

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 20 octobre 2016
Par M. PECHON Philippe**

Thèse réalisée en commun avec Mlle BOURDON Clotilde

**TRANSFORMER LA MISE A DISPOSITION DE L'INNOVATION
PHARMACEUTIQUE DANS UN CONTEXTE DE DEFIANCE ENVERS LES
ENTREPRISES DU MEDICAMENT, DE RENFORCEMENT DE LA SECURITE
SANITAIRE ET DES CONTRAINTES BUDGETAIRES**

POINT DE VUE MARKETING

IMNOVID, UN MODELE DE DEMARCHE EFFICIENTE

Membres du jury :

Président :

M. le Professeur André TARTAR

Professeur des Universités en chimie organique, Faculté des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille 2, Université de Lille 2

Assesseur(s) :

M. Thomas MORGENROTH

Professeur Agrégé en Droit et Economie Pharmaceutique, Faculté des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille 2, Université de Lille 2

Membres extérieurs :

Mme Jessica LEYGUES

Responsable de projets transverses, Celgene

Mme le Docteur Marie COLIN

Docteur en Pharmacie, Titulaire pharmacie du boulevard, Loos



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPRez Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie

Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie

M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Je souhaite exprimer mes sincères remerciements aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer mon travail de thèse :

Monsieur le Professeur André TARTAR

Vous avez largement contribué à orienter ma carrière vers l'industrie pharmaceutique. Même quelques années plus tard, je repense régulièrement à vos cours passionnants sur les coûts de développement des médicaments ou les modèles industriels et je dois avouer qu'il m'arrive encore, lorsque je croise la formule chimique d'un médicament, de me demander s'il s'agit là d'un peptide.

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail et en présidant ce jury de thèse. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Thomas MORGENROTH

A chaque nouvelle année qui commençait, tu y as cru... sans jamais désespérer. Nous y voici enfin et c'est avec plaisir que je te compte parmi les membres de ce jury. Je te remercie pour tous tes encouragements et ton soutien de longue date.

Madame Jessica LEYGUES

Je suis très heureux que nos carrières nous aient permis de nous rencontrer et j'éprouve beaucoup de plaisir à te compter parmi les membres de ce jury.

Madame le Docteur Marie COLIN

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail et suis certain que ton regard viendra enrichir les échanges sur ce travail.

Lucie, que la vie est belle avec toi! Tu t'apprêtes à m'offrir le plus beau des cadeaux, je ne sais comment je pourrais être plus heureux encore. Je te remercie infiniment pour ton soutien indéfectible sur ce projet de thèse et pour tous les autres projets de notre vie. Je t'aime.

Maman, Papa, je mesure tous les efforts que vous avez consentis pour me permettre de suivre la formation que je souhaitais. Je vous remercie du fond du cœur pour l'éducation que vous m'avez donnée, les valeurs que vous m'avez inculquées. Nous avons encore tellement à partager, j'espère que l'avenir nous offrira ces moments si essentiels.

Pierre-Yves, Clara, Pierre-Antoine, Laura, Emilie, Justine, je vous remercie de votre soutien et espère vivement que nous aurons encore de nombreux moments de bonheur à partager en famille.

Mes précieux amis, je vous remercie pour tous ces moments vécus ensemble dans les murs de cette faculté de pharmacie (et en dehors aussi), sur le campus de Jouy-en-Josas et dans tant d'autres endroits. Maelle, Aymeric, Cyril, Jean-Vincent, on repart quand vous voulez pour un week-end à La Rochelle.

Certains diront que j'ai procrastiné, j'ai fini par me convaincre qu'il était bon de prendre du recul. Aujourd'hui, je me rassure en me disant qu'il y a des cas plus graves. Aurélie, Elodie, Aymeric, Djamel, Jérôme, Thomas, je vous nomme. C'est à vous maintenant !

Clotilde, je crois que la clé était là. Il fallait qu'on s'encourage mutuellement. J'ai apprécié travailler avec toi sur ce sujet, je te remercie pour tes conseils avisés et pour ta confiance. We did it !

SOMMAIRE

Introduction	10
Contexte général sur l'environnement pharmaceutique	13
Une défiance envers l'industrie pharmaceutique , commun avec la thèse de Mlle BOURDON	13
Un contexte économique contraint , commun avec la thèse de Mlle BOURDON	17
L'accès au marché en France , commun avec la thèse de Mlle BOURDON	22
Pré-AMM: accès précoce grâce aux ATU	22
Post-AMM: obtention du remboursement et du prix.....	23
La fin du marketing purement produit	26
L'exemple d'IMNOVID, médicament indiqué dans le myélome multiple	31
Le Myélome Multiple , commun avec la thèse de Mlle BOURDON.....	31
Pathologie.....	31
IMNOVID, un modèle de démarche d'efficience	36
Présentation d'IMNOVID, commun avec la thèse de Mlle BOURDON	36
Structure et mécanisme d'action d'IMNOVID	36
Une population de patients en impasse thérapeutique, commun avec la thèse de Mlle BOURDON.....	37
Démonstration clinique, commun avec la thèse de Mlle BOURDON.....	38
Un Plan de Gestion des Risques innovant, commun avec la thèse de Mlle BOURDON	45
Reconnaissance de la valeur innovante d'IMNOVID par les autorités de santé (HAS)	47
Une démarche de fixation du prix efficiente : application du contrat à la performance pour IMNOVID	47
Une démarche Marketing orientée vers la sécurité, le bon usage et l'efficience économique	49
Comment convertir l'expérience pilote Imnovid en une démarche pérenne permettant d'assurer la mise à disposition de l'innovation en France	55
Bibliographie	61
Glossaire	64
Annexe 1: Celgene a conclu un accord "efficace ou remboursé" avec le CEPS pour IMNOVID - APM	68
Annexe 2: Quand l'innovation passe par le modèle - Pharmaceutiques	71

INTRODUCTION

Ces dernières années ont été marquée par de multiples scandales et polémiques impliquant l'industrie pharmaceutique. Les affaires MEDIATOR, VIOXX ou DEPAKINE ont mis à mal la confiance du grand public dans le médicament et l'industrie pharmaceutique. Plus récemment, certains médicaments ont la Une en raison de leur prix élevé, alimentant le débat scientifique, économique, éthique et également politique sur le financement des médicaments innovants.

Dans l'ensemble, la parole de l'industrie sur ces sujets, représentée notamment par le LEEM, a été plutôt inaudible et en particulier incapable de remporter l'adhésion de l'opinion publique. Plus qu'une crise de confiance, il s'est installé en quelques années un climat de défiance envers l'industrie pharmaceutique.

Dans le sillage de ces événements, les attentes des clients traditionnels de l'industrie pharmaceutique - professionnels de santé, patients et payeurs - changent. Les professionnels de santé souhaitent une relation avec l'industrie moins commerciale, plus scientifique et davantage tournée vers l'amélioration du parcours de soins du malade. Les patients s'informent de plus en plus sur leur maladie ou leur traitement et tendent à devenir des acteurs de leur prise en charge. Enfin, les payeurs se montrent de plus en plus exigeants et accordent moins facilement prix et remboursement aux médicaments dont la preuve clinique d'efficacité n'est pas suffisamment robuste.

Dans ce contexte en profonde mutation, tous les acteurs recherchent des solutions pour restaurer la confiance dans le médicament, garantir le financement de l'innovation et s'adapter à un monde où les attentes de chacun changent.

Ce contexte de crise est une opportunité pour les laboratoires de proposer des solutions innovantes permettant d'aller plus loin que les approches traditionnelles et ainsi contribuer à rétablir une situation plus favorable pour tous.

C'est ce choix qu'a fait Celgene en associant un nouveau médicament anticancéreux, IMNOVID, à une approche à haute valeur ajoutée pour les professionnels de santé, les payeurs et, *in fine*, les patients.

Dans les pages à venir, les impacts marketing de la démarche innovante IMNOVID seront discutés, après une présentation du contexte particulier de ce médicament. Enfin, des solutions qui permettraient d'aller au-delà de cette démarche pilote seront abordées.

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACSP	Autogreffe de cellules souches périphériques
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CT	Commission de la Transparence
Dex	Dexaméthasone
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EI	Evénement indésirable
ET	Ecart-type
HAS	Haute Autorité de Santé
HDex	Groupe de patients traités par dexaméthasone à forte dose
ITT	Intention de traiter
MM	Myélome multiple
MMRR	Myélome multiple en rechute/réfractaire
MPV	Melphalan Prednisone Bortezomib
MPT	Melphalan Prednisone Thalidomide
MR	Réponse mineure
OS	Overall survival ; survie globale
PFS	Progression free survival ; Survie sans progression
PGR	Plan de gestion des risques
Pom/dex	Groupe de patients traités par l'association Pomalidomide + dexaméthasone à faible dose
PSUR	Periodic safety update report
RC	Réponse complète
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RP	Réponse partielle
SCP	Second cancer primitif
SFH	Société Française d'Hématologie
TTF	Time to treatment failure ; Temps jusqu'à échec du traitement
TTP	Time to progression ; Temps jusqu'à progression
TTR	Time to response ; Délai d'apparition de la réponse

CONTEXTE GENERAL SUR L'ENVIRONNEMENT PHARMACEUTIQUE

UNE DEFIANCE ENVERS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

La France est l'un des premiers consommateurs européens de médicaments, et pourtant la confiance des Français vis-à-vis des médicaments s'effrite d'année en année et la confiance des Français dans leurs comprimés chute.

Les scandales sanitaires qui ont défrayé la chronique ces dernières années ont laissé des traces. Quelques années après les premières révélations sur le MEDIATOR, l'image des laboratoires pharmaceutiques reste profondément dégradée. Ce scandale a exacerbé la méfiance de l'opinion publique en mettant en lumière les liaisons dangereuses entre l'industrie du médicament, les autorités sanitaires et les médecins prescripteurs. Ces dernières années les cas se sont enchaînés, le scandale MEDIATOR n'étant pas un cas isolé : DIANE 35, prothèses PIP, VIOXX, l'essai clinique Biotrial à Rennes, DEPAKINE...

Le récent sondage de l'Institut Odoxa pour Le Figaro, Orange et MNH (2014)¹ démontre que seulement 34% des Français déclarent avoir une bonne opinion de l'industrie du médicament. Sans surprise, l'affaire du MEDIATOR prend une part considérable dans l'opinion, pesant dans la défiance à l'égard de l'industrie pharmaceutique. 77% des français estiment qu'il ne s'agit pas d'un « *cas exceptionnel limité à ce médicament* », mais bien d'une « *défaillance globale du système* ». (Sondage réalisé en mai 2011 par TNS Sofres auprès d'un échantillon national de 1 000 personnes représentatif de l'ensemble de la population française).

La défiance du grand public à l'égard des laboratoires pharmaceutiques constitue une spécificité française. D'après le même sondage, 74 % des Britanniques, 67 % des Allemands et 69 % des Italiens leur accordent leur confiance. Les Français sont marqués par les affaires et oublient ce que la médecine doit aux innovations pharmaceutiques. Cela alors que 98 % des consultations aboutissent à la prescription de médicaments en France, contre 40 % dans les pays du Nord de l'Europe, où l'image des laboratoires est bien plus positive¹.

Toutefois, bien que grand consommateur de médicaments, le français reste très méfiant à l'égard des vaccins. Même si les attaques contre les vaccins ne sont pas une nouveauté, on observe depuis récemment la recrudescence de maladies qui auraient pu appartenir au passé. Pour cause, de plus en plus de familles ne font pas confiance aux vaccins et refusent de soumettre leurs enfants aux obligations vaccinales (type diphtérie, tétanos et la poliomyélite avec le vaccin DTP).

Cette mauvaise perception de l'industrie semble être liée à un manque de communication de l'industrie pharmaceutique. A cet effet, 80 % des français considèrent que les laboratoires communiquent mal sur leur activité et leur rôle dans la société².

A noter que ce phénomène est subi par l'industrie pharmaceutique et non pas volontaire. En effet, une stricte réglementation interdit aux laboratoires de communiquer directement avec les patients. Les patients ne font alors pas le lien entre les médicaments qu'ils prennent chaque jour et l'entreprise qui les commercialise. Le grand public a tendance à percevoir l'industrie pharmaceutique comme une industrie très opaque et ignore qu'elle compte plus de 300 entreprises de toutes tailles, soumises à une forte concurrence.

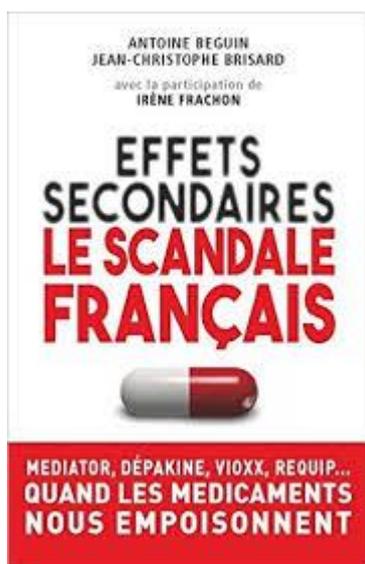
Aujourd'hui, un Français sur cinq estime que les médicaments sont plus risqués qu'il y a 20 ans, selon une récente étude IPSOS (2014)³.

LA VÉRITÉ SUR LES MÉDICAMENTS



Là encore, en cause les nombreuses affaires sanitaires, comme par exemple celles de la pilule DIANE 35, du VIOXX, du Médiator ou encore les cas récents de l'essai clinique Biotrial à Rennes et de la DEPAKINE. Les effets secondaires sont pointés du doigt par l'étude. Au total, 75 % des personnes interrogées se disent

inquiètes des effets secondaires des médicaments, et 58 % d'entre elles se disent préoccupées par les contre-indications. Un manque d'information sur le bénéfique/risque des médicaments coexiste avec des attitudes de prudence ou d'évitement. Logiquement, il ressort de l'étude que les premiers responsables en matière de sécurité du médicament sont les laboratoires, pour 89 % des personnes interrogées³.



De plus, la visite médicale ne contribue pas à instaurer un climat de confiance. Celle-ci est considérée par le grand public comme un moyen d'obtenir un maximum de prescriptions uniquement, et ignore les enjeux de bon usage et d'information des professionnels de santé associés à ce métier. Ce type de marketing de masse privilégié par l'industrie pharmaceutique depuis plusieurs années a contribué à développer une mauvaise image des laboratoires.

Pour remédier à cette situation de défiance envers les médicaments et les entreprises du secteur, la transparence pourrait être un élément de réponse. La loi Bertrand post MEDIATOR constitue un pas en avant, mais elle semble insuffisante. La transparence ne suffit pas à elle seule, c'est une proposition de solution. Celle-ci doit être maîtrisée, afin de ne pas produire l'effet inverse et entraîner une dégradation de la confiance de nouvelles personnes, qui n'étaient pas informées et donc pas inquiètes.

Les mesures prises sur la politique du médicament intégrant l'évaluation médico-économique pourrait également contribuer à restaurer la confiance.

Mais c'est surtout la sécurité qui devient un enjeu clef, c'est autour de la sécurité des médicaments que la confiance des Français se jouera et que la défiance pourra s'estomper.

Il faudrait renforcer les mesures prises par les industriels en termes de sécurité (pharmacovigilance, plan de gestion des risques, plan de minimisation des risques, ...) et entamer un travail collectif d'information et de pédagogie sur ce qui est fait et en quoi cela consiste auprès des médecins, des autorités publiques, des industriels et des patients.

Une note optimiste en dépit du contexte de défiance suscité par l'actualité récente : le médicament conserve le statut d'un produit qui soigne et qui guérit. Il en va alors aujourd'hui de la responsabilité des autorités et des laboratoires de travailler pour convertir la méfiance en confiance².

