

## **FOIRE AUX QUESTIONS : ESSAIS CLINIQUES ET ACCES AUX TRAITEMENTS INNOVANTS**

*Cette FAQ n'est pas exhaustive et pourra évoluer dans les semaines à venir.  
N'hésitez pas à contacter l'association pour poser vos questions.*

### **1. Début février 2018, l'annulation de certains essais en France a été annoncée, pourquoi ?**

Le laboratoire Vertex Pharmaceuticals a annoncé l'annulation en France des essais cliniques suivants :

- Essai de phase 3<sup>1</sup> évaluant l'efficacité de l'association VX-659/tézacaftor/ivacaftor chez les patients âgés d'au moins 12 ans porteurs d'une copie de la mutation F508del
- Essai de phase 3 évaluant l'efficacité de Symkevi<sup>®2</sup> (tézacaftor/ivacaftor)<sup>3</sup> chez les patients âgés de 6 à 11 ans homozygotes F508del ou porteurs d'une mutation F508del associée à une mutation résiduelle

La raison invoquée par le laboratoire : l'impossibilité de trouver en France une entente concernant le prix pour le traitement Orkambi<sup>®</sup>. Les acteurs de la lutte contre la mucoviscidose ont exprimé dans une [tribune publiée le 12 février 2018](#) qu'ils jugeaient cette situation inacceptable.

Depuis, suite à la mobilisation des acteurs de la lutte contre la mucoviscidose, le laboratoire est revenu en partie sur sa décision et l'un des essais cliniques annoncé comme annulé (tézacaftor/ivacaftor chez les 6-11 ans) a pu débuter dans 2 CRCM (Necker et Bordeaux).

Quant au prix pour le traitement Orkambi<sup>®</sup> les négociations entre le laboratoire et le Comité économique des produits de santé (CEPS) n'ont pas pu aboutir.

### **2. Arrêt d'un essai clinique en France : quels impacts pour les patients ?**

L'essai clinique annoncé comme annulé en février, aura bien lieu en dehors de la France et, en cas de résultats positifs, le laboratoire fera une demande d'AMM européenne, puis pourra demander à ce que ce traitement soit commercialisé en France.

Les CRCM qui avaient prévu de participer à l'essai sur la tri-thérapie VX-659/tézacaftor/ivacaftor ne pourront pas recruter de patients.

[Au vu des résultats disponibles](#) à ce jour l'association VX-659/tézacaftor/ivacaftor semble prometteuse, mais doit faire ses preuves via un essai clinique de phase 3 incluant une comparaison avec un placebo, pour que le laboratoire puisse demander l'AMM.

---

<sup>1</sup> Etape la plus avancée de développement d'un médicament, précédant la demande d'autorisation de mise sur le marché.

<sup>2</sup> Symkevi<sup>®</sup> est le nom commercial en Europe, hors Europe le nom devient Symdeko<sup>®</sup>

<sup>3</sup> Tézacaftor : VX-661, Ivacaftor= VX-770

Les patients qui participent à un essai thérapeutique et sont dans le groupe recevant le traitement expérimental, testent ses effets. Si le traitement s'avère efficace, ils feront partie du petit nombre de patients à en avoir bénéficié en premier. De plus, lorsqu'un essai clinique est concluant, tous les patients inclus (y compris ceux du groupe placebo) peuvent, s'ils le souhaitent, bénéficier du traitement à la fin de leur participation à l'essai, en attendant sa commercialisation.

**Tout en sachant qu'on ne peut pas préjuger des résultats d'un essai clinique, l'absence d'essais cliniques en France prive les patients qui auraient pu être inclus de la possibilité d'accès précoce liée à la participation à la recherche clinique.** Il faudra attendre que ce traitement soit commercialisé en France pour en bénéficier. Cette commercialisation sera comme toujours conditionnée par l'accord sur le prix de ce nouveau traitement.

La recherche clinique en mucoviscidose étant très dynamique ces dernières années, avec l'entrée de nouveaux laboratoires s'intéressant à la maladie, les patients français se verront sans doute proposer d'autres essais dans les mois à venir et pourront ainsi continuer à contribuer au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

### **3. Qui décide où se déroulent les essais cliniques ?**

**C'est le laboratoire pharmaceutique développant un nouveau médicament qui décide des pays dans lesquels il souhaite réaliser ses essais cliniques.** En Europe, les laboratoires passent par le [réseau européen de recherche clinique](#) (ECFS-CTN<sup>4</sup>) à la fois pour faire valider leur projet et être orientés vers les centres de soins affiliés à ce réseau, gage de qualité pour le déroulement des essais.

En France 29 CRCM font partie de ce réseau. Le choix final des centres relève du laboratoire qui sélectionne lui-même les CRCM parmi ceux qui ont répondu favorablement à sa sollicitation.

La France est un pays attractif pour la recherche clinique mucoviscidose, au vu du nombre de patients<sup>5</sup> dont les données cliniques sont recensées de façon quasi exhaustive dans le Registre français de la mucoviscidose, mais également grâce à la qualité de la recherche qui y est effectuée.

### **4. Comment le prix d'un traitement est-il fixé ?**

Après obtention de l'AMM au niveau européen, le prix de vente et le taux de remboursement par une assurance maladie sont à établir dans chacun des pays où le laboratoire souhaite commercialiser son nouveau médicament. En effet les négociations de prix se font par pays, en fonction des systèmes d'assurance maladie de chacun d'eux.

L'entreprise qui souhaite que son médicament soit remboursé en France, doit soumettre un dossier à la Commission de transparence de la Haute autorité de santé (HAS).

Celle-ci commence par évaluer le Service Médical Rendu (SMR) qui comprend l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique (notamment au regard des autres thérapies disponibles), la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif,

---

<sup>4</sup> European Cystic Fibrosis Society-Clinical Trial Network

<sup>5</sup> 7 000 patients

curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux ainsi que l'intérêt pour la santé publique du médicament.

Le SMR sert à définir le taux de remboursement accordé par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie : 65 % pour les médicaments ayant un SMR important, 30 % pour un SMR modéré, 15 % pour un SMR faible et 0 % en cas de SMR insuffisant<sup>6</sup>.

Puis la HAS évalue l'**Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)** qui est l'appréciation du progrès par rapport aux traitements ou à la prise en charge existants, ainsi que le nombre de patients potentiels.

**La valeur de l'ASMR sert de base à la négociation du prix entre le laboratoire et le Comité économique des produits de santé (CEPS) placé sous l'autorité des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Le prix de vente dépend également des volumes de vente prévus, des tarifs des autres médicaments ou encore des conditions d'utilisation. Les associations de patients ne sont pas parties prenantes dans la discussion.**

Pour Orkambi<sup>®</sup>, le SMR a été jugé important, comme pour Kalydeco<sup>®</sup>, mais le bénéfice apporté par rapport aux thérapies existantes est mineur (ASMR IV = « mineure », alors que l'ASMR de Kalydeco<sup>®</sup> est de II = « importante »), d'où le refus du CEPS d'accepter un prix élevé.

## **5. Pourquoi un traitement innovant coûte-t-il cher ?**

La mise sur le marché d'un médicament est un long parcours et le prix de vente demandé par le laboratoire reflète d'abord le coût très important de la recherche et du développement (passé et futur) et le nombre de patients à qui est destiné ce traitement.

La recherche est une activité à risque qui nécessite un continuels réinvestissement. Toutes les molécules qui débutent une phase 1 ne donneront pas lieu à un dépôt d'AMM. Seulement 19% des molécules qui rentrent en phase 1 donnent lieu à un dépôt d'AMM.

Les derniers traitements innovants, notamment dans le traitement des cancers et de l'hépatite C<sup>7</sup>, qui permettent une guérison ou réduisent drastiquement les symptômes d'une maladie, ont été mis sur le marché ces dernières années en France à des prix très élevés.

Concernant Orkambi<sup>®</sup> et Kalydeco<sup>®</sup>, il s'agit des tous premiers traitements modulateurs et correcteurs de la protéine *CFTR*.

## **6. Quels rôles l'association peut-elle jouer dans les négociations sur le prix d'un médicament ?**

Plusieurs associations de malades demandent une réforme en profondeur des modalités actuelles d'évaluation et de fixation du prix des nouveaux médicaments. Les critères d'évaluation, uniquement

---

<sup>6</sup> Dans le cadre d'une Affection de Longue Durée (ALD), comme la mucoviscidose le taux de remboursement est de 100%.

<sup>7</sup> Un traitement de 12 semaines de SOVALDI<sup>®</sup> (indiqué pour patients adultes présentant une hépatite C chronique), a un coût total d'environ 28 700 euros.

cliniques, ne semblent pas être en phase avec le vécu des patients et la logique économique prime sur les besoins des patients.

A ce jour, les associations ne sont pas membres du CEPS, mais pourraient le devenir, suite à un travail réalisé en ce sens par France Assos Santé, collectif dont Vaincre la Mucoviscidose est administrateur.

En revanche, depuis septembre 2017, les associations de patients peuvent contribuer à l'évaluation d'un médicament ou d'un dispositif médical en soumettant leur contribution à l'HAS ([https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2666630/fr/contribution-des-associations-de-patients-et-d-usagers-aux-evaluations-de-medicaments-et-dispositifs-medicaux](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2666630/fr/contribution-des-associations-de-patients-et-d-usagers-aux-evaluations-de-medicaments-et-dispositifs-medicaux)). D'ailleurs l'association a répondu à l'appel à contribution lancé début juin concernant l'évaluation d'Orkambi® chez les 6-11 ans (voir question 8.1).

Dans le contexte spécifique de la mucoviscidose, l'association a joué et continue à jouer un rôle essentiel en fournissant aux autorités de santé les données du Registre permettant d'estimer le nombre de patients potentiels qui pourraient bénéficier des nouveaux médicaments.

Afin d'appuyer la nécessité de la reprise du dialogue concernant le prix de vente d'Orkambi®, l'association a collecté des témoignages de patients attestant des bienfaits ressentis depuis la prise du traitement. Ces témoignages ont été remis au ministère de la santé, lors d'une rencontre.

A l'heure où les essais cliniques et l'accès précoce à l'innovation sont mis à mal, l'association multiplie ses actions auprès de ses interlocuteurs, institutionnels, laboratoires privés, soignants et partenaires associatifs dans l'objectif d'accélérer l'accès aux nouveaux médicaments.

## **7. Quelles sont les conditions d'accès précoce aux nouveaux médicaments en France ?**

**L'ATU permet en France un accès précoce aux traitements pour les patients répondant aux indications du traitement, à partir du moment où le laboratoire qui développe le nouveau médicament en fait la demande jusqu'à l'obtention de l'AMM. Le dispositif de « post ATU » permet un accès au traitement au terme de la durée fixée de l'ATU jusqu'au moment de la fixation des règles de remboursement et du prix . L'accès au traitement est donc anticipé dans notre pays par rapport à la commercialisation du médicament.**

Les médicaments distribués aux patients dans le cadre des dispositifs ATU et post ATU sont financés par l'Etat et plus spécifiquement par le FIPP (Fonds pour le financement de l'innovation pharmaceutique) au prix fixé par le laboratoire pharmaceutique. Une fois le prix de vente fixé, le laboratoire devra rembourser à l'Etat l'éventuelle différence de prix pour tous les produits distribués avant sa commercialisation.

## **8. Actuellement quelles sont les conditions d'accès à Orkambi® ?**

### **8.1. En France**

Orkambi® a reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne en novembre 2015 pour être prescrit aux patients atteints de mucoviscidose âgés d'au moins 12 ans et porteurs de 2 mutations F508del. En France, certains patients (840 selon les données du Registre paru en décembre 2016) répondant à cette indication ont bénéficié de ce traitement via une Autorisation temporaire d'Utilisation (ATU) qui a été suivie d'un dispositif dit de post-ATU, en attendant la fixation du prix.

Dans le cadre du dispositif post-ATU de nouvelles mises sous traitement Orkambi® sont possibles si le patient entre dans l'indication : âgé d'au moins 12 ans et homozygotes F508del.

L'AMM européenne d'Orkambi® a été étendue en janvier 2018 aux patients âgés de 6 à 11 ans porteurs de 2 mutations F508del. Le dispositif post-ATU actuellement disponible pour les patients de plus de 11 ans ne peut pas être étendu à ceux âgés de 6 à 11 ans.

Le laboratoire Vertex a déposé un dossier à la HAS concernant l'extension d'Orkambi® pour les 6-11 ans. L'évaluation de l'ASMR et l'ASMR, pour cette tranche d'âge, est donc en cours.

L'HAS a lancé en juin un appel à contribution des associations de patients et d'usagers à l'évaluation d'Orkambi® chez les 6-11 ans. L'association a donc répondu à cet appel afin de s'exprimer sur la façon dont les patients vivent leur maladie, leurs traitements actuels et également sur les attentes suscitées par le traitement en cours d'évaluation.

### **8.2. Dans les autres pays**

Orkambi® est commercialisé dans les pays suivants :

- Etats-Unis
- Allemagne
- Pays-Bas
- Irlande
- Italie

En Grande-Bretagne les négociations sont difficiles, et toujours en cours.

En Europe, au sein de CF Europe, il existe un groupe de travail qui assure une veille sur les problématiques d'accès aux nouveaux traitements et accompagne, si besoin, les démarches des associations nationales en vue d'accélérer ou d'assurer l'accès à tous les patients.

Les dispositifs ATU et post-ATU n'existent qu'en France. Dans les autres pays l'accès à un traitement avant sa commercialisation peut se faire mais de façon exceptionnelle et pour un très petit nombre



octobre 2018

de patients. On parle alors d'accès en compassionnel, le traitement est alors fourni à titre gracieux par le laboratoire pharmaceutique.

**9. Le prochain traitement innovant de Vertex Pharmaceuticals, Symkevi<sup>®</sup>, pourra-t-il être disponible pour les patients français ?**

Symkevi<sup>®</sup> est une bithérapie (tézacaftor + lumacaftor) comme Orkambi<sup>®</sup> (lumacaftor+ivacaftor). Un certain nombre de CRCM français ont participé aux essais cliniques du Symkevi<sup>®</sup>. [Les essais cliniques de phase 3](#) ont démontré une amélioration significative du VEMS chez les patients atteints de mucoviscidose, statistiquement plus importante que celle d'Orkambi<sup>®</sup> et avec moins d'effets secondaires négatifs.

Symkevi<sup>®</sup> vient d'obtenir en février une AMM aux Etats-Unis pour les patients âgés d'au moins 12 ans homozygotes F508del ou porteurs d'une mutation F508del associée à une mutation résiduelle<sup>8</sup>.

L'AMM est en cours de demande au niveau européen. En cas de réponse positive, les procédures pour le prix de vente et le taux de remboursement pourront débuter dans chaque pays où le laboratoire souhaite le commercialiser.

En France, un accès précoce à ce nouveau traitement avec l'ATU n'est pas prévu à ce jour, la décision de demande d'ATU relevant du laboratoire concerné.

**10. L'association Vaincre la Mucoviscidose finance-t-elle la recherche des laboratoires pharmaceutiques ?**

L'association, grâce aux fonds collectés, [finance de nombreux projets de recherche](#) (3,4 millions d'euros de subventions accordées en 2017). La plupart de ces projets sont portés par des équipes académiques, telles que les laboratoires INSERM, CNRS, ou des équipes hospitalières. Plus rarement, Vaincre la Mucoviscidose peut apporter un soutien financier à des projets développés par des laboratoires privés, comme c'est le cas pour l'essai clinique de phase 2 en cours sur la Roscovitine, porté par la start-up Manros Therapeutics.

Vaincre la Mucoviscidose reçoit ponctuellement le soutien financier de laboratoires pharmaceutiques pour certaines manifestations et projets, tels que le Colloque des jeunes chercheurs, les Virades de l'espoir, les Journées francophones de la mucoviscidose, le projet réhabilitation.... Mais le financement issu des laboratoires ne représente que 1 à 2% du budget total de l'association, ce qui lui place en capacité de conserver une totale liberté de parole et d'actions.

---

<sup>8</sup> La protéine CFTR est bien à la surface de la membrane mais soit elle est partiellement fonctionnelle soit elle est présente en quantité insuffisante. On parle alors d'activité résiduelle. Les patients porteurs d'une des 27 mutations résiduelles suivantes pouvaient être inclus dans l'essai EXPAND : 2789+5G->A, D110E, R352Q, A1067T, 3849+10kbC->T, D110H, A455E, R1070Q, 3272-26A->G, R117C, D579G, R1070W, 711+3A->G, E193K, S945L, F1074L, E56K, L206W, S977F, D1152H, P67L, P205S, F1052V, D1270N, R74W, R347H, K1060T