



HAL
open science

La France est-elle prête à accueillir les thérapies géniques ? Financement, tarification et régulation économique de ces médicaments de thérapie innovante, illustré par Zolgensma (onasemnogène abéparvovec)

Yann Certain

► **To cite this version:**

Yann Certain. La France est-elle prête à accueillir les thérapies géniques ? Financement, tarification et régulation économique de ces médicaments de thérapie innovante, illustré par Zolgensma (onasemnogène abéparvovec). Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04382014

HAL Id: dumas-04382014

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04382014v1>

Submitted on 9 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License



UNIVERSITE DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

**La France est-elle prête à accueillir les thérapies géniques ?
Financement, tarification et régulation économique de ces médicaments de
thérapie innovante, illustré par Zolgensma (onasemnogene abeparvovec)**

Thèse

présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Yann CERTAIN

soutenue le 21/09/2023

Président : Pr Sophie MARY

Directeur : M. Guillaume LEIBA

Membre : Pr Isabelle BORGET

Dr Ines LAMROUS

Professeur d'université, praticien attaché
Université et CHU de Montpellier

Pharmacien

Professeur d'université, praticien hospitalier

Docteur en pharmacie

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Madame le Professeur Sophie MARY, président du jury,

Madame Mary, je commencerai par vous remercier d'avoir été présente tout au long de mon cursus et de m'avoir accompagné en parallèle de mes divers engagements para-universitaires depuis mon arrivée à la faculté. Merci d'avoir accepté de présider ce jury de thèse dans des circonstances plus que particulières, au milieu d'un agenda que je sais chargé. Cela témoigne à nouveau de votre investissement et de votre bienveillance à l'égard de vos étudiants que vous accompagnez vers la réussite en tant que vice-doyen chargé des études.

A Monsieur Guillaume LEIBA, mon directeur de thèse,

Merci Guillaume d'avoir accepté de diriger ce travail qui nous a valu quelques heures à se creuser les méninges autour d'un sujet si passionnant ; ça été un réel plaisir de travailler avec toi. Je tiens à souligner ta bienveillance, la qualité de tes conseils et ta gentillesse au cours de ces derniers mois qui m'ont permis de produire ce travail aujourd'hui.

A Madame le Professeur Isabelle BORGET, membre de mon jury,

Isabelle, tout d'abord merci de m'avoir mis sur la voie de ce sujet qui m'a tant stimulé ces derniers mois. Merci pour ton accueil au sein de ton Master, pour ton accompagnement, tes conseils précieux et ton dévouement pour tes étudiants dont j'ai eu la chance de faire partie. Je ne pouvais pas rêver mieux que cette année pour clôturer mon cursus universitaire.

A Madame le Docteur Ines LAMROUS, membre de mon jury,

Ines, quel plaisir de t'avoir rencontré au détour d'un stage l'an passé. Merci pour les verres, les appels, tes conseils, et surtout merci d'être là aujourd'hui et de compter parmi les membres de mon jury.

Table des matières

| | |
|--|----|
| Table des matières..... | 7 |
| Liste des abréviations..... | 9 |
| Liste des figures | 11 |
| Liste des tableaux..... | 11 |
| Introduction..... | 12 |
| Partie I : Thérapies géniques et accès au marché en France | 13 |
| 1 Thérapies géniques..... | 13 |
| 1.1 Historique | 13 |
| 1.2 Les différents types de thérapies géniques et stratégies d'action..... | 13 |
| 1.3 Des succès majeurs en clinique | 20 |
| 1.4 Quels freins restent à lever ?..... | 21 |
| 1.5 Les thérapies géniques disposant d’une AMM européenne | 23 |
| 2 Accès au marché des médicaments..... | 25 |
| 2.1 L’accès aux marchés ville et hôpital..... | 26 |
| 2.2 L'évaluation de la haute autorité de santé (HAS) | 27 |
| 2.3 Les voies d'accès et modes de financements précoces | 34 |
| 2.4 Le remboursement et les négociations avec le CEPS..... | 38 |
| 2.5 La régulation économique des médicaments..... | 41 |
| 3 Les particularités de ZOLGENSMA, un médicament pas comme les autres..... | 45 |
| 3.1 La maladie (44)..... | 45 |
| 3.2 Généralités sur le médicament..... | 47 |
| 3.3 Efficacité et sécurité | 49 |
| 3.4 Récapitulatif d'évaluation par la HAS..... | 50 |
| Partie II : Particularité de l'accès au marché des médicaments de thérapies géniques : mise en place d'une étude mixte | 54 |
| 1 Etude bibliographique : analyse du marché actuel français des thérapies géniques..... | 54 |

| | | |
|------------------------------|---|-----|
| 1.1 | Matériel et méthodes | 54 |
| 1.2 | Résultats..... | 55 |
| 2 | Environnement français des thérapies géniques | 57 |
| 2.1 | Contexte économique et social..... | 57 |
| 2.2 | Orientations politiques et économiques divergentes | 62 |
| 2.3 | La solution proposée par le gouvernement : l'article 54 de la LFSS 2023 | 66 |
| 3 | Entretiens semi-directifs | 72 |
| 3.1 | Matériels et méthodes..... | 72 |
| 3.2 | Résultats..... | 74 |
| Partie III : Discussion..... | | 94 |
| 1 | L'Article 54 de la LFSS pour 2023 | 95 |
| 1.1 | Enjeux et opportunités de l'Article 54 | 95 |
| 1.2 | Limites de l'Article 54 | 96 |
| 2 | Propositions d'améliorations de l'article 54 et de financements alternatifs | 97 |
| 2.1 | Perspectives d'amélioration de l'Article 54..... | 97 |
| 2.2 | Propositions de tarification et de financement alternatif..... | 98 |
| Conclusion | | 101 |
| Bibliographie..... | | 103 |
| Annexes..... | | 109 |

Liste des abréviations

| | | | |
|-------|---|--------|--|
| AAC | Autorisation d'accès compassionnel | CSBM | Consommation de soins et de biens médicaux |
| AAP | Autorisation d'accès précoce | | |
| AAV | Virus adéno-associés | CSIS | Conseil stratégique des industries de santé |
| ADN | Acide désoxyribonucléique | | |
| AIB | Analyse d'impact budgétaire | CSