

Foire aux questions : Essais cliniques et accès aux traitements innovants

Cette FAQ n'est pas exhaustive et est destinée à être mise à jour régulièrement.

N'hésitez pas à contacter l'association pour poser vos questions (recherche@vaincrelamuco.org)

1. Qu'est-ce que le développement clinique d'un médicament ? Qu'est-ce un essai clinique ?

Le développement clinique d'un médicament débute avec la découverte d'une preuve de concept par des chercheurs dont le travail est de faire avancer les connaissances scientifiques sur les maladies. Cette preuve de concept lorsqu'elle est assez solide, c'est-à-dire si elle peut représenter la promesse d'une solution thérapeutique, donne lieu à un développement clinique avec des essais cliniques chez des personnes volontaires dans le but de démontrer l'efficacité et la sécurité de ce candidat-médicament.

Il existe plusieurs type d'essais cliniques avec pour chacun un objectif bien défini. Un essai clinique est un processus encadré par la loi, ce qui garantit la protection des personnes qui y participent. En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) est l'autorité compétente pour autoriser ou pas la tenue d'un essai clinique. Un comité de protection des personnes doit également accorder une autorisation.

Pour en savoir plus sur les différentes phases d'essais cliniques veuillez consulter la [brochure sur la recherche clinique](#).

2. Quelles sont les conditions d'accès précoce aux nouveaux médicaments en France ?

En France, il existe un dispositif d'accès précoce aux médicaments ayant fait la preuve de leur efficacité et de leur innocuité au travers d'un développement clinique, ceci avant même l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Il s'agit de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Elle permet en France un accès précoce aux traitements, sous certaines conditions, à partir du moment où le laboratoire qui développe un médicament en fait la demande, jusqu'à l'obtention de l'AMM. Il existe 2 types d'ATU :

- dite de cohorte (ATUc) : s'adresse à un groupe de patients (généralement ceux qui rentrent dans l'indication de l'AMM demandée) et est délivrée à la demande du laboratoire pharmaceutique, qui a déposé ou s'est engagé à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.
- dite nominative (ATUn) : s'adresse à un seul patient nommément désigné, ne pouvant pas participer à une recherche biomédicale et est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient.

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 peut donc être anticipé dans notre pays par rapport à la commercialisation du médicament.

Les médicaments distribués aux patients dans le cadre des dispositifs d'ATUc et de post-ATU associés, 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.

Les dispositifs ATU de cohorte et post-ATU n'existent qu'en France. Dans les autres pays, l'accès à un traitement avant sa commercialisation peut se faire de façon exceptionnelle et pour un nombre restreint de patients. On parle alors d'accès compassionnel, et le traitement est fourni à titre gracieux par le laboratoire pharmaceutique.

3. Quelles sont les conditions de mise en vente d'un traitement ?

Dans le développement clinique, l'essai clinique de phase 3 est la phase ultime pour le dépôt d'un dossier d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) qui permet au laboratoire qui produit un médicament de le commercialiser.

En Europe c'est l'« *European medicines agency* » (EMA) qui délivre l'AMM valable dans toute l'Europe. Aux Etats-Unis c'est la « *Food and Drug Administration* » (FDA) qui délivre ce sésame.

En général, l'AMM vaut pour une indication qui correspond aux conditions de réalisation de l'essai clinique de phase 3. C'est-à-dire que si l'essai a été réalisé avec des patients âgés de 18 ans et plus et porteurs de 2 mutations G551D, l'AMM autorisera la prescription du médicament uniquement chez ces patients.

Ces dernières années, dans le cadre de la mucoviscidose, la FDA a délivré des AMM « élargies ». En effet, pour Kalydeco®, en 2014 l'AMM aux Etats-Unis concernait les patients porteurs de 10 mutations dites de portail (« *gating* » en anglais). Depuis, la FDA a étendu l'AMM à 28 mutations supplémentaires en se basant uniquement sur des résultats d'efficacité sur des modèles expérimentaux et sur un profil de sécurité d'emploi du médicament observé dans la vraie vie.

La FDA a voulu ainsi prendre en compte le fait que, certains patients ayant un profil génétique très rare, il serait difficile - voire impossible - de réaliser des essais cliniques permettant de confirmer l'efficacité pour chaque combinaison de mutations.

Jusqu'à présent, l'EMA s'est montrée plus stricte, en se basant uniquement sur les résultats d'efficacité des essais cliniques pour établir les indications d'une AMM.

Ainsi des différences de prescription peuvent exister entre les Etats-Unis et l'Europe.

Par ailleurs, 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. Ainsi, les négociations de prix se font pays par pays, en fonction des systèmes d'assurance maladie de chacun d'eux.

Il est important de noter qu'en France, ces négociations peuvent prendre en moyenne presque deux ans. Cependant, les négociations peuvent être plus longues et complexes, comme cela a été le cas pour Orkambi®.

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

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

Le SMR sert à définir le taux de remboursement¹ 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.

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 qu'un médicament soit en vente et remboursé par la sécurité sociale, un accord entre le CEPS et le laboratoire pharmaceutique doit être signé. Cet accord détermine le prix de vente. Une parution au Journal Officiel (JO) constitue la dernière étape avant que le médicament puisse être prescrit et disponible en pharmacie.

Dans certains pays, le processus de fixation du prix est allé au-delà de l'évaluation d'un médicament spécifique dans les indications de l'AMM et des accords dit « portfolio » ont été établis, couvrant plusieurs médicaments et/ou indications, entre le laboratoire producteur des médicaments concernés et l'état. Par exemple, les accords conclus récemment dans l'ensemble des états du Royaume Uni, impliquent un accès à Kalydeco®, Orkambi® et Symkevi® pour l'ensemble des classes d'âges ayant obtenu une AMM ou une extension d'AMM européenne. Ces accords devraient aussi faciliter l'accès à la trithérapie dès que l'AMM européenne sera obtenue.

¹ Dans le cadre d'une Affection de Longue Durée (ALD), comme la mucoviscidose le taux de remboursement est de 100%.

En France, ce type d'approche « portfolio », proposé par le laboratoire Vertex lors de la négociation sur Orkambi®, n'a à ce jour pas été accepté par le CEPS, car incompatible avec le processus d'évaluation de l'HAS basé sur l'étude des données disponibles sur un médicament, dans une indication précise.

5. Pourquoi un traitement innovant² 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 continuel réinvestissement. Toutes les molécules qui débutent une phase 1 ne donneront pas lieu à un dépôt d'AMM. Environ 20 % 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 C³, 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.

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. Le processus très long, le manque de transparence, ainsi que les critères d'évaluation, uniquement cliniques, ne sont pas en phase avec le vécu et les attentes des patients et, au final, c'est la logique économique qui prime.

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). D'ailleurs l'association a répondu à l'appel à contributions lancé début juin 2018 concernant l'évaluation d'Orkambi® chez les 6-11 ans et apportera sa contribution lors de l'évaluation par l'HAS de Symkevi® et de la trithérapie, dès que l'opportunité sera ouverte.

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

² Dans le cadre de la mucoviscidose, un traitement innovant est un traitement qui cible l'origine de la maladie (la mutation ou la protéine CFTR défectueuse)

³ Un traitement de 12 semaines de SOVALDI® (indiqué pour patients adultes présentant une hépatite C chronique), a un coût total d'environ 28 700 euros.

A l'heure où l'accès précoce à l'innovation est 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. Quels sont actuellement les traitements innovants sur le marché ou en passe de l'être pour les patients « muco » non transplantés⁴ ?

Kalydeco® : médicament du laboratoire Vertex *pharmaceuticals* et premier traitement modulateur de la protéine CFTR qui a obtenu une AMM européenne en juillet 2012 pour des patients âgés de 12 ans et plus, porteurs d'une mutation G551D. Depuis, l'AMM a été étendue et aujourd'hui Kalydeco® peut être prescrit en France chez :

- les patients à partir de 12 mois porteurs de l'une des mutations suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R (une demande d'extension d'AMM pour les nourrissons de 6 à 12 mois est en cours d'évaluation par l'EMA) ;
- les patients âgés de 18 ans et plus porteurs d'une mutation R117H.

Orkambi® : médicament du laboratoire Vertex *pharmaceuticals*, qui a obtenu une AMM européenne en novembre 2015 pour des patients âgés de 12 ans et plus porteurs 2 mutations F508del. En France, certains patients (1099, soit 15.9 %, selon les données du Registre paru en décembre 2017) répondant à cette indication ont bénéficié de ce traitement via une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) qui a été suivie d'un dispositif dit de post-ATU, en attendant la fixation du prix.

L'AMM européenne d'Orkambi® a été étendue en janvier 2018 aux patients âgés de 6 à 11 ans, puis en janvier 2019 aux patients de 2 ans à 5 ans, toujours pour les porteurs de 2 mutations F508del. Le dispositif post-ATU actuellement disponible pour les patients de plus de 11 ans ne peut pas être étendu aux patients plus jeunes.

Après 4 années de négociations⁵, le [CEPS vient de donner un avis favorable au prix proposé par le laboratoire Vertex pour Orkambi®](#), ainsi dès que le contrat entre les parties sera signé et suivi de la publication au JO, la mise à disposition du médicament pour tous les patients concernés sera possible.

Symkevi®⁶ : médicament du laboratoire Vertex *pharmaceuticals*, qui a obtenu une AMM européenne en novembre 2018 pour des patients âgés d'au moins 12 ans, homozygotes pour la mutation F508del ou porteurs d'une mutation F508del et d'une mutation résiduelle⁷.

⁴ Les traitements listés sont indiqués pour les patients atteints de mucoviscidose non transplantés, en raison du risque d'interactions médicamenteuses

⁵ Pour Orkambi®, le SMR a été jugé important, comme pour Kalydeco®, mais le bénéfice apporté par rapport aux thérapies existantes est mineur (ASMR IV = « mineure », alors que l'ASMR de Kalydeco® est de II = « importante »). L'ASMR IV d'Orkambi® a certainement eu un impact sur la longueur des négociations pour le prix.

⁶ Appelé Symdeko® aux États-Unis

⁷ La protéine CFTR est bien à la surface de la membrane mais, soit elle est seulement partiellement fonctionnelle, soit elle est présente en quantité insuffisante. On parle alors d'activité résiduelle.



novembre 2019

Les négociations sur le prix d'Orkambi® étant en passe de trouver une issue favorable, le laboratoire s'est engagé à déposer les données de Symkevi® à l'HAS et ainsi débiter les procédures pour l'établissement du prix de vente et les conditions de remboursement par la sécurité sociale.

[Trikafta®](#)⁸ : médicament du laboratoire Vertex *pharmaceuticals*, qui a obtenu en octobre 2019 une AMM aux Etats-Unis pour les patients de 12 ans et plus avant au moins une mutation F508del. En Europe, la demande d'AMM vient d'être déposée à l'EMA.

CF Europe (fédération européenne d'associations) à laquelle Vaincre la Mucoviscidose est affiliée, travaille d'une part avec la société savante européenne (ECFS) et d'autre part avec Eurordis (alliance non gouvernementale d'associations de malades) afin de mettre en œuvre toutes les actions possibles pour que tous les patients concernés aient accès à ce traitement au plus tôt.

Dans l'attente de l'AMM européenne, le laboratoire Vertex *pharmaceuticals* a accepté de mettre en place un accès précoce sous certaines conditions au Trikafta®. Ainsi, en France, une [ATU nominative](#) a été ouverte et devrait permettre à certains patients, en fonction de leur état de santé et de leur profil génétique, de bénéficier du Trikafta®.

⁸ Comme pour le Symkevi® en Europe (nommé Symdeko® aux Etats-Unis) pour des raisons de packaging, la trithérapie sera commercialisée sous un autre nom en Europe.