

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 types 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 de mise sur le marché 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. Ainsi, si l'essai a été réalisé avec des patients âgés de 18 ans et plus et porteurs de 2 mutations G551D, l'AMM portera uniquement sur la prescription du médicament chez ces patients.

Ces dernières années, dans 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 38 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. En tout état de cause, pour de telles extensions, il existe des preuves d'efficacité pour ces mutations.

Jusqu'à présent, l'EMA s'est montrée plus stricte, en se basant uniquement sur les profils génétiques des populations incluses dans les essais cliniques ainsi que les résultats d'efficacité et de tolérance associés pour établir les indications d'une AMM.

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

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.

3. 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) : elle 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) : elle s'adresse à un 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 traitement est fourni à titre gracieux par le laboratoire pharmaceutique. En général l'ATUn concerne des patients dont l'état de santé ne peut attendre le résultat des négociations entre l'Etat et le laboratoire.

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 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.

Voir page 10 le schéma de parcours d'accès au marché et aux patients du médicament.

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 (lié au nombre de patients concernés), des tarifs des autres médicaments ou encore des conditions d'utilisation (dosage et fréquence de prise du traitement). Les associations de patients ne sont pas parties prenantes dans la discussion mais peuvent être entendues par les CEPS

Pour qu'un médicament soit 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) permettra au laboratoire de lancer la commercialisation de son médicament et de le rendre ainsi disponible en pharmacie. Il est important de noter qu'en France, l'établissement de cet accord prend plus d'un an (18 mois pour kalydeco®). Cependant, les négociations peuvent être plus longues et complexes, comme cela a été le cas pour Orkambi® (environ 4 ans).

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, en Irlande, les accords conclus récemment impliquent un accès à Kalydeco®, Orkambi® et Symkevi® pour l'ensemble des classes d'âges ayant obtenu une AMM ou une

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

extension d'AMM européenne. Ces accords prévoient également l'accès à la trithérapie de Vertex, pour les patients concernés, dès que l'AMM européenne sera obtenue.

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 il est incompatible avec le processus d'évaluation de l'HAS basé sur l'étude des données disponibles sur un médicament, dans une indication précise.

Voir en page 10 le schéma de parcours d'accès au marché et aux patients du médicament.

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.

Néanmoins, les associations et notamment Vaincre la Mucoviscidose, militent pour une transparence des coûts de revient des thérapies innovantes. L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a pris dans sa séance du 28 mai 2019 une résolution en ce sens, mais insuffisamment contraignante. L'esprit est de prendre en compte les coûts réels, bénéficiant parfois de brevets issus de la recherche académique, à des prix raisonnables, tout en reconnaissant l'effort des laboratoires. Mais le large accès des patients à des thérapies innovantes passe par de « justes prix ».

6. Quels rôles les associations peuvent-elles jouer dans les négociations sur le prix d'un médicament ?

Plusieurs associations de malades, dont Vaincre la Mucoviscidose, 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 de la maladie 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, association dont Vaincre la Mucoviscidose est membre.

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.

7. Quels rôles l'association peut-elle jouer dans les évaluations d'un médicament ?

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). Dans ce cadre, l'association a répondu à l'appel à contribution concernant l'évaluation d'Orkambi® chez les 6-11 ans et de Symkevi® chez les 12 ans et plus. L'association apportera sa contribution lors de l'évaluation par l'HAS de la trithérapie, dès que l'appel à contribution sera lancé. En effet, l'expérience des patients (ayant bénéficié du traitement durant un essai clinique ou dans le cadre d'une ATU peut amener des éléments notamment en termes d'amélioration de la qualité de vie.

L'association joue également un rôle important dans le financement de projets tel que celui piloté par le Pr Pierre-Régis Burgel dont l'objectif est d'obtenir des données sur la tolérance et l'efficacité d'Orkambi® dans les conditions réelles d'utilisation, chez les patients âgés de 12 ans et plus. La prescription du traitement chez un plus grand nombre patients, potentiellement moins stables que ceux inclus dans les essais cliniques, avec plus de comorbidités pourrait apporter des données complémentaires à celles obtenues dans les essais cliniques. Les premiers résultats de ce projet, qui concerne 845 patients, ont été publiés dans une revue scientifique internationale.

8. Quels autres rôles Vaincre la Mucoviscidose peut-elle jouer dans les négociations pour l'accès à un nouveau médicament ?

Par ailleurs, Vaincre la Mucoviscidose 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.

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.

Notre association s'est toujours fortement mobilisée dans l'accès aux traitements et ceci par différents types d'action.

Grâce à notre mobilisation les patients français de plus de 12 ans ont pu bénéficier d'un accès précoce à Orkambi® (via l'ATU) avant même l'autorisation de mise sur le marché délivrée par l'agence européenne. Vaincre la Mucoviscidose et l'Association Grégory Lemarchal sont parvenus récemment à étendre l'accès à Orkambi® dès l'âge de 2 ans, non sans difficulté et en exerçant une pression forte auprès des pouvoirs publics et de Vertex.

En ce qui concerne la trithérapie développée par Vertex, nous avons mené une action concertée qui a permis aux patients français de participer aux essais cliniques ayant apporté les preuves de son efficacité, Vaincre la Mucoviscidose a contribué à la mise en œuvre d'un dispositif d'accès compassionnel (ATU nominative) ce qui permet aux patients les plus sévèrement atteints

(VEMS<40%) d'en bénéficier avant même l'autorisation de mise sur le marché par l'agence européenne.

Actuellement, nous travaillons avec nos partenaires européens afin d'accélérer le processus d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et tenter d'obtenir une autorisation aussi large en termes de profils de patients concernés qu'aux Etats-Unis.

Notre préoccupation est que cette trithérapie puisse être accessible rapidement à tous les patients. C'est pourquoi, en amont de l'AMM européenne, Vaincre la Mucoviscidose intervient auprès des autorités françaises de santé afin que le processus soit accéléré. Après obtention de l'AMM européenne, le laboratoire déposera son dossier à l'HAS et Vaincre la Mucoviscidose contribuera à l'évaluation de la trithérapie en vue de la fixation du prix.

Pour avoir été en première ligne lors de l'évaluation de Kalydeco® et Orkambi®, l'association connaît bien les points critiques du processus et fait le maximum pour éviter que la situation de retard inacceptable connue avec Orkambi® ne se reproduise.

9. 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 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, porteurs de 2 mutations F508del. Le dispositif post-ATU disponible pour les patients de plus de 11 ans ne pouvait pas être étendu aux patients plus jeunes.

En novembre 2019, après 4 années de négociations⁵, le [CEPS a donné un avis favorable au prix proposé par le laboratoire Vertex pour Orkambi®, ainsi un accord a pu être trouvé et le prix du](#)

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 du prix.

[traitement a pu être fixé](#). Cette décision a été publiée au Journal Officiel et la prescription du médicament peut maintenant, sur décision du médecin, être faite pour tous les patients concernés à partir de 2 ans.

Symkevi⁶ (associé à Kalydeco[®]): 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.

Symkevi[®] associé à Kalydeco[®] a été évalué via un essai clinique de phase 3 chez les patients de 6-11 ans homozygotes pour la mutation F508del ou porteurs d'une mutation F508del et d'une mutation résiduelle. En France, les CRCM de Necker et de Bordeaux ont inclus des patients dans cet essai.

La FDA a accordé une extension d'AMM pour ce traitement chez les 6-11 ans aux Etats-Unis. En Europe la demande d'AMM pour cette tranche d'âge est en cours d'évaluation.

L'association a apporté sa contribution à l'évaluation du Symkevi[®] par l'HAS. Une fois que l'HAS aura donné son avis, les procédures pour l'établissement du prix de vente débiteront.

Trikafta^{®8}: médicament qui correspond à la trithérapie du laboratoire Vertex *pharmaceuticals*, qui a obtenu en octobre 2019 une AMM aux Etats-Unis pour les patients de 12 ans et plus ayant au moins une mutation F508del. En Europe, la demande d'AMM a été déposée fin 2019 à l'EMA.

CF Europe (fédération européenne d'associations de patients) dont Vaincre la Mucoviscidose est membre, 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[®].

10. Quels sont les essais cliniques de phase 3 prévus concernant la trithérapie de Vertex ?

La trithérapie du laboratoire Vertex *pharmaceuticals* est en cours d'évaluation chez les patients de 12 ans et plus ayant une mutation F508del associée soit à une mutation résiduelle ou à une mutation de portail⁹ (gating). En France plusieurs CRCM vont pouvoir inclure des patients dans l'essai clinique correspondant.

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.

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.

⁹ Mutation ayant pour conséquence la production d'une protéine, présente à la surface de la cellule, mais qui n'est pas fonctionnelle.

Cette trithérapie est également en cours d'évaluation aux USA, en Australie et en Irlande chez les patients de 6-11 ans homozygotes pour la mutation F508del ou porteurs d'une mutation F508del et d'une mutation minimale.

11. Pourquoi les patients transplantés ne peuvent avoir accès aux traitements modulateurs de CFTR ?

Du fait des interactions médicamenteuses qui peuvent survenir entre un traitement à l'étude et les traitements anti-rejets, les patients transplantés ne peuvent être inclus dans les essais cliniques.

Ainsi l'évaluation des effets d'un traitement dans cette population de patients n'a pas été réalisée pour les modulateurs de CFTR.

Par ailleurs, l'utilisation des modulateurs de CFTR chez les patients transplantés peut se discuter dans certains cas particuliers (notamment dans le cas d'une transplantation hépatique) en tenant compte du rapport bénéfices/risques. A ce jour des cas cliniques ont été répertoriés mais aucune étude sur un groupe de patients transplantés n'a été réalisée.

12. Pourquoi l'accès aux médicaments en France est plus long qu'aux Etats-Unis et dans certains autres pays ?

En France, nous avons un système formidable qui s'appelle la sécurité sociale et qui permet à toute personne malade d'être prise en charge tout au long de sa maladie, indépendamment de sa situation financière. Ce système, de prise en charge solidaire, engendre, pour chaque médicament remboursable, un processus d'évaluation et de fixation de prix qui est long. Ainsi, certains traitements peuvent être mis sur le marché plusieurs années après l'obtention d'AMM.

Heureusement, les dispositifs d'ATU et de post-ATU (Cf question 3) permettent, en France, un accès précoce à certains traitements sous certaines conditions, le temps qu'ils soient mis sur le marché.

Aux Etats-Unis, la sécurité sociale n'existe pas, ainsi l'accès aux traitements est très souvent plus rapide qu'en France. Pour avoir une couverture médicale, les patients (muco ou non) doivent, quand ils le peuvent souscrire à des assurances privées qui couvrent plus ou moins bien tous leurs besoins. La prise en charge n'est donc pas égalitaire pour tous les patients américains et dépend de leurs ressources.

En Europe, dans le cadre de la « muco », des pays comme l'Irlande ou Les Pays-Bas ont établi des accords de « portfolio » avec le laboratoire Vertex pharmaceuticals (cf question 4) qui permettront la mise à disposition de la trithérapie de Vertex dès l'obtention d'AMM.

En France, la volonté de maîtriser les coûts des médicaments en les évaluant un par un n'est pas compatible avec la mise en place d'accord de « portfolio ».

A ce jour, de nombreux pays se battent encore pour l'accès à Orkambi®, comme par exemple la Belgique.

Le parcours d'accès au marché et aux patients du médicament

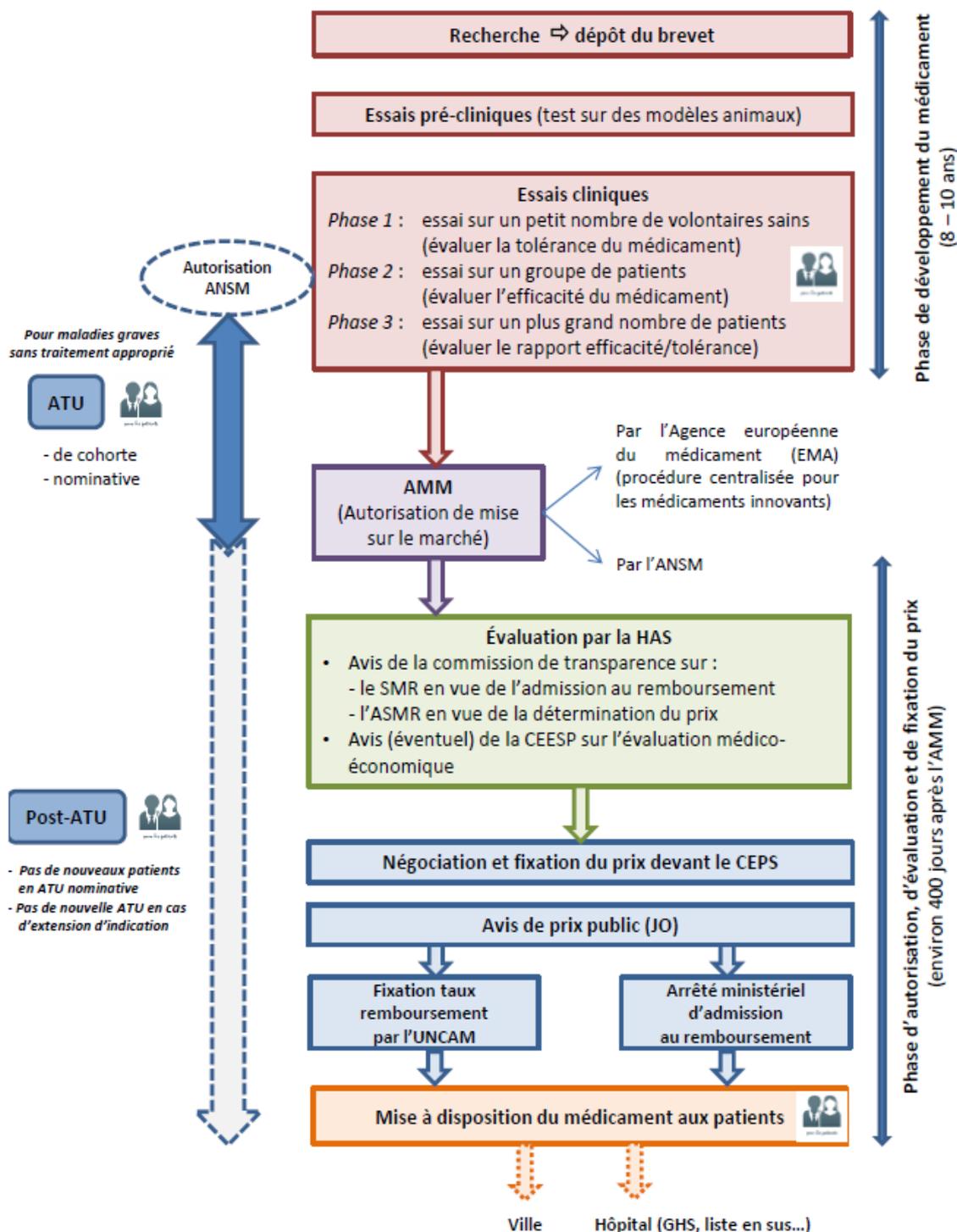


Schéma disponible sur le [site internet du Sénat](#)