



MUCOVISCIDOSE



Journées Scientifiques Mucoviscidose 2021

1 et 2 avril 2021

Le prix des médicaments, le juste prix des choses

Anne-Marie Taburet

Praticien Hospitalier, Pharmacien chef de service AP/HP retraitée

Consultante UMR1184 Inserm/CEA/Univ.Paris- Saclay

Membre correspondant Académie nationale de Pharmacie

Présidente CPP IdF VII



Comité de Protection des Personnes
Ile-de-France VII



Conflits d'intérêt

- Expert invité GT du CCNE « accès aux innovations thérapeutiques, enjeux éthiques », avis 135
- CPP IdF 7 évaluation éthique d'essais cliniques mucoviscidose

Médicament et système de santé

- Etat et Sécurité Sociale garantissent un système de santé solidaire avec une équité de l'accès aux soins pour tous y compris pour l'accès aux médicaments
- Avec une prise en charge à 100% pour les patients en ALD et les médicaments de la réserve hospitalière
- Mais le médicament est un produit industriel ce qui pose la question de la fixation du prix!

1 - Recherche fondamentale
Découverte d'une molécule d'intérêt thérapeutique

2 - Évaluation préclinique
Les premiers pas du développement d'un médicament

Études conduites *in vivo* sur des modèles animaux, *in vitro* sur des modèles cellulaires et *in silico* sur des modèles informatiques

3 - Évaluation clinique
Évaluer la sécurité et l'efficacité du médicament chez l'Homme

Un essai clinique ne peut démarrer qu'après un avis favorable d'un comité consultatif de protection des personnes (CPP) et l'autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament des produits de santé (ANSM)

Les étapes 2 et 3 (3.1, 3.2, 3.3) durent de 10 à 12 ans

1 - Évaluer la toxicité du médicament



Étude conduite sur une vingtaine de volontaires sains

3.2 - Trouver la bonne dose et évaluer les effets indésirables



Étude conduite sur 100 à 300 patients volontaires

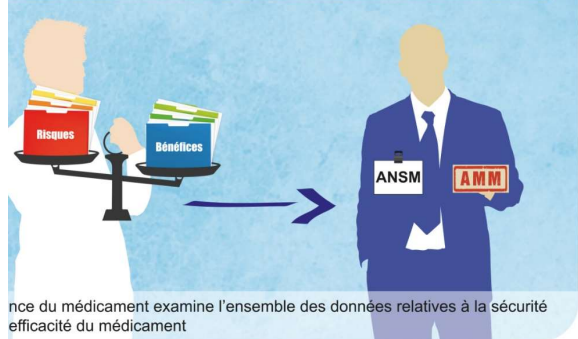
3.3 - Évaluer l'efficacité du médicament et la comparer à celle des traitements existants (ou à celle d'un placebo)



Étude conduite sur plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients volontaires (selon la pathologie)

Les étapes 4 et 5 durent de 1 à 3 ans

Autorisation de mise sur le marché (AMM) :
obtenir le feu vert pour la commercialisation du médicament



La Commission de l'Agence nationale de sécurité du médicament examine l'ensemble des données relatives à la sécurité et l'efficacité du médicament

5 - Prix du médicament et taux de remboursement



Le dossier d'AMM est examiné par la Commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) qui donne son avis sur le niveau de service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport aux traitements déjà sur le marché. Ces deux critères permettent de fixer le prix du médicament et son niveau de remboursement par l'assurance maladie.

6 - Pharmacovigilance : pas de relâche après la mise sur le marché



Au bout de 10 à 15 ans de développement, le médicament est disponible. L'évaluation du médicament se poursuit après sa commercialisation, grâce à des études conduites par des chercheurs et aux retours de médecins et de patients.

Inserm

1 - Recherche fondamentale
Découverte d'une molécule d'intérêt thérapeutique

2 - Évaluation préclinique
Les premiers pas du développement d'un médicament

3 - Évaluation clinique
Évaluer la sécurité et l'efficacité du médicament chez l'Homme

Un essai clinique ne peut démarrer qu'après un avis favorable d'un comité consultatif de protection des personnes (CPP) et l'autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament des produits de santé (ANSM)

Un développement long et complexe

Les étapes 2 et 3 (3.1, 3.2, 3.3) durent de 10 à 12 ans

1 - Évaluer la toxicité du médicament

Étude conduite sur une vingtaine de volontaires sains

3.2 - Trouver la bonne dose et évaluer les effets secondaires

Étude conduite sur 100 à 300 patients volontaires

3.3 - Évaluer l'efficacité du médicament et la comparer à celle des traitements existants (ou à celle d'un placebo)

Étude conduite sur plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients volontaires (selon la pathologie)

Les étapes 4 et 5 durent de 1 à 3 ans

Autorisation de mise sur le marché (AMM) :
Obtenir le feu vert pour la commercialisation du médicament

La Commission de l'Agence nationale de sécurité du médicament examine l'ensemble des données relatives à la sécurité et à l'efficacité du médicament

5 - Prix du médicament et taux de remboursement

Le dossier d'AMM est examiné par la Commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) qui donne son avis sur le niveau de service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport aux traitements déjà sur le marché. Ces deux critères permettent de fixer le prix du médicament et son niveau de remboursement par l'assurance maladie.

6 - Pharmacovigilance : pas de relâche après la mise sur le marché

Au bout de 10 à 15 ans de développement, le médicament est disponible. L'évaluation du médicament se poursuit après sa commercialisation, grâce à des études conduites par des chercheurs et aux retours de médecins et de patients.

Evaluation HAS, préalable à la fixation du prix

- SMR « service médical rendu » :
 - Efficacité/effets indésirables, place dans la stratégie thérapeutique, intérêt pour la santé publique -> remboursement
 - **Majeur ou important**, modéré, faible ou insuffisant
- ASMR « amélioration service médical rendu »
 - progrès thérapeutique-> fixation du prix des médicaments remboursables
 - **I majeure, II importante**, III modéré, IV mineure, V inexistante

Le prix des médicaments

- Le prix est fixé par le Comité économique des produits de santé (CEPS),
- Par **négociation avec l'entreprise exploitant le médicament** (à défaut, par décision du comité), sur la base notamment :
 - de l'ASMR,
 - du prix des médicaments à même visée thérapeutique,
 - des volumes de vente envisagés, de la population cible
 - et des prix pratiqués à l'étranger.

Quel prix pour quel médicament ?

- médicaments anciens souvent génériques
 - ASMR \geq III
 - Chimie classique
 - Prix peu élevé
- médicaments innovants
 - ASMR I et II
 - Nouvelles technologies, immunothérapie, anticorps monoclonaux, thérapie génique
 - Prix élevé.....exorbitant

Les prix évoluent

- L'arrivée des génériques
- L'augmentation de l'arsenal thérapeutique et la « concurrence »

Tableau 3 : Coût de traitement des différentes associations d'antirétroviraux recommandées dans le tableau 2, classées par ordre croissant de prix (prix public ville TTC notifiés sur http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php ; consulté le 12 octobre 2017).

| Associations recommandées - Noms commerciaux (DCI) | Coût mensuel (€) | Coût annuel (€) |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|
| TénofovirDF/emtricitabine (Gé) + Edurant® (rilpivirine) | 446,43 | 5 357 |
| TénofovirDF/emtricitabine (Gé) + Prezista®/Norvir® (darunavir/r) | 627,29 | 7 527 |
| Eviplera® (ténofovirDF/emtricitabine/rilpivirine) | 681,90 | 8 183 |
| TénofovirDF/emtricitabine (Gé) + Isentress® (raltégravir) | 736,65 | 8 840 |
| Abacavir/lamivudine (Gé) + Tivicay® (dolutégravir) | 769,92 | 9 239 |
| TénofovirDF/emtricitabine (Gé) + Tivicay® (dolutégravir) | 788,93 | 9 467 |
| Truvada® + Prezista®/Norvir® (ténofovirDF/emtricitabine + darunavir/r) | 854,26 | 10 251 |
| Genvoya® (ténofovir alafénamide/emtricitabine/elvitégravir /cobicistat) | 882,16 | 10 586 |
| Triumeq® (abacavir/lamivudine/dolutégravir) | 928,43 | 11 141 |
| Truvada® + Isentress® (ténofovirDF/emtricitabine + raltégravir) | 963,62 | 11 563 |
| Truvada® + Tivicay® (ténofovirDF/emtricitabine + dolutégravir) | 1015,90 | 12 191 |

Inclure le prix dans les recommandations des sociétés savantes



Antirétroviraux

Des avancées thérapeutiques majeures MAIS des prix exorbitants

Spécialité

- Eculizumab (Soliris)
- Zolgensma
- Harvoni (sofosbuvir/ledipasvir)
- Thérapies ciblées (cancérologie)
- Trikafta/Kaftrio

Coût

- 35 000 €/mois
- 1,8 millions€/an
- 37 000€/cure
- 3 000 à 6 000€/mois
- 270 000€/an

Sont-ils justifiés?

Peuvent-ils être un frein à l'accès?

SCIENCE&VIE

Zolgensma : le nouveau scandale des médicaments hors de prix

Zolgensma

Thérapie génique
amyotrophie spinale



**Novartis, propose un tirage au sort
qui a choqué l'opinion.**

SCIENCE&VIE

Zolgensma : le nouveau scandale des médicaments hors de prix

Zolgensma

Thérapie génique
amyotrophie spinale



**Novartis, propose un tirage au sort
qui a choqué l'opinion.**

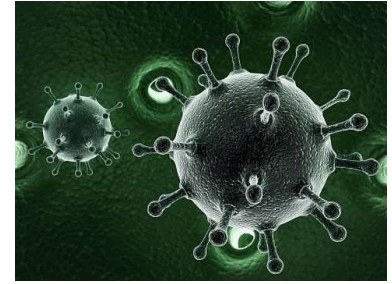


Zolgensma° : le médicament de tous les excès

Le prix de Zolgensma°, vendu par Novartis mais issu du Téléthon et de la recherche publique française, est d'environ 2 millions d'euros par patient.

Larevue Prescrire • Décembre 2019 • Tome 39 N° 434

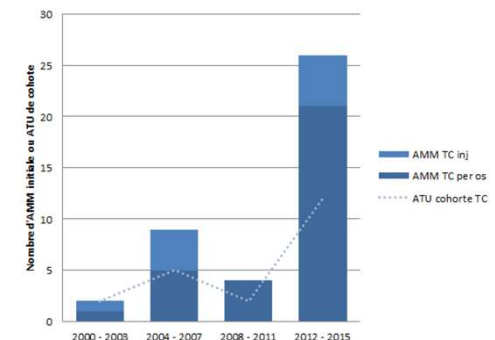
Les antiviraux à action directe AAD



- Les AAD éradiquent VHC
- Prix du traitement (par ex Harvoni=sofosbuvir+ledipasvir) 47 000€/cure
- **Sofosbuvir coût de production <1€**
- **En 2014 limitation du traitement** : Stade avancé de fibrose, même dans les pays à revenu élevé
- Accès universel annoncé en mai 2016, effectif aout 2017 -> baisse prix ex Zepatier(elbasvir+grazoprezvir) 28 732€ pour un traitement de 12 semaines.

Cancérologie

- Progrès des thérapie ciblées, reflet de l'évolution des connaissances sur la biologie des cancers
- Mais des prix unitaires (3000 à 6000€ /mois) élevés : « coût exorbitant calculé sur ce qu'un marché national peut supporter » (JP Vernant)
 - Augmentation de la population ciblée
 - Passage de certains cancers à la chronicité
- Coût considérable pour la société :
 1,5 milliards€ en 2015



Source EMA/ANSM. Traitement INCa 2015

Cancérologie

Original Research

The use of 'added benefit' to determine the price of new anti-cancer drugs in France, 2004–2017

Marc A. Rodwin^a, Julien Mancini^b, Ségolène Duran^c, Anne-Céline Jalbert^d, Patrice Viens^e,
Dominique Maraninchi^f, Anthony Gonçalves^g, Patricia Marino^h 

- **Corrélation modeste entre prix des médicaments et le bénéfice thérapeutique** (échelle de magnitude du bénéfice clinique MCBS score de l'ESMO ou ASMR)

Rodwin MA et al., Eur J Cancer. 2021;145:11-18

- Communiqué de presse

« L'augmentation explosive des prix des médicaments du cancer exerce une pression croissante sur l'équilibre de notre système de sécurité sociale et va finir par menacer l'accès aux vrais innovations thérapeutiques.

De nouvelles règles permettant d'établir des prix justes et équitables sont à examiner »

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor Kaftrio* (Trikafta* USA)

“Trikafta is likely to alter the course of disease for the majority of patients with CF [cystic fibrosis], transforming their lives and the lives of caregivers. **It is critical that all eligible patients be able to access CFTR modulators**”, said David Rind, ICER’s Chief Medical Officer. “Despite being transformative therapies, **the prices set by the manufacturer – costing many millions of dollars over the lifetime of an average patient – are out of proportion to their substantial benefits**. When a manufacturer has a monopoly on treatments and is aware that insurers will be unable to refuse coverage, the lack of usual counterbalancing forces can lead to excessive prices”

*Institute for Clinical and Economic Review.
ICER Releases Evidence Report on Treatments for Cystic Fibrosis.
Internet Document : 27 Apr 2020*

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor Kaftrio* (Trikafta* USA)

The ICER recommended the health-benefit price benchmark for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor be set at \$US67 900–\$85 500 per year (56 662€ à 72 300€), which would require the current list price of the treatment to be discounted by at least 73%

Institute for Clinical and Economic Review.

ICER Releases Evidence Report on Treatments for Cystic Fibrosis.

Internet Document : 27 Apr 2020

Prise en charge à l'étranger

Allemagne : 224 066 € par patient/an

Royaume-Uni : 200 050 £ par patient/an

HAS, 2021

Pourquoi des prix élevés?

- Industrie à risque : échecs, incertitudes, 10 à 12 ans avant AMM.....
- Situation de monopole
 - Pas de libre choix pour le patient
 - Prise en charge à 100%
- Profondes mutations
 - Concentration : coût d'exploitation des brevets
 - Externalisation
 - Achat de start-ups
 - Contrats avec des laboratoires publics
 - Financiarisation
 - Rémunération des actionnaires en compensation des prises de risque
 - Orientation des recherches vers des thérapeutiques rentables

Les recommandations du GT du CCNE



Comité Consultatif National d'Éthique
Pour les sciences de la vie
et de la santé

AVIS135

L'ACCÈS AUX INNOVATIONS
THÉRAPEUTIQUES :
ENJEUX ÉTHIQUES

1. Exiger la transparence, règles explicites des coûts
2. Renforcer et/ou élargir les compétences de la puissance publique
 - analyses médico-économiques,
 - études coût-efficacité en vie réelle,
 - entités publiques ou mixtes de production de médicaments innovants
3. Développer une politique de coopération à l'échelle européenne voire internationale
 - qualifier certains médicaments de biens publics mondiaux
 - construire une Europe de la santé

Conclusion

- Les prix exorbitants, non justifiés des médicaments innovants vont à terme, déstabiliser le système de santé basé sur la solidarité
- Trouver un équilibre entre une juste rémunération des entreprises et défense de l'intérêt public
- Des pistes...qui ne pourront être mises en œuvre qu'à l'échelle européenne voire internationale

