

Essais cliniques et après : implications éthiques de l'accès précoce aux thérapies innovantes

Michel Clanet

Directeur de l'ERE Occitanie

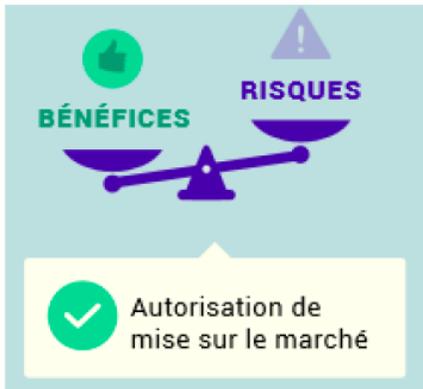
Vice-Président de la commission de transparence de l'HAS

Liens et conflits d'intérêt

- Aucun lien ou conflit d'intérêt à déclarer

Cadre de la présentation

- L'accès dérogatoire aux médicaments innovants: nouvelles règles
- Accès précoce: le bilan 2021-2023
- L'évaluation des médicaments innovants quelques défis
- Le juste prix des médicaments innovants: quelques éléments de réflexion



Si l'industriel souhaite le remboursement, il dépose un dossier à la HAS



NIT

Les services de la HAS réalisent une analyse du dossier et des données de la littérature



Document préparatoire/Projet d'avis

Des experts externes + associations de patients peuvent contribuer

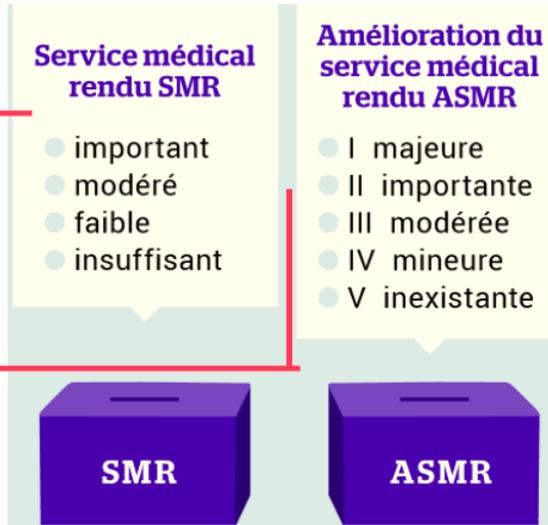
Avis définitif

Décision



UNCAM
remboursement

CEPS
prix



- + population cible
- + comparateurs cliniquement pertinents
- +/- demande d'étude

Phase contradictoire avec industriel

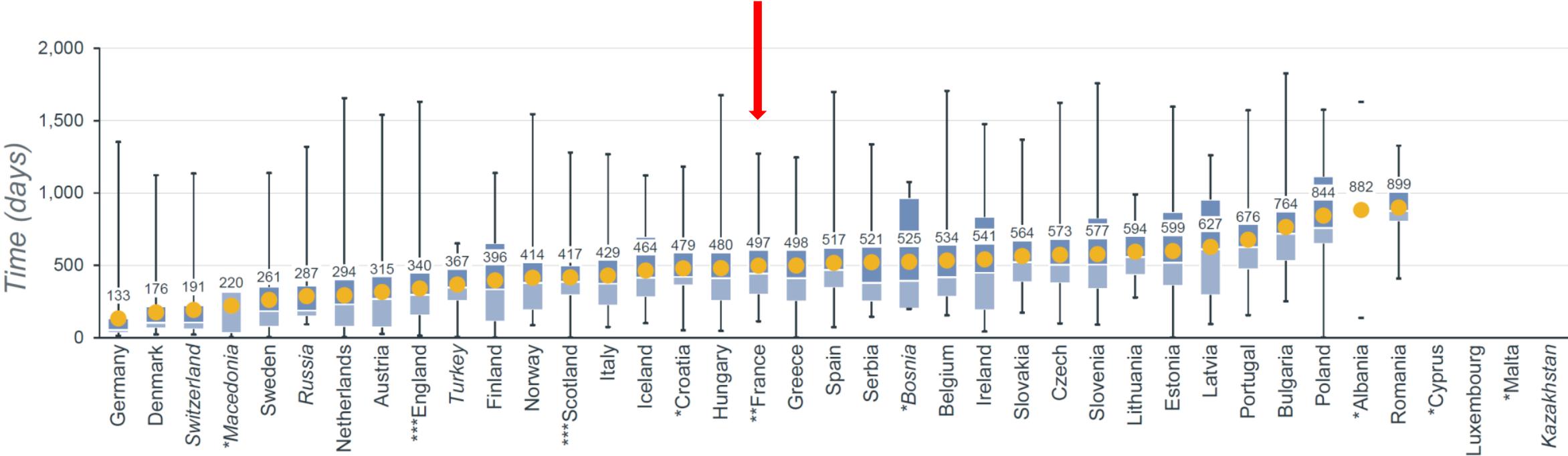
Séance plénière



Les membres de la CT se réunissent et débattent

Réforme de l'accès dérogatoire: l'accès précoce

Délai de disponibilité des médicaments (2017-2020) (Délai AMM-Mise à disposition)



Available medicines / 160	147	129	119	11	99	35	112	127	108	24	92	83	87	127	43	35	65	105	79	85	17	15	87	67	36	88	78	26	41	28	82	49	42	5	38	76	45	11	10
Dates submitted / 160	146	126	75	9	99	29	112	127	108	16	90	80	87	127	42	32	64	90	42	85	13	9	87	67	36	87	78	25	40	28	61	49	42	2	35	0	0	0	0

■ Upper Quartile
 ■ Lower Quartile
 |
 Maximum / minimum
 — Median
 ● Mean (mean days)



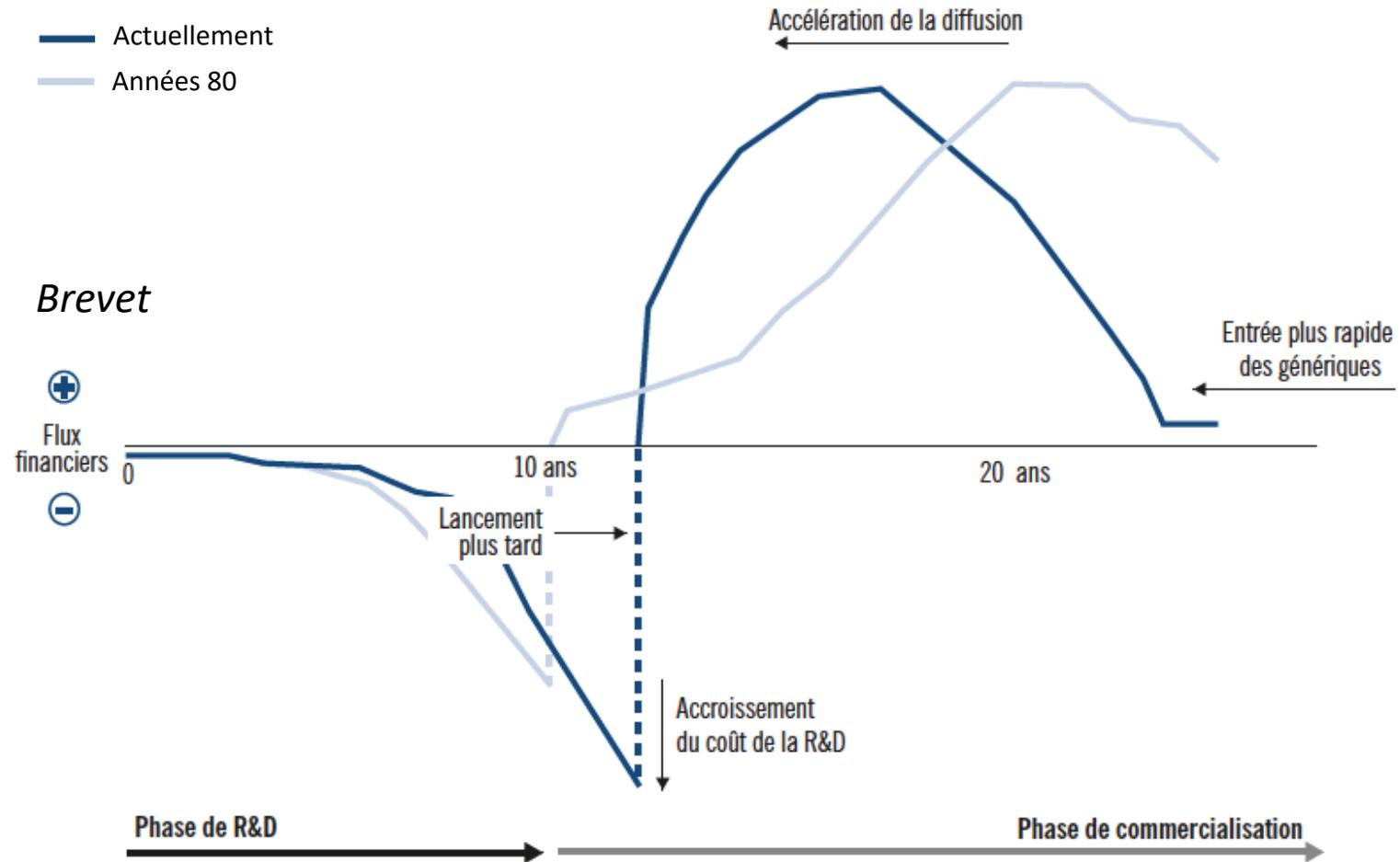
Accès dérogatoire aux médicaments

Permettre à la personne malade en situation d'impasse thérapeutique de bénéficier d'un médicament non encore autorisé

Réforme de l'accès dérogatoire en 2021

- Pour **accélérer** les délais d'accès au traitement pour les patients
 - Pour **simplifier** les procédures
 - Pour **approfondir** les connaissances scientifiques par le renforcement du recueil des données cliniques et en impliquant les patients
 - Pour **répondre** à la demande de l'industrie pharmaceutique
-

Cycle de vie du médicament



La réforme 2021: améliorer le système d'accès dérogatoire (ex ATU)

Les patients



- Accès en amont du droit commun
- Pas de reste à charge

Les industries pharmaceutiques



- Financement en amont du droit commun
- Prix libre majoritaire

Les établissements de santé



- Financement à l'€ / l'€
- Recueil de données en amont du droit commun

Les administrations



GOVERNEMENT

*Liberté
Égalité
Fraternité*

- Accès aux produits présumés innovants répondant à un besoin thérapeutique

- Délais parfois longs
- Gestion de l'information notamment quand le produit ne « remplit par le pari »

- Complexité des dispositifs
- Délais parfois longs
- Problème de trésorerie au débouclage

- Financement du recueil
- Complexité des commandes

- Gestion administrative multiple
- Soutenabilité du système
- Alignement objectifs des dispositifs / panier

La réforme 2021: accès précoce et accès compassionnel

2020

ATU de
cohorte



ATUc d'extension
d'indication



Prise en charge
temporaire



ATU nominative



Recommandation
Temporaire
d'Utilisation RTU



ACCES PRECOCE

Autorisation + prise en charge de nouvelles molécules, avant prise en charge de droit commun (*AP PréAMM ou AP Post AMM*)

Cible : médicaments qui ont **vocation à être commercialisés** par le laboratoire (obtention d'une AMM)

Développement en cours ou terminé

Médicaments concernés :

- Nouvelle molécule ou nouvelle indication répondant à un besoin médical non couvert.

ACCES COMPASSIONNEL

Autorisation + prise en charge de médicaments hors AMM

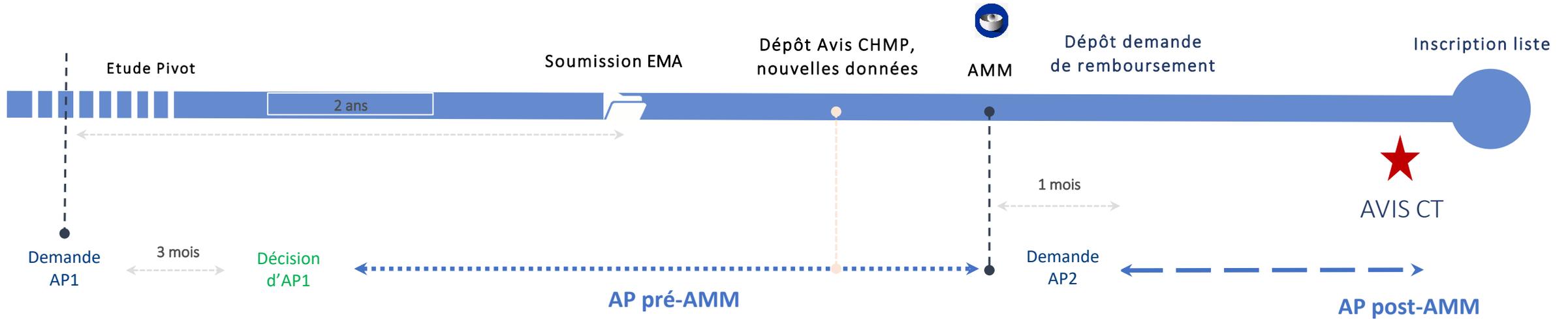
Cible : médicaments n'ayant pas vocation à être commercialisés

Initiative : acteurs du système de santé

Médicaments concernés :

Absence de développement par le laboratoire
Utilisation en pratique reconnue par les pairs lorsque le besoin n'est pas couvert

Juillet 2021



Résultats préliminaires issus d'étude(s) de preuve de concept

- comparative ou non
- y compris sur un critère de jugement intermédiaire

Avec un plan de développement adapté

Résultats intermédiaires ou finaux conclusifs d'étude(s) pivotale(s) avec un design adapté

Résultats conclusifs sur le critère de jugement principal de(s) étude(s) pivot(s)

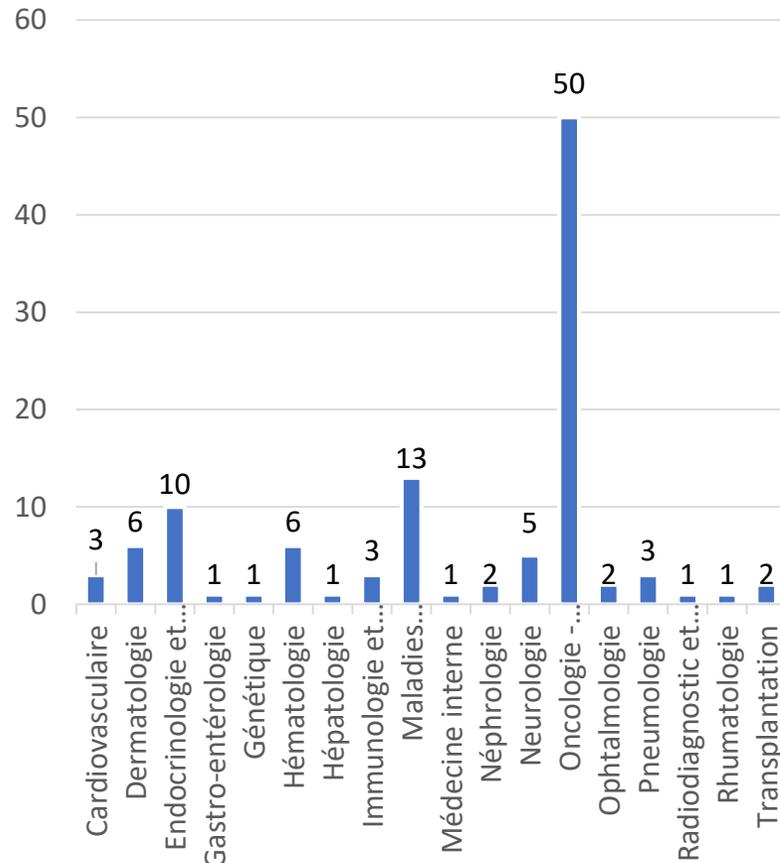
Bilan accès précoce : juillet 2021-mars 2023

203 dossiers déposés

167 dossiers clôturés

certain hors périmètre/retrait de la demande/renouvellements

*2020: sur 51 dem. ATUc
37 octroyées*



111 dossiers clôturés

(Motif de clôture : Envoi au demandeur)

90 décisions favorables

21 décisions défavorables

45 pré-AMM (40%)

36 décisions favorables
9 décisions défavorables
(dont 4 avis négatifs de l'ANSM)

66 post-AMM (60%)
Dont 9 AMM conditionnelles

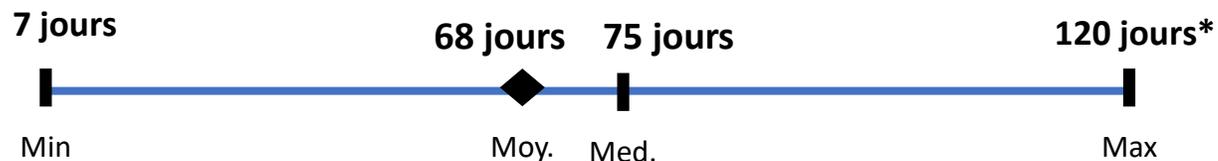
54 décisions favorables
12 décisions défavorables

81 % des dossiers avec une décision favorable

Délai dépôt demande AAP – avis AAP: 68 jours

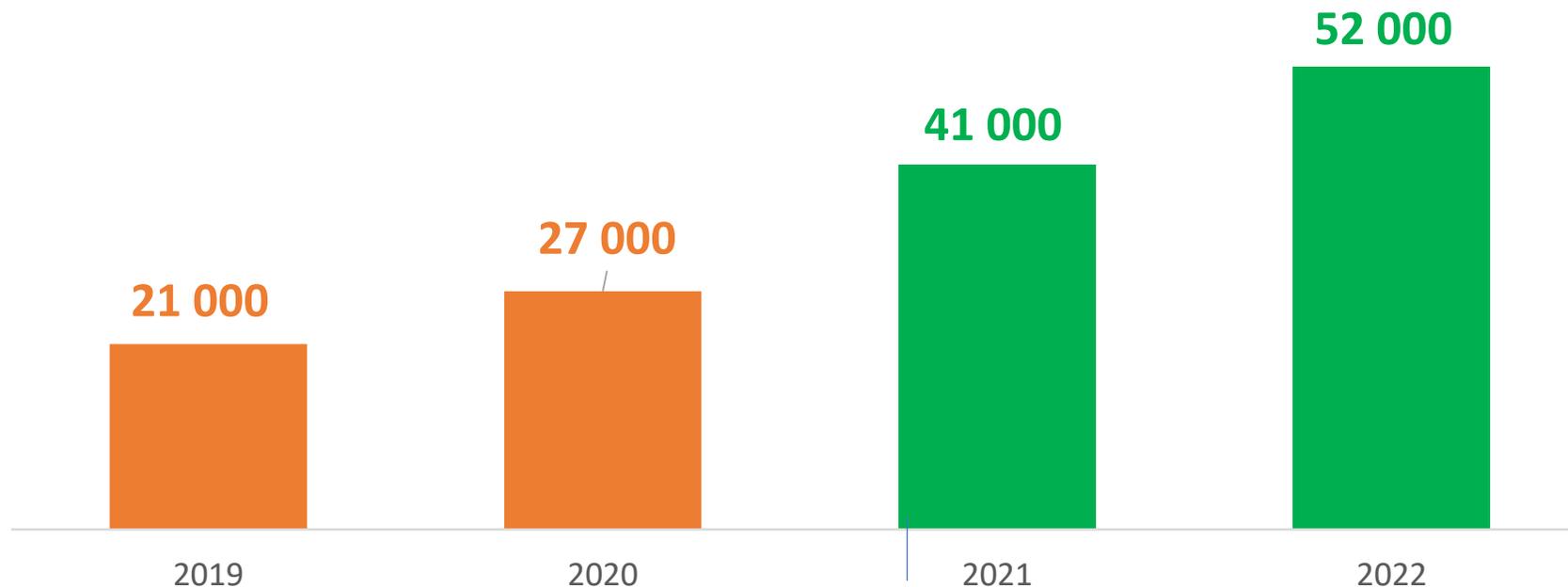
111 dossiers clôturés

(Motif de clôture : Envoi au demandeur)



Délai d'AAP post AMM - avis de droit commun: 46 jours

2019-2021: Augmentation du nombre de patients bénéficiaires d'accès dérogatoires



Corrélation à l'évaluation de droit commun

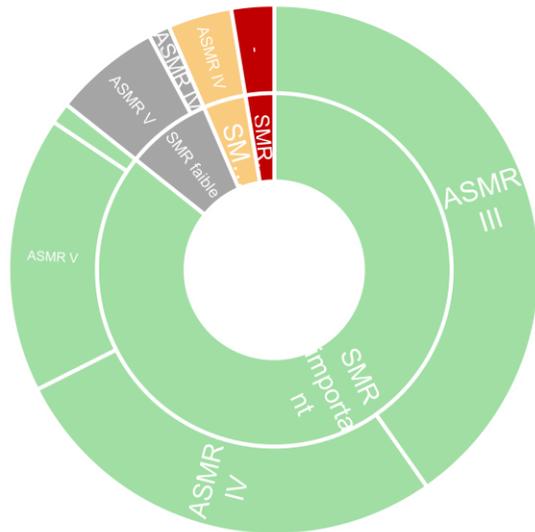
111 dossiers clôturés

(Motif de clôture : Envoi au demandeur)

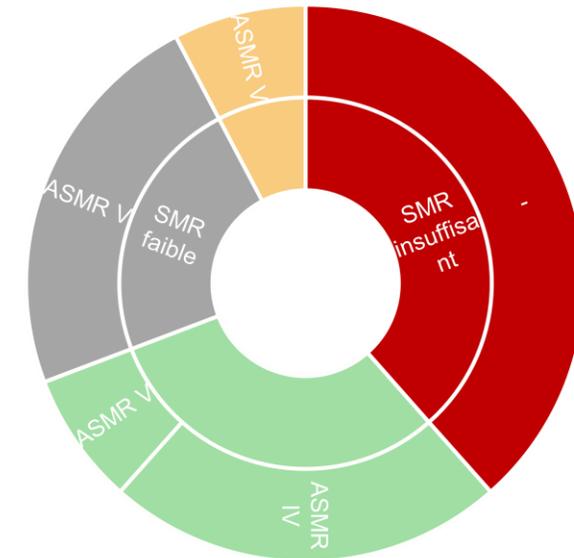
87 dossiers clôturés dans le droit commun

74 AP favorable

13 AP défavorable



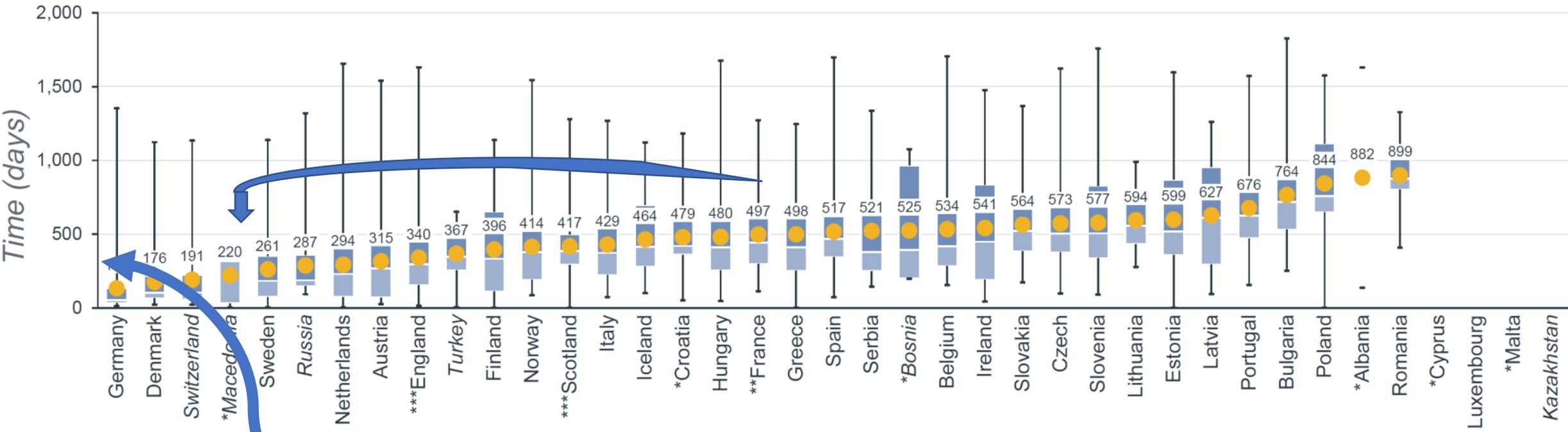
■ SMR important ■ SMR modéré
■ SMR faible ■ SMR insuffisant



■ SMR important ■ SMR modéré
■ SMR faible ■ SMR insuffisant

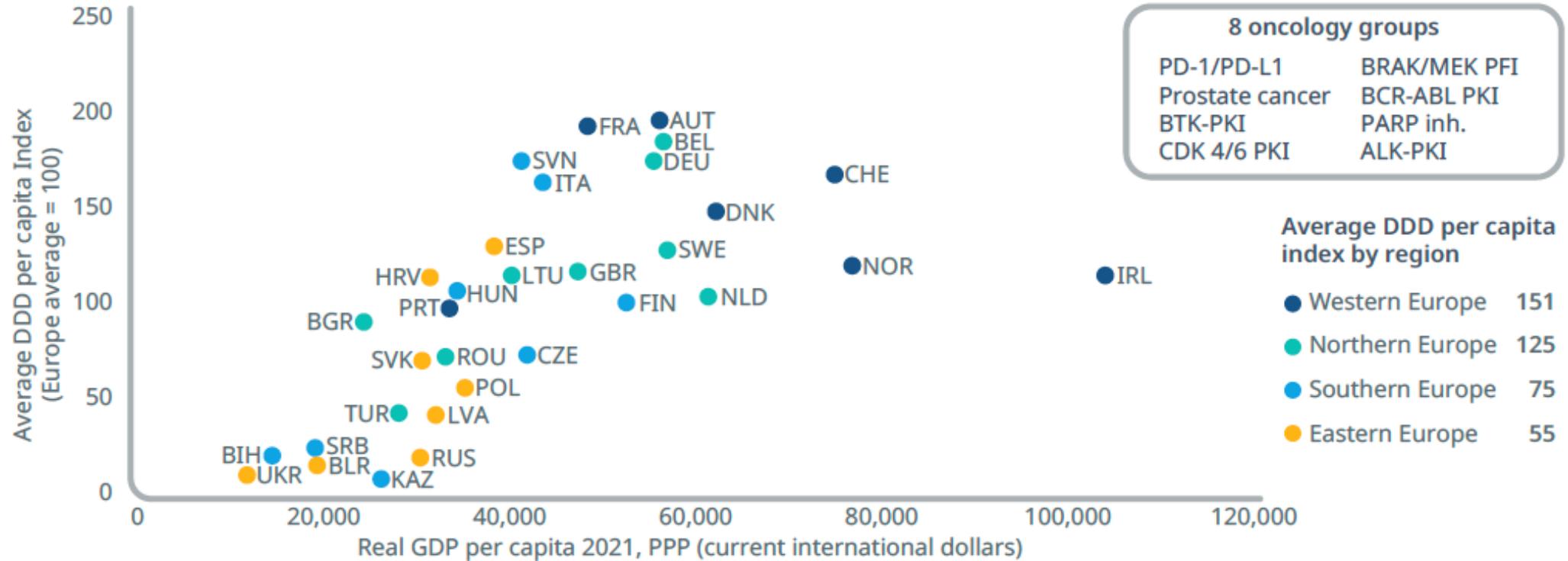
3 accès précoces autorisés sur 4 ont eu une reconnaissance de progrès démontré

Délai de disponibilité des médicaments (2017-2020)
(Délai AMM-Mise à disposition avec prise en compte ATU)



Délai accès précoce nouvelle réforme: 68 jours

Exhibit 38: Index of volume use of 8 oncology groups compared to GDP per capita 2021, PPP, current international dollars



Source: Defining Essential Innovative Medicines and Measuring their Use in Europe, Sep 2022. Report by the IQVIA Institute for Human Data Science.

Among countries with similar GDP, the use of these Essential Innovative Medicine groups in France (FRA) is 65% higher than the level in the UK (GBR), even as both have average indices above the European average.

(DDD: defined daily dose, GDP per capita: PIB par habitant)

Évaluation des médicaments innovants:
quelques défis...

Evaluation en Accès Précoce

- De façon courante les agences HTA sont confrontées à des dossiers de médicaments dont la **qualité méthodologique est suboptimale**:
 - La moitié des ETC à la base de l'autorisation des nouveaux anticancéreux par l'EMA (2014-2019) ont été considérés à haut risque de biais (*Naci H et al. BMJ 2019;366:15221*)
 - 17% (16/96) des anticancéreux ont été autorisés par la FDA à partir d'études comparatives dont le bras contrôle était suboptimal (*Hilal T et al. Jama Oncol.2019;5:887-92*)
 - Des études méta-épidémiologiques montrent que les évaluations basées sur des études non contrôlées, fréquentes dans les dossiers d'accès précoce, sont entâchées d'un haut degré d'incertitude (*Hwang TJ et al Jama Internal Med. 2016;176: 1826-33; Hwang TJ et al. BMJ 2020: 371m34*)
 - Un médicament anti-cancéreux sur 5 (19/93) approuvé par la FDA en procédure accélérée démontre une amélioration de la survie globale des patients traités (*Gyawali B. et al Jama Internal Med. 2019;179: 906-13*)
- L'évaluation en AAP est une procédure complexe car **en situation d'incertitude scientifique importante**

Rapid access to innovative medicinal products while ensuring relevant health technology assessment. Position of the French National Authority for Health

- Besoin de preuves issues d'études comparatives qui permettent une interprétation causale de l'estimation de l'effet thérapeutique
- Argumentation de la non-faisabilité d'une étude contrôlée randomisée
- Proposition d'essais thérapeutiques alternatifs à l'ETC classique: essais bayésiens, essais plate-forme, essais adaptatifs, essais combinés (seamless), essais monobras, essais pragmatiques, cross-over...
- Comparaisons indirectes: points d'attention méthodologiques permettant l'acceptabilité des comparaisons entre un essai non contrôlé et un contrôle externe

Médicament en accès précoce: traitement ou expérimentation ?

- Dans le cadre d'une *demande AP pré AMM* en l'absence d'une démonstration robuste d'efficacité et de sécurité: l'évaluation est basée sur *une présomption* de rapport bénéfice-risque favorable
- En situation de besoin non couvert, en particulier en période de pandémie, la prise de décision met chaque **évaluateur-trice devant un dilemme éthique:**

****Tension éthique entre rendre possible un traitement potentiellement utile et libérer un médicament à efficacité et profil de sécurité incertains, souvent à coût élevé pour la solidarité nationale***

****Utilité de la délibération collégiale***

- Un *traitement en accès précoce pré AMM* est encore un *traitement en expérimentation:*
 - **Information claire et loyale essentielle et consentement équivalent à celui d'un essai thérapeutique**
 - **Recueil de données nécessaires: PUT-RD**

La collecte des données via les Protocole UT.-Recueil Données



- PUT RD AP2 allégé versus AP1
- Procédure de recueil trop complexe et moyens insuffisants: qualité médiocre des données
- Seuls les registres existants sont sources d'informations (exemple CAR T et registre Descar_T)
- Bilan en cours.

Les associations d'usagers dans l'accès précoce

- **Associations ou Groupes de Patients et d'Usagers informés de l'AP**
- **Objectif: transmettre leur avis sur le traitement évalué**
 - **Savoir expérientiel de la maladie et de ses traitements**
 - **Connaitre la qualité de vie de leur parcours de soins**
 - **Apprécier la pertinence de l'apport du nouveau médicament**
- **HAS et l'ANSM invitent toute association de patients et d'usagers du système de santé ou autre partie prenante à être entendue au cours de l'instruction ou à adresser leurs contributions écrites**

La perspective personne malade et AP



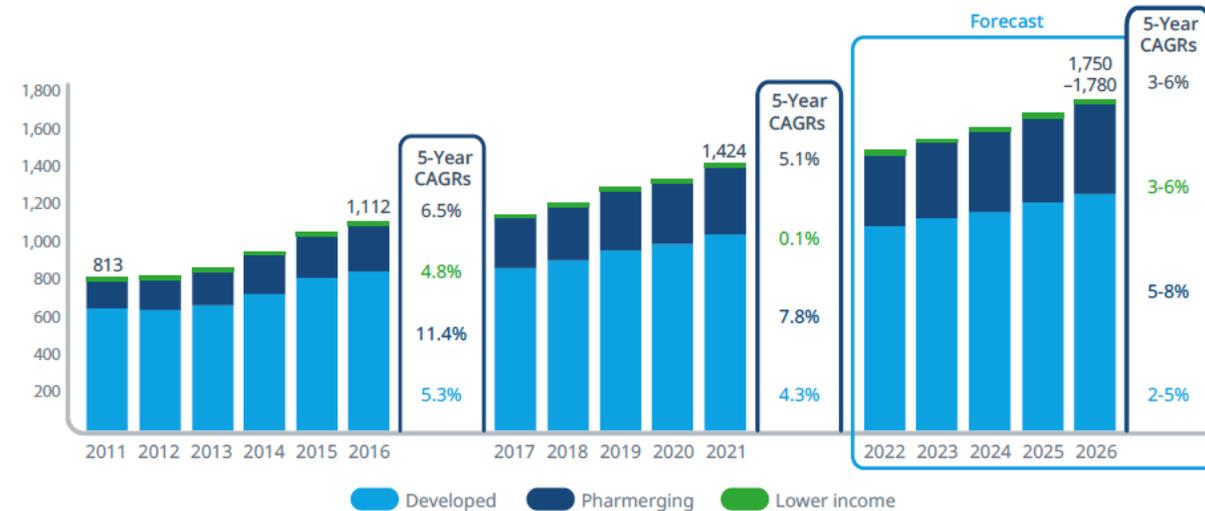
- Le patient veut pouvoir tout tenter pour prolonger sa survie
- Une explication biologique plausible lui suffit
- Le plus tôt est le mieux
- L'incertitude est acceptée
- Le patient veut toute l'information sur le traitement
- Il veut apprécier la balance bénéfice risque
- Il peut attendre un peu pour avoir une meilleure preuve d'efficacité
- L'incertitude n'est pas acceptable

Le juste prix des médicaments innovants

Thérapies innovantes: à quel prix?

- Croissance significative du marché pharma
- Coût élevé des tts de haute technologie
- Yescarta: 327 k€ CU (car-T cell)
- Zolgensma: 1.9 M € /inj (SMA)
- Kaftrio: 260 K€ /patient par an (mucoviscidose)
- Aducanumab: 56 K\$ /patient par an (Alzheimer)
- Eculizumab: 4K€ / 300 mg flacon (AHU syndrome)
- Burosumab: 1K€ / 30 mg flacon (XL Hypophosphatémie)

Exhibit 21: Global medicine market size and growth 2011-2026, const US\$Bn



Source: IQVIA Market Prognosis, Sep 2021; IQVIA Institute, Nov 2021

Remise en cause du système de santé national?

Quel **juste prix** pour l'innovation thérapeutique?

- Spécificités économiques du médicament
 - Monopole de la pharma pendant la durée de vie du brevet
 - Doit être accessible pour toutes les personnes qui en ont besoin
 - Empreinte sociale forte car remboursé par la solidarité nationale
- Le prix devrait prendre en compte
 - Les coûts de développement et de production
 - La juste valeur évaluée au niveau du patient
 - L'investissement vers l'innovation
- *En fait, au décours des évaluations par les HTA les prix font l'objet de négociations entre les compagnies pharmaceutiques et les autorités nationales correspondantes sans véritable transparence. (cf dépêche APM 25 Avril 2022 P Bouyoux et le traitement de la mucoviscidose KAFTRIO)*

Un cadre pour la fixation du juste prix du médicament

Moon S et al BMJ 2020;368:14726

- Pour le **vendeur**, un prix plancher raisonnable devrait inclure *coûts de R&D, production et distribution* ainsi que les coûts connexes (*enregistrement, administration, sécurité*) et un juste bénéfice
- Pour l'**acheteur** un prix plafond raisonnable devrait prendre en considération *les conditions d'accessibilité, la valeur pour le patient et le système de santé, et la sécurité de l'approvisionnement*

Table 1 | Information and analysis needed to apply this fair pricing framework

Factors to consider	Information and analysis needed
Sellers	
Cost of R&D	Usually not disclosed, feasible but contentious to estimate
Cost of manufacturing and distribution	Usually not disclosed, feasible to estimate, disclosed in competitive markets
Fair profit	Aggregate profit disclosed but not product-specific, benchmarking feasible; entails normative judgment
Other costs (registration, administration, pharmacovigilance)	Usually not disclosed, feasible to estimate
Buyers	
Affordability	Further analytical work needed to identify concrete affordability ceilings for specific buyers
Value to the individual and health system	Health technology assessment can contribute; methods needed to incorporate value within pricing under affordability constraint
Supply security	Information on volumes and producers needed to maintain competition and supply for specific product, feasible to collect

Quel juste prix pour les médicaments

- Les contraintes
 - Éthique: accès du médicament à toute personne dont l'état de santé le justifie
 - Économique: soutenir l'innovation et maintenir l'investissement des compagnies pharmaceutique dans le pays
 - Politique: maintenir la viabilité d'un système de santé financé par la solidarité nationale
- Dans l'UE deux conceptions basées sur *deux principes éthiques différents*:
 - France et Sud de l'Europe: quelque soit le prix, l'innovation thérapeutique validée doit être accessible à toute personne dont l'état de santé le justifie
 - Principe éthique du **respect de la dignité humaine** (*la vie est une valeur absolue*)
 - UK et Europe du Nord: l'accès au traitement dépend de son efficacité (coût en lien avec les bénéfices) exemple du NICE et QALY
 - Principe éthique de **la justice distributive**:
(*on ne maintient pas une vie coûte que coûte*)

QALY: année de vie gagnée pondéré par la qualité de vie

Accès aux innovations thérapeutiques

AVIS 135: Les recommandations du CCNE

- L'accès au meilleur soin et une négociation optimisée pour le meilleur prix
 - Exigence de la transparence, *une exigence éthique et démocratique*
 - Renforcer et/ou élargir les compétences de la puissance publique
 - *Création d'un pôle public du médicament*
 - Développer une politique de coopération à l'échelle européenne, voire internationale
 - Certaines innovations comme « bien commun ou bien public mondial »: exemple des *vaccins anti COVID (Cf Il y a des alternatives Maurice Cassier Liber Seuil ed.)*
 - Créer une Europe de la santé

En conclusion

- Les nouvelles règles de l'accès dérogatoire précoce permettent de mettre à disposition d'un nombre croissant de patients des médicaments innovants dans des délais raccourcis
- L'accès précoce à un médicament innovant s'apparente à une expérimentation thérapeutique avec le même type de contraintes scientifiques et éthiques
- L'inflation rapide du prix des médicaments innovants met en péril le financement du système de santé basé sur la solidarité nationale
- Il est urgent de mettre en œuvre un système transparent de fixation de prix qui garantisse une accessibilité pour tous à des médicaments innovants abordables et sûrs

BACK UP

Pharmaceutical Strategy for Europe:

quelques points d'intérêt

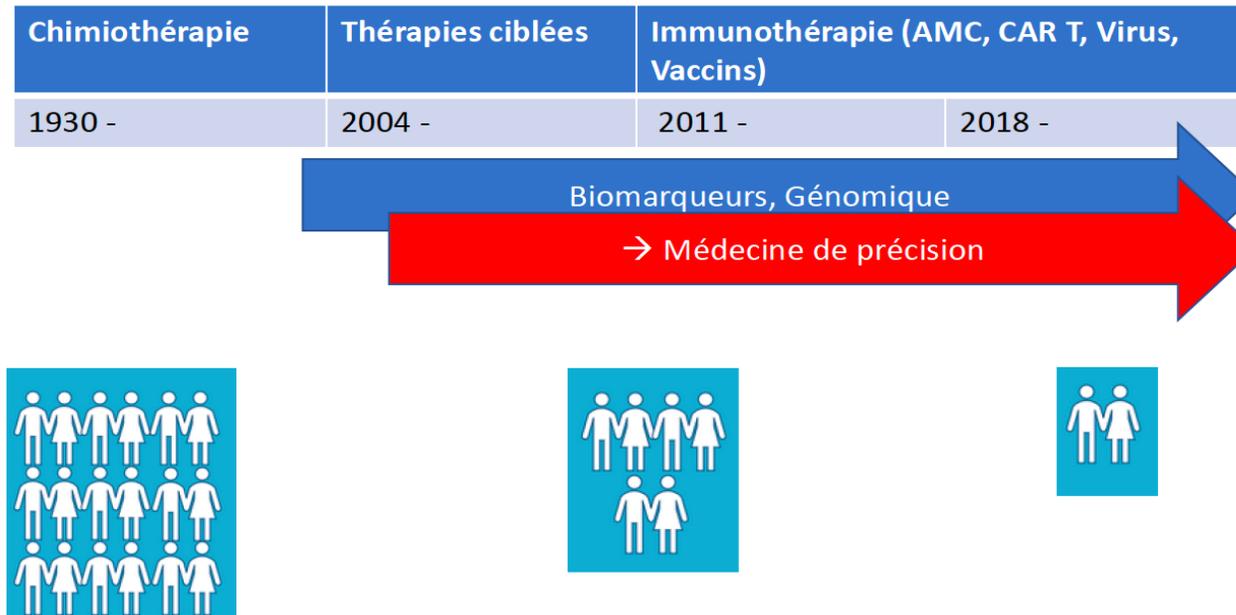
- Répondre aux besoins médicaux non satisfaits
 - Mise en oeuvre d'actions destinées à réorienter les investissements des pharma vers des objectifs de santé publique : E.g., antibiorésistance
- Assurer un accès abordable à des médicaments sûrs pour tous
- Améliorer la transparence en particulier concernant les coûts de R et D et des montants du retour sur investissement
- Renforcer les règlements de la compétition économique pour éviter les pratiques déloyales de l'industrie pharmaceutique : “killer acquisitions”, “pay for delay”, “patent evergreening”, “gaming the rules” ...(*Cf Documentaire ARTE Médicaments les profits de la pénurie*)
- Révision de la réglementation relative aux médicaments à usage pédiatrique et traitements des maladies rares
- Faire entendre une seule et forte voix Européenne
 - Création au sein de l'UE d'un groupe de pilotage de coopération entre les autorités nationales de négociation des prix
 - Amplifier le rôle du réseau des agences nationales de médecine

Autorisations d'accès compassionnels (AAC)

- **101 130 AAC concernant 51 387 patients traités** depuis le 1^{er} juillet 2021, dont plus de **15 000** traitées manuellement par les équipes de l'ANSM et 35 000 renouvellements:
 - **84 034 AAC simples (82%)**
 - **17 096 AAC pré-précoces (18%)**
- **60%** des AAC délivrées concernent 10 produits (dont mitosol, evusheld et épidyolex)
- **399** produits disponibles en AAC (dont 109 pré-précoces, 102 nouveaux produits et 129 arrêtées depuis le 1^{er} juillet 2021)
- **Une dizaine** de refus de mise à disposition du produit en AAC
 - Difficultés à convaincre les laboratoires étrangers pour les produits avec AMM hors EU (compréhension du dispositif)
 - Difficultés car risque de voir apparaître des effets indésirables en AAC en parallèle du développement produit

Industrie Pharmaceutique: paysage en constante transformation

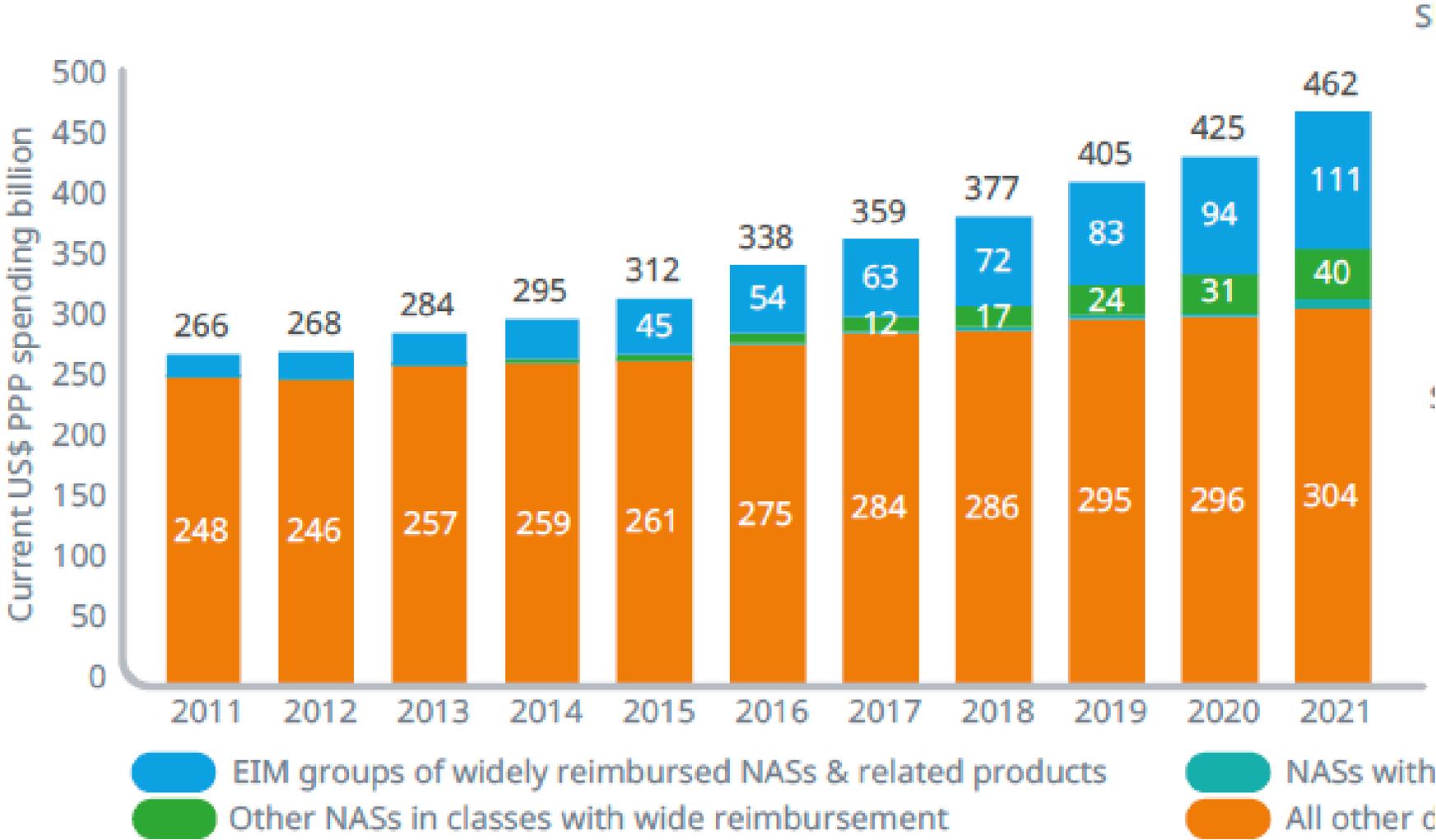
- Transition récente du concept de blockbuster au concept de niche-buster:
 - Blockbuster: médicaments issus de la technologie chimique ciblant une large population de patients
 - Niche-buster: traitements complexes de haute valeur technologique ciblant un marché limité, maladies rares, traitement personnalisé du cancer, ou récemment vaccins ARN



L'innovation et les biotechnologies conduisent à une restructuration de l'industrie pharmaceutique

- *Seules les Big-Pharma peuvent exploiter les brevets:*
 - Disparition des petites et moyennes entreprises et **concentration** en entreprises mondiales, les « big-pharma »
- *Externalisation de la recherche*
 - La recherche fondamentale est académique
 - L'accès des big-pharma à la haute technologie se fait par l'acquisition de start-up qui en détiennent la propriété intellectuelle
- *Les Big Pharma prennent en charge le développement clinique et la commercialisation des médicaments innovants*
- *Financiarisation massive*
 - Big pharma sont des entités financières mettant en place des stratégies orientées vers le profit
 - Depuis 1999 plus de 1000 billions € de bénéfice, dont 90% ont été reversés aux actionnaires

Spending on all medicines by segment in Europe, current US\$ PPP, 2011–2021



Cout/bénéfice des traitements innovants: médicaments anticancéreux

Vokinger KN et al *Lancet Oncol* 2020; 21: 664-70

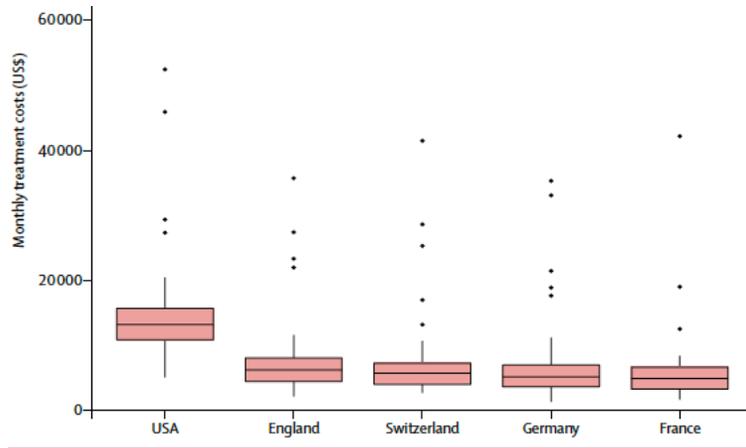


Figure 1: Monthly treatment costs of approved cancer drugs in the USA and Europe

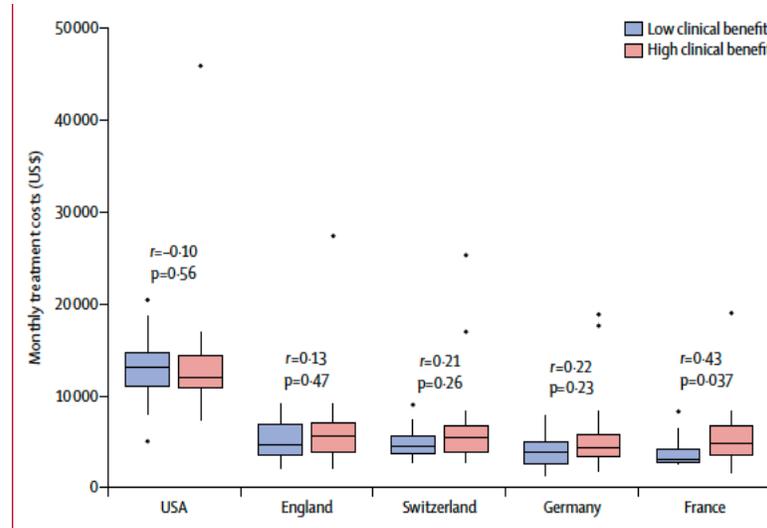


Figure 2: Monthly drug treatment costs stratified by clinical benefit using the ASCO-VF

Boxplots of monthly cancer drug treatment costs for solid tumours with low clinical benefit and high clinical benefit with Spearman's correlation coefficients r and asymptotic p values, based on the ASCO-VF in the USA, England, Switzerland, Germany, and France. Whiskers are drawn in Tukey style, and dots represent outliers.

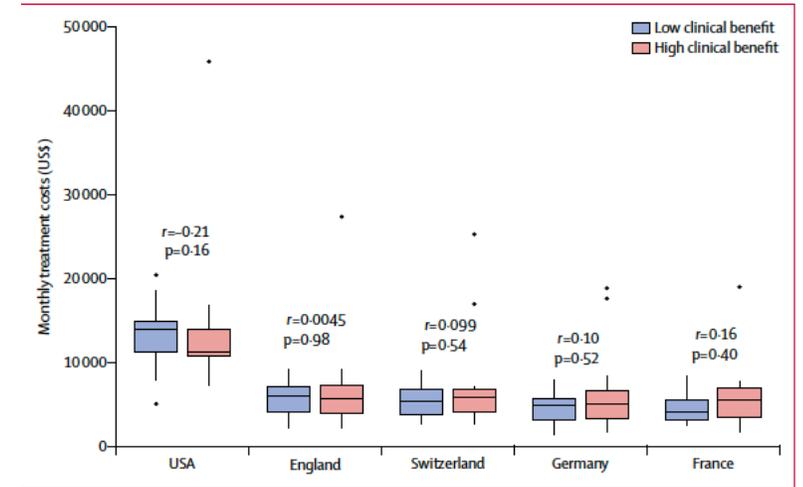


Figure 3: Monthly drug treatment costs stratified by clinical benefit using the ESMO-MCBS

Boxplots of monthly cancer drug treatment costs for solid tumours with low clinical benefit and high clinical benefit with Spearman's correlation coefficients r and asymptotic p values, based on the ESMO-MCBS in the USA, England, Switzerland, Germany, and France. Whiskers are drawn in Tukey style, and dots represent outliers.

65 anticancéreux 2011-2017

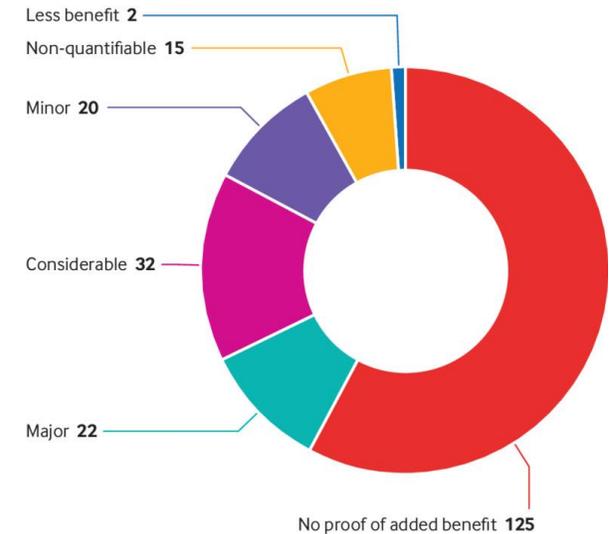
Conclusions

- 1 Le prix des anticancéreux est plus élevé aux US
- 2 Les coûts mensuels ne sont pas liés au bénéfice clinique qu'il soit évalué par les échelles ASCO-Vf ou ESMO-MCBS

Tout médicament nouveau n'est pas une innovation thérapeutique

- **Nouveaux méd. évalués CT 2018-2020:**

- **ASMR I-III: 26 (17%)**
- **ASMR IV-V: 150 (83%)**



Nouv. Méd. Entrés dans le marché allemand 2011-2017
Évaluation IQWiG's
Wieseler B et al BMJ 2019;366:14340