UN CONTEXTE ECONOMIQUE CONTRAINT

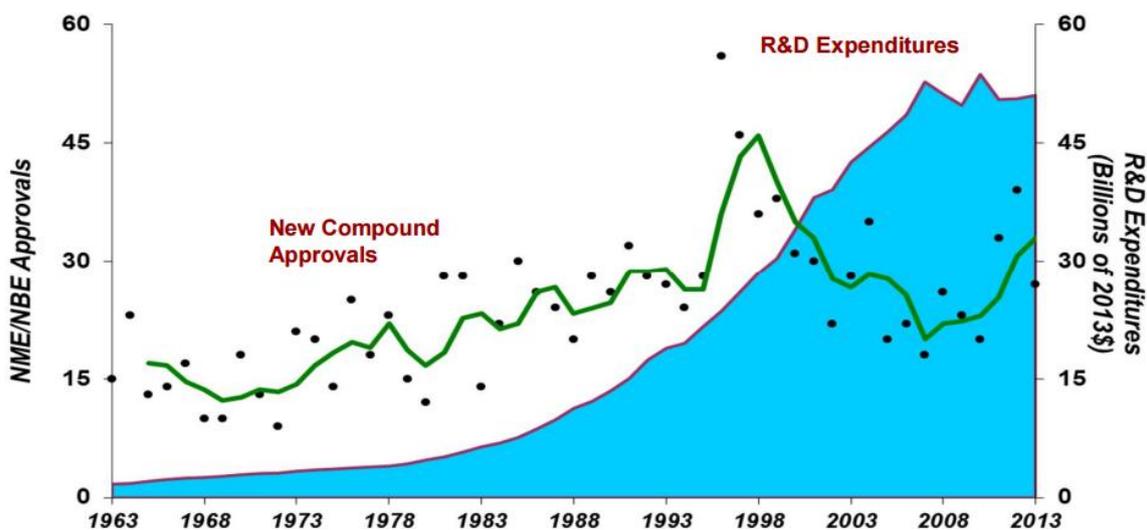
A cette crise de confiance envers le médicament et l'industrie pharmaceutique, s'ajoute le débat récurrent sur le prix de certains médicaments. Ce débat est largement relayé par les médias, en particulier depuis le cas du médicament SOVALDI, un traitement innovant contre l'hépatite C.

Ce débat s'inscrit dans un contexte qui conjugue crise financière majeure et détérioration des finances publiques de la plupart des pays riches depuis 2008 avec augmentation vertigineuse du coût du développement des médicaments.

En 2003, DiMasi, Hansen et Grabowski du Tufts Center for the Study of Drug Development calculaient que les coûts de recherche et développement augmentaient chaque année de 7,4% au dessus de l'inflation générale. Leur estimation du coût de recherche et développement d'un médicament est alors de 802 millions de dollars. Ce coût prend en compte celui de l'échec des candidats médicaments qui ne sont pas allés jusqu'à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

En 2014, la même équipe calcule une nouvelle estimation avec des données plus récentes: depuis la précédente étude le taux d'échec des candidats médicaments a augmenté et les dépenses de recherche et développement ont augmenté. Voir Figure 1 ci-dessous.

New Drug and Biologics Approvals and R&D Spending



R&D expenditures are adjusted for inflation; curve is a 3-year moving average for NME/NBEs
Sources: Tufts CSDD; PhRMA, 2014 Industry Profile

Figure 1 : Taux de molécules approuvées et dépenses en recherche et développement

La figure montre que les dépenses de recherche et développement augmentent bien plus vite que le nombre de nouveaux médicaments approuvés. C'est ainsi que le coût de développement calculé par DiMasi et ses collègues a augmenté considérablement depuis la précédente étude puisqu'il s'établit désormais à 2 558 millions de dollars.

Il en résulte qu'en matière de médicament, innover est de plus en plus coûteux, donc de plus en plus risqué. Puisque le prix de vente du médicament est l'une des variables agissant sur le retour sur investissement, on observe depuis plusieurs années une augmentation régulière et soutenue du prix de certains médicaments, en particulier des médicaments contre le cancer. Peter Bach, du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, montre sur la figure ci-dessous l'augmentation régulière du coût mensuel des traitements anticancéreux, passant de \$100 en 1970 à \$10000 en 2010.

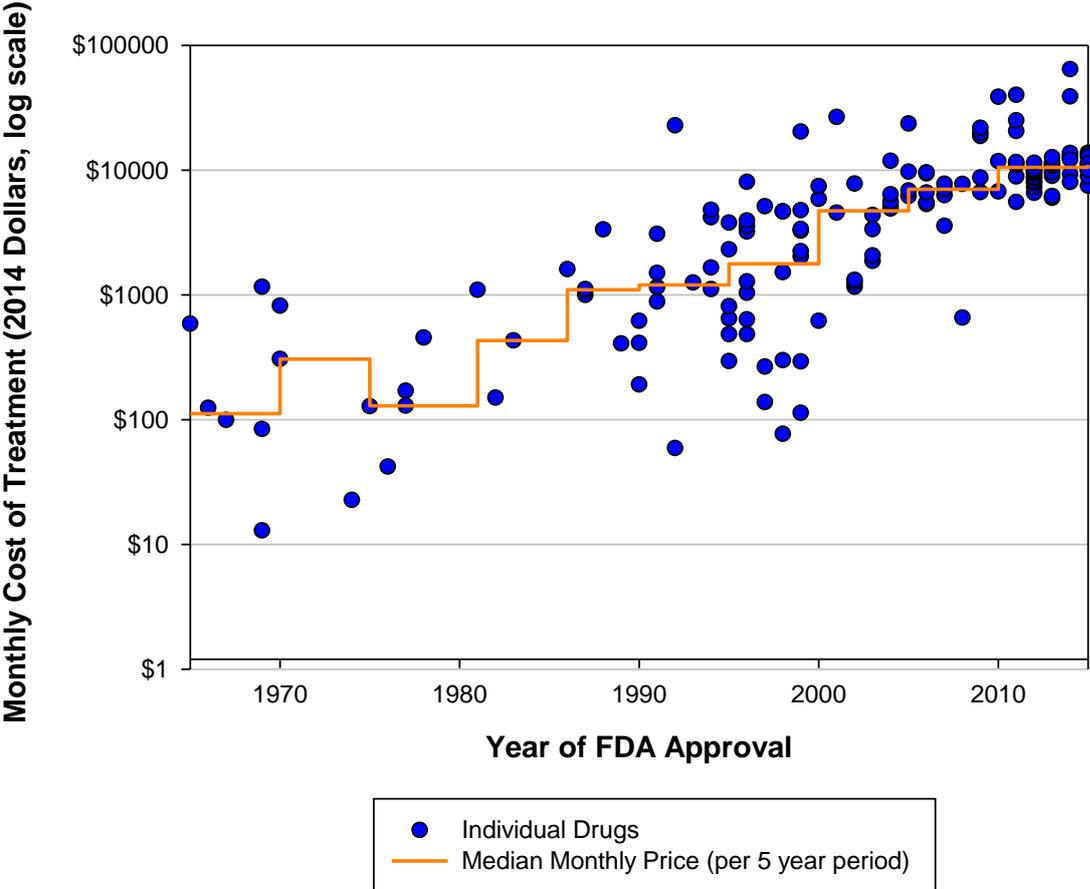


Figure 2: Coûts mensuels médians des médicaments contre le cancer au moment de leur approbation par la FDA (1965-2015)⁴

Le prix des médicaments est peu à peu devenu un sujet de débat récurrent, largement relayé par les médias. Un médicament a particulièrement cristallisé l'attention: SOVALDI (Sofosbuvir, Gilead) une innovation saluée par tous pour son intérêt dans la prise en charge de l'hépatite C, mais dont le prix de vente aux Etats-Unis - 84 000\$ la cure de 12 semaines⁵ - a fait réagir violemment une partie de la communauté scientifique et a contribué à installer le prix des nouveaux médicaments dans le débat scientifique et public.

Au-delà du prix des nouveaux médicaments, l'opinion publique a été heurtée en septembre 2015 par l'affaire "Shkreli" qui a mis en évidence un phénomène moins connu: l'augmentation des prix concerne également certains anciens médicaments. Dans cette affaire, le PDG de Turing Pharmaceutical, Martin Shkreli, a été vivement critiqué, jusqu'à être surnommé dans les médias "l'homme le plus détesté d'Amérique", pour avoir augmenté du jour au lendemain, le prix d'un médicament anti-parasitaire, le Daraprim, de plus de 5000% (de 13,5 à 750\$ par comprimé). Le retentissement de cette affaire a été énorme, le sujet s'est même invité dans le débat politique de la campagne en vue de l'élection présidentielle américaine de 2016 avec des prises de positions des différents candidats à la Maison Blanche.

La situation en France est comparable à ce qui est observé outre atlantique. En mars 2016, un collectif de 110 oncologues, dit l'"Appel des 110"⁶, a interpellé l'opinion publique sur le prix des médicaments, dénonçant dans une tribune du Figaro largement relayée une explosion "injustifiée" du prix des médicaments. Quelques semaines plus tard, en avril 2016 la Ligue contre le Cancer lance une campagne d'affichage offensive⁷, doublée d'une pétition, contre le prix "exorbitant" des médicaments contre le cancer, voir illustration ci-dessous.



Enfin, en juin 2016, c'est au tour de l'ONG Médecins du monde de lancer sa campagne de communication, au ton provocant, sur le prix des médicaments et, en corollaire, les profits générés par la vente de ces médicaments, voir illustration ci-dessous.



Là encore, l'intention est de mobiliser l'opinion publique et faire entrer le sujet dans le débat politique, à l'approche des élections présidentielles. Suite à l'"appel des 110", François Hollande, le président Français, a ainsi annoncé sa volonté de porter au sommet du G7, prévu en mai 2016 au Japon, l'idée d'une maîtrise universelle du prix des médicaments⁸.

Les opposants aux prix élevés des médicaments dénoncent une situation "intenable" mettant en péril la capacité future de la solidarité nationale à prendre en charge le coût de ces médicaments, alors que l'industrie pharmaceutique met en exergue la valeur de l'innovation, c'est à dire la reconnaissance par une juste rémunération de la valeur ajoutée d'un médicament, permettant en retour le financement des coûts de recherche et développement sur les innovations futures.

Alors que les 2 camps s'affrontent et que le débat s'enlise, les arguments de l'industrie pharmaceutique semblent assez peu audibles et certains nouveaux médicaments font désormais davantage parler d'eux pour leur prix que pour le bénéfice qu'ils apportent aux malades, à l'image de KEYTRUDA ou de OPDIVO, 2 immunothérapies indiquées en cancérologie pour lesquels les observateurs anticipent un prix supérieur à 100 000€⁹. La part de voix consacrée à l'espoir pour les patients que représentent ces innovations est au final assez limitée, alors que par exemple OPDIVO a multiplié par 4 la survie sans progression médiane par rapport au comparateur dans un essai de phase III mené chez des patients atteints de mélanome¹⁰.

Il en résulte un contexte économique autour du médicament qui se tend. En particulier, les échanges entre les laboratoires pharmaceutiques et les autorités de santé, en particulier sur les sujets relatifs à la fixation des prix du médicament deviennent plus longues complexes. Dans son rapport annuel 2014, l'organisme responsable de la fixation des prix des médicaments, le CEPS, indique que le délai moyen de traitement des dossiers a augmenté de 89 à 123 jours¹¹ entre 2013 et 2014.

L'ACCES AU MARCHÉ EN FRANCE

PRE-AMM: ACCES PRECOCE GRACE AUX ATU

En France, l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique est conditionnée à l'obtention préalable d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

Les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) sont délivrées par l'ANSM dans les conditions suivantes :

- les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares
- il n'existe pas de traitement approprié
- leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques

Les ATU sont une spécificité française permettant donc aux malades souffrant de maladies graves ou rares qui se trouvent en situation d'impasse thérapeutique d'accéder de façon précoce à l'innovation thérapeutique, en amont de l'AMM.

En pratique, il existe deux types d'autorisation temporaire d'utilisation : les ATU de cohorte et les ATU nominatives.

L'ATU dite de cohorte (ATUc)

- concerne des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées
- s'adresse à un groupe ou sous-groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).
- est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui a déposé ou s'est engagé à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.

L'ATU dite nominative (ATUn)

- s'adresse à un seul patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale.

- concerne des médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable pour ces patients au vu des données disponibles.
- 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

POST-AMM: OBTENTION DU REMBOURSEMENT ET DU PRIX

Une fois l'autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée, l'accès au marché français se fait dans un second temps, à l'initiative des laboratoires pharmaceutiques qui soumettent une demande de remboursement à la Commission de la Transparence de la HAS. Les avis de la Commission de la Transparence est ensuite transmis au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) qui détermine le prix du médicament.

La Commission de la Transparence

La commission de la Transparence est une des 7 commissions de la HAS. Cette commission a notamment pour mission :

d'évaluer les médicaments en vue de leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (en primo inscription, extension d'indication ou réévaluation)
de donner un avis sur la prise en charge des médicaments par la Sécurité Sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital, en appréciant leur service médical rendu (SMR) ainsi que l'amélioration qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles (amélioration du service médical rendu – ASMR).

A partir des données disponibles fournies par le laboratoire, la Commission de la Transparence détermine ainsi dans son avis publié sur le site de la HAS, pour une indication donnée :

le service médical rendu par le médicament (SMR);
l'amélioration du service médical rendu (ASMR) ;
la place dans la stratégie thérapeutique ;

l'appréciation sur les modalités d'utilisation du médicament, notamment les durées de traitement, la posologie et les autres indications utiles au bon usage
la population cible : l'estimation du nombre de patients concernés par les indications thérapeutiques pour lesquelles la Commission de la Transparence estime fondée l'inscription.

Le SMR répond à la question : le médicament, dans cette indication donnée, a-t-il suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale ?

Il prend en compte :

la gravité de l'affection

le rapport bénéfice / risque

la place du médicament dans la stratégie thérapeutique de l'indication, au regard des autres thérapeutiques disponibles

l'intérêt du médicament pour la santé publique.

En fonction du niveau de SMR, un médicament sera plus ou moins remboursé.

L'ASMR quant à lui répond à la question : le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ? Si oui, à quelle hauteur ?

L'ASMR est un des critères qui sera pris en compte par le CEPS dans la fixation du prix du médicament.

La Commission de la Transparence éclaire ainsi les pouvoirs publics sur les décisions de remboursement des médicaments en émettant son avis.

Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS)

Le CEPS est un organisme interministériel, placé sous l'autorité des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Le CEPS est principalement chargé par la loi de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux (DM non détaillés dans cette thèse) pris en charge par l'assurance maladie.

Le prix est négocié entre le laboratoire pharmaceutique et le CEPS. Plusieurs critères sont pris en compte^a dans cette négociation:

^a Article L. 162-16-4 du Code de la sécurité sociale

- Le niveau d'ASMR obtenu suite à l'évaluation par la commission de la transparence,
- Les conditions prévisibles et réelles d'utilisation,
- Les volumes de vente prévus ou constatés,
- Le prix des médicaments comparables → les comparateurs cliniquement pertinents retenus par la commission de transparence,
- Le résultat de l'évaluation médico-économique (avis d'efficience), le cas échéant.

LA FIN DU MARKETING PUREMENT PRODUIT

La promotion des médicaments a toujours été un enjeu important pour les laboratoires pharmaceutiques.

Historiquement, il s'agissait principalement de faire connaître le médicament aux prescripteurs et patients potentiels. La notoriété du médicament se traduisait en ventes, il y a donc une forte incitation à augmenter cette notoriété. C'est ainsi qu'au début du 20e siècle, les établissements Chatelain étaient très présents dans la presse spécialisée et la presse grand public pour promouvoir leur médicament Jubol, indiqué pour les troubles intestinaux. Un personnage, devenu depuis emblématique, le "petit ramoneur" de l'intestin, est même créé en 1916 pour incarner la campagne de communication du laboratoire et ensuite décliné de façon récurrente les années qui suivirent.



Figure 3: Personnage emblématique du "Petit Ramoneur" dans *La revue hebdomadaire*, 1916

Ces publicités de l'époque peuvent prêter à sourire tellement le ton et les métaphores utilisés sont éloignés de ceux que l'on emploierait de nos jours.

En parallèle de la publicité dans les médias, les laboratoires ont très tôt fait reposer l'effort de promotion sur la visite médicale. Là encore, une corrélation entre activité de visite médicale et chiffres de vente était espérée par les laboratoires et c'est ainsi que les réseaux de visiteurs médicaux se sont multipliés pour atteindre un pic en 2004 avec 24 000¹² visiteurs médicaux en France pour environ de 210 000 médecins¹³, soit plus d'1 visiteur médical pour 9 médecins.

Cette dynamique - toujours plus de visiteurs médicaux, toujours plus de pression publicitaire - s'est enrayée au cours des années 2000, pour 2 principales raisons. La première raison tient au fait que l'attention des compagnies pharmaceutiques s'est peu à peu détournée des médicaments de médecine générale, pour se concentrer sur la médecine de spécialité, dans des disciplines telles que la cancérologie ou la rhumatologie. Ce mouvement s'est opéré dans un contexte où de nombreux médicaments de médecine générale "blockbusters" (dont le chiffre d'affaire annuel mondial dépasse le milliard de dollars) ont vu la protection de leur propriété intellectuelle expirer, ce qui a permis l'apparition d'une concurrence par des copies génériques de ces médicaments. La conséquence a été un désinvestissement massif de la médecine générale de la part des laboratoires qui commercialisent ces "blockbusters" déçus. Dans le même temps, la médecine de spécialité est progressivement apparue comme un domaine beaucoup plus porteur, dans un mouvement emmené notamment par des innovations thérapeutiques majeures telles que les anti-TNF-alpha en rhumatologie ou les inhibiteurs de tyrosine kinase dans la Leucémie Myéloïde Chronique. En quittant la médecine générale pour la médecine de spécialité, les laboratoires ont également changé de prescripteurs potentiels: les prescripteurs des médicaments de la Leucémie Myéloïde Chronique sont beaucoup moins nombreux que ceux prescrivant des médicaments anti-cholesterol, le nombre de visiteurs médicaux nécessaires est donc moindre.

Les attentes de cette nouvelle cible de visite médicale diffèrent. Les prescripteurs de médecine de spécialité interviennent dans un nombre de pathologies plus restreint et plus ciblé. En conséquence, leur pharmacopée est donc généralement plus réduite que celles du médecin généraliste. La pression de visite médicale pour faire connaître un médicament apparaît moins essentielle: comme les options de traitement et le périmètre de pathologies concernées par la spécialité sont limités, le prescripteur connaît généralement toutes les options dont il dispose pour traiter les malades. Par ailleurs, ces médicaments de spécialités étant souvent plus pointus, leur bonne manipulation nécessite une connaissance approfondie de ce que l'on appelle "le bon usage du médicament".

Les enjeux changent donc pour la visite médicale et plus largement pour l'ensemble des activités des laboratoires pharmaceutiques:

- il faut encourager le bon usage de ces médicaments de plus en plus techniques: sécuriser la prescription, posologie et durée ajustée selon le profil du patient,

administration du médicament adaptée, outils de minimisation des risques... on passe d'une logique de quantité (pression de visite, promotion du produit basée sur la répétition), à une logique de qualité (le bon produit, pour le bon patient et au bon moment)

- il faut apporter plus que le simple produit à des prescripteurs exigeants qui se soucient de plus en plus du parcours de soins du malade, c'est à dire l'ensemble des étapes de sa prise en charge thérapeutique, du diagnostic à l'après-maladie.

Cette évolution des enjeux, les laboratoires pharmaceutiques commencent à l'intégrer dans un souci de coller aux nouvelles attentes des clients et de redorer leur image en centrant leur efforts sur la sécurité des malades et l'amélioration du parcours de soins par la mise à disposition de solutions qui vont au-delà du médicament. Cela traduit aussi une volonté pour les laboratoires de devenir un acteur de santé à part entière, et pas un simple fournisseur de thérapeutiques.

L'expression "beyond the pill" résume souvent ce principe de création de valeur au-delà du seul médicament pour les "clients" de l'industrie pharmaceutique (particulièrement les patients, les professionnels de santé et les payeurs). L'étendue des services susceptibles d'optimiser l'utilisation d'un médicament est large et encore largement inexploité. Par exemple, les payeurs pourraient trouver un intérêt à la mise en place d'outils de mesure de l'efficacité des traitements et les médecins ont besoin de systèmes pour améliorer l'adhésion au traitement de leurs patients. L'industrie pharmaceutique est idéalement placée pour proposer ces services qui sortent de son champ d'expertise initial.

Ce peut être également le moyen de se différencier et de créer un avantage concurrentiel sur des marchés très compétitifs. Le "beyond the pill" pourrait bien passer d'un "nice to have" à un élément constitutif de la stratégie: celui qui ne s'adapte pas et ne commence pas à proposer des services au-delà du médicament pourrait bien voir le succès du médicament lui-même remis en question.

Le "beyond the pill" intéresse également d'autres acteurs non issus du médicament. L'un des plus remarquables est Google, qui a annoncé en décembre 2015 la création de Verily, sa filiale spécialisée dans la recherche sur les sciences de la vie qui ambitionne, en conjuguant technologie et santé, de mieux prévenir, détecter et prendre en charge les maladies. Verily a déjà annoncé à l'été 2016 avoir créé une co-entreprise avec GSK dédiée à la recherche sur les signaux électriques dans le

corps humain ainsi qu'une co-entreprise avec Sanofi pour concevoir et développer de nouveaux objets connectés dans le domaine du diabète.

En France, Orange a créé Orange Healthcare en 2007 dont l'ambition est de développer des services innovants en particulier dans le maintien à domicile des personnes en perte d'autonomie. Pour ce faire, Orange Healthcare a notamment signé en avril 2016 un partenariat avec un assureur, Harmonie Mutuelle.

Il est intéressant de noter que les entreprises IT et les assureurs sont les plus investis dans le développement de services de santé complémentaires de la prise en charge thérapeutiques. Ces entreprises disposent d'un savoir-faire technologique et d'une connaissance de l'individu qui fait souvent défaut dans les laboratoires pharmaceutiques, il n'est ainsi pas étonnant que de nombreuses alliances, dans une logique de complémentarité, soient régulièrement annoncées.

En parallèle de l'évolution des attentes des clients, nous avons assisté ces dernières années à une évolution du contexte réglementaire. Ce changement coïncide avec le très médiatique retrait du marché de plusieurs médicaments, dont le VIOXX (Rofécoxib), un anti-inflammatoire inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase 2, en 2004, qui aurait causé entre 88000 et 138000 infarctus du myocarde supplémentaires aux Etats-Unis selon l'Office of Drug Safety de la FDA. Ce retrait, parmi d'autres affaires, a contribué à détériorer la confiance des patients et des médecins dans la capacité des systèmes de régulation de santé d'assurer la sécurité des médicaments. Le VIOXX est depuis tristement célèbre pour symboliser l'échec des régulateurs à détecter un effet indésirable qui n'avait pas été identifié par les essais cliniques qui ont permis la mise sur le marché.

C'est dans ce contexte que les autorités de régulation européennes ont introduit en 2005 les Plans de Gestion des Risques (PGR). Les laboratoires qui demandent une autorisation de mise sur le marché pour une nouvelle drogue doivent soumettre un PGR qui reprend l'état actuel de connaissance du profil toxicologique de la drogue et met en lumière les différences qui peuvent potentiellement exister entre d'une part la population des essais cliniques sur lesquels repose la demande d'AMM et d'autre part la population susceptible d'être exposée au médicament dans les conditions prévisibles d'utilisation et qui pourraient influencer le profil de toxicité. Le PGR impose également aux laboratoires pharmaceutiques de fournir un plan de pharmacovigilance qui décrit comment les risques identifiés et potentiels seront étudiés et comment minimiser les risques non encore identifiés.

En pratique, le PGR est devenu l'élément central et incontournable des activités de promotion du bon usage du médicament. Il s'inscrit parfaitement dans la volonté des laboratoires d'adopter une démarche responsable vis à vis de la sécurité des malades.

C'est ainsi qu'en quelques années, la promotion des médicaments est passée d'un modèle centré sur le produit, dans une logique quantitative à une nouvelle approche davantage centré sur le patient et son parcours de soins, où l'objectif est de maximiser le bon usage du produit et sa sécurité d'emploi à l'aide d'une logique plus qualitative et faisant appel à des services ou solutions répondant aux attentes des patients, professionnels de santé et payeurs.

L'EXEMPLE D'IMNOVID, MEDICAMENT INDIQUE DANS LE MYELOME MULTIPLE

LE MYELOME MULTIPLE

PATHOLOGIE

Le myélome multiple - « maladie de Kahler » est une maladie rare. C'est une hémopathie maligne correspondant à une prolifération clonale de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse.

Le myélome est la deuxième hémopathie maligne par sa fréquence, après les lymphomes non-Hodgkinien. A partir de données observées allant jusqu'en 2006, l'INVS^{14,15} a évalué l'incidence *du myélome et autres maladies immunoprolifératives* en 2011 à presque 6 000 nouveaux cas par an (3 210 chez l'homme, 2 720 chez la femme) ; 3 000 personnes en décédant chaque année. Le myélome multiple est une maladie de l'adulte. Selon l'Intergroupe Francophone du myélome (IFM)¹⁶, l'âge moyen de survenue du myélome se situe classiquement aux alentours de 65-70 ans mais 40% des patients ont moins de 65 ans.

En 2013, le myélome multiple reste une maladie agressive à morbidité importante, invalidante et incurable. L'atteinte osseuse est souvent au premier plan, observée chez environ 80% des patients, avec des fractures dite « pathologiques » car survenant après un traumatisme minime (tassements vertébraux, côtes, os longs) et des douleurs osseuses intenses justifiant souvent l'usage de dérivés morphiniques. Les tassements vertébraux peuvent se compliquer de compressions médullaires ou radiculaires, responsables de paresthésies, paralysie voire de paraplégie. L'anémie, l'insuffisance rénale, les infections et l'hypercalcémie sont fréquentes. Les plasmocytes anormaux peuvent s'accumuler pour former des tumeurs localisées ou plasmocytomes. Ces plasmocytomes peuvent être uniques ou multiples, confinés à la moelle osseuse et à l'os, ou se développer aux dépens des tissus mous (plasmocytomes extra-médullaires).

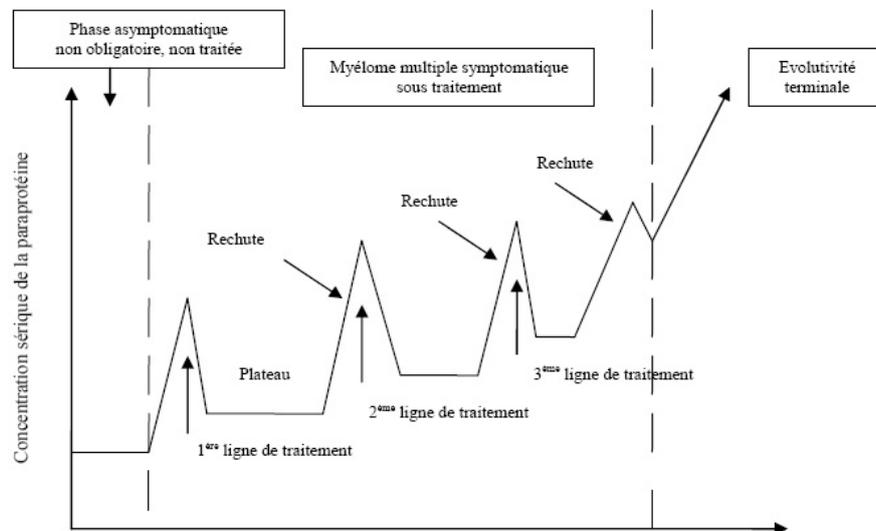
Le cours de la maladie est hétérogène et varie selon des facteurs liés à la fois :

- au malade : âge, fonction rénale,

- à la masse tumorale : β 2-microglobuline sérique, stades de la classification de Durie et Salmon,
- à la malignité intrinsèque du clone malin : anomalies cytogénétiques (dont les translocations (4 ;14) et (14 ;16), délétions 17p et 13q),
- à la sensibilité de la tumeur au traitement.

L'évolution typique de la maladie est illustrée dans la Figure 1.

Figure 4 : Evolution de la maladie (Adaptée de Durie BG et al. *A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer* 1975,36:842-54).



Le myélome est, à ce jour, une maladie dont les patients ne guérissent pas et dont les rechutes sont inéluctables. Il est à noter que la durée de la rémission diminue après chaque nouvelle ligne de traitement¹⁷.

La prise en charge de la pathologie²⁰ dépend de la ligne de traitement concernée. Aux différents stades de la maladie, l'enjeu de la prise en charge est de retarder la survenue de la rechute (offrant la possibilité de recevoir d'autres médicaments innovants), et idéalement de prolonger la survie, tout en préservant la qualité de vie des patients.

Différentes recommandations ont décrit la stratégie de prise en charge de la maladie^{18, 19} et le myélome multiple a fait l'objet d'un référentiel établi par la Société Française d'Hématologie en 2009²⁰.

Traitement initial

A ce jour, le traitement de première intention chez les patients de moins de 65 ans est la chimiothérapie intensive supportée par une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP).

Chez les patients de plus de 65 ans (pour lesquels l'ACSP serait associée à une morbidité et une mortalité excessive) ou de moins de 65 ans non éligibles à l'ACSP, le schéma classique est l'association melphalan/prednisone, auquel désormais on associe le thalidomide ou le bortézomib (MPT ou MPV).

En première rechute

Selon la Société Française d'Hématologie (SFH)²⁰, il n'y a pas actuellement de traitement standard pour une rechute / progression du myélome multiple. La décision thérapeutique dépend de plusieurs paramètres : l'âge du malade, les traitements antérieurement reçus, la durée de la première rémission et les circonstances de la rechute, la disponibilité de cellules souches hématopoïétiques ainsi que l'état général et les co-morbidités.

Une ASCP ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peuvent être proposées dans certaines conditions.

Le bortézomib, le lénalidomide et le thalidomide peuvent être utilisés, seuls ou en association avec la dexaméthasone et/ou la chimiothérapie.

Rechutes ultérieures

Après la première rechute, il n'existe pas de recommandation de la SFH et le choix du traitement dépend notamment des traitements antérieurs (efficacité, toxicité). Chez les patients ayant reçu 2 ou 3 lignes de traitement (lors donc des 2 ou 3^{ème} rechutes), des combinaisons variables incluant, nouvelles molécules (thalidomide, bortézomib, lénalidomide), corticoïdes, anthracyclines et alkylants sont encore souvent possibles. Cependant, chez les patients avec un myélome en phase avancée, lourdement prétraités, réfractaires et en particulier chez les patients ayant déjà été traités par le bortézomib et le lénalidomide, les options thérapeutiques sont limitées et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique.

En pratique, les médecins ont recours à des schémas thérapeutiques nombreux et variés (plus de vingt) sous forme de monothérapies ou associations

médicamenteuses, alliant des produits anciens et des nouveaux traitements hors AMM, qui n'ont pas démontré scientifiquement de rapport bénéfice/risque positif en rechute après échappement aux nouvelles molécules²¹.

Après utilisation des molécules disponibles, les rechutes peuvent faire l'objet d'études de phase I/II.

A noter également que quel que soit le stade, les traitements adjuvants (biphosphonates, érythropoïétine) et symptomatiques (antalgiques) restent essentiels.

L'évolution de la prise en charge du myélome multiple :

Les nouveaux médicaments (notamment le thalidomide puis le bortézomib et le lénalidomide), développés initialement dans la rechute en vue de retarder son apparition^b, ont transformé la prise en charge du myélome multiple, hémopathie maligne jusqu'alors associée à un pronostic redoutable²³. Plusieurs travaux ont montré que la mise à disposition dans les années 2000 de ces nouveaux agents avait entraîné une réelle augmentation de la survie globale des patients atteints de myélome multiple^{22,23,24}.

- Une analyse rétrospective de la Mayo Clinic montre que la survie médiane des patients qui ont rechuté après décembre 2000 est de 23,9 mois comparé à 11,8 mois pour les patients qui avaient rechuté avant 2000²³.
- La comparaison de deux cohortes de patients issues de la base de la Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)²² Nord-Américaine sur deux périodes (1998-2002 et 2003-2007) montre une amélioration significative de la survie à 5 ans des patients atteints de myélome multiple : elle est passée de 32,8% à 40,3% entre ces 2 périodes, soit un gain de 7,5 points. Les améliorations ont été observées pour toutes les tranches d'âge, y compris chez les patients de plus de 65 ans et de façon plus importante chez les patients les plus jeunes. Une amélioration de la survie à 10 ans était

^b L'efficacité du lénalidomide et du bortézomib en rechute a été évaluée dans des essais cliniques de phases III (respectivement MM-009/MM-010 et APEX) avec le temps jusqu'à progression (TTP) comme critère principal ; l'efficacité du thalidomide en rechute a été évaluée dans 2 essais de phase II (UARK98-003, Mayo 98-80-13) avec la réduction du pic monoclonal comme critère principal. Le thalidomide n'a pas d'AMM dans cette indication.

également observée. Une comparaison avec une analyse antérieure a conduit les auteurs à suggérer que l'amélioration de la survie s'accélère.

Toutefois, chez les patients en rechute ou réfractaires^c à ces molécules, le pronostic reste très sombre²⁵. Une étude rétrospective multicentrique internationale²⁵ nous montre que chez des patients réfractaires au bortézomib et également en rechute, réfractaires ou non éligibles à au moins un traitement immunomodulateur (thalidomide, lénalidomide), ayant reçu 4 lignes de traitement antérieures en médiane, la survie médiane sans événement était de 5 mois et la survie globale de 9 mois. A ce stade de la maladie, seulement 74% des patients avaient reçu 1 ligne de traitement supplémentaire et seulement 31% avaient reçu 2 lignes de traitement supplémentaires ; les durées de traitement sont courtes, de moins de 2 mois en moyenne dans tous les cas. Ces résultats illustrent la durée limitée des réponses qui peuvent être observées chez ces patients.

Développer une nouvelle alternative thérapeutique capable de retarder l'apparition de la rechute chez des patients en phase très avancée, tout en contrôlant leur qualité de vie, reste un enjeu majeur.

Une étude rétrospective²⁶ a été réalisée aux Etats-Unis entre janvier 2007 et mai 2012 sur 65 patients doubles réfractaires au lénalidomide et au bortézomib (âge médian de 62 ans) ayant reçu 5 lignes de traitements antérieurs en médiane. L'étude montre une amélioration de la survie globale chez les sujets doubles réfractaires traités par le pomalidomide ou par un nouvel inhibiteur du protéasome : la médiane de survie globale de ces patients était de 12,6 mois, comparée à une médiane de 6,8 mois chez les patients qui n'ont reçu aucune de ces deux molécules, soit une différence statistiquement significative de 5,8 mois (gain en survie globale pour les patients traités par l'une de ces 2 molécules de 85%).

L'introduction d'une nouvelle alternative thérapeutique, capable de retarder la rechute chez des patients en phase très avancée, poursuivrait la transformation de la prise en charge du myélome multiple en France en contribuant à l'augmentation de la survie globale des patients.

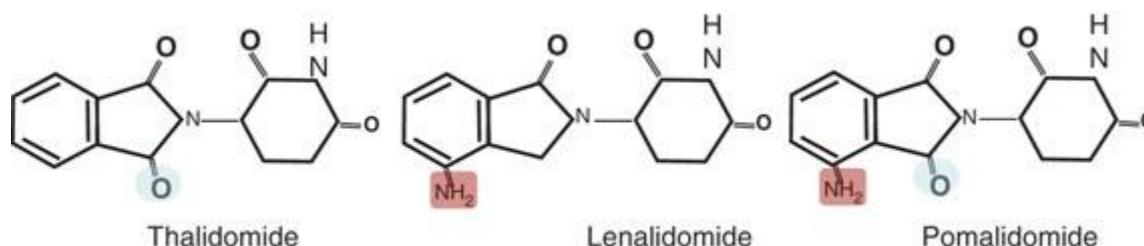
^c Réfractaire : dont la maladie a progressé pendant le traitement ou dans les 60 jours suivant l'arrêt du traitement

IMNOVID, UN MODELE DE DEMARCHE D'EFFICIENCE

PRESENTATION D'IMNOVID

STRUCTURE ET MECANISME D'ACTION D'IMNOVID

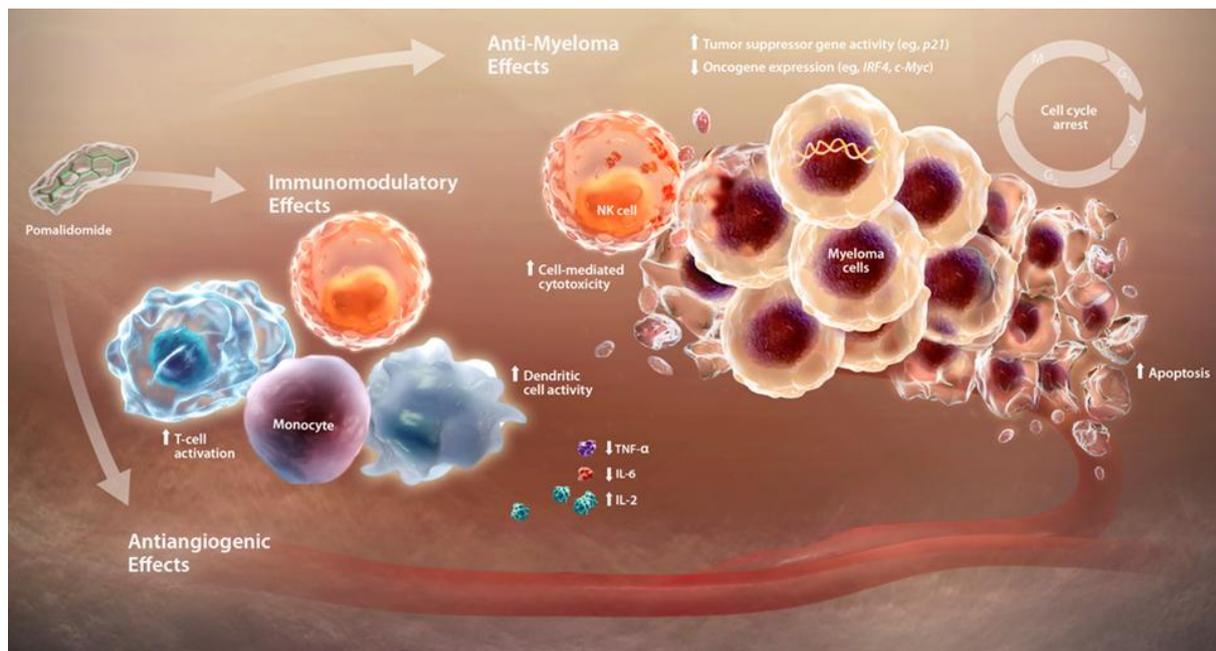
IMNOVID est une spécialité ayant pour principe actif le pomalidomide. Le pomalidomide possède une structure chimique proche de la thalidomide et du lénalidomide. Ces 3 drogues forment la famille des IMiDs, des médicaments immunomodulateurs.



Le nom chimique de pomalidomide est (RS)-4-Amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindole-1,3-dione. Pomalidomide est une molécule chirale, le carbone asymétrique est celui situé sur le cycle glutarimide et relié à la 3-aminophthalimide. L'effet tératogène partagé par les 3 médicaments de la classe est dû à la forme dextrogyre. Cependant, puisqu'une racémisation peut se produire *in vivo* cela signifie qu'il est inutile d'administrer un énantiomère purifié de la forme lévogyre pour se protéger du risque tératogène. Ainsi le principe actif est un mélange racémique, sans activité optique.

Le mécanisme d'action précis des IMiDs est inconnu, mais leur action anti-myélomateuse s'exerce au travers d'effets tumoricides, immunomodulateurs et anti-angiogéniques.

L'action tumoricide s'exerce notamment par activation des gènes suppresseurs de tumeurs et diminution de l'expression des oncogènes. L'action immunomodulatrice s'effectue par augmentation de l'activité et du nombre de cellules T, NK et NKT, inhibition des cellules Treg, inhibition des cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et TNF-alpha) et stimulation des cytokines IL-2 et IFN-gamma. Quant à l'action anti-angiogénique, pomalidomide inhibe l'adhésion des cellules stromales du micro-environnement du myélome²⁷.



La connaissance du mécanisme d'action des IMiDs s'affine régulièrement. En particulier, il a récemment été montré que le lénalidomide et le pomalidomide ciblent la protéine cereblon (CRBN)²⁸. Cereblon est connue pour être impliquée dans la tératogénicité de thalidomide. Ce complexe CRBN possède une activité auto-ubiquitinylation qui est inhibée en présence d'IMiDs et interagit avec IRF4 et SPIB, 2 facteurs de transcription majeurs pour la survie de la cellule myélomateuse et qui se trouvent down-régulés en cas de déplétion en CRBN. Cette déplétion en CRBN résulte en une perte de l'activité anti-tumorale des IMiDs. Il a par ailleurs été démontré que non seulement CRBN est essentiel à l'activité anti-tumorale des IMiDs, mais aussi qu'une déplétion en CRBN est associée à une résistance aux IMiDs²⁹. Il existe une corrélation positive entre le niveau d'expression de CRBN chez les patients atteints de myélome et la réponse aux IMiDs³⁰.

UNE POPULATION DE PATIENTS EN IMPASSE THERAPEUTIQUE

La population cible d'IMNOVID est représentée par les patients ayant un myélome multiple en rechute, préalablement traités par lénalidomide et bortézomib, et en progression pendant leur dernière ligne de traitement. Dans les faits, puisque lénalidomide et bortézomib sont généralement utilisés lors des 2 premières lignes de traitement, la population cible d'IMNOVID est une population de patients en 3^e ligne ou plus.

Les projections de l'INVS indiquent une incidence du myélome multiple de 5 930 patients en 2011. Le taux d'évolution annuel de l'incidence entre 2000 et 2005 est 1,3% (taux pondéré hommes femmes - INVS)³¹. On estime alors une projection pour 2014 d'environ 6 200 patients incidents. Le pourcentage de patients non symptomatiques et donc relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20%^{32,33} (soit 930 à 1240 patients). L'étude MyMOSA (descriptive, non interventionnelle, multicentrique, transversale), réalisée afin de décrire la prise en charge d'un myélome multiple en France, a révélé qu'environ un tiers des patients traités dans le cadre du myélome multiple sont des patients en 3ème ligne et au-delà. Par conséquent, la population cible d'IMNOVID peut être estimée à environ 1600 à 1700 patients par an.

➤ **Mise en place d'ATU³⁴**

IMNOVID (pomalidomide) a fait l'objet d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives à partir du 26 septembre 2011 et d'une ATU de cohorte à partir du 24 juillet 2012^d.

L'ATU de cohorte a été obtenue sur la base de résultats précoces d'études de phase II évaluant l'efficacité de pomalidomide associé à la dexaméthasone sur la réponse au traitement, la survie sans progression et la survie globale des malades atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire à plusieurs traitements³⁵. Cette ATU de cohorte a été renouvelée le 22 mai 2013 en attente de la décision relative à l'enregistrement européen du produit.

DEMONSTRATION CLINIQUE

➤ **Présentation du développement du Pomalidomide**

Le développement du pomalidomide a été réalisé chez des patients lourdement prétraités, en rechute et/ou réfractaires au bortézomib et au lénalidomide, en situation d'impasse thérapeutique. Il s'agit d'un médicament orphelin (statut octroyé le 8 octobre 2008 et renouvelé le 23 juin 2013).

^d sous le nom de marque Pomalidomide Celgene

La démonstration de l'efficacité et de la tolérance du pomalidomide à la dose de 4 mg repose sur deux essais de phase II (essai CC-4047-MM-002 et essai IFM-2009-02³⁶ sous l'égide de l'Intergroupe Francophone du Myélome IFM) et un essai de phase III (essai CC-4047-MM-003).

L'essai **CC-4047-MM-002** (MM-002 ci-après), essai de phase II, multicentrique, randomisé, a étudié l'intérêt d'associer la dexaméthasone au pomalidomide par rapport au pomalidomide administré seul. Cet essai a comparé deux schémas d'administration du pomalidomide à la dose de 4 mg par jour, 21 jours par cycle de 28 jours, administré seul ou en association à la dexaméthasone, chez des patients présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire déjà traités par au moins le bortézomib et le lénalidomide et réfractaires à leur dernier traitement.

L'essai **IFM-2009-02**, essai de phase II, multicentrique, randomisé, a quant à lui cherché à comparer l'efficacité du schéma d'administration du pomalidomide 21 jours par cycle de 28 jours par rapport à son administration pendant les 28 jours du cycle. Cet essai a comparé deux schémas d'administration du pomalidomide à la dose de 4 mg par jour, soit 21 jours par cycle de 28 jours, soit en continu 28 jours sur 28 ; dans les deux groupes le pomalidomide était associé à une dose de 40 mg de dexaméthasone administrée une fois par semaine. Cet essai a été conduit chez des patients qui devaient avoir déjà été traités par le lénalidomide et le bortézomib et être non-répondeurs ou réfractaires au dernier traitement reçu. Cet essai est publié.³⁶

L'essai **CC-4047-MM-003** (MM-003 ci-après), essai pivot de phase III, multicentrique, randomisé, a comparé le traitement par pomalidomide, administré à la dose de 4 mg par jour, 21 jours sur 28, en association à la dexaméthasone à faible dose (groupe Pom/dex) au traitement par dexaméthasone à forte dose (groupe HDex), chez des patients présentant un myélome multiple réfractaire ou en rechute et réfractaire, traités par au moins 2 lignes de traitement antérieures comportant le lénalidomide et le bortézomib. Cet essai était un essai de supériorité. Des patients sont encore traités aujourd'hui dans le cadre de l'étude.

Le choix d'associer le pomalidomide à la dexaméthasone dans l'essai MM-003 repose sur les données précliniques, sur les résultats de l'essai de phase II MM-002

et sur l'efficacité des autres immunomodulateurs, thalidomide et lénalidomide, en association à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple.

Le choix d'associer le pomalidomide à la dexaméthasone faible dose repose sur les résultats d'un large essai randomisé de phase III chez 445 patients avec un myélome multiple non traité ayant comparé le lénalidomide associé à une faible dose de dexaméthasone (40 mg 1 jour par semaine) ou à une forte dose de dexaméthasone (40 mg 4 jours par semaines)³⁷. L'étude montre un bénéfice de survie globale significatif pour le groupe faible dose, associée à une diminution significative de certains événements indésirables (comme les thromboses veineuses profondes et les infections). Ces résultats ont été intégrés dans le RCP du lénalidomide.

Le choix du comparateur, la dexaméthasone à forte dose, dans l'essai MM-003, repose sur plusieurs considérations **à ce stade de la maladie** :

- A ce jour, il n'y a pas de standard de traitement. Le choix d'une nouvelle ligne de traitement dépend principalement des traitements antérieurement reçus et de la réponse à ces traitements.
- Un bras comparateur « meilleurs soins de support » n'a pas été retenu car il n'était pas envisageable de ne pas traiter les patients avec un traitement actif.
- Laisser le choix à l'investigateur de la meilleure alternative possible n'a pas été retenu compte tenu de l'hétérogénéité des pratiques cliniques.
- La dexaméthasone est l'une des options thérapeutiques proposée par la Société Française d'Hématologie pour les rechutes ultérieures (référentiel SFH 2009²⁰).
- La dexaméthasone à forte dose a été le comparateur des essais d'enregistrement du bortézomib et du lénalidomide dans le myélome multiple en rechute (respectivement APEX³⁸ et CC5013-MM-009³⁹ et 010⁴⁰) et a été validé par l'EMA dans le cadre de l'essai MM-003.

- La comparaison à la dexaméthasone faible dose en monothérapie n'était pas une option dans la mesure où ce traitement n'a fait l'objet d'aucune évaluation clinique.

Une résistance à la dexaméthasone faisait partie des critères d'exclusion de l'étude MM-003.

Le choix du critère principal de jugement de l'essai MM-003 a été la survie sans progression. La survie sans progression est le critère habituel dans cette situation du myélome en rechute. Il a été le critère principal de jugement des essais ayant conduit à l'enregistrement du bortézomib et du lénalidomide et reste le critère principal de jugement des essais en cours, pour l'enregistrement des nouveaux inhibiteurs du protéasome et autres molécules innovantes du myélome multiple (anticorps monoclonaux, inhibiteurs d'histone désacétylase par exemple). Ce critère de jugement est validé par l'EMA et la FDA américaine.

➤ **Résultats d'efficacité de l'étude de phase III MM-003⁴¹**

L'efficacité du pomalidomide a été évaluée dans l'essai pivot de phase III comparatif, de supériorité, en association avec la dexaméthasone, chez 302 patients adultes présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Les patients traités dans cet essai présentaient une maladie en progression agressive : 61,5% des patients présentaient un myélome multiple de stade III à l'inclusion et 41% étaient à haut risque cytogénétique. Ils avaient reçu un nombre médian de 5 lignes de traitement antérieures, et presque tous (95%) au moins 3 lignes. En plus du nombre de lignes de traitement reçues, la majorité des patients étaient réfractaires au traitement par le bortézomib et le lénalidomide (72%) et presque tous étaient réfractaires à leur dernière ligne de traitement (96%).

La médiane de survie sans progression, après un suivi médian de 18,1 semaines (soit environ 4,2 mois), évaluée par IRAC, a été significativement plus longue de près de 8 semaines dans le groupe Pom/dex (15,7 semaines, IC95% [13,0 ; 20,1]) que

dans le groupe HDex (8,0 semaines, IC95% [7,0 ; 9,0]), soit un hazard ratio de 0,45 (IC95% [0,35 ; 0,59]), $p < 0,001$.

La médiane de survie globale n'était pas encore atteinte chez les patients traités par Pom/dex (borne inférieure de l'intervalle de confiance de 48,1 semaines) et elle était estimée à 34,0 semaines chez ceux traités par HDex. La différence entre les deux traitements était significative : hazard ratio 0,53 (IC95% [0,37 ; 0,74]), $p < 0,001$. 74,8% des patients du groupe Pom/dex et 62,1% de ceux du groupe HDex étaient en vie.

Avec un recul plus important, la médiane de survie globale était atteinte dans les deux groupes de traitement : elle a été plus longue dans le groupe Pom/dex (55,4 semaines, IC95% [45,3 ; 67,3]) que dans le groupe HDex (35,1 semaines, IC95% [29,9 ; 47,1]), soit une différence en valeur absolue de 20,3 semaines (soit environ 4,6 mois) et un hazard ratio de 0,74 (IC95% [0,56 ; 0,97]), $p = 0,028$.

Le nombre de patients répondeurs était significativement plus élevé dans le groupe Pom/dex que dans le groupe HDex, indépendamment des critères d'évaluation (IMWG et EBMT) et des évaluateurs (IRAC et investigateurs). Près de 17% des patients (23,4% avec un recul plus important) du groupe Pom/dex ont présenté au moins une réponse partielle, ils étaient 4% dans le groupe HDex (4% avec un recul plus important) ; tous les patients de l'étude étaient réfractaires ou en rechute et réfractaires à l'inclusion.

Les résultats obtenus dans les sous groupes spécifiés au protocole étaient cohérents à ceux de la population en intention de traiter.

Le bénéfice clinique observé dans le groupe Pom/dex n'était pas obtenu au détriment de la qualité de vie des patients. En effet, les données de qualité de vie indiquent que la qualité de vie des patients semble être préservée avec le traitement par Pom/dex par rapport au traitement par HDex ; une tendance positive sur l'amélioration de la qualité de vie au cours du traitement par Pom/dex est même observée, notamment sur des domaines cliniquement pertinents du questionnaire QLQ-C30 (état de santé général, fonction physique, fonction émotionnelle, fatigue et douleur).

Les résultats de l'essai pivot international de phase III confirment et confortent les résultats de deux essais de phase II conduits dans des populations de patients comparables aux Etats-Unis et en France ; essais qui établissaient une médiane de survie sans progression entre 16 et 25 semaines, une médiane de survie globale à environ 60 semaines et le taux de réponse globale entre 30% et 35%, avec un suivi médian entre 11 et 16 mois.

➤ **Résultats de tolérance de l'étude de phase III MM-003⁴²**

Presque tous les patients ont présenté au moins un événement indésirable : 97,0% dans le groupe Pom/dex et 93,3% dans le groupe HDex. La fréquence de survenue d'événements indésirables de grade 3/4, de grade 5 et graves ont été comparables dans les deux groupes, à savoir respectivement 78,0%, 12,3% et 51,0% dans le groupe Pom/dex et 75,8%, 14,8% et 50,3% dans le groupe HDex.

Les événements indésirables observés chez au moins 5% des patients de l'essai de phase III traités par Pom/dex ont été des événements hématologiques et du système lymphatique (anémie (45,7%), neutropénie (45,3%), thrombopénie (27,0%) et leucopénie (12,3%)), des troubles généraux (fatigue (28,3%), pyrexie (21,0%), asthénie (13,7%) et œdème périphérique (13%)), des infections (pneumonies (10,7%)), des affections gastro-intestinales (constipation (19,3%), diarrhée (18,3%) et nausée (11,7%)), des affections musculo-squelettiques (douleur dorsale (14,7%), douleur osseuse (14,7%) et spasme musculaire (10,0%)) et des affections respiratoires (dyspnée (16,7%) et toux (15,0%)).

Ces événements survenaient le plus souvent au cours des deux premiers cycles de traitement.

Les événements indésirables de grade 3/4 les plus fréquents dans le bras Pom/dex ont été des événements hématologiques (neutropénie (41,7%), anémie (27,0%) et thrombopénie (20,7%)) et des événements non hématologiques tels qu'infections (24,0% dont pneumonie 9,0%), détérioration de l'état général (5,3%) et douleur osseuse (6,3%).

Les neutropénies de grade 3/4 étaient observées chez un pourcentage plus important de patients du groupe Pom/dex que du groupe HDex (41,7% contre 14,8%) ainsi que les neutropénies fébriles (6,7% contre 0%) ; les autres événements

de grade 3/4 étaient observés avec une fréquence comparable dans les 2 groupes de traitement, y compris les infections (24,0% contre 22,8%) et les neuropathies périphériques (1% contre 1,3%).

Les événements indésirables graves ont été observés avec une fréquence comparable dans les deux groupes de traitement. Les événements les plus fréquemment observés l'ont été à une fréquence comparable dans les deux groupes de traitement. Il s'agissait de pneumonies (9,3% dans le groupe Pom/dex et 8,7% dans le groupe HDex) et d'une dégradation de l'état général (respectivement 7,3% et 7,4%). Les autres EI graves ont été observés à une fréquence comparable dans les deux groupes de traitement, à l'exception de chocs septiques plus fréquents dans le groupe HDex et des neutropénies fébriles plus fréquentes dans le groupe Pom/dex.

L'événement indésirable le plus fréquent a été une toxicité hématologique réversible, notamment une neutropénie, le plus fréquent des événements indésirables de grade 3/4, une anémie et dans une moindre mesure une thrombopénie. Elles ont rarement été graves ou entraîné l'arrêt du traitement et ont été en général prises en charge par des suspensions ou des réductions de dose.

Les infections ont été les événements indésirables non hématologiques graves les plus fréquents dans les deux groupes de traitement ; il s'agissait le plus souvent de pneumonies. Environ la moitié des infections était de grade 3/4 ; elles représentaient la seconde cause la plus fréquente de décès.

Les événements attendus, liés au contexte de la maladie et au mécanisme d'action, tels que neuropathie périphérique (sensitive principalement), et événements thromboemboliques ont également été observés, à une fréquence sensiblement similaire dans les deux groupes de traitement. Cependant, les événements thromboemboliques graves ont été plus souvent observés dans le groupe Pom/dex.

Le nombre médian de jours d'exposition au pomalidomide était de 63 jours et le programme thérapeutique a été respecté (intensité médiane de la dose de l'association Pom/dex de 0,9).

Un profil de tolérance comparable avait été observé dans les essais de phase II.

Pomalidomide présente un profil de tolérance acceptable dans le contexte d'un traitement anticancéreux chez des patients lourdement prétraités.

UN PLAN DE GESTION DES RISQUES INNOVANT

IMNOVID est un immunomodulateur auquel des risques tératogènes sont associés. Dans cette perspective, des mesures de sécurité sont indispensables à mettre en place et comprennent :

- ✓ un suivi habituel de pharmacovigilance et
- ✓ la mise en place d'un Plan de Gestion des Risques.

➤ **Rappel de la définition**⁴³

Les plans de gestion des risques (PGR) sont un outil participant à la surveillance des médicaments, notamment pour ceux récemment mis sur le marché. Ils ont été mis en place dès 2005 et font partie du dossier d'AMM.

Un PGR est requis pour tout médicament contenant une nouvelle substance active. Il peut aussi être mis en place après la commercialisation du produit si des changements significatifs interviennent (nouvelle indication, nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication) ou si un risque important a été identifié après la mise sur le marché.

Il permet :

- de mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament,
- de compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché,
- de surveiller les conditions réelles d'utilisation.

Il implique, si besoin, des mesures complémentaires aux activités de routine, comme:

- une pharmacovigilance renforcée sur certains des risques mis en évidence dans le PGR,
- des études de sécurité d'emploi post-AMM et/ou des études d'utilisation,
- des mesures de minimisation du risque (documents d'information pour les professionnels de santé ou les patients)

➤ **Application à IMNOVID**

Le Plan de Gestion des Risques IMNOVID a été renforcé volontairement par la filiale France. En effet, au-delà des outils obligatoires du PGR, la filiale a proposé à l'ANSM de mettre en place un registre exhaustif destiné à mesurer l'efficacité du Plan de Gestion des Risques. Le registre IMNOVID, détaillé dans le paragraphe suivant, vient donc en complément des mesures classiques que sont :

- Une communication aux professionnels de la santé destinée à les informer des exigences définies pour ce PGR
- Un guide d'information aux professionnels de la santé comprenant des informations sur le produit, les obligations dues prescripteurs en matière de prescription
- Les conseils de sécurité applicables aux patients concernant la minimisation des risques
- Un programme de prévention de la grossesse et des conseils de sécurité pour les femmes en âge de procréer et pour les hommes.

En concertation avec l'ANSM, le laboratoire Celgene a mis en place un registre pour IMNOVID visant à mesurer l'efficacité des plans de minimisation des risques et de prévention des grossesses et réaliser un suivi des conditions réelles d'utilisation du produit. Cela afin de disposer de données plus complètes correspondant à la prise en charge réelle du patient.

Le Registre IMNOVID est donc destiné à suivre l'exhaustivité des patients traités en pratique courante. Celui-ci repose sur l'existence de fiches à remplir par les professionnels de santé (médecins et pharmaciens) et à faxer à une société de type CRO (Contract Research Organization) en charge de collecter et d'analyser les données.

Ces fiches ont été réalisées en concertation avec les experts de la pathologie, afin de pouvoir appréhender les éléments relatifs à :

- Un suivi de la sécurité des patients, en mesurant l'efficacité du plan de minimisation des risques,
- Une assurance du bon usage d'IMNOVID (indication myélome multiple, ligne de traitement, qualité du médecin prescripteur et son autorisation à prescrire...)

- La prise en charge (caractéristiques des patients, schéma thérapeutique prescrit, ..).

Ce registre a été validé par l'ANSM (Agence nationale de Sécurité du Médicament) et est utilisé depuis la mise à disposition de la forme commerciale d'IMNOVID le 11 décembre 2013.

Les résultats font l'objet de rapports périodiques adressés tous les trois mois à l'ANSM.

RECONNAISSANCE DE LA VALEUR INNOVANTE D'IMNOVID PAR LES AUTORITES DE SANTE (HAS)

La Commission de la Transparence a octroyé à IMNOVID un SMR important et une ASMR de niveau III, dans un avis daté du 8 janvier 2014⁴⁴.

Le niveau d'ASMR est le reflet du caractère innovant d'IMNOVID. Une ASMR de niveau III ou mieux n'a été attribuée qu'à 37% des primo-inscriptions en Oncologie - Hématologie entre 2014 et 2016.

En particulier, le caractère innovant d'IMNOVID est renforcé dans le texte de l'avis de Commission de la Transparence par la mention qu'IMNOVID s'adresse à "une population dans le myélome multiple pour laquelle le besoin médical n'est pas couvert". La Commission relève également qu'il "n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse validée" dans l'indication d'IMNOVID.

UNE DEMARCHE DE FIXATION DU PRIX EFFICIENTE : APPLICATION DU CONTRAT A LA PERFORMANCE POUR IMNOVID

Suite à l'évaluation par la Commission de la Transparence, le médicament a ensuite fait l'objet d'une négociation de prix avec le CEPS, afin de fixer son prix de remboursement.

Comme décrit précédemment, les critères habituellement pris en compte dans la fixation du prix sont la taille de la population cible, le niveau d'ASMR octroyé par la

Commission de la Transparence, le prix des médicaments comparateurs et les volumes de ventes attendus.

Les négociations entre Celgene et le CEPS ont abouti à la fixation d'un prix assorti d'un contrat basé en partie sur la performance en vie réelle du médicament.

Celgene s'est ainsi engagé à rembourser à l'assurance maladie le coût d'IMNOVID pour tous les patients qui n'en auront pas bénéficié dans la pratique courante, selon des critères précis et objectifs, définis en concertation avec le CEPS et les experts de la pathologie.

Ce prix est le reflet :

- de la reconnaissance d'IMNOVID en tant qu'innovation ; innovation reconnue par la Commission de la Transparence qui lui a octroyé une ASMR III
- de la réponse qu'apporte Imnovid pour des patients actuellement en impasse thérapeutique ; réponse et besoin médical aussi reconnus par la Commission de la Transparence
- de l'engagement de Celgene en tant qu'acteur de santé responsable dans sa démarche à rembourser la collectivité pour les patients qui ne tireraient pas pleinement bénéfice de leur traitement par IMNOVID.

Le prix de cession d'IMNOVID fixé à 425 euros par UCD (unité commune de dispensation) représente ainsi un juste équilibre entre la reconnaissance de l'innovation thérapeutique et l'optimisation des ressources collectives.

Pour s'inscrire dans cette nouvelle démarche d'accès au prix innovante, basée sur la performance du médicament en vie réelle, Celgene a du mettre en œuvre plusieurs outils :

- le registre (= outil du PMR, précédemment décrit) et
- une étude clinique complémentaire, visant à suivre l'exhaustivité des patients traités et inclus dans le registre IMNOVID, afin d'évaluer la performance du médicament en vie réelle.

Cette démarche de fixation de prix a été guidée par la volonté de mettre en place de nouvelles stratégies d'accès au marché, conscients du besoin de faire évoluer le modèle actuel.

UNE DEMARCHE MARKETING ORIENTEE VERS LA SECURITE, LE BON USAGE ET L'EFFICIENCE ECONOMIQUE

Dans le cadre du lancement d'un nouveau médicament, l'un des sujets principaux sur lesquels la réflexion marketing porte est la proposition de valeur, c'est-à-dire la promesse de valeur délivrée aux utilisateurs, en l'occurrence ici les professionnels de santé et les patients. Pour être crédible et recevable, cette proposition de valeur doit absolument prendre en compte ce qui compose l'ADN du produit. Puisqu'elle doit parler à l'utilisateur, il faut que cette proposition de valeur mette en valeur les attributs du produit susceptibles de le différencier des autres produits et de déclencher le choix.

IMNOVID est un cas marketing passionnant. L'ADN du produit, par nature non modifiable, peut laisser envisager un produit difficile à mettre en valeur d'un point de vue marketing:

- c'est un dérivé d'une molécule, la thalidomide, tristement célèbre pour avoir induit des malformations graves sur plusieurs milliers de fœtus à la fin des années 50 et début des années 60
- compte tenu de son potentiel tératogène, IMNOVID fait l'objet de mesures de minimisation des risques, regroupées au sein d'un Plan de Gestion des Risques (PGR). Afin de suivre et mesurer l'efficacité du Plan de Gestion des Risques, un registre à visée exhaustive a été mis en place. Ce PGR et ce registre qui encadrent de façon stricte l'utilisation du médicament peuvent être perçus comme des contraintes à son utilisation
- c'est le 3^e représentant de la famille de molécules appelée IMiDs, de structures chimiques très proches, tous indiqués dans le myélome multiple. Les 3 molécules possèdent un mécanisme d'action proche, ce qui est un obstacle à l'utilisation d'IMNOVID puisque la prise en charge habituelle du myélome multiple consiste à introduire un nouveau mécanisme d'action à chaque ligne de traitement afin de limiter le risque de résistance croisée.

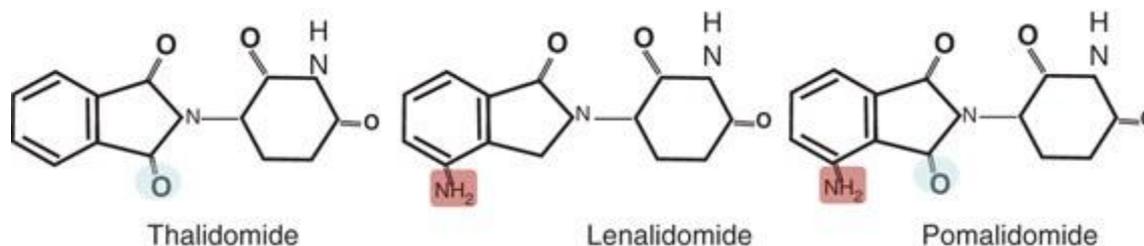


Figure 5: structure chimique de Thalidomide, Lénalidomide et Pomalidomide⁴⁵

- l'utilisation d'IMNOVID prévue par le libellé d'AMM est uniquement chez les malades ayant déjà reçu REVLIMID, médicament de structure chimique très proche, ce qui limite la population de patient éligible à IMNOVID

Il apparaît donc qu'il s'agit là d'un médicament qu'il sera compliqué de promouvoir alors que la démonstration clinique de son intérêt pour les malades du myélome multiple est tout à fait intéressante.

L'enjeu est donc de créer une proposition de valeur qui véhicule de façon efficace ce que le médicament peut apporter dans la prise en charge des patients atteints d'un myélome, permettant de tirer profit des forces du produits et d'atténuer les attributs qui peuvent être un obstacle à son utilisation.

Une population de patients bien définie

On l'a vu, le pomalidomide a une parenté chimique évidente avec le thalidomide et le lénalidomide. Par ailleurs, un patient éligible à IMNOVID aura très certainement déjà été exposé à REVLIMID et/ou thalidomide puisque la prise en charge habituelle des patients atteints de myélome prévoit une utilisation de thalidomide et lénalidomide dans les premières lignes de traitement alors que le pomalidomide est lui réservé pour les lignes ultérieures. En conséquence, cela pose la question des résistances croisées éventuelles et limite potentiellement l'utilisation d'IMNOVID puisque les spécialistes de la prise en charge du myélome considèrent souvent que lorsqu'un médicament n'est plus efficace il est nécessaire de changer de classe thérapeutique pour la ligne de traitement suivante.

La proposition de valeur d'IMNOVID va capitaliser sur l'historique du développement de la molécule et son indication pour faire face au challenge de l'utilisation chez un patient déjà exposé à un autre IMiD. IMNOVID a obtenu son AMM européenne avec

le libellé d'indication suivant: "IMNOVID est indiqué, en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement". Comme expliqué précédemment, cette AMM a été obtenue sur la base d'une étude pivot nommée MM-003 menée chez des patients présentant un myélome multiple réfractaire ou en rechute et réfractaire, traités par au moins 2 lignes de traitement antérieures comportant le lénalidomide et le bortézomib. Le fait d'avoir été exposé au lénalidomide était un pré-requis de l'étude clinique. C'est d'ailleurs l'idée originale du développement d'IMNOVID: développer un médicament permettant d'apporter une réponse aux malades pour lesquels REVLIMID, médicament pourtant de même classe, n'est plus efficace. Faire connaître ce pré-requis de l'étude MM-003 permet de justifier l'intérêt d'IMNOVID chez un malade chez qui REVLIMID n'est plus une option possible de traitement.

L'étude MM-003 a démontré la valeur d'IMNOVID dans cette population particulière, notamment pré-exposée à REVLIMID. Il est ainsi primordial de garantir que l'utilisation d'IMNOVID, en conditions réelles, se fasse uniquement chez cette population de patients, prévue par l'étude MM-003 et définie par l'AMM. C'est un enjeu de bon usage. Respecter ce bon usage du médicament permet de se placer dans les conditions optimum de sécurité d'utilisation et d'efficacité. D'un point de vue marketing, encourager l'utilisation du médicament selon son bon usage maximise les chances de réussite du traitement et ainsi cela maximise les chances de générer une expérience positive pour les professionnels de santé ou les patients.

Ce qui pouvait être perçu comme un handicap, l'indication limitée à une population de patients pré-exposée à lénalidomide et bortézomib, deviendrait presque un avantage compétitif: lors de sa mise sur le marché, IMNOVID est le seul médicament ayant démontré un bénéfice sur cette population de patients. Ce qui facilite son positionnement marketing puisque le médicament est seul sur ce segment du marché. Ce qui renforce d'autant plus l'enjeu de bon usage: respecter les conditions d'utilisation prévues par l'AMM d'IMNOVID permet de renforcer le positionnement marketing du médicament.

Des mesures de sécurité d'utilisation vertueuses

Comme expliqué précédemment, toutes les nouvelles molécules ayant obtenu une AMM depuis 2005 font l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR). De plus, du fait de son potentiel tératogène, l'autorisation de mise sur le marché d'IMNOVID prévoit un plan de prévention des grossesses afin d'éviter toute exposition foetale au principe actif.

A l'instar de nombreux autres médicaments anti-cancéreux, la très grande majorité des patients recevant IMNOVID présentent au moins un effet indésirable. Le rôle du PGR et des efforts menés en faveur du respect du bon usage du médicament est réduire l'incidence, la gravité et la durée des effets indésirables, lorsqu'ils ne sont pas évitables. Ceci s'entend sans compromettre l'efficacité du traitement, par réduction de la dose par exemple. Au contraire, limiter les effets indésirables permet bien souvent de mieux conduire le traitement (moins d'interruptions de traitement ou moins de réductions de posologie, par exemple) ce qui est susceptible d'avoir un effet positif sur l'efficacité. Le bon usage c'est donc de l'efficacité, et tout ceci concourt à la génération d'une expérience positive avec le traitement pour le médecin prescripteur et pour le malade donc un renforcement de la valeur perçue du médicament.

Une grossesse survenue sous traitement, au-delà de l'inacceptable risque de malformations sur l'enfant à naître, aurait des conséquences considérables sur le devenir du médicament. Le PGR et le bon usage sont également une réponse crédible au risque tératogène du médicament. En effet, comme détaillé précédemment, le PGR comprend un plan de prévention des grossesses qui prévoit notamment des mesures d'information et de surveillance des femmes en âge de procréer recevant un traitement par IMNOVID. Ces mesures, qui d'une certaine façon complexifient la prescription et le suivi des patients (information du malade préalable à la prescription, signature de consentement à conserver, fiches de suivi du registre à compléter...), peuvent être perçues comme des contraintes et diminuer d'autant la valeur perçue du médicament. Pour autant, ces contraintes sont considérées comme un mal nécessaire puisque personne n'aurait intérêt à ce qu'une grossesse sous IMNOVID se déclare. La démarche du laboratoire sur ce sujet, en particulier parce qu'elle est davantage sécuritaire que commerciale, est *in fine* perçue positivement, ce qui valorise à la fois l'image du produit et du laboratoire.

Une démarche d'efficience économique qui sert le positionnement marketing

IMNOVID fait figure de pionnier en France avec son modèle de paiement à la performance. Cette démarche d'efficience économique sert à la fois l'image du produit et l'image du laboratoire.

En proposant ce mécanisme qui permet de centrer l'investissement de la collectivité sur l'innovation qui bénéficie réellement au patient, le laboratoire Celgene trouve là une solide illustration de son positionnement en tant qu'acteur de santé responsable et éthique. Le laboratoire reconnaît en quelque sorte que le financement de l'innovation - avec en filigrane le prix de plus en plus élevé des médicaments - est un véritable sujet et prend l'initiative. La solution proposée par Celgene permet de trouver une forme d'équilibre entre la nécessaire rémunération du laboratoire (retour sur investissement de la R&D, financement de la prochaine innovation) et la soutenabilité du système solidaire de santé. L'idée étant de tendre vers un système pérenne où le laboratoire peut continuer à investir dans la R&D pour trouver les solutions thérapeutiques de demain et le système de santé peut continuer à les financer.

Puisque la rémunération du laboratoire est liée au nombre de malades qui bénéficient du traitement par IMNOVID, cela crée une incitation forte pour le laboratoire à tout mettre en oeuvre pour maximiser les chances de réussite du traitement: sécurité d'utilisation du médicament, respect de la population pour laquelle le médicament est indiqué, bon usage... Celgene se place ainsi dans un cercle vertueux, gagnant-gagnant, où tout le monde a intérêt à ce que le patient bénéficie du traitement.

Les nombreuses retombées médiatiques (France Télévision, Les Echos, presse spécialisée...) sur le cas IMNOVID contribuent à forger une image différenciée pour Celgene et s'inscrit dans la volonté de plusieurs laboratoires d'incarner, dans un contexte de crise de confiance et d'image, le renouveau de l'industrie pharmaceutique.

Le paiement à la performance valorise également l'image du médicament. Arrivant après thalidomide et lénalidomide, IMNOVID aurait pu être perçu comme le n^{ième} médicament d'une classe déjà bien connue. Le modèle innovant d'IMNOVID qui

repose à la fois sur l'innovation médicamenteuse (reconnue par le Commission de Transparence) et le financement innovant permet de renforcer positivement l'image d'IMNOVID. La démarche IMNOVID prévoit un suivi très étroit de la sécurité et du bon usage du médicament ce qui contribue à la génération d'une expérience positive pour les professionnels de santé et les patients, car dans le respect des conditions optimales de prescription. Alors que le coût du traitement peut parfois peser dans la décision thérapeutique, le fait qu'un traitement qui ne bénéficie pas au patient soit pris en charge par l'industriel plutôt que par la collectivité est de nature à faire porter la décision thérapeutique sur des critères médicaux et non sur des critères financiers.

COMMENT CONVERTIR L'EXPERIENCE PILOTE IMNOVID EN UNE DEMARCHE PERENNE PERMETTANT D'ASSURER LA MISE A DISPOSITION DE L'INNOVATION EN FRANCE

➤ Une démarche qui présente des avantages

L'expérience pilote d'IMNOVID est intéressante pour toutes les parties prenantes de l'environnement pharmaceutique. L'engagement de Celgene pris sur IMNOVID a été salué à plusieurs reprises par les médias en raison de son caractère innovant. Dans son article "Satisfait ou Remboursé: le nouveau credo des labos", Le Monde du 1er avril 2015^e écrit que "Celgene est l'un des premiers à s'être lancé dans l'aventure" et que ces "mécanismes reviennent, in fine, à abaisser le coût moyen du médicament". Cette initiative a un impact positif sur l'image du laboratoire qui se positionne comme un acteur de santé responsable, qui est force de proposition pour imaginer des alternatives aux approches traditionnelles pour répondre aux défis financiers du système de santé. Celgene est une entreprise dont la vocation première est de concevoir et d'identifier des médicaments efficaces pour les patients atteints de maladies sans solutions thérapeutiques satisfaisantes. A ce titre, elle réinvestit plus une part importante de son chiffre d'affaires (plus de 30%) dans la recherche et le développement des solutions thérapeutiques de demain. C'est pour continuer à investir dans la recherche et donc tenir son engagement, que Celgene a créé avec les autorités cette démarche inédite en France qui permet l'accès à l'innovation pour les patients tout en encourageant la recherche industrielle. La démarche est donc avantageuse pour le laboratoire dans le fait qu'elle lui permet de continuer sa mission - noble - de concevoir et mettre à disposition des innovations pour les maladies pour lesquelles les options disponibles ne sont pas satisfaisantes. Cela renforce également l'image de précurseur du laboratoire: l'innovation tient non seulement dans la molécule mais aussi dans le modèle de financement. On s'inscrit là pleinement dans une démarche "beyond the pill", où l'industriel n'est plus un simple fournisseur de médicaments.

^e Voir annexe 1

Le prix fixé par le CEPS est un reflet de l'innovation apportée par IMNOVID. Plutôt qu'une remise sur le prix initial, cet accord de partage des risques est moins arbitraire: le laboratoire est rémunéré pour la valeur que son médicament apporte. Les payeurs y trouvent leur intérêt dans la mesure où les dépenses de santé sont centrées sur les patients qui bénéficient effectivement du traitement. Thomas Fatome, Directeur de la Sécurité Sociale depuis 2012, reconnaît dans un reportage réalisé par France Télévision et diffusé sur France 5 et intitulé "Médicaments: "satisfait ou remboursé"?⁴⁶" que ces solutions, bien que "compliquées à mettre en place" "peuvent être intéressantes". Dans la mesure où le laboratoire prévoit une prise en charge des patients qui n'aurait pas bénéficié du traitement, ce mécanisme contribue à diminuer le coût moyen par patient traité supporté par le système de santé et à centrer les dépenses de santé sur les traitements réussis. Ce système apparaît comme une première réponse aux défis financiers auxquels le système de santé fait face.

A l'heure où les négociations de prix entre le CEPS et les laboratoires prennent de plus en plus de temps pour les médicaments innovants, ce type de démarche à même de satisfaire les 2 parties est susceptible de réduire la durée de la négociation ce qui permet aux malades de bénéficier plus rapidement d'une nouvelle option thérapeutique.

La démarche présente également un fort intérêt dans un objectif de respect du bon usage du médicament. Si la communication sur le bon usage est une priorité pour la Visite Médicale, le dispositif encourage également une utilisation d'IMNOVID dans le cadre strict de l'indication prévue par son AMM pour plusieurs raisons:

- le paiement à la performance s'applique uniquement pour les patients traités en respect de l'indication
- un registre à visée exhaustive encadre la prescription du médicament. Dans le cadre de ce registre, l'indication de prescription est demandée
- puisque que les patients qui ne bénéficient pas du traitement sont pris en charge par le laboratoire, cela induit une motivation forte pour faire en sorte que le traitement soit un succès chez le plus grand nombre de malades chez lesquels il est utilisé. C'est donc un encouragement supplémentaire, en particulier pour la Visite Médicale, pour tout mettre en œuvre pour s'assurer que le traitement est utilisé dans les

meilleures conditions: respect de la population définie par l'AMM, ajustements posologiques, gestion efficace des événements indésirables...

In fine, ces actions en faveur du bon usage permettent de se placer dans les meilleures conditions du succès du traitement, ce qui a donc pour conséquence de contribuer à générer une expérience positive avec le médicament. Cette expérience positive conforte le positionnement marketing du médicament.

➤ **Une démarche qui présente aussi des limites**

La démarche mise en place pour IMNOVID présente également des limites.

En premier lieu, parce qu'elle va au-delà d'une approche traditionnelle où le financement par le système de santé est indifférencié quel que soit le bénéfice que le patient tire du traitement, la démarche apporte un certain degré de complexité.

Afin de pouvoir déterminer quels patients seront pris en charge par l'assurance maladie et quels patients seront pris en charge par le laboratoire, il faut pouvoir obtenir, pour chaque patient, des informations permettant d'objectiver la réussite du traitement. Pour ce faire 2 outils ont été mis en place afin de collecter ce que l'on appelle des "données en vie réelle": un registre à visée exhaustive et une étude clinique complémentaire visant à suivre l'exhaustivité des patients traités et inclus dans le registre. Concrètement, remplir le registre nécessite une action de la part du médecin prescripteur et du pharmacien qui délivre le médicament: il faut remplir une fiche initiale permettant l'inclusion dans le registre. A chaque nouvelle consultation, une fiche de suivi doit être complétée. Enfin, il existe aussi une fiche de fin de traitement. Chaque fiche doit ensuite être faxée à un prestataire du laboratoire afin de permettre le suivi de la performance du médicament pour chaque patient. Toutes ces étapes sont très chronophages pour les professionnels de santé et peuvent limiter leur adhésion à la démarche. Les conséquences peuvent également être néfastes pour l'image et l'utilisation d'IMNOVID, car un professionnel de santé pourra parfois préférer utiliser un autre médicament dont la prescription ne conditionne pas la nécessité de remplir plusieurs fiches de registre. Depuis le début de la commercialisation, les équipes de Visite Médicale ont sensibilisé les prescripteurs et pharmaciens à l'importance de ces fiches de registre pour permettre de mesurer l'efficacité du plan de gestion des risques, et quelques mois plus tard, lorsque le principe de paiement à la performance a été mis en place, les Visiteurs Médicaux ont intensifié leur communication en faveur du remplissage du registre. Alors que de

nombreux professionnels de santé ont salué l'initiative de ce registre, d'autres adhèrent moins à la démarche. La Visite Médicale dépense beaucoup d'énergie et fait preuve de beaucoup de pédagogie sur le sujet pour expliquer régulièrement le sens de ce registre, c'est donc autant d'énergie qu'elle ne dépense pas à promouvoir les autres aspects de ce médicament, en particulier les résultats d'efficacité. Ce qui, d'un point de vue marketing est difficile à gérer dans la mesure où les résultats d'efficacité sont la première information rationnelle que les prescripteurs prennent en compte dans la décision du traitement. L'attention doit donc être maintenue afin que la communication sur le registre aux dépens de l'efficacité du produit ne fragilise pas le positionnement marketing du médicament et sa valeur médicale aux yeux des professionnels de santé.

Le registre à visée exhaustive est complété par une étude clinique visant à suivre l'exhaustivité des patients traités et inclus dans le registre. Cette étude fait appel à des techniciens de recherche clinique qui se déplacent dans les centres où sont pris en charge des patients traités par IMNOVID la collecte des informations. Ces techniciens travaillent pour une société de type CRO en sous-traitance pour le laboratoire. Cela représente un coût additionnel important pour le laboratoire qui n'aurait pas lieu d'être si le dispositif de paiement à la performance pour IMNOVID n'existait pas.

Par ailleurs, cette démarche a pour conséquence une incertitude financière pour les 2 parties, le CEPS et le laboratoire. Il est en effet impossible de prédire avec certitude la part des patients qui ne bénéficieront pas de leur traitement par IMNOVID, ce qui complique les prévisions financières ou budgétaires pour les 2 parties. Le pouvoir politique fixe régulièrement des objectifs d'économies sur le médicament au CEPS. Si le paiement à la performance permet de diminuer la facture globale, il est difficile pour le CEPS de prédire le montant de cette facture et donc d'assurer le suivi de ses objectifs d'économies.

Dans l'ensemble la démarche de paiement à la performance a pu être mise en place pour IMNOVID car la population cible est restreinte (de l'ordre de 1600 patients maximum par an), bien définie (patients exposés à bortézomib et lénalidomide) et prise en charge par des spécialistes peu nombreux et exerçant dans un nombre limité de centres de référence. Les professionnels de santé concernés sont donc en nombre limité, ils peuvent être relativement facilement sensibilisés par la Visite Médicale sur la démarche, son sens et son application en pratique (fiches de

registre, sécurité et bon usage). Heureusement, la qualité et la fréquence du contact entre les spécialistes en hématologie et la Visite Médicale sont dans l'ensemble bonnes, ce qui est un facteur facilitant. A contrario, il paraît évident que cette démarche serait beaucoup plus complexe à mener s'il s'agissait de plusieurs dizaines ou centaines de milliers de patients à suivre, de milliers de professionnels de santé à sensibiliser, dans un contexte où les contacts entre les professionnels de santé et la Visite Médicale sont de moins bonne qualité, comme on peut le trouver sur certaines aires thérapeutiques prises en charge en ville.

➤ **Comment transformer l'essai ?**

Alors que retenir de cette démarche ? Qu'elle s'inscrit tout à fait dans cette recherche d'efficience du système de soins. Puisque le modèle de financement est bouleversé par des innovations dont le niveau de prix est de plus en plus important, pour permettre d'amortir des coûts de R&D de plus en plus élevés, dans un contexte où les autorités sont confrontées à des restrictions budgétaires sur le budget consacré aux médicaments, chacun recherche l'efficience, c'est-à-dire le « rendement » optimal, celui qui produit l'effet visé avec un effort ou une dépense maîtrisée. Compte tenu des niveaux de prix de certains médicaments, il apparaît légitime que les autorités attendent des preuves d'efficacité. Une démarche telle que celle mise en place pour IMNOVID assure les autorités que leur investissement aura bénéficié au malade. Le principe est très séduisant, mais il est probablement encore trop tôt pour pouvoir conclure sur son intérêt sur le long terme. Le recul sur l'expérience IMNOVID est encore insuffisant et il s'agit seulement d'un cas isolé. A terme, il faudrait pouvoir mettre en place des outils de mesure pour véritablement déterminer si ce type de démarche apporte une plus value sur la prise en charge des malades.

Il serait intéressant, dans une volonté de validation de la méthode, d'élargir le dispositif à tous les produits d'une même pathologie ou même au-delà. Dans cette situation, il faudrait savoir se garder de juxtaposer plusieurs registres, un pour chaque médicament, pour une même pathologie, dans un souci de simplicité et donc d'adoption. Il faut pouvoir mutualiser la réflexion et l'action afin de proposer un suivi des malades à l'échelle d'une pathologie, indépendamment du traitement reçu par le malade.

Élargir la population concernée par le suivi suppose également d'améliorer le recueil de données individuelles. Le système retenu pour IMNOVID, qui montre déjà ses limites, est très certainement inadapté pour des cohortes de patients bien plus grandes. La solution se trouve peut-être du côté de l'échantillonnage représentatif

puis extrapolation à la population entière ou bien dans l'utilisation renforcée des nouvelles technologies pour simplifier le recueil de données. La clé se trouve peut-être aussi du côté du patient, dont l'avis n'est pas pris en compte dans la qualification du bénéfice médical du traitement : on pourrait très bien imaginer que le traitement n'ait pas amélioré les paramètres biologiques du malade alors que lui se sentirait bien mieux et considérerait le traitement comme lui ayant apporté un bénéfice.

Plusieurs projets émergent dans cette mouvance que l'on appelle la « génération de données en vie réelle », à l'échelle d'une pathologie. La génération de ces données complète la connaissance issue des essais cliniques, menés bien souvent dans des conditions qui peuvent différer de la pratique quotidienne. Si l'on est capable de suivre l'efficacité de chaque ligne de traitement, on pourrait alors imaginer une approche de paiement à la performance pour tous les médicaments indiqués dans la pathologie observée. Cette idée supposerait alors la concertation et la mutualisation des moyens de plusieurs industriels et d'autres parties prenantes autour d'un projet commun. Un nouveau challenge en perspective puisqu'il s'agirait de faire travailler ensemble de potentiels concurrents aux intérêts parfois divergents. Mais ce sera le prix à payer pour pouvoir continuer à innover, « beyond the pill ».

BIBLIOGRAPHIE

¹ <http://www.odoxa.fr/barometre-sante-360-sur-lindustrie-de-la-sante/>

² <http://pharmanalyses.fr/observatoire-du-medicament-du-leem-les-francais-entre-confiance-et-defiance/#sthash.1MXM6XhN.dpuf>

³ https://www.vidal.fr/actualites/13716/enquete_ipsos_leem_les_francais_interroges_de_plus_en_plus_preoccupes_par_la_securite_des_medicaments/

⁴ Peter Bach, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York

⁵ The Washington Post - 1er décembre 2015 - How an \$84,000 drug got its price: 'Let's hold our position ... whatever the headlines'

⁶ LeFigaro, mars 2016, L'appel de 110 oncologues contre le coût des traitements

⁷ La Tribune, avril 2016, Prix des médicaments : passe d'armes entre la Ligue contre le cancer et les industries pharmaceutiques

⁸ Reuters, 23 mars 2016, Hollande veut que G7 et G20 se saisissent du prix des médicaments <http://fr.reuters.com/article/idFRL5N16V44T>

⁹ Les Echos, février 2016, Cancer : le débat s'anime en France sur le prix des médicaments

¹⁰ Larkin et al. Nivolumab and Ipilimumab in Untreated Melanoma, NEJM 2015 373,1

¹¹ Rapport annuel 2014, CEPS

¹² Fiche n°3: les effectifs de la visite médicale, LEEM 2011

¹³ au 1er janvier 2004, statistiques de l'Ordre des médecins, disponible sur le site de l'Ordre

¹⁴ Estimation nationale issue d'une modélisation des données d'incidence observées jusqu'en 2006 : « Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 » ; fiche Myélome multiple et maladies immunoprolifératives. INVS <http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2011/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011>

¹⁵ La situation du cancer en France en 2012 – Institut national du cancer – Décembre 2012

¹⁶ <http://www.myelome.fr/public/02-Myelome/diagnostic.asp>

¹⁷ Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2013;88(3):225-35. doi: 10.1002/ajh.23390.

¹⁸ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple myeloma, version 2.2013. Accessible à l'adresse: <http://www.nccn.org>

¹⁹ Harousseau JL, Dreyling M on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2010;21 (Suppl.5: v155–v157.

²⁰ Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Accessible à l'adresse : <http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009%281%29.pdf>

²¹ Etude MyMOSA – Société Française d'Hématologie 2012

-
- ²² Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival of older adults with multiple myeloma: results of an updated period analysis of SEER data. *The Oncologist* 2011;16:1600-1603.)
- ²³ Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008 ; 111: 2516–20.
- ²⁴ Improved survival of patients with multiple myeloma after the introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): an analysis of the Greek Myeloma Study Group (GMSG). *Leukemia* (2009) 23, 1152–1157
- ²⁵ Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ et col. on behalf of the International Myeloma Working Group. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012;26(1):149-57.
- ²⁶ Wang TF, et al. The characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma dual refractory or intolerant to bortezomib and lenalidomide in the era of carfilzomib and pomalidomide. *Leukemia and Lymphoma* 2013 (just accepted – to be published).
- ²⁷ Chanan-Khan et al. Pomalidomide: the new immunomodulatory agent for the treatment of multiple myeloma. *Blood Cancer Journal* 2013 3, e143
- ²⁸ Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T, Miller K, Gandhi AK, Kang J et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia* 2012; 26: 2326–2335.
- ²⁹ Zhu YX, Braggio E, Shi CX, Bruins LA, Schmidt JE, Van Wier S et al. Cereblon expression is required for the antimyeloma activity of lenalidomide and pomalidomide. *Blood* 2011; 118: 4771–479.
- ³⁰ Schuster SR, Kortuem KM, Zhu YX, Braggio E, Shi C-X, Bruins L et al. Cereblon expression predicts response, progression free and overall survival after pomalidomide and dexamethasone therapy in multiple myeloma. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012; 120: 194.
- ³¹ Myélome Multiple et Maladies Immunoprolifératives
http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/donnees_localisation/myelome/comment_myelome.pdf
- ³² Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. *Amer Soc Hematol; Hematology* 2005:340-345.
- ³³ He Y, Wheatley K, Clark O, Glasmacher A, Ross H, Djulbegovic B. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1.
- ³⁴ [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)
- ³⁵ Communiqué de presse Afssaps 13 avril 2012 – Commission d’AMM 12 avril 2012 - Autorisation temporaire d’utilisation de cohorte du pomalidomide dans le traitement du myélome multiple
- ³⁶ Leleu X, Attal M, Arnulf B et col. Pomalidomide plus low dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide refractory multiple myeloma: IFM 2009-02. *Blood*. 2013 Jan 14. [Epub ahead of print]
- ³⁷ Rajkumar V, Jacobus S, Callander N et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 29–37.
- ³⁸ Richardson P, Sonneveld P, Schuster M et al. Extended follow-up of a phase III trial in relapsed multiple myeloma: Final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*. 2007 ; 110: 3557-3560.
- ³⁹ Weber D, Dimopoulos M, Chen C et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007 ; 357 :2133-42.

⁴⁰ Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M; Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2007 ; 357: 2123-32.

⁴¹ San Miguel et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncology 2013; 14(11):1055-66

⁴² San Miguel et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncology 2013; 14(11):1055-66

⁴³[http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/(offset)/0)

⁴⁴ Avis de Commission de la Transparence - IMNOVID - 8 janvier 2014 - consultable en ligne sur www.has-sante.fr

⁴⁵ Quach et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. Leukemia 2010; 24, 22–32

⁴⁶ Reportage France Télévision "Médicaments: "satisfait ou remboursé", consultable sur http://www.francetvinfo.fr/sante/medicament/medicaments-satisfait-ou-rembourse_1066803.html

GLOSSAIRE

A

Autogreffe : Variété de greffe caractérisée par l'utilisation d'un greffon (partie de tissu ou d'organe) emprunté au sujet lui-même. L'avantage principal de l'autogreffe est l'absence de phénomène de rejet.

B

β 2-microglobuline : Protéine dont la structure est proche de celle des immunoglobulines G. Cette chaîne polypeptidique légère, produite surtout par le système lymphoïde, est présente sur la membrane de presque toutes les cellules et jouerait un rôle dans la reconnaissance de l'identité cellulaire. C'est un précurseur de la substance amyloïde des insuffisants rénaux chroniques.

C

Clairance de la créatinine : La clairance de la créatinine (un composant azoté qui est le produit du métabolisme musculaire) traduit la qualité de la filtration effectuée par les reins, et leur capacité à éliminer les toxines isolées au terme de ce travail. La technique la plus fréquemment utilisée pour mesurer la clairance de la créatinine est la formule dite « de Cockcroft et Gault ». Exprimée en ml/min, sa valeur varie selon le sexe, l'âge, le poids et le taux sanguin de créatinine (la créatininémie) du patient. Une autre technique pour la mesurer est le MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease)

Cytogénétique : Etude des chromosomes et du lien entre une maladie et la variation de leur structure et de leur nombre.

D

Délétion : En génétique, c'est une aberration chromosomique qui consiste en la perte d'un segment de chromosome.

Durée de la réponse : Délai entre la première observation de réponse partielle (avant confirmation) jusqu'à la progression de la maladie, en excluant les décès dus à une cause autre que la progression de la maladie.

Dysesthésies : Sensations anormales (de picotement, fourmillement, froid, etc.) provoquées par des stimulations.

E

ECOG : Le "Eastern Cooperative Oncology Group performance status" est utilisé pour évaluer la progression de la maladie et ses conséquences sur la vie quotidienne du patient. Le score de ce test va de 0 à 5: 0= patients asymptomatiques; 1= patients symptomatiques, ambulants sans limitation; 2= patients symptomatiques avec alitement < 50% de la journée; 3= patients symptomatiques avec alitement > 50% de la journée; 4= alitement; 5= décès

G

Gammopathie : Maladie caractérisée par une anomalie des gammaglobulines (fraction des protéines du sang qui comprennent les immunoglobulines).

H

Hyperdiploïdie : Se dit de certaines constitutions anormales de cellules somatiques qui ont un nombre de chromosomes supérieur à $2n$, chiffre normal.

Hypodiploïdie : Caractère d'une cellule qui possède un nombre de chromosomes inférieur à la normale.

Hypogammaglobulinémie : Diminution du taux sanguin d'immunoglobulines polyclonales.

I

Immunoglobulines (Ig) : Anticorps produits par les plasmocytes en réponse à un antigène, se liant spécifiquement à cet antigène et le neutralisant directement ou permettent sa destruction par les phagocytes.

M

Myélome multiple réfractaire : Maladie en progression pendant le traitement ou qui progresse dans les 60 jours après la fin du dernier traitement. Sont définis deux catégories de myélomes multiples réfractaires :

- Myélome multiple réfractaire primaire : patient n'ayant jamais obtenu de meilleure réponse que maladie en progression après chacun des traitements antérieurs,
- Myélome multiple en rechute et réfractaire : patient en rechute après avoir au moins obtenu une maladie stable pendant au moins deux cycles d'au moins un traitement antérieur et dont la maladie a progressé pendant ou dans les 60 jours après l'arrêt de leur dernière ligne de traitement.

P

Paresthésie : Sensations anormales (de picotement, fourmillement, froid, etc.) survenant de façon spontanée en dehors de toute stimulation.

PFS (Progression Free Survival ou Survie Sans Progression) : Délai entre le début du traitement et la progression de la maladie (d'après la définition de l'IMWG) ou le décès.

Plasmocyte : variété de cellule lymphoïde, qui se rencontre dans la moelle osseuse et le tissu lymphoïde et rarement dans le sang circulant. Il dérive des lymphocytes B et sécrète les anticorps.

Plasmocytome solitaire (ou isolé) : Etat prémyélomateux caractérisé par la présence d'une tumeur plasmocytaire localisée unique, osseuse ou extra-osseuse (pouvant affecter notamment la peau, le tube digestif, le nasopharynx) avec ou sans Ig monoclonale circulante.

Protéasome : Enzyme complexe, formée de nombreuses sous-unités protéiques, qui reconnaît et dégrade les protéines marquées par une autre protéine : l'ubiquitine. La voie dite « ubiquitine - protéasome » est un système de protéolyse intervenant notamment dans la dégradation de facteurs de transcription, d'enzymes et de protéines régulatrices du cycle cellulaire.

S

Stromales (cellules) : Cellules du tissu de soutien conjonctif médullaire.

T

Translocation : Aberration chromosomique consistant en un transfert d'un segment de chromosome ou d'un chromosome entier, à un chromosome d'une autre paire.

TTP (time to progression ou délai jusqu'à progression) : Délai entre le début du traitement et la progression de la maladie, en excluant les décès dus à une cause autre que la progression de la maladie.

ANNEXE 1: CELGENE A CONCLU UN ACCORD "EFFICACE OU REMBOURSE" AVEC LE CEPS POUR IMNOVID - APM



APM International

APM

Pour en savoir plus sur APM international et ses services rendez-vous sur [le site d'APM International](#).

Mercredi 18 février 2015 - 17:47

Celgene a conclu un accord "efficace ou remboursé" avec le CEPS pour Imnovid*

(Par Edouard HUBERT)

PARIS, 18 février 2015 (APM) - Celgene France a conclu en juillet 2014 un accord innovant avec le Comité économique des produits de santé (CEPS) pour la fixation du prix de son traitement du myélome multiple Imnovid* (pomalidomide en gélule) reposant sur la mise en place d'un registre, a annoncé mercredi dans un entretien à l'APM son directeur général, Franck Auvray.

"Lorsque le produit bénéficie au patient, c'est l'assurance maladie qui paye. Si ce n'est pas le cas, nous remboursons l'assurance maladie", a-t-il résumé.

Imnovid* a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne centralisée en août 2013 dans le myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide (Revlimid*, Celgene) et le bortézomib (Velcade*, Janssen, groupe Johnson & Johnson) et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. Le médicament bénéficiait d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte depuis juillet 2012.

Il a été inscrit sur la liste de rétrocession au titre de son ATU de cohorte dès l'obtention de celle-ci et cette inscription a été confirmée au moment de l'obtention de l'AMM. La Commission de la transparence (CT) lui a accordé une note d'amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau III (modéré) en janvier 2014 avec une population cible estimée entre 1.600 et 1.700 patients par an. Le prix de vente aux établissements en vue d'une rétrocession déclaré par le laboratoire a été fixé à 425 euros hors taxe par gélule.

"Nous avons cocréé avec les différentes parties prenantes un système qui permet de

gérer l'efficience et la sécurité du médicament", a relaté Franck Auvray.

Avec la participation des médecins et des pharmaciens concernés, Celgene met en place depuis décembre 2013 un registre destiné à suivre tous les patients qui reçoivent Imnovid* -un millier à ce jour- afin de recueillir des données sur sa tolérance, son bon usage et son efficacité, destinées à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), à la Haute autorité de santé (HAS) et au CEPS.

Sur l'efficacité, les critères de réponse au traitement ont été définis avec la HAS et le CEPS sur la base de ceux de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Les critères précis sont toutefois "confidentiels, afin de ne pas altérer la liberté de prescription des médecins". Les résultats sont partagés tous les ans avec le CEPS et permettent de déterminer la remise que doit verser Celgene à l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale (Acos).

Concernant l'exhaustivité du suivi, le directeur général de Celgene France explique que celui-ci est "assez simple" en début de traitement grâce à des fiches d'initiation. "Ensuite, nous devons nous assurer que les fiches de suivi et celles d'arrêt sont aussi remplies [...]. Sur ce point, une réflexion est en cours. Je suis extrêmement optimiste sur notre capacité à y parvenir".

"Il n'a pas été simple de convaincre les médecins et les autorités", relate Frank Auvray. Il considère qu'il s'agit "d'une démarche d'acteur responsable", évoquant une volonté de "contribuer à d'autres modes d'accès au marché" et de "pérenniser le système" d'assurance maladie en renonçant aux "logiques traditionnelles" de négociation de prix.

Celgene met en avant le caractère novateur de l'accord pour un médicament ayant obtenu une ASMR III, c'est-à-dire bénéficiant d'une garantie de prix européen. A ce jour, deux accords proches ont été rendus publics mais ils concernaient des médicaments avec une ASMR V (inexistante), l'anti-épileptique Trobalt* (rétigabine, GlaxoSmithKline, cf APM LDPKN001) et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde Cimzia* (certolizumab, UCB, cf APM EHQG8001), note-t-on.

Franck Auvray souligne que Celgene a demandé pour son médicament un prix "au plus bas" du corridor européen (formé avec l'Allemagne, le Royaume-Uni, l'Italie et l'Espagne) et que le nouveau système mis en place -d'un coût de "plusieurs centaines de milliers d'euros" à la charge de l'industriel- a allongé les discussions avec le CEPS.

Mais il souhaite que la réflexion qui a été menée pour Imnovid* puisse servir pour d'autres médicaments, dont Revlimid*, en attente d'une extension d'indication en première ligne dans le myélome multiple. Celgene pourrait aussi être amené à suivre les patients sous Abraxane* (nab-paclitaxel) dans une de ses indications, le cancer du pancréas, note-t-on (cf APM EH7NJYVYL).

Le laboratoire aspire également à travailler avec les autorités de santé et d'autres laboratoires sur des médicaments disposant d'indications concurrentes. "Il faut se garder de refaire un registre ou un observatoire en plus de ce qui existe. Si on a quatre médicaments, on ne va pas faire quatre registres. Il faut réfléchir ensemble aux moyens de disposer de données en vie réelle sur une pathologie donnée",

commente le dirigeant.

eh/ab/APM
redaction@apmnews.com

polsan

EH2NJZ0DL 18/02/2015 17:47 PHARMA ACTU

©1989-2015 APM International.

*APM International est une SAS au capital de 308.000 € du groupe
Wilmington Group plc.*

33, Avenue de la République, 75011 PARIS, France

Tél: 01 48 06 54 92, Fax: 01 48 06 27 00

RCS PARIS B 351 616 859 - SIRET 351 616 859 000 36 - APE 6391Z

Numéro de TVA intracommunautaire FR33351616859

ANNEXE 2: QUAND L'INNOVATION PASSE PAR LE MODELE - PHARMACEUTIQUES

Industrie Laboratoires

Prix du médicament

Quand l'innovation passe par le modèle

L'américain Celgene a signé un accord de type "pay for benefit" avec le CEPS pour son produit Imnovid®.

« **A**ujourd'hui, un laboratoire pharmaceutique innovant ne peut plus se limiter à la diffusion de produits efficaces et à des logiques traditionnelles de négociation de prix. Au-delà de la preuve clinique, il faut concevoir des mécanismes innovants permettant d'assurer à la fois le bon usage, l'équité de l'accès aux traitements et la nécessaire régulation des dépenses. » Franck Auvray, directeur général de Celgene France, appartient à cette catégorie de dirigeants qui entendent passer des mots aux actes. Celgene a donc imaginé, en collaboration avec le Comité économique des produits de santé (CEPS), un accord de prix inédit pour Imnovid® (pomalidomide). Signé en juillet 2014, il prévoit la fixation d'un prix assorti d'un suivi de l'état sanitaire des patients, par le biais d'un registre national. « Il s'agit d'un véritable accord de type "pay for benefit" : le traitement ne coûte à l'assurance maladie que s'il est démontré qu'il est profitable au patient. Dans le cas contraire, Celgene rembourse l'assurance maladie », précise Franck Auvray.

Un registre de 1 000 patients Imnovid® est un médicament qui permet de traiter les patients atteints de myélome multiple quand l'arsenal thérapeutique a été déployé, notamment les deux traitements de référence que sont le lénalidomide et le bortézomib. Bien connu des hématologues, Imnovid® a bénéficié d'une ATU de cohorte (juillet 2012) puis d'une AMM (août 2013). Preuve de son intérêt thérapeutique, il a obtenu en janvier 2014 une ASMR de niveau III. La population cible est estimée entre 1 600 et 1 700 patients par an. « Certains confrères industriels se demandent pourquoi nous avons signé un tel accord. Mais le sens de l'histoire, c'est bien de réfléchir ensemble pour réinventer un modèle à bout de souffle car l'enjeu est de taille : pérenniser notre système de soin sans sacrifier l'accès aux traitements innovants pour les patients. » Pour Celgene, la mise en place du registre est la pierre angulaire du modèle "pay for benefit". « Ce registre vient avant tout soutenir l'efficacité de notre plan de gestion des risques. A visée exhaustive, il recense aujourd'hui plus de 1 000 patients, et représente un dispositif pivot pour consolider le recueil de données en termes de tolérance, de



Franck Auvray, directeur général de Celgene France.

bon usage et d'efficacité du traitement, estime Franck Auvray. Pour Celgene, c'est une étape supplémentaire dans le travail au long cours que nous menons avec les professionnels de santé. Ce type de démarche innovante n'est possible que par l'engagement des professionnels de santé, hématologues et pharmaciens hospitaliers en l'occurrence. » Les critères de réponse au traitement sont objectifs et ont été retenus avec la HAS et le CEPS, mais restent confidentiels afin de ne pas interférer avec la liberté de prescription des médecins. Ils servent à la définition d'objectifs à atteindre, et du montant des remises que pourrait reverser le laboratoire à l'assurance maladie. Le directeur général de Celgene France souhaite qu'un tel accord puisse être une source d'inspiration pour d'autres produits. « Nous proposons que ce type de dispositif soit ouvert et partagé, dans une approche collaborative avec l'ensemble des acteurs, ajoute Franck Auvray. Il serait stérile d'ouvrir des registres concurrents et de les empêcher. Nous devons travailler tous ensemble autour du parcours de soin du patient, penser "pathologie" et non "produit", et optimiser les données disponibles dans la maladie. » ■

Hervé Réquillart

Celgene, fort en R&D

Créé en 1986 aux Etats-Unis, Celgene s'appuie sur les premières recherches consacrées à la thalidomide en hématologie. Elles ont débouché, dans les années 2000, sur la conception et la commercialisation de quatre molécules innovantes : thalidomide, lénalidomide, pomalidomide et azacitidine. L'entreprise a depuis étendu son champ d'expertise aux tumeurs solides et aux maladies inflammatoires chroniques. Avec plus de 30 % de son CA réinvesti chaque année dans la R&D, le laboratoire se donne les moyens d'innover. Celgene France, créée en 2006, est une jeune filiale qui affiche de grandes ambitions : employant actuellement 190 salariés, elle a recruté plus de 40 personnes en 2014 et devrait en faire de même en 2015.

66

PHARMACEUTIQUES - MARS 2015



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : PECHON Philippe

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 20 | 10 | 2015 à 17 h 45 Amphi Reulinger
Grand amphithéâtre

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : MORUE MATH

Prénom : MATH

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 03.03.2016

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : TARRAB

Prénom : ANDRÉ

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date :

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017

Nom : PECHON
Prénom : Philippe

Titre de la thèse :

Transformer la mise à disposition de l'innovation pharmaceutique dans un contexte de défiance envers les entreprises du médicament, de renforcement de la sécurité sanitaire et des contraintes budgétaires

IMNOVID, un modèle de démarche efficiente - Point de vue Marketing

Mots-clés : financement de l'innovation, marketing, paiement à la performance, risk sharing, prix, remboursement, myélome multiple, hématologie, oncologie, pomalidomide, imnovid, industrie pharmaceutique, scandales, crise sanitaire, bon usage, sécurité

Résumé :

L'industrie pharmaceutique fait actuellement face à une crise sans précédent. VIOXX, MEDIATOR, DIANE 35, SOVALDI... Ces dernières années ont été marquées par de nombreux scandales sanitaires impliquant le médicament et plus récemment par un débat récurrent sur le prix élevé de certains traitements de maladies rares. La reprise régulière par les médias de ces sujets sociétaux, éthiques et politiques ont contribué à installer un climat de défiance envers l'industrie pharmaceutique, de la part du grand public et également de la part des clients de l'industrie pharmaceutique: les professionnels de santé, les patients et les payeurs.

Dans ce contexte, des laboratoires recherchent des solutions qui permettent de restaurer la confiance dans le médicament et dans l'industrie du médicament, favoriser l'utilisation du médicament dans le respect des conditions prévues par l'AMM, tout en préservant l'équilibre financier du système solidaire de santé français.

IMNOVID est un traitement innovant du myélome multiple, un cancer de la moelle osseuse, qui s'inscrit dans cette démarche de sécurité, de bon usage et qui prévoit une approche pionnière en France de paiement à la performance: lorsque le traitement, utilisé dans les conditions de l'AMM, ne bénéficie pas au patient alors le laboratoire rembourse l'assurance maladie.

Cette nouvelle approche de financement de l'innovation est une réponse à la crise que traversent les industries du médicament, c'est également une nouvelle façon de faire du marketing qui illustre la démarche éthique et responsable de l'industriel.

Membres du jury :

Président :

M. le Professeur André TARTAR

Professeur des Universités en chimie organique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille 2, Université de Lille 2

Assesseur(s) :

M. Thomas MORGENROTH

Professeur Agrégé en Droit et Economie Pharmaceutique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille 2, Université de Lille 2

Membres extérieurs :

Mme Jessica LEYGUES

Responsable de projets transverses, Celgene

Mme le Docteur Marie COLIN

Docteur en Pharmacie, Titulaire pharmacie du boulevard, Loos