

Le secret de la commercialisation des thérapies géniques révolutionnaires et d'autres médicaments orphelins :

Des services de pointe qui améliorent les résultats pour les patients



Aujourd'hui, dans le monde en constante évolution des médicaments de spécialité, où la valeur compte avant tout, l'accès au marché et la prestation des soins aux patients reposent toujours plus sur des services de pointe qui améliorent les résultats pour les patients. Cette tendance est particulièrement évidente dans le monde des médicaments orphelins et, surtout, de la technologie en émergence appelée thérapie cellulaire et génique. Le présent livre blanc utilise la thérapie génique comme exemple précis pour présenter de nombreux services de pointe qui permettront d'améliorer les résultats pour les patients, sur le plan de la sécurité du patient, de l'accès aux médicaments, de la fidélité au traitement, de la qualité de vie et de l'efficacité. En se concentrant sur les services de pointe qui permettent aux patients d'obtenir de meilleurs résultats, les entreprises du secteur de la recherche biopharmaceutique et des sciences de la vie peuvent surmonter les difficultés d'accès au marché que connaissent les médicaments orphelins.

Thérapie génique

La thérapie génique a le potentiel de révolutionner le traitement de maladies graves et potentiellement mortelles, notamment de nombreux cancers et maladies rares. En transformant les cellules immunitaires du patient en cellules qui lutteront contre la maladie, ou en introduisant un gène nouveau ou modifié pour aider à traiter une maladie, chaque traitement devient un médicament personnalisé.

« Nous franchissons une nouvelle frontière de l'innovation médicale : nous pouvons dorénavant reprogrammer les cellules du patient pour qu'elles attaquent un cancer meurtrier. De nouvelles technologies comme les thérapies géniques et cellulaires renferment la promesse de transformer la médecine et marquent un tournant dans notre capacité de traiter et même de guérir de nombreuses maladies réputées incurables¹. » – Scott Gottlieb

La première de ces thérapies à être approuvée aux États-Unis a été Kymriah^{MC} (tisagenlecleucel). Kymriah est un récepteur antigénique chimérique de cellule T (CAR-T) approuvé pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë chez les enfants et les jeunes adultes. Cette thérapie utilise les lymphocytes T génétiquement modifiés avec un récepteur antigénique chimérique pour

la thérapie cellulaire du cancer. Chaque dose de Kymriah est un traitement personnalisé créé à partir des cellules lymphocytes T du patient. Les cellules T du patient sont recueillies et envoyées à une installation de fabrication où elles sont génétiquement modifiées ex vivo pour renfermer un nouveau gène qui contient une protéine précise (un récepteur antigénique chimérique, aussi appelé CAR). Ce gène donne l'ordre aux cellules T de cibler les cellules leucémiques dont la surface présente un antigène précis (CD19) et de les éliminer. Ces cellules T génétiquement modifiées, une fois réinjectées dans le patient, iront tuer les cellules cancéreuses¹.

Optimisation de réseaux

Les thérapies géniques présentent un certain nombre de difficultés logistiques complexes qui peuvent menacer la sécurité du patient et, si elles ne sont pas bien gérées, elles peuvent limiter l'accès du patient aux traitements. Que les produits soient de nature autologue ou allogène, il nous faut absolument comprendre les exigences liées à leur transport, à leur distribution et à leur entreposage, surtout du fait que la plupart des produits nécessitent une surveillance et un contrôle en temps réel de leur température. Dans le cas d'une thérapie CAR-T en particulier, il faut faire preuve d'une très grande précision, et tout retard dans le processus est inadmissible. Les cellules T sont prélevées chez le patient (par aphasèse) à l'hôpital ou dans une clinique, transportées à une installation de fabrication dans une chambre cryogénique, transformées en laboratoire pour qu'elles puissent s'attaquer aux cellules cancéreuses, puis rapportées à l'hôpital ou à la clinique dans une chambre cryogénique pour être réinfusées dans le patient après avoir été décongelées. Un processus si complexe exige des manipulations spéciales. Il faut que l'entreprise qui s'en charge réussisse à relever tous les défis logistiques dans des délais bien précis pour maximiser l'accès pour les patients et leur assurer une plus grande sécurité.

Voici une liste de vérification simple des exigences liées à la distribution et au transport des produits utilisés pour une thérapie génique :



Exigences quant à la plage de température permise pendant le transport et l'entreposage



Logistique pour l'entreposage du produit tout au long de son cycle de vie



Renseignements à l'intention des fournisseurs concernant le produit



Durée de viabilité du produit de la décongelation jusqu'à la perfusion

Au-delà des thérapies géniques, de nombreux médicaments orphelins présentent aussi des besoins spéciaux sur le plan de la manipulation, de l'entreposage, du transport et de l'administration. Certains peuvent avoir une durée de conservation plus courte que les médicaments habituels. Comme ils coûtent en plus très cher, il devient pratiquement impossible d'accéder à ces médicaments par les canaux de distribution normaux. Par conséquent, les entreprises du secteur de la recherche biopharmaceutique et des sciences de la vie doivent repenser leurs canaux de distribution pour éviter que le début d'un traitement soit retardé et pour apporter ces médicaments aux patients au bon endroit et au bon moment. La gestion d'un nombre toujours plus grand de produits s'appuie sur une méthode d'approvisionnement juste à temps, c'est-à-dire la livraison le lendemain, pour répondre aux besoins des patients et des fournisseurs.



Les modèles de distribution de McKesson optimisent les canaux afin d'atteindre de nombreux fournisseurs de soins, de contribuer à la sécurité des patients et de faciliter l'accès. Grâce à l'envergure de McKesson, à ses technologies de pointe et l'éventail des services offerts, nous pouvons travailler avec les entreprises du secteur de la recherche biopharmaceutique et des sciences de la vie pour concevoir le modèle de distribution qui convient parfaitement à chaque produit. De plus, nos services de logistique de tiers (3PL) fournissent un modèle de service unifié pour faciliter l'accès des patients et des clients. En combinant la réussite durable de McKesson en distribution et une expérience du domaine pharmaceutique, nos services 3PL permettront aux sociétés pharmaceutiques de livrer des produits avec précision et au bon moment à un plus grand nombre de pharmacies, d'hôpitaux, de cliniques et tout autre fournisseur de services de santé en Amérique du Nord.

Stratégies de Commercialisation

Les thérapies cellulaires CAR-T mettent en lumière les nombreuses difficultés auxquelles font face les médicaments orphelins sur le plan de l'accès au marché. Une stratégie de commercialisation qui fonctionnera pour cette thérapie ou un médicament orphelin doit établir comment :

- Mettre en place des processus logistiques complexes
- Maintenir la qualité et l'intégrité du produit
- Réduire au minimum le risque d'événements indésirables ou les effets secondaires
- Donner au patient l'accès à un médicament très coûteux
- Aider les intervenants à faire face au risque financier ; les professionnels de la santé et le patient
- Améliorer l'expérience des clients et des intervenants

- Recueillir des données de nature longitudinale pour étayer les résultats cliniques
- Accéder aux réclamations et aux données sur les résultats pour obtenir un remboursement dans un environnement fondé sur la valeur

Des services de pointe sont essentiels pour aplanir les difficultés présentées ci-dessus et maximiser l'accès du patient. Il faut mettre en place un portefeuille complet de services de soutien au patient pour tout le cycle de vie d'un produit, mais les petits fabricants de médicaments orphelins n'ont pas toujours l'envergure et les ressources nécessaires pour les mettre en place. Sans une aide importante, leurs médicaments fabriqués par eux, qui changent la vie des patients, pourraient ne plus être prescrits, remboursés ou distribués. De plus, les médecins et les patients pourraient trouver le processus d'accès trop lourd, et les payeurs pourraient rejeter les demandes de remboursements de médicaments orphelins. Cependant, en utilisant des services de soutien au patient de pointe, comme ceux proposés par McKesson, l'intervenant connaît une meilleure expérience, et les patients sont beaucoup plus susceptibles de se faire rembourser des produits coûteux et d'éviter des retards dans leur traitement.

Les programmes intégrés de soutien aux patients doivent être adaptés aux différents types de thérapies et sont fortement personnalisés dans le cas des traitements faisant appel aux médicaments orphelins.

Ces services, fournis par des professionnels de la santé d'expérience et des gestionnaires de cas d'expérience, comprennent les suivants :



Traditionnellement, bon nombre de ces services ont été gérés par des programmes des fabricants de produits à une marque qui reposent sur des processus manuels, comme des appels téléphoniques et l'envoi de télécopies et de lettres. Cependant, au cours des dernières années, le secteur d'activité a commencé à se tourner vers des solutions axées davantage sur la technologie afin de tirer parti des transactions électroniques en temps réel et remplacer les opérations manuelles. Cette adoption des services électroniques constitue la première étape d'une transformation menant à une plateforme centrale universelle de services conçus pour améliorer l'efficacité, réduire les coûts et faciliter l'accès pour le patient. McKesson a été à l'avant-garde de cette transformation, et compte aujourd'hui un centre de soutien des patients qui emploie plus de 1 500 personnes qui s'occupent de tous les aspects des services d'accès et de soutien des patients.

Un autre aspect important de la commercialisation, tout particulièrement dans le cas des médicaments orphelins, consiste à bien comprendre la façon dont le traitement sera utilisé une fois approuvé, par rapport à la façon dont il a été utilisé pendant les essais cliniques contrôlés. Les groupes de patients qui ont besoin de médicaments orphelins sont extrêmement ciblés et difficiles à trouver. Les médecins qui ont un accès anticipé à ces médicaments pendant les essais cliniques les connaissent mieux et peuvent accélérer l'adoption de ces traitements après l'approbation par la FDA. Ces médecins chercheurs deviennent par la suite d'importants leaders d'opinion, véritables outils de sensibilisation au traitement pour ce qui est de l'aspect clinique, de l'accès et de la fidélité au traitement.

Dans le cadre des services de recherche clinique de McKesson, des essais cliniques de phases I à IV sont exécutés et tirent parti d'un modèle opérationnel centralisé accélérant la mise en marche des études et le recrutement de patients. Par exemple, nous avons participé à de nombreux essais portant sur l'immunothérapie, offrant une formation clinique et proposant des pratiques exemplaires en gestion pour favoriser la réussite des médecins. De plus, nos principaux leaders d'opinion militent en faveur de l'immunothérapie, la font connaître et renseignent les gens à son sujet, avant et après la commercialisation.

Preuves du monde réel

Les données du monde réel (DMR) jouent maintenant un rôle essentiel dans le financement des médicaments orphelins. En effet, les données probantes que génèrent les essais contrôlés randomisés (ECR) portant sur les médicaments de cette catégorie pourraient ne pas respecter les critères d'inscription à la liste ou de remboursement du payeur ou de l'évaluation des technologies de la santé (ETS)^{4,5}. Dans le cas des médicaments orphelins, comme les groupes de patients sont petits, la taille des échantillons est restreinte, ce qui limite l'interprétation des résultats cliniques. De plus, les périodes d'essais contrôlés randomisés pourraient ne pas nécessairement correspondre à l'évolution naturelle de la maladie⁶.

On entend par données du monde réel (DMR) la collecte de données de surveillance post-commercialisation qui correspondent à l'utilisation d'un médicament dans la pratique clinique réelle^{2,3}.

Pour les organismes d'ETS de plusieurs administrations, la solution est la collecte de DMR, qui viennent s'ajouter aux données de l'essai clinique et permettent de justifier les décisions concernant la tarification et la couverture. Les organismes d'ETS au Canada et au Royaume-Uni (l'ACMTS et NICE, respectivement) ont reconnu la valeur des DMR, tout particulièrement dans le cas des médicaments visant des maladies rares^{7,8}. L'ACMTS, par exemple, dans ses décisions concernant des médicaments orphelins, a bien souvent recommandé le remboursement du médicament à condition que des DMR soient produites pour confirmer les résultats sur le plan clinique et sur le plan des coûts⁷. De plus, les payeurs privés au Canada et aux États-Unis commencent à exiger des données cliniques et économiques additionnelles provenant du monde réel pour appuyer le remboursement à long terme des médicaments orphelins.

Les DMR seront aussi essentielles pour les décisions futures concernant l'approbation, la tarification et la couverture des thérapies géniques. À un récent forum sur les politiques de l'Institute for Clinical and Economic Review (ICER) portant sur les thérapies géniques, les trois grandes catégories de difficultés auxquelles font face ces thérapies ont été définies. Les voici : production de données probantes, évaluation de la valeur et abordabilité⁹. Ces mêmes éléments soulèvent des doutes quant à l'approbation et au remboursement de médicaments orphelins, mais dans le cas des thérapies géniques, ils sont amplifiés pour les raisons suivantes :

- **Génération de preuves :** Mis à part la difficulté de mener un ECR habituel dans le cas de ces thérapies, en théorie, les traitements géniques « guérissent » après une seule intervention thérapeutique. Toutefois, on ne sait pas exactement dans quelle mesure la guérison est durable ni si la technologie proprement dite a des conséquences à long terme (c'est-à-dire, le procédé utilisé pour insérer le matériel génétique a-t-il des répercussions sur d'autres fonctions cellulaires à long terme?). Les essais cliniques à court terme, quel que soit leur conception,
- **Valeur :** Comment sera-t-il possible d'évaluer la valeur du traitement (exprimée en gain clinique ou en amélioration de la qualité de vie du patient) et le prix payé pour cette amélioration pendant la vie du patient ? De plus, la valeur du traitement reste-t-elle la même au cours de cette période et, si ce n'est pas le cas, comment la valeur diminuée est-elle évaluée ? Encore une fois, ces résultats ne peuvent pas être évalués par des essais cliniques à court terme.
- **Abordabilité :** Même si très peu de thérapies géniques ont été approuvées, il est évident que le prix de ce genre de traitement est extrêmement élevé. Selon les estimations, aux États-Unis, même si seulement un patient atteint d'une affection génétique sur dix reçoit une thérapie génique à un coût unitaire de 1 à 2 millions de dollars américains, les répercussions sur le budget pourraient approcher les 3 milliards de dollars américains, ce qui est actuellement le montant dépensé pour l'ensemble des soins de santé aux É-U⁹. Des solutions novatrices ont été proposées pour le remboursement de ces traitements coûteux, notamment un remboursement fondé sur la valeur, une entente de partage des risques, une réassurance (les assureurs souscrivent eux aussi une assurance pour couvrir les remboursements élevés) ou des paiements fondés sur un amortissement (petits paiements versés sur une longue période plutôt qu'un versement initial élevé)⁹.

La production de DMR pourrait jouer un rôle prépondérant dans l'aplanissement des difficultés auxquelles font face les thérapies géniques. La collecte de données cliniques et économiques à long terme après une intervention thérapeutique génique pourrait :

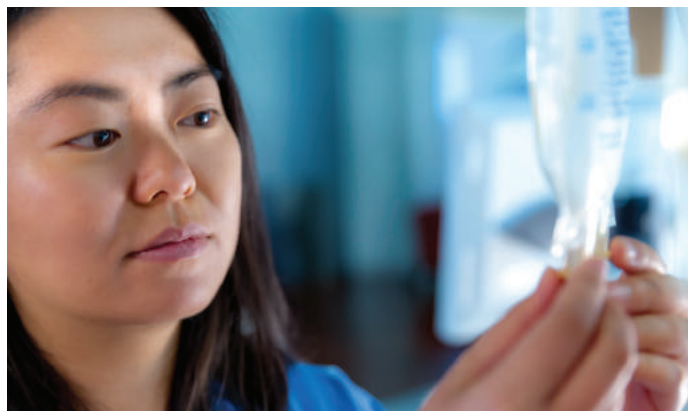
- Confirmer la durabilité de la thérapie
- Cerner les problèmes de sécurité à long terme
- Être utilisée pour noter à quel moment le traitement échoue, le cas échéant, et appuyer les stratégies de remboursement fondées sur la valeur qui pourraient être pertinentes au moment de l'échec
- Appuyer les estimations de rentabilité sur une certaine période
- Être utilisée pour évaluer le fardeau économique et clinique révisé de la maladie et, ensuite, pour valider les hypothèses en matière de coûts

Il existe diverses méthodes pour recueillir des DMR prospectivement, notamment des examens des dossiers et des études observationnelles. Cependant, les registres sont de plus en plus utilisés comme façon de recueillir des données sur les résultats cliniques à long terme².

Un excellent exemple du potentiel que recèle une base de données de DMR ou un registre est la grosse base de données de McKesson appelée iKnowMed^{MS3}. À partir des protocoles d'étude élaborés par les experts en DMR de McKesson, la base de données iKnowMed recueille des données du monde réel auprès de quelque 2 000 fournisseurs et 650 centres de recherche en oncologie de partout aux États-Unis. Cette base de données peut être utilisée pour faire le suivi des résultats d'un patient sur une certaine période, et les données du monde réel peuvent être utilisées de différentes façons, y compris pour faciliter l'approbation par la FDA. Par exemple, un traitement novateur pour le carcinome à cellules de Merkel, un cancer rare, a reçu récemment l'approbation de la FDA grâce à des données à l'appui provenant de patients recevant une chimiothérapie conventionnelle au sein du réseau américain de soins oncologiques. Des données

du monde réel ont été utilisées dans le cas des résultats des patients recevant les soins habituels pour traiter la maladie afin de confirmer l'efficacité du nouveau traitement, qui se fondait sur un essai non comparatif à un seul groupe^{3,10}.

Dans l'avenir, des registres nationaux et internationaux de données du monde réel, comme la base de données iKnowMed aux États-Unis et la base de données Healthpoint au Canada, continueront de jouer un rôle important dans l'accès au marché des médicaments orphelins et seront essentiel à un soutien rentable et à l'essor des thérapies géniques.



Pour en savoir plus sur les services de pointe de McKesson qui améliorent les résultats pour les patients, tirent parti des services cliniques en vue d'offrir la bonne formation clinique, atténuent le fardeau financier et génèrent des données qui correspondent à des résultats fondés sur la valeur, veuillez communiquer avec :

McKesson US
1 800 479-9546
AccessSolutions@McKesson.com
www.mckesson.com/pharmaceutical-manufacturers

McKesson Canada
1 800 576-2380
PharmaSolutions@McKesson.ca
www.mckesson.ca/mckesson-specialty



RÉFÉRENCES

- ¹ FDA approval brings first gene therapy to the United States. Communiqué de la FDA. U.S. Food and Drug Administration. 30 août 2017.
- ² Tadros N. et John McCormick. Enhancing market access for oncology drugs through real-world evidence. 2016. McKesson Canada. Accessible à l'adresse : https://www.mckesson.ca/documents/1222016/0/WPager_EnhMarkAcc%2BConSer_EN-2.pdf/9f02ed9f-9852-4963-8684-68e7ddec6b7d.
- ³ McKesson Specialty Health. Real-world evidence : Leveraging electronic health records to improve patient outcomes.
- ⁴ Nason E. et D. Husereau. Roundtable on Real World Evidence : System Readiness – Are we ready to use routinely collected data to improve health system performance? Rapport provisoire – septembre 2014. Institute of Health Economics. Accessible à l'adresse : ihe.ca/download/real_world_evidence_system_readiness_summary_report.pdf. Consulté le 25 janvier 2018.
- ⁵ Garrison L.P., Neumann P.J., Erickson P. et al. Using real-world data for coverage and payment decisions : The ISPOR real-world data task force report. Value Health 2007;10 :326-35.
- ⁶ Lewis J.R.R., Kerridge I. et W. Lipworth. Coverage with evidence development and managed entry in the funding of personalized medicine : Practical and ethical challenges for oncology. J Clin Oncol 2015;33 :4112-17.
- ⁷ Recommendation framework for CADTH Common Drug Review and pan-Canadian Oncology Drug Review programs : Guidance for CADTH's Drug Expert Committee. Mars 2016. https://www.cadth.ca/media/cdr/templates/pre-subphase/CDR_pCODR_recommendations_framework.pdf. Consulté le 25 janvier 2018.
- ⁸ Bell H. et al. The use of real world data for the estimation of treatment effects in NICE decision making. 2016. Accessible à l'adresse : https://www.cadth.ca/media/cdr/templates/pre-sub-phase/CDR_pCODR_recommendations_framework.pdf. Consulté le 25 janvier 2018.
- ⁹ Hampson G., Towse A., Pearson S.D. et al. Gene therapy : evidence, value and affordability in the US health care system. J Comp Eff Res 2018;7 :15-28.
- ¹⁰ Cowey C.L., Mahnke L., Espirito J. et al. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. Future Oncol 2017. Epub.