (33 ref.) Académie nationale de médecine, Paris, FRANCE (1947) (Revue)
88. Jerold Chun and Hans-Peter Hartung - Clin Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis - *Neuropharmacol. Author manuscript*; available in PMC 2011 March 1. Published in final edited form as: *Clin Neuropharmacol.* 2010 Mar-Apr; 33(2): 91–101. doi: 10.1097/WNF.0b013e3181cbf825 PMID: PMC2859693 NIHMSID: NIHMS181235
89. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri B, Montalban X, Pelletier J, Eckert B, Häring DA, Francis G. - Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS - *J Neurol.* 2013 Aug;260(8):2023-32.
90. Andrew Thomson Core Medical Publishing, Knutsford, UK - Emerging therapy review FTY720 in multiple sclerosis: the emerging evidence of its therapeutic value
91. Patrick Vermersch Pôle de neurologie, CHU de Lille et Université Lille-Nord de France, Lille - Quelle place dans l'arsenal thérapeutique de la sclérose en plaques pour les nouveaux traitements par voie orale ? *Neurologie.com* - février 2010 ; 2 (2) : 26-7
92. Avis de la commission de transparence - Gilenya® - 20 Juillet 2011
93. Haute Autorité de Santé – Réévaluation du Service Médical Rendu
94. Objectif 65 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique - Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011
95. FDA Drug Safety Communication: Safety review of a reported death after the first dose of Multiple Sclerosis drug Gilenya (fingolimod) - Safety Announcement [12-20-2011]
96. Gilenya® (fingolimod) : renforcement de la surveillance cardio-vasculaire de tous les patients durant les 24 heures suivant la première prise - Point d'information – AFSSAPS website – 20-01-2012
97. EMA/254587/2012 - EMEA/H/C/002202/A20/0008 Questions and answers on the review of Gilenya Outcome of a procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 - 19 April 2012
98. EMA/PRAC/586155/2013 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 2-5 September 2013 -10 October 2013

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 21 mars 2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE

présenté par : MARION BERTHELEMY

Sujet : Evaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments  
en EuropeJury :

Président : Mme FINANCE, Professeur

Directeur : Mme GILLON, Docteur

Juges : Mme THILLY, Pharmacien

Mme BICHET, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 17/02/2014

Le Président du Jury

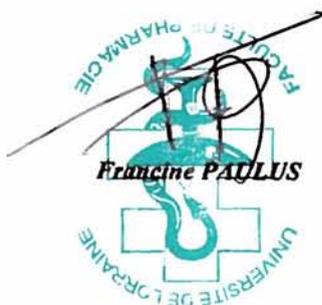
Directeur de Thèse

Mme FINANCE

Mme GILLON

Vu et approuvé,

Nancy, le 25.02.2014

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 13 MARS 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6470.

N° d'identification :

**TITRE**

**EVALUATION DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE DES MEDICAMENTS EN EUROPE  
Etude d'un cas pratique avec un traitement contre la sclérose en plaques**

Thèse soutenue le 21 mars 2014

Par Marion BERTHELEMY

**RESUME :**

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long, coûteux et toujours risqué pour un laboratoire. Après des phases de recherche fondamentale et de développement non-clinique et clinique d'un candidat médicament, le laboratoire va élaborer un dossier d'enregistrement à soumettre aux Agences de santé, pour obtenir une autorisation de mise sur le marché. C'est à ce moment là que les Agences de santé vont évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament, en se basant sur les résultats d'efficacité et de sécurité des études cliniques.

Un médicament est une substance active, qui interagit avec l'organisme et qui soulage, guérit ou augmente les défenses de l'organisme, et apporte un bénéfice santé indéniable mais son utilisation peut présenter des risques. Le rapport bénéfice/risque d'un médicament est difficile à évaluer car de nombreux aspects sont à prendre en compte. En 2009, l'Agence Européenne du Médicament a débuté un projet sur trois ans sur la méthodologie de l'évaluation du rapport bénéfice/risque, dans le but d'harmoniser les méthodes au sein de l'Europe. Ces approches sont très mathématiques pour la plupart, mais doivent aussi prendre en compte le bien-être et les conditions de vie du patient. En effet, en fonction de la maladie à traiter, les patients pourront être plus ou moins prêts à accepter les risques d'un traitement.

Le principal objectif de cette thèse est de comprendre comment le rapport bénéfice/risque d'un médicament est évalué en Europe. Pour aider à la réflexion, l'étude d'un médicament contre la sclérose en plaques, Gilenya® (fingolimod), ayant eu des effets indésirables graves après sa mise sur le marché, nous permettra de comprendre comment les Agences de santé peuvent conclure à un rapport bénéfice/risque positif pour un médicament.

**MOTS CLES :** Rapport bénéfice/risque – Développement des médicaments – Sclérose en plaques

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Véronique GILLON	Directeur de la recherche à l'institut de cancérologie de Lorraine	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème 3

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle