

Avis n° 47 du 9 mars 2009 relatif aux implications éthiques de la législation concernant les programmes d'usage compassionnel (compassionate use) et les programmes médicaux d'urgence (medical need)

**Demande d'avis en date du 27 juin 2007,
de Monsieur Marc Bogaert, Président du comité d'éthique médicale de
l'AZ Sint-Lucas à Gand.**

CONTENU DE L'AVIS

Saisine

1. Les dispositions légales et réglementaires
 - 1.1. *Usage compassionnel (“compassionate use”, CU)*
 - 1.2. *Les programmes médicaux d'urgence (“medical need program”, MNP)*
2. L'usage « off label » ou usage hors des indications reconnues
3. Discussion éthique
 - 3.1. *Introduction*
 - 3.2. *Le patient*
 - 3.3. *Le médecin*
 - 3.4. *L'industrie pharmaceutique*
 - 3.5. *Le comité d'éthique médicale*
4. Les limites des récentes dispositions légales et les recommandations du Comité

Saisine

Dans une lettre du 27 juin 2007, le Président d'un comité d'éthique médicale s'interroge sur la mise en pratique des récentes dispositions légales concernant la mise à disposition de médicaments n'ayant pas obtenu l'autorisation de mise sur le marché.

(Traduction d'un extrait de la lettre rédigée en néerlandais)

« Il s'agit de :

- *compassionate use: autorisation d'administrer à un patient un médicament non enregistré en Belgique;*
- *medical need: usage d'un médicament qui est bien enregistré en Belgique, mais pas pour l'indication concernée.*

Dans ces deux situations, l'entreprise responsable du médicament soumet un programme aux autorités. Ces programmes ne peuvent être autorisés que si l'entreprise projette de demander à terme l'enregistrement du médicament (compassionate use) ou l'enregistrement de l'indication pertinente (medical need).

En tant que président d'un comité d'éthique local, je suis confronté au fait que des médecins souhaitent assez fréquemment (surtout dans un domaine comme l'oncologie) utiliser – chez un patient chez lequel toutes les possibilités ont été épuisées par exemple – un médicament pour lequel il existe des données pertinentes dans la littérature, mais qui n'est pas enregistré ou du moins pas pour cette indication précise. Si l'entreprise en question n'a pas l'intention de demander l'enregistrement du médicament, cela pose problème en ce sens que les dispositions légales n'autorisent pas la mise à disposition de ce médicament par le biais d'un programme de compassionate use ou de medical need. Les entreprises le savent et sont confrontées à un dilemme: enfreindre les dispositions légales ou refuser une aide éventuelle au patient.

J'aurais dès lors voulu demander au Comité consultatif d'examiner la question et de déterminer si ce problème a des implications éthiques importantes. ».

1. Les dispositions légales et réglementaires

Les pays industrialisés ont mis en place des procédures d'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments, préalablement à la mise sur le marché. Il s'agit, par exemple, des procédures de la FDA (Food and Drug Administration) aux USA et de l'EMA (European Medicines Agency) dans l'Union européenne.

Sans entrer dans les détails, hors de propos dans cet avis, rappelons que l'autorisation de mise sur le marché n'est rendue qu'après un examen attentif de tous les essais cliniques,

toxicologiques et pharmacologiques. Cette démarche est concrétisée dans les directives européennes 2001/82/CE et 2001/83/CE.

Cette dernière décline en son article 6, alinéa 1 :

« Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un état membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée [...] ». ».

Une obligation identique se retrouve dans la législation belge, dans l'article 6, §1er de la loi sur les médicaments du 25 mars 1964.

En 2004, un règlement européen n° 726/2004 a été introduit qui permet, dans certaines circonstances, des exceptions à cette règle générale. L'article 83, alinéa 2 de ce règlement définit sous quelles conditions l'accès est rendu possible à des médicaments ne disposant pas de l'autorisation de mise sur le marché¹.

« Aux fins du présent article, on entend par usage compassionnel la mise à disposition pour des raisons compassionnelles d'un des médicaments relevant des catégories visées à l'article 3 paragraphe 1 et 2, à un groupe de patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave ou d'une maladie considérée comme mettant en danger, ces patients ne pouvant être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé. Le médicament doit, soit avoir fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 6 du présent règlement, soit être en cours d'essais cliniques. ».

En transposant le Règlement européen, le législateur belge a prévu outre l'usage compassionnel, l'usage de médicaments dans une indication autre que celle qui fait l'objet de l'autorisation de mise sur le marché sous la dénomination « médical need program », programmes médicaux d'urgence. Il importe de relever que ces dispositions permettant un accès précoce à des médicaments n'ayant pas encore une autorisation de mise sur le marché, sont distinctes des règles qui concernent les médicaments qui font l'objet d'essais tels que définis par la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

Les dispositions légales telles que résumées ci-dessus ne concernent pas des prescriptions magistrales.

1.1. Usage compassionnel (« compassionate use », CU)

Quoique, contrairement à une Directive, un Règlement européen, soit obligatoire dans tous ses éléments et d'application dans tous les États Membres dès sa publication au Journal officiel des Communautés Européennes, les autorités belges ont toutefois transposé ce règlement dans la législation belge par l'article 6 quater de la loi du 25 mars 1964 sur les

¹ Il y a lieu de remarquer que des médicaments disposant d'une autorisation (ou commercialisés) en dehors de l'Union Européenne, sont considérés comme des médicaments n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché européen et tombent donc sous les dispositions prévues pour l'usage compassionnel.

médicaments tel que modifié par la loi du 1^{er} mai 2006², qui pose en son §1^{er}, deuxième alinéa:

« 2°) Le Roi peut fixer des règles afin de rendre disponible des médicaments à usage humain en vue d'un usage compassionnel au sens de l'article 83 au Règlement (CE) n° 726/2004 susmentionné. ».

Les modalités d'application sont détaillées dans l'article 106 de l'AR du 14 décembre 2006³:

« §1^{er}. Une demande d'exécution d'un programme relatif à la mise à disposition de médicaments en vue d'un usage compassionnel [...] doit être adressée au Ministre ou à son délégué (en pratique l'AFMPS, l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé), et accompagnée de l'avis d'un comité d'éthique [...] dont il ressort que le médicament remplit les critères pour pouvoir être utilisé en vue d'un usage compassionnel. [...]

[...]

La demande d'exécution du programme décrit entre autres les critères selon lesquels le ou les patient(s) peut (peuvent) être inclus dans le programme, l'indication pour laquelle le médicament sera mis à disposition, la période pendant laquelle le programme aura lieu, la ventilation des frais de transport et d'administration, ainsi que les modalités selon lesquelles les médicaments non utilisés seront traités. Le demandeur établit également un document-type de consentement éclairé qui sera soumis par le médecin traitant aux patients entrant dans le programme.[...]

[...]

§3.[...]

Le médicament qui fait l'objet d'un tel programme ne peut être vendu aux patients inclus dans ce programme [...]. ».

L'article 107 du même AR du 14 décembre 2006 définit la procédure à suivre pour inclure un patient dans un tel programme d'usage compassionnel (CU).

« §2. Le médecin adresse une demande écrite, par patient, à l'exécutant du programme (en pratique, la firme pharmaceutique).

Dans cette demande il déclare:

- être conscient qu'il est personnellement responsable de l'utilisation d'un médicament non (encore) autorisé;*
- que la maladie pour laquelle le médicament sera administré est soit une maladie chronique, soit une maladie qui affaiblit gravement la santé, soit une maladie constituant une menace pour la vie, et que la maladie ne peut être traitée de manière satisfaisante au moyen d'un médicament qui se trouve sur le marché en Belgique et qui est*

² Loi du 1er mai 2006 portant révision de la législation pharmaceutique, publié au Moniteur belge du 16 mai 2006 dont l'art. 11 modifie l'art. 6 quater, §1, 2° et 3° de la loi sur les médicaments du 25 mars 1964.

³ L'arrêté royal du 14 décembre 2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire, publié au Moniteur belge du 22 décembre 2006.

autorisé pour le traitement de cette affection; le médecin donne une description de la maladie;

- qu'il informera le patient concerné ou son représentant de manière claire et complète, conformément à la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient, de toutes les modalités du programme;*
- qu'il demandera le plus tôt possible, et au plus tard avant le début du traitement par le médicament concerné [...], le consentement du patient ou de son représentant, écrit [...], à participer à ce programme [...].*

§3. L'exécutant du programme vérifie la conformité de chaque demande individuelle [...], avec le programme [...]. Il informe le plus tôt possible le médecin traitant de sa décision [...]. En cas de refus, les raisons en sont exposées.

Il conserve [...] une copie des documents [...] pendant 10 ans [...]. ».

Alors que le législateur requiert l'avis d'un comité d'éthique médicale disposant d'un « agrément complet »⁴ préalable à l'introduction d'une demande d'exécution d'un programme, il n'a pas prévu d'intervention d'un comité lors de l'inclusion d'un patient dans le dit programme.

1.2. Programmes médicaux d'urgence (« medical need program », MNP)

En plus des règles établies afin de rendre disponibles des médicaments à usage humain en vue d'un usage compassionnel, tel que prévu au niveau européen, la loi du 1^{er} mai 2006 prévoit également des « Programmes médicaux d'urgence » permettant l'utilisation d'un médicament déjà enregistré mais utilisé dans une indication autre que celles reprises dans l'autorisation de mise sur le marché : cette disposition qui ne figure pas dans le règlement européen, élargit les possibilités d'accès.

Article 6 quater, §1^{er}, 3^o, deuxième alinéa :

« Par « programmes médicaux d'urgence » on entend la mise à disposition d'un médicament à usage humain afin d'aller à la rencontre des besoins médicaux au profit de patients souffrant d'une maladie chronique, d'une maladie qui affaiblit gravement la santé, d'une maladie constituant une menace pour la vie, et qui ne peut être traitée de manière satisfaisante au moyen d'un médicament qui se trouve dans le commerce et qui est autorisé pour le traitement de cette affection. Le médicament à usage humain concerné doit avoir fait l'objet d'une autorisation de mise

⁴ La notion « comité d'éthique médicale » coïncide avec la définition du « comité d'éthique » donnée dans l'art. 2,4^o de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine. Seuls les comités d'éthique médicale qui disposent d'un « agrément complet » sont habilités à émettre l'avis unique sur un protocole d'expérimentation (pour la période du 1^{er} avril 2009 jusqu'au 31 mars 2012, il s'agit de 38 comités d'éthique). Si l'article 106 de l'AR du 14 décembre 2006 dispose qu'une demande d'exécution d'un programme relatif à la mise à disposition de médicaments en vue d'un usage compassionnel doit être accompagnée de l'avis d'un comité d'éthique, il faut entendre un comité d'éthique médicale disposant d'un « agrément complet ». A titre d'information, ni les programmes d'usage compassionnel, ni les programmes médicaux d'urgence ne tombent sous l'application de la loi relative aux expérimentations sur la personne humaine du 7 mai 2004.

sur le marché, mais l'indication pour le traitement de cette affection n'est toutefois pas autorisée ou le médicament à usage humain n'est pas encore sur le marché avec cette indication autorisée. ».

Le projet de loi du 23 décembre 2005 soumis à l'avis du Conseil d'Etat⁵ comportait quatre situations où il était possible d'autoriser un programme médical d'urgence « pour le médicament à usage humain concernant le traitement de l'affection concernée [...]

- *si une demande d'autorisation de mise sur le marché est en cours d'examen pour ce médicament, ou*
- *si l'autorisation de mise sur le marché pour cette indication est octroyée, mais que le médicament à usage humain n'est pas encore mis sur le marché avec cette indication, ou*
- *si les essais cliniques y afférents sont en cours, ou*
- *s'il existe dans la littérature des données physiopathologiques ou pertinentes disponibles concernant l'usage de ce médicament à usage humain pour le traitement de l'affection concernée. ».*

La dernière éventualité, qui faisait uniquement référence à des données de la littérature, a été supprimée dans la version définitive de la loi suite à l'avis du Conseil d'Etat. Cette situation a été jugée trop large et difficile à définir.⁶

Le Comité relève l'analogie entre ces programmes médicaux d'urgence et la pratique largement répandue de l'emploi de médicaments enregistrés dans des indications ou en faveur de populations de patients autres que celles reprises dans l'autorisation de mise sur le marché (off label use), voire même de l'usage de substances médicamenteuses ou de formes galéniques non enregistrées (unlicensed use).

2. L'usage « off label » ou usage hors des indications reconnues

La prescription d'un médicament, disposant d'une autorisation de mise sur le marché et disponible dans le circuit commercial, dans d'autres indications ou au bénéfice de populations de patients non envisagées dans cette AMM, est effectivement une pratique très largement répandue. Certes, le programme médical d'urgence s'adresse plus particulièrement à des affections graves et la pratique « off label use » plus habituellement, mais non exclusivement, à des affections courantes. Aux USA, 21 % de l'ensemble des prescriptions se font en dehors des indications reconnues par la FDA et pour 73 % d'entre elles, il n'existe que peu voire pas de fondement scientifique. Cette proportion est particulièrement élevée pour certaines classes pharmacologiques : 74 % des antiépileptiques, 60 % des antipsychotiques et 41 % des antibiotiques (Stafford 2008⁷).

⁵ *Doc. parl.*, Chambre, 2005-2006, 51-2189/001, p. 74.

⁶ *Idem*, p. 107, 23.3. Voir également Gobert M., « Usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence : le cadre légal créé par la nouvelle loi du 1^{er} mai 2006 portant révision de la législation pharmaceutique et par son arrêté royal d'exécution du 14 décembre 2006 », *Revue de droit de la santé*, 2007-2008, p.7.

⁷ Stafford R.S. « Regulating Off Label Drug use. Rethinking the Role of the FDA », *N. Engl. J. Med.*, (2008)358; pp.1427-1429.

L'utilisation d'un médicament qui dispose d'une autorisation de mise sur le marché, dans une indication non reconnue, repose le plus souvent sur un effet pharmacologique escompté. Parfois, elle est justifiée par une analyse des mécanismes physiopathologiques, par exemple, l'extension aux patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive des traitements dont l'efficacité a été démontrée chez le patient asthmatique. Cette pratique a certes des avantages. Elle autorise le praticien de faire usage de son droit à la liberté thérapeutique. Elle permet l'innovation en pratique clinique, tout particulièrement lorsque les traitements reconnus ont échoué. Elle permet parfois de diminuer le coût de la thérapeutique. L'utilisation des anticorps dirigés contre le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) dans le traitement de la dégénérescence moléculaire proliférative aux USA en est un exemple. Le traitement par le Ranibizumab, un produit reconnu dans cette indication, coûte 1435 € par traitement en injection intraoculaire. Le Bevacizumab, un autre anticorps dirigé contre la VGEF enregistré uniquement dans le traitement par voie intraveineuse de certains cancers (par exemple le cancer colorectal⁸ métastasé), est parfois utilisé dans le traitement de l'atteinte rétinienne en injection intraoculaire parce qu'il coûte jusqu'à 50 fois moins cher. Cependant aucune étude randomisée n'a démontré son efficacité dans cette indication⁹.

L'utilisation en dehors des indications reconnues, ne concerne pas seulement l'usage dans d'autres pathologies, mais également l'administration d'autres posologies et des voies d'administration différentes (comme dans l'exemple du Bevacizumab cité ci-dessus), à d'autres échantillons de la population et selon des associations non évaluées.

L'utilisation « off label » est fréquente dans certaines populations, en particulier chez l'enfant, la femme enceinte et le grand vieillard. Peu de médicaments ont été étudiés de manière détaillée chez le nourrisson et très souvent des présentations à posologie adaptée ne sont pas disponibles. Une étude récente réalisée dans un service universitaire de Pédiatrie en Belgique, relève que 50 % de l'ensemble des prescriptions de médicaments se font en dehors des conditions reprises dans l'autorisation de mise sur le marché et que 17 % des médicaments prescrits ne sont pas enregistrés en Belgique, du moins sous la forme galénique utilisée. Parmi les patients étudiés, 74% ont reçu au moins une médication en dehors de l'autorisation pendant leur séjour à l'hôpital. Le taux le plus élevé est observé dans les unités de néonatalogie et de soins intensifs pédiatriques.¹⁰ Etant donné le petit nombre de patients, fragmentés en différents groupes d'âge (prématurés, nouveaux nés, enfants, adolescents), l'industrie pharmaceutique semble marquer peu d'intérêt pour l'évaluation spécifique des médicaments dans les populations pédiatriques et la commercialisation de présentations adaptées, et en redoute les coûts importants. D'autant plus que, jusqu'à présent, l'absence d'indications pédiatriques reconnues ne semble pas limiter l'utilisation dans cette population particulière de médicaments évalués uniquement chez le patient adulte. Cette situation a conduit l'Union européenne à prendre des mesures

⁸ Cancer colorectal=cancer du côlon et du rectum.

⁹ *Folia Pharmotherapeutica*, 2007, 34(12), pp. 106-107.

¹⁰ Annicq A., Robeyst A., Segers N. *et al.*, « Unlicensed en off-label gebruik van medicatie bij kinderen », *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2008, 64, pp. 677-682.

visant à stimuler l'industrie pharmaceutique à réaliser dans certaines conditions des études de médicaments chez l'enfant.

Si le corps médical devait attendre la reconnaissance officielle des indications dans ces différentes situations, de nombreuses études seraient nécessaires et les nouvelles thérapeutiques, parfois vitales, ne seraient accessibles aux populations particulières qu'après des délais importants. Aujourd'hui encore, nombre d'enfants n'ont pas accès aux traitements essentiels faute de médicaments dosés ou formulés pour un usage pédiatrique.

Les inconvénients de la pratique de l'usage hors indication de médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché, consistent principalement dans le fait que la preuve de leur efficacité n'est pas établie pour cet usage, et d'autre part que les effets secondaires pour certaines catégories de population sont dans une large mesure inconnus. C'est tout particulièrement le cas chez les petits enfants et les grands vieillards dont les voies métaboliques sont particulières, ou encore chez la femme enceinte lorsqu'on prend en considération les risques particuliers pour le fœtus.

Cette pratique se heurte également à des difficultés financières : certains de ces médicaments sont très onéreux et leur remboursement n'est accordé que dans certaines situations et dépend de l'accord préalable du médecin-conseil de l'organisme assureur du patient, ou du Fonds spécial de solidarité.

Un autre inconvénient réside dans le fait que la pratique habituelle de cet usage « off label » pourrait dissuader l'industrie pharmaceutique d'entreprendre les études utiles pour valider l'emploi de ces médicaments dans de nouvelles indications, d'autres posologies, ou encore dans des populations particulières. L'intérêt actuel pour des études réalisées en pédiatrie représente un progrès à cet égard.

3. Discussion éthique

3.1. Introduction

Les procédures d'évaluation de l'efficacité et des effets secondaires des médicaments préalablement à la mise sur le marché présentent des avantages indiscutables. Elles apportent des garanties à l'égard de l'intérêt thérapeutique et de la sécurité des molécules étudiées. Cependant, la sécurité absolue n'existe pas car les essais cliniques sont généralement réalisés sur un nombre réduit de patients répondant à des critères précis d'âge et d'absence de pathologies associées. Certains effets secondaires exceptionnels, mais qui peuvent mettre la vie des patients en danger, ne sont décelés que par des notifications spontanées faites par des médecins ou des pharmaciens ou encore par des études réalisées sur un grand nombre de patients non sélectionnés et représentatifs de la population à laquelle la molécule est destinée. Or ces études sont le plus souvent réalisées après la mise sur le marché.

Les procédures d'évaluation comportent également des inconvénients. Elles sont onéreuses et demandent beaucoup de temps : plusieurs années s'écoulent entre le début de la procédure et l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Le retard apporté à la mise

à disposition de molécules innovantes pour le traitement d'affections pour lesquelles les moyens thérapeutiques disponibles sont insuffisants interpelle. Les associations de patients atteints de cancers ou contaminés par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) ont insisté à plusieurs reprises sur l'importance de ce problème, en soulignant que des patients susceptibles de tirer bénéfice du médicament évalué risquent de décéder avant d'en disposer.

Les procédures décrites – c.-à-d. le programme d'usage compassionnel (CU) et le programme médical d'urgence (MNP) – s'efforcent d'apporter une réponse à cette situation et de permettre l'usage de médicaments qui n'ont pas encore obtenus l'autorisation de mise sur le marché (CU), ou qui n'ont pas l'autorisation ou ne sont pas encore sur le marché pour l'indication concernée (MNP). Leur application soulève cependant un certain nombre de questions éthiques qui concernent les patients, le médecin prescripteur, l'industrie pharmaceutique, mais aussi les comités d'éthique. Ces questions se posent de manière analogue pour les programmes d'usage compassionnel et les programmes médicaux d'urgence. Dans le texte qui suit, ceux-ci ne feront l'objet d'un traitement distinct que lorsque nécessaire.

3.2. Le patient

Les membres du Comité peuvent comprendre l'impatience du patient atteint d'une affection grave, qui a épuisé toutes les options disponibles et qui réclame désespérément un accès à quelque chose, à n'importe quoi, qui soit susceptible de ralentir l'évolution de la maladie, voire simplement de lui rendre un peu d'espoir : « On n'a pas tout essayé ».

C'est au médecin de rappeler la tension inévitable entre vitesse et connaissance de sécurité/efficacité. Confirmer l'efficacité et la sécurité d'un médicament prend du temps. Or du temps, c'est ce que le patient n'a plus dans une situation où sa vie est en danger.¹¹

Dans les arrêtés royaux, la définition des affections qui justifient le recours aux programmes d'usage compassionnel et aux programmes médicaux d'urgence est peu explicite. Ces affections doivent constituer une menace pour la vie, affaiblir gravement la santé et ne peuvent être traitées de manière satisfaisante au moyen d'un médicament disponible sur le marché. Rentrent donc dans ce cadre, les médicaments qui apportent potentiellement des avantages significatifs par rapport aux traitements existants, soit en terme d'efficacité, soit en terme de tolérance. Cette notion de médicament innovant peut se révéler difficile à établir puisque le programme CU s'adresse à des médicaments en voie de développement, et pour lesquels l'expérience acquise est limitée.

A ce stade du développement d'un médicament, l'évaluation du rapport risque-bénéfice est difficile. Le patient doit être clairement informé de cette situation. Il doit connaître les éléments qui justifient le recours, soit à une molécule non encore disponible sur le marché (CU), soit à l'utilisation d'un médicament ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché mais pas dans l'indication envisagée (MNP). Une fois encore, il faut rappeler que nombre de

¹¹ Mayer M., « Listen to *all* the voices : an advocate's perspective on early access to investigational therapies », *Clinical Trials*, 2006, 3, pp. 149-153.

molécules en voie de développement ne seront jamais introduites en pratique clinique, soit par manque d'efficacité, soit en raison d'effets secondaires importants décelés pendant le développement. Or l'AR du 14 décembre 2006 prévoit une mise à disposition prolongée. Si la décision de non commercialisation est prise par la firme, le programme sera vraisemblablement interrompu. Qu'advient-il dans ce cas, des patients encore traités - et peut-être avec succès - par le médicament en question? On peut regretter que l'écho donné par les médias aux résultats des études préliminaires ne soit pas toujours suffisamment nuancé et induise chez les patients des espoirs injustifiés. Les chercheurs portent une part de responsabilité dans cette situation. Leurs communications dans les médias laissent parfois entrevoir des solutions thérapeutiques qui ne relèvent encore que du domaine de l'hypothèse.

Les étapes initiales de l'évaluation d'une molécule sont réalisées chez des volontaires sains (phase I), ou chez des patients sélectionnés sur des critères d'âge et d'état de santé (phase II et III). Par exemple, il est pratiquement de règle d'exclure de ces protocoles les patients présentant une altération des fonctions hépatiques ou rénales. Dans les études concernant les patients atteints de cancer, il est habituel de recruter uniquement des sujets encore capables d'une certaine autonomie et ayant une espérance de vie d'au moins six mois. Sur la base de ces études, on ne peut prédire la réponse en terme d'efficacité, ni d'effets secondaires, chez un patient atteint d'un cancer évolué ayant épuisé toutes les possibilités thérapeutiques et dont l'espérance de vie est limitée sans nouveau traitement. Ce qui est vrai pour une molécule en voie de développement l'est également, quoique dans une moindre mesure, pour un médicament ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché, mais pas dans l'indication concernée ou la population envisagée.

Les médecins impliqués dans le traitement des patients atteints de cancers, de VIH ou de maladies neurologiques dégénératives, disent que, de manière non exceptionnelle, ils subissent des pressions parfois totalement injustifiées de la part de patients individuels ou d'associations de patients informés par les médias ou par internet des possibilités offertes par une observation de laboratoire ou par les premiers résultats sur un petit groupe de sujets. Ces pressions ont parfois amené les autorités à accélérer les procédures d'autorisation de mise sur le marché.

Les programmes d'accès à des médicaments en voie de développement ou qui n'ont pas encore d'autorisation de mise sur le marché, s'adressent avant tout à des groupes de patients caractérisés par une affection précise. Il est plus rare qu'ils apportent une réponse à la situation d'un patient individuel confronté à une situation critique dans un contexte souvent complexe et qui espère une solution dans le recours à une médication nouvelle non encore commercialisée. Avant les dispositions légales européennes et belges concernant ces programmes de mise à disposition, la firme concernée acceptait habituellement de fournir le médicament à titre compassionnel pour un patient précis qui ne répond pas toujours aux critères définis dans ces programmes d'accès précoce. L'obligation de respecter les dispositions légales et d'introduire un programme, a rendu plus difficile voire impossible certaines interventions ponctuelles. Une réponse positive à des demandes individuelles est

pourtant particulièrement utile pour permettre un accès précoce et dans de bonnes conditions de sécurité à des médications parfois très onéreuses.

Il appartiendra au patient informé ou à son mandataire de signer un formulaire de consentement. Il paraît utile de demander également l'accord pour transmettre les données anonymisées qui seront récoltées et qui concernent la tolérance de la molécule utilisée dans le cadre d'un tel programme : on pourra ainsi enrichir les connaissances à propos du médicament concerné, comme c'est le cas avec les données recueillies dans les essais cliniques.

3.3. Le médecin

La responsabilité de la prescription d'un médicament incombe toujours au médecin, mais plus encore lorsque le produit prescrit n'a pas obtenu l'autorisation de mise sur le marché ou n'est pas utilisé pour une indication reconnue. Si dans ces situations, un effet indésirable devait se produire, des difficultés pourraient survenir sur le plan médico - légal.¹²

Si le médecin a l'obligation déontologique de se tenir au courant des progrès des connaissances afin d'assurer à son patient les meilleurs soins, il doit également faire preuve d'un esprit critique et a le devoir de sélectionner, parmi les découvertes présentées comme innovantes et prometteuses, celle qui sera utile à son patient. Un traitement inutile ne serait pas acceptable sur le plan éthique et constituerait un acte d'acharnement thérapeutique. L'obligation d'aider le patient le plus possible ne justifie pas de faire n'importe quoi. Le médecin soumis à des demandes injustifiées devra informer en détails le patient des raisons qui justifie son attitude.

L'évaluation de l'intérêt de la molécule et de ses inconvénients est parfois difficile à ce stade. Les informations disponibles sont généralement limitées. Certes, vu la sévérité des affections concernées, ces patients sont le plus souvent pris en charge par des médecins particulièrement qualifiés et au courant des derniers développements scientifiques dans leur domaine.

C'est au médecin traitant qu'incombe la responsabilité de demander à la firme concernée l'incorporation du patient dans le programme. C'est lui qui formule la requête, qui détaille les caractéristiques du patient, qui obtient son consentement et finalement prescrit le médicament et en surveille l'administration.

Dans un tel contexte, le médecin se doit de vérifier que son contrat d'assurance responsabilité civile ou le contrat d'assurance de l'hôpital couvre le risque lié à l'utilisation d'un médicament qui n'a pas encore obtenu l'autorisation de mise sur le marché.

¹² Sur ce point, voy. Delforge C., « La responsabilité civile du médecin au regard de la prescription de médicaments », *R.G.D.C.*, 2003, pp. 369-383, *adde* Gobert M., « Publicité et information relatives aux médicaments : les limites de ces deux notions au travers de la pratique dans tous ses aspects », *Revue de droit de la santé*, 2008-2009, pp. 187-203.

3.4. L'industrie pharmaceutique

C'est la firme qui a développé le médicament qui introduit auprès des autorités compétentes la requête de mise sur pied du programme. Elle se doit cependant de privilégier la participation à des essais contrôlés et donc de limiter l'accès aux programmes aux patients qui ne répondent pas aux critères d'introduction dans ces études.

La loi n'oblige pas la firme à donner suite ni à une requête visant à autoriser un programme ni à une demande visant à inclure un patient dans un programme autorisé. Le refus de la firme peut être motivé par différentes raisons. Soit les arguments sous tendant la demande sont insuffisants pour justifier la mise sur pied du programme, soit l'avenir commercial de la molécule reste incertain et la firme ne souhaite pas engager les dépenses liées à ces programmes, notamment la distribution gratuite des médicaments concernés. La loi prévoit en effet que ces médicaments ne peuvent être vendus.

Baser le recours à une thérapeutique novatrice sur les seules données de la littérature peut poser d'importants problèmes éthiques, si, et ce sera fréquemment le cas, le produit ne venait jamais à être autorisé dans l'indication thérapeutique visée. C'est cependant à cet aspect précis que fait référence la requête qui est à la base de cet avis. On peut comprendre le désarroi d'un patient confronté à une situation irréversible et ayant épuisé toutes les possibilités thérapeutiques disponibles, et le souhait du médecin d'offrir à ce patient toutes les possibilités thérapeutiques, même les plus minces. C'est probablement cette recherche d'un dernier espoir qui explique le recours de certains patients à des alternatives sans le moindre fondement scientifique, tels par exemple, les bracelets magnétiques proposés pour traiter la leucémie de l'enfant.

Pour initier un programme d'usage compassionnel ou un programme médical d'urgence, la firme, éventuellement en collaboration avec le médecin expert à la base de la requête, doit rassembler les informations nécessaires pour permettre à un comité d'éthique médicale disposant d'un agrément complet tel que défini dans la loi du 7 mai 2004, de rendre un avis sur l'intérêt et les justifications de la demande.

Lors de l'introduction des patients dans un programme existant, la firme peut également refuser le bénéfice de l'accès au médicament aux patients ou à certains d'entre eux, lorsqu'ils ne remplissent pas les critères définis, mais également pour d'autres raisons, par exemple, lorsque les quantités de médicaments disponibles ne sont pas suffisantes. Aux phases initiales des études cliniques, seule une quantité limitée du produit est disponible. Pour certains médicaments relevant de la biologie moléculaire, la production à ce stade peut ne pas avoir atteint un régime industriel en raison de l'importance des investissements nécessaires, que la firme peut hésiter à engager avant de connaître l'avenir de la molécule. La littérature cite l'exemple récent du Cetuximab, un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique humain (EGFR, epidermal growth factor receptor). Dès la publication des premiers résultats démontrant son efficacité chez certains patients atteints de cancer du colon avec métastases ou de cancer épidermoïde de la tête et

du cou, la firme ImClone, l'entreprise productrice, a reçu quelques 8500 demandes d'accès au médicament en usage compassionnel. Dans un premier temps, elle a tenté de faire face à la situation en appliquant la règle « premier arrivé, premier servi ». Rapidement elle a été obligée d'interrompre le programme compassionnel qui risquait de compromettre le développement commercial du produit. L'entreprise a alors exercé une pression sur la FDA pour accélérer la procédure de mise sur le marché et elle a accru simultanément sa capacité de production de manière à répondre à la demande en ce compris d'autres programmes compassionnels pour l'utilisation du Cetuximab dans d'autres indications.

Le refus d'initier un programme ou d'y admettre certains patients peut aussi relever de la crainte que l'utilisation d'une molécule nouvelle chez des patients atteints d'affections évoluées n'entraîne un excès d'effets secondaires ou d'échecs thérapeutiques susceptibles de donner du médicament et de la firme une image négative. Cette impression initiale peut être difficile à corriger et avoir des conséquences importantes lors de l'introduction du produit sur le marché.

Les médecins confrontés à de telles situations qui rendent impossible le recours aux programmes d'urgence médicales CU et MNP, rencontrent un conflit éthique. Comment obtenir ces médicaments en faveur des patients atteints d'affections sévères et ayant épuisé toutes les possibilités thérapeutiques disponibles, ou encore incapables d'en assumer le coût d'une part, et ne pas enfreindre les dispositions légales d'autre part? Obtenir le médicament par des voies indirectes, par exemple via l'internet, fait courir le risque d'obtenir des produits dont la qualité ne peut être garantie. Mendier auprès de la firme productrice des échantillons forcément limités comporte le risque de se mettre et de mettre la firme dans l'illégalité, mais aussi de ne pas pouvoir garantir la poursuite du traitement chez des patients qui auraient tiré un bénéfice de son introduction.

Afin de garantir à ces programmes une efficacité maximale dans l'intérêt des patients qui peuvent en tirer bénéfice, il serait utile que les programmes d'usage compassionnel et de programmes médicaux d'urgence approuvés par l'AFMPS (l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé) soient répertoriées dans une base de données accessible au corps médical. Il n'est cependant pas souhaitable que la présence d'un programme dans cette liste de référence constitue une publicité, soit pour le recours abusif à cet usage non reconnu, soit pour suggérer une nouvelle indication.

De même, il serait regrettable que l'expérience acquise lors de l'utilisation de médicaments dans le cadre de ces programmes ne soit pas collectée. Les dispositions légales devraient être adaptées et devraient rendre obligatoire un compte rendu anonymisé, par exemple trimestriel, de la réponse du patient au traitement administré dans les programmes hors indications reconnues. Ceci impliquerait une procédure permettant de signaler à l'AFMPS pour quel type de problèmes le médicament est administré, tout en respectant la confidentialité des données personnelles, et en permettant de collecter les données concernant leur réponse au traitement et leur tolérance, et ainsi permettre d'évaluer l'intérêt voire les risques du programme initié.

3.5 Le comité d'éthique médicale

Dans ces programmes CU et MNP permettant un accès précoce à des médicaments innovants, le législateur a réservé une mission importante au comité d'éthique médicale. Se prononcer semble bien être le rôle réservé à ces comités d'éthique médicale reconnus par la loi du 7 mai 2004 pour donner l'avis unique en matière d'essais cliniques. Limiter ce rôle aux comités disposant d'un « agrément complet », paraît effectivement justifié car les missions qui leurs sont dévolues dans le cadre de ces programmes demandent une expertise et un accès aisé aux compétences scientifiques.

En effet, le comité d'éthique doit dans une première phase vérifier que le médicament remplit les critères pour être utilisé, soit en vue d'un usage compassionnel, soit en vue d'un programme médical d'urgence.

Il doit également de prendre connaissance des documents destinés à informer le patient ou son mandataire et à recueillir son consentement. Son rôle sur ce point est particulièrement important lorsqu'il s'agit d'un patient mineur ou incompétent.

De l'avis du Comité consultatif, il doit également se prononcer sur les arguments scientifiques qui ont motivé l'initiation d'un programme. Certains membres du Comité consultatif se demandent si un comité d'éthique dispose d'une expertise suffisamment diversifiée pour évaluer le bien fondé des différents programmes concernant des molécules nouvelles et parfois très innovantes. D'autres soulignent que dans le cadre de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, l'évaluation du bien fondé et de la conception du protocole fait partie des missions du comité d'éthique habilité à rendre l'avis unique. L'évaluation de l'intérêt et du rapport risque-bénéfice pour les nouvelles molécules à propos desquelles l'expérience clinique reste limitée, requiert cependant des compétences spécifiques permettant de réaliser une analyse critique des études in vitro et chez l'animal. Le comité d'éthique doit éviter de rejeter à priori les idées qui pourraient paraître trop originales. Il faut rappeler que de nombreuses innovations thérapeutiques reposent sur des premières parfois réalisées dans des conditions qui aujourd'hui paraîtraient discutables, telles les premières transplantations, ou ne reposant sur aucune base physiopathologique, tel l'usage des bêtabloquants dans la décompensation cardiaque.

Les textes légaux ne prévoient pas d'intervention du comité d'éthique médicale (disposant ou non d'un « agrément complet ») lors de l'introduction d'un patient individuel dans un programme existant. C'est à la firme qui a initié le programme, qu'il appartient de vérifier, sur la base du rapport établi par le médecin demandeur, que le patient répond aux critères définis lors de la création du programme. Même si cette procédure n'est pas prévue par l'AR, le Comité consultatif recommande que cette requête soit en outre soumise à l'avis préalable du comité d'éthique de l'institution où le malade est suivi. En effet, celui-ci a, plus que la firme pharmaceutique, les compétences pour juger du bien fondé de la demande et, le cas échéant, la possibilité d'entendre le médecin et de collecter les données complémentaires nécessaires. Il lui appartient également de s'assurer que les données transmises respectent

la vie privée du patient. Son avis peut également être important en ce qui concerne la couverture du médecin dans le cadre de son assurance en responsabilité.

Le Comité consultatif est conscient de la difficulté de cette évaluation et plus particulièrement de celle de rendre un avis négatif, avec les conséquences qu'on peut imaginer pour un patient déjà informé de la possibilité thérapeutique. Un conflit peut effectivement survenir, par exemple, si un comité d'éthique médicale rend un avis favorable concernant l'inclusion d'un patient dans un programme, mais que la firme pharmaceutique décide de ne pas inclure le patient, par exemple, parce que le programme est arrêté pour des raisons commerciales.

Enfin, le Comité consultatif insiste sur l'obligation que le rapport adressé à la firme, respecte de la manière la plus stricte la confidentialité du patient et les données couvertes par le secret médical.

4. Les limites des récentes dispositions légales et les recommandations du Comité

Au cours de la seconde moitié du XX^{ème} siècle, l'arsenal thérapeutique s'est accru de manière remarquable dans le monde occidental. Cette évolution s'est faite à la fois en quantité, en efficacité et en qualité. Dès lors, il s'est avéré nécessaire d'établir des règles concernant l'évaluation du médicament avant sa mise sur le marché.

Les études prennent du temps, et ces délais sont ressentis comme inacceptables, par exemple, par les médecins qui traitent des pathologies sévères telles que le cancer, et par des patients atteints de VIH ou d'affections neurologiques dégénératives. Parmi les patients ayant épuisé les possibilités de médications disponibles lorsqu'elles existent, certains vont décéder avant que les thérapeutiques nouvelles leur soient accessibles.

Les programmes d'usage compassionnel et les programmes médicaux d'urgence permettent la mise à disposition précoce d'un médicament destiné au traitement d'affections sévères (mentionnée dans l'article 3, al. 1 et 2 du Règlement Européen n° 726/2004), à des patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave ou encore d'une maladie mettant la vie en danger, ces patients ne pouvant être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé. Ces programmes sont cependant limités aux médicaments qui, d'une part, font l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en cours, ou sont en cours d'essais cliniques, ou d'autre part, des médicaments qui disposent de l'autorisation de mise sur le marché pour une autre indication ou qui ne sont pas disponibles dans le circuit belge.

Les conditions définies pour initier ces programmes paraissent cependant trop restrictives. Le recours à des molécules pour lesquelles il existe, dans la littérature, des données physiopathologiques ou autres informations pertinentes, ainsi qu'il était envisagé comme

quatrième critère dans le texte initial de la proposition de loi¹³, est souvent invoqué par les médecins en faveur de patients ayant épuisé toutes les possibilités thérapeutiques. Cela paraît particulièrement important pour les patients souffrant d'affections rares. Dans ce cas, en effet, les études cliniques sont particulièrement longues et l'industrie hésite à commercialiser un médicament pour lequel le marché paraît restreint. Les données obtenues lors des études chez l'animal ou sur des tissus in vitro et, plus encore, les données résultant des premières administrations chez l'homme, peuvent être largement répercutées dans les media, et susciter chez les patients et les médecins une demande et des espérances auxquelles il est aujourd'hui difficile de répondre. Le législateur n'a pas cru bon de reprendre le quatrième critère¹⁴. Comme dit plus haut (1.2.) celui-ci a été jugé trop large par le Conseil d'Etat, et susceptible de créer des problèmes éthiques tel que l'interruption prématurée de la mise à disposition si la firme décide de ne pas commercialiser le médicament ou si l'autorité rejette la demande d'autorisation de mise sur le marché de la firme. Ce critère aurait cependant autorisé des possibilités de traiter des affections rares ou des situations exceptionnelles pour lesquelles les études sont difficiles à mener. **Le Comité consultatif considère** qu'une réflexion devrait être entreprise afin d'élargir les possibilités d'initiative du prescripteur sans verser dans l'arbitraire. Des modifications du texte de loi ne peuvent cependant se concevoir sans que soient posées des balises strictes, tant du point de vue légal qu'éthique, pour assurer la sécurité du patient et en prenant garde qu'un usage trop important de ces facilités ne vienne contrecarrer les études contrôlées et retarder les procédures de mise sur le marché. **Le Comité consultatif souligne** qu'en cette matière, le souci primordial doit rester l'intérêt du patient. Le recours à une thérapeutique dont l'utilité n'est pas démontrée, ou du moins acceptée comme probable, peut entraîner pour le patient plus de désagréments que de bénéfices, et peut constituer une situation d'acharnement thérapeutique. Les comités d'éthique des hôpitaux où les patients sont traités ont un rôle de contrôle à jouer en ce domaine.

En dehors du cadre légal des programmes d'usage compassionnel et des programmes médicaux d'urgence, **le Comité consultatif relève** la fréquence élevée d'utilisation de médicaments en dehors des critères définis dans l'autorisation de mise sur le marché. Cette utilisation peut comporter des indications non reconnues, des posologies différentes ou encore le plus souvent des populations de patients pour lesquelles l'indication n'a pas été étudiée. Cette pratique « off label » ou « unlicensed use » est particulièrement fréquente en pédiatrie et plus encore en néonatalogie. Il va de soi que l'usage off-label pour ce groupe de patients concerne souvent des médicaments enregistrés pour les mêmes indications chez des adultes, mais pour lesquels il n'existe pas d'études contrôlées pour ce groupe spécifique. Il s'agit parfois d'indications ou de posologies qui sont spécifiques pour ce groupe de patients. Il peut y avoir des arguments physiologiques pour usage dans ce groupe d'âge. Il faut évidemment stimuler le plus possible des études contrôlées pour cette population. Cependant, vu l'ampleur de l'arsenal des médicaments depuis longtemps utilisés

¹³ « *s'il existe dans la littérature des données physiopathologiques ou pertinentes disponibles concernant l'usage de ce médicament à usage humain pour le traitement de l'affection concernée* », critère repris dans la version du projet de loi du 23 décembre 2005 cité supra note de bas de page n°5.

¹⁴ Idem.

off-label chez des patients de ce groupe d'âge, ainsi que l'urgence médicale avec laquelle ils doivent être administrés, il n'est pas réaliste que ceci soit réalisé dans un court délai. Dans l'attente de la réalisation des études contrôlées, une alternative temporelle pourrait consister à formaliser la conduite de prescription en établissant des compendiums par des experts du domaine qui pourraient être appliqués sur un plan (inter)national.

Le Comité invite les autorités à encourager la recherche pharmacologique dans ces domaines d'activité, de manière à limiter cette utilisation hors autorisation qui comporte un risque élevé d'effets secondaires et d'inefficacité. Dès lors, le patient doit recevoir une information objective concernant non seulement les raisons qui incitent le médecin à lui proposer de recourir à ce médicament nouveau, mais également les particularités et les limites des programmes d'accès d'urgence (CU, MNP). Dûment informé, le patient ou son mandataire doit exprimer son consentement par écrit. Le comité d'éthique médicale disposant d'un « agrément complet » doit donner un avis concernant les documents soumis au patient. Il appartient également à ce comité de vérifier si le médicament répond aux critères prévus par le règlement européen et la législation belge concernant son emploi dans les programmes CU et MNP pour le traitement de l'affection concernée. **Pour le Comité consultatif**, le comité d'éthique doit évaluer si, dans les limites des données disponibles, le médicament concerné offre un intérêt suffisant et un rapport risque-bénéfice qui justifie l'initiation d'un programme. Dans l'exercice de cette responsabilité, il devra disposer des compétences nécessaires, voire le plus souvent faire appel à des experts dans le domaine concerné. Il devra également éviter un usage abusif de ces procédures qui pourraient constituer un obstacle à la réalisation des études contrôlées et de cette manière retarder la mise sur le marché.

Au-delà de ce qui est prévu dans les textes légaux, le **Comité consultatif recommande** que l'introduction d'un patient individuel dans les programmes fasse également l'objet d'un avis du comité d'éthique (disposant ou non d'un « agrément complet ») de l'hôpital où le patient est traité. Ce comité devra vérifier que le patient répond aux caractéristiques définies lors de l'initiation du programme. De ce point de vue, sa compétence est plus grande que celle de la firme à laquelle l'AR confie cette mission. En outre, en étant plus proche de l'endroit où le patient est traité, il a la possibilité de demander des informations complémentaires, sans allonger les délais.

Le **Comité consultatif attend** des comités d'éthique médicale qu'ils évaluent soigneusement l'intérêt pour le patient de recourir à des nouvelles médications de ce type. Le bénéfice escompté des médicaments présentés comme innovants ne se vérifiant pas toujours, le comité d'éthique a un rôle à jouer afin d'éviter que ce traitement de « dernier espoir » ne se transforme en acharnement thérapeutique.

L'avis a été préparé en commission restreinte 2005/3, composée de:

Coprésidents	Corapporteurs	Membres	Membre du Bureau
G. Rorive	G. Rorive	A. Bogaert	P. Schotsmans
		P. Cosyns	
		M.-L. Delfosse	
		F. De Smet	
		Y. Englert	
		L. Leunens	
		G. Rorive	
		R. Rubens	
		S. Sterckx	
		J.-A. Stiennon	
		G. Verdonk	
Secrétariat			
Veerle Weltens			

Les documents de travail de la commission restreinte 2005/3, questions, contributions personnelles des membres, procès-verbaux des réunions, documents consultés, sont conservés sous forme d'Annexes 2005/3 au centre de documentation du Comité, et peuvent y être consultés et copiés.

Cet avis est disponible également sur www.health.belgium.be/bioeth
