

Louvain Institute of Data Analysis and Modeling in
economics and statistics (LIDAM)

Enjeux économiques de l'innovation dans les maladies rares

Prof. Sandy Tubeuf

Institute of Health and Society (IRSS)

Institute of Economic and Social Research (IRES)

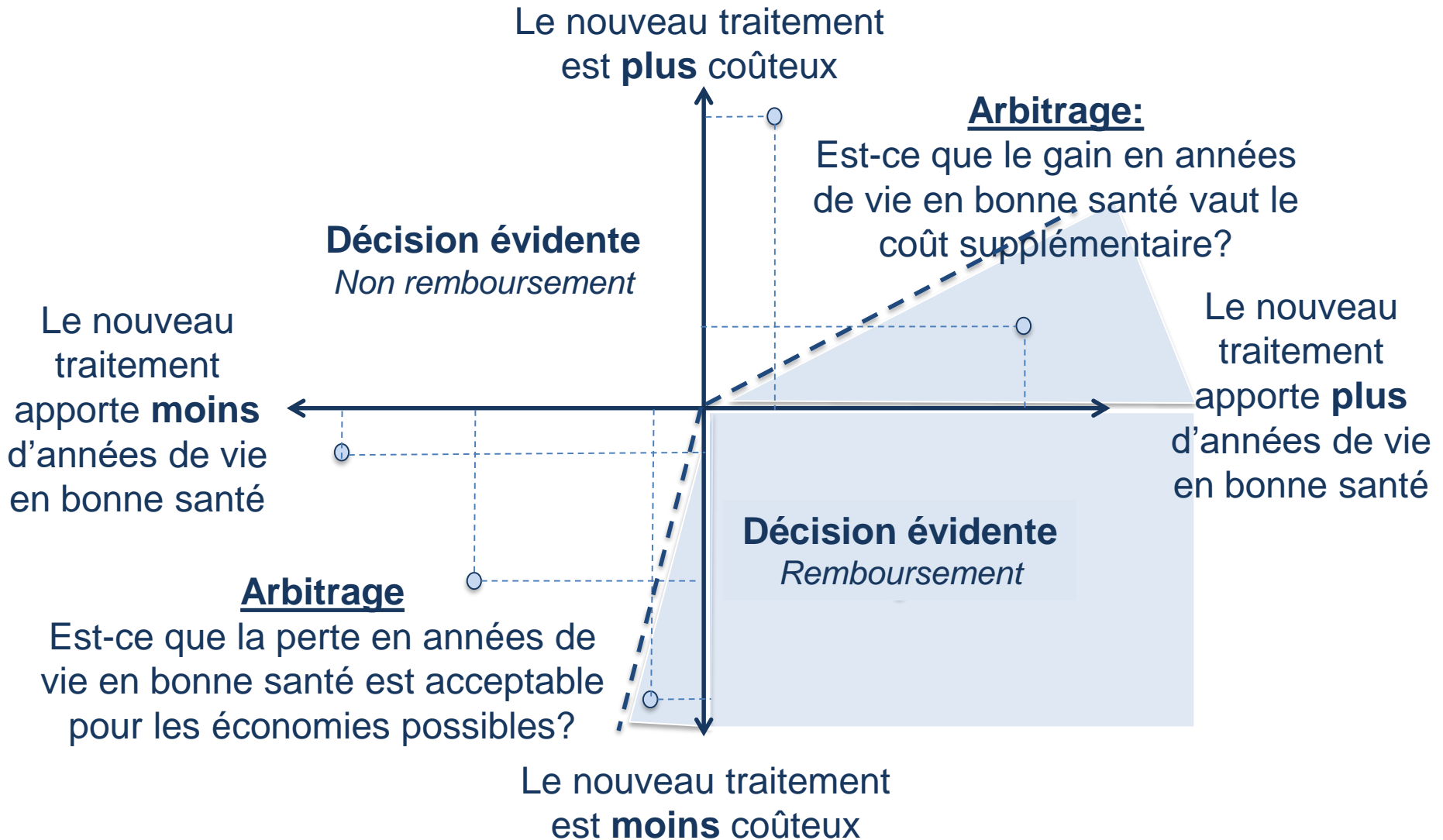
Cette présentation reprend les éléments présentés dans l'article Regards Economiques écrit avec Setti Rais-Ali et disponible en ligne: https://www.regards-economiques.be/index.php?option=com_reco&view=article&cid=198

- L'arbitrage du décideur politique dans la santé est de maximiser le gain en quantité/qualité de vie au moindre coût :
 - **La recherche de l'efficience**
 - **L'importance du coût d'opportunité**
- Mesurer les gains en santé?
 - En années de vie gagnées
 - En nouveau cas détecté
 - En gain ou perte sur une échelle de bien-être ou de douleur
 - Comparaisons limitées aux mêmes mesures dans le panier de soins
- Idéalement, une mesure qui combinerait la *qualité* de vie et la *quantité* de vie est préférée
- L'année de vie en bonne santé, aussi appelée QALY = Quality-Adjusted Life Years

- Imaginons que nous souhaitons évaluer le remboursement d'un nouveau traitement dans le panier de soins.
- La décision s'appuie sur une approche comparative:

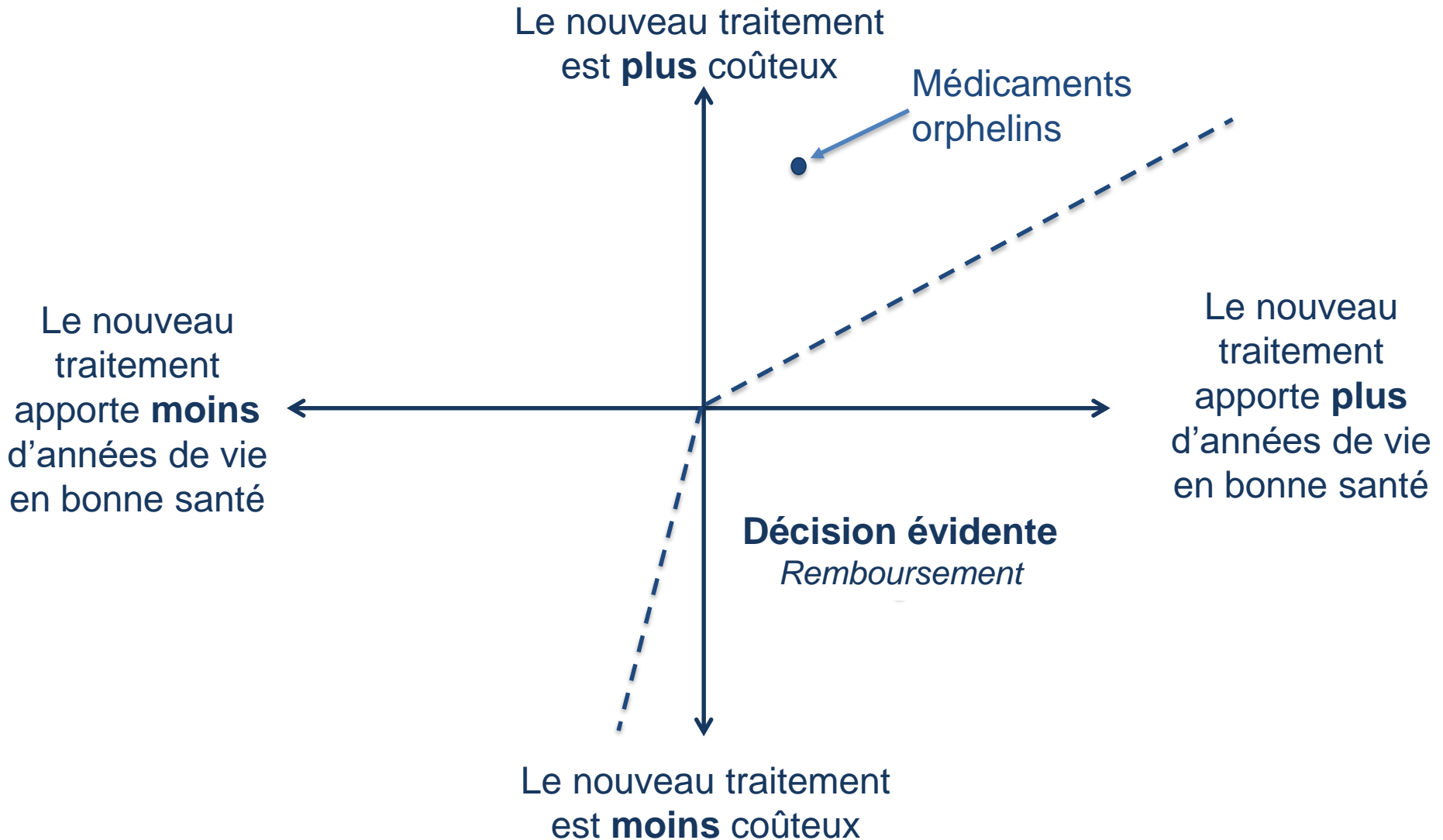
$$\frac{\text{Coût}_{\text{nouveau}} - \text{Coût}_{\text{actuel}}}{\text{QALY}_{\text{nouveau}} - \text{QALY}_{\text{actuel}}} = \text{Coût par année de vie en bonne santé (ou QALY)}$$

L'évaluation médico-économique en santé



- Un **seuil de coût-efficacité**
 - En-deçà duquel le nouveau traitement est jugé **coût-efficace**
 - Au-dessus duquel il est trop coûteux pour le gain de santé
- Rarement un seuil explicite (Royaume-Uni: £20-30,000/QALY)
- En général les décisions de remboursement se font par le ministère de la santé et des affaires sociales à partir:
 - D'un dossier introduit par l'industriel du médicament (valeur thérapeutique, évaluation médico-économique, impact budgétaire)
 - De la comparaison des prix des médicaments similaires et des prix pratiqués dans les autres pays européens.
- Et pour les médicaments orphelins?

L'évaluation médico-économique en santé



Pourquoi les médicaments orphelins sont chers?

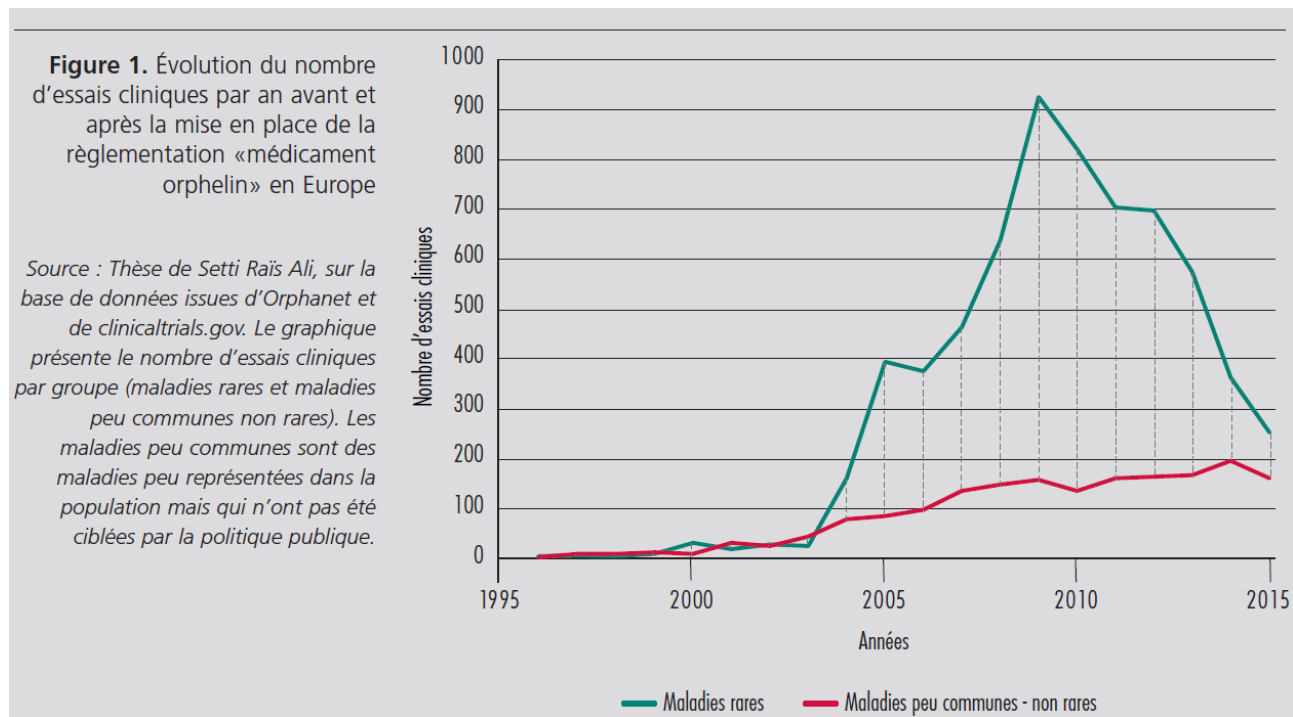
- Des enjeux quand il s'agit de maladies rares:
 - La réalisation d'essais cliniques contrôlés randomisés: traitement comparateur ?
 - Le recrutement de patients pour des essais cliniques
 - L'hétérogénéité de l'échantillon: fiabilité des estimations de coût et d'efficacité clinique ?
 - *Value-based pricing*: le prix d'un bien selon le bénéfice que tirera l'utilisateur de ce bien
- La R&D dans les maladies rares relève d'un marché considéré coûteux et risqué
 - Taux de succès moyen thérapies en R&D: 6.2% (vs. 13.8%)
 - Coûts fixes élevés liés aux spécificités du marché des traitements dans les maladies rares (recrutement plus long, plus de sites d'essais cliniques, etc.)

- Règlementation européenne sur les médicaments orphelins en décembre 1999
 - « les patients souffrant d'une maladie rare devraient avoir droit à la même qualité de traitement que les autres patients ».
 - Un nombre limité d'actions coordonnées menées au niveau européen pour remédier au manque d'investissements de R&D consacrés aux maladies rares.
- Différents types d'incitations pour accroître la R&D
 - Accès facilité et au rabais de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché
 - Exclusivité de marché pendant 10 ans
 - Exonération de frais divers

La réglementation a-t-elle incité la R&D dans les maladies rares?

(Rais Ali, 2019)

- Une augmentation du nombre d'essais cliniques
- Une augmentation du nombre de publications scientifiques
 - Cependant une hausse qui ne perdure pas sur le long terme



La réglementation a-t-elle incité la R&D dans les maladies rares?

- Effet des rendements décroissants de la recherche pharmaceutique
 - « *La recherche pharmaceutique est soumise comme la plupart des activités humaines, à la loi des rendements décroissants. Les molécules les plus faciles à découvrir l'ont été ; les maladies les plus faciles à vaincre l'ont été. L'industrie pharmaceutique est, d'un certain point de vue, victime de ses propres succès. Plus elle innove, plus il lui sera difficile d'innover encore, et plus les molécules nouvelles seront rares et chères.* » (Lemoine, 2004).
- Une hausse qui n'est pas répartie uniformément sur toutes les maladies rares : inégalités dans la R&D dans les maladies rares
 - R&D dans les maladies qui étaient déjà investies avant 2000

Quelles maladies rares reçoivent le plus de R&D?

(Raïs Ali & Tubeuf, 2019)

- Les investissements en R&D ciblent tout particulièrement les maladies rares de trois types :
 - celles qui sont les plus fréquentes dans la population;
 - celles qui surviennent à l'âge adulte;
 - celles qui sont caractérisées par un âge au décès prématuré chez les adultes.
- Ce sont les maladies qui touchent la petite enfance qui reçoivent les plus faibles investissements alors même qu'une maladie rare sur deux touche des enfants.
 - Le développement de thérapies adaptées aux enfants éminemment complexe: croissance, puberté et système reproducteur
 - Préoccupations éthiques importantes: consentement des parents
 - Développement de thérapies pour les enfants peu attrayant pour l'industrie pharmaceutique
 - Concentration sur les maladies rares où les chances de recruter des patients pour des essais cliniques sont supérieures.

Inciter la R&D... mais ne pouvoir accéder aux médicaments orphelins

- De plus en plus de médicaments orphelins sur le marché européen
- Des prix demandés par les firmes pharmaceutiques trop élevés pour les systèmes de santé
 - Coût médian par patient par an en 2016: 140.443 \$ pour un médicament orphelin et 27.756 \$ pour un médicament non-orphelin
 - Thérapie génique Zolgensma (amyotrophie spinale): 2.1m \$/ patient
- Les prix peuvent-ils être diminués?

Les prix peuvent-ils être diminués?

- Il n'est pas clair que les essais cliniques coutent plus chers:
 - Essais cliniques non randomisé, échantillons nécessaires plus petits pour une efficacité clinique significative
- Une large part de la R&D est financée par des fonds publics ou des associations:
 - Quid de la prise en compte de ces investissements publics dans les prix?
- La réglementation EU a permis de créer des sous-groupes de patients artificiellement « *rare* »:
 - **Effets d'aubaine**
 - **Salami-slicing**: division d'une maladie en plusieurs sous-type, jusqu'à atteindre un sous-type ayant un nombre de patient assez faible, pour pouvoir prétendre à l'indication orpheline

Les prix peuvent-ils être diminués?

- Un médicament orphelin peut être efficace pour une maladie moins rare:
 - **Economies d'échelle**
 - Le traitement pour les tauopathies orphelines peut aussi être utilisé pour les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer plus répandue
- La perpétuelle hausse dans le prix des médicaments orphelins est-elle justifiée? Y-a-t-il une *valeur ajoutée thérapeutique* justifiant une hausse systématique ?
 - **Effets d'ancrage** fréquemment utilisés dans l'industrie pharmaceutique
 - Biais cognitif selon lequel *le simple fait d'évoquer une donnée initiale influence le prix qu'un consommateur est prêt à payer et permet aux vendeurs d'ancrer leur prix à des niveaux avantageux*
 - Le prix d'un médicament est ancré à des niveaux élevés et le prix d'un nouveau traitement est déterminé à partir de ces points de comparaison et a tendance à être toujours plus haut.

Quelles propositions pour les décideurs politiques?

- 1. Poursuivre les efforts dans la mise en place de registres nationaux de maladies rares destinés à collecter les données de suivi sur le long terme**
 - Collecter systématiquement l'information disponible sur chaque maladie rare
 - Produire plus efficacement des connaissances sur les maladies rares
 - Permettre une estimation précise et en temps réel du nombre de patients concernés par un médicament orphelin: impact budgétaire d'une décision de remboursement

- 2. Augmenter le pouvoir de négociation des décideurs politiques avec les industriels**
 - Mécanismes de partage des risques entre l'industriel du médicament et le payeur des soins
 - Remboursements conditionnels à poursuivre une évaluation de l'efficacité clinique du traitement

2. Augmenter le pouvoir de négociation des décideurs politiques avec les industriels

- La Collaboration BeNeLuxA: mise en commun de la réflexion concernant l'évaluation médico-économique et pour l'industriel une unique demande de remboursement pour les cinq marchés
- Economies d'échelle pour les industriels comme pour les systèmes de santé
- Accroissement du pouvoir de marché par l'exclusion volontaire de concurrents pour les pays regroupés
- Tous les pays membres de la Collaboration BeNeluxA représentent moins qu'un marché d'un seul grand pays européen.
- Le pouvoir de négociation sur les prix reste limité du fait du volume faible de patients. Si davantage de pays adhèrent à la Collaboration, le pouvoir de négociation n'en serait qu'accru.

3. Améliorer la transparence des marchés des médicaments

- Résolution prise lors de la 72ème Assemblée Mondiale de la Santé en mai 2019 à Genève sur « Améliorer la transparence des marchés de médicaments, de vaccins et d'autres produits sanitaires »
- Réduire l'asymétrie d'information qui règne dans la fixation du prix des médicaments
- Cette transparence doit s'exercer à différents niveaux: essais cliniques, prix, investissements, les incitations et les subventions.
- Pour assurer une telle transparence, les firmes pharmaceutiques pourraient mettre en place une gouvernance participative au sein des conseils d'administration:
 - Introduire des défenseurs du bien commun, qui ont pour objectif de défendre une cause en particulier plutôt que le bien-être global de l'organisation
 - (Fischer, Goldman, Dewatripont 2019)

M.C.

Appel aux dons pour la petite Zoéia atteinte d'une maladie rare

La petite Zoéia, **10 ans et demi**, est atteinte de la maladie de Tay-Sachs, une **maladie neurodégénérative** pour laquelle il n'existe **aucun traitement**. Inspiré

par l'
appel
clinique
enfant

La question selon moi ne devrait pas être de trouver un moyen de payer un traitement à tout prix mais de savoir si son prix est juste

**Un
enfant**

Les deux enfants, âgés respectivement de 10 et 12 ans, souffrent d'une **maladie génétique très rare qui détruit progressivement le cerveau** à condition de réunir **quatre millions d'euros**. Les parents cherchent à **trouver la somme au plus vite** pour sauver leur enfant atteint d'une **maladie rare**.

de à des parents en
de la flamands la

**Appel aux dons pour sauver deux
enfants atteints d'une maladie rare**

d'une
c possible,
faire pour

- Fischer, Goldman, Dewatripont (2019) Benefit Corporation: a path to affordable gene therapies? *Nature Medicine*. 25(12):1813-1814.
- Lemoine, B. (2004). La genèse d'un médicament : complexité et coûts croissants pour une innovation sans prix. *Les Tribunes de la santé*, 2(1), 47-57
- Raïs Ali, S. (2019) Diagnostic and Therapeutic Odyssey: Essays in Health Economics. Thèse de doctorat en Sciences Economiques soutenue le 03/07/2019. Accessible ici : <https://www.theses.fr/s151859>
- Raïs Ali, S., & Tubeuf, S. (2019). (In)-Equality in the Allocation of R&R Resources for Rare Diseases. *Social Justice Research*, 1–41
- Simoens, S. (2011). Pricing and reimbursement of orphan drugs: The need for more transparency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6(1), 42

Je vous remercie

sandy.tubeuf@uclouvain.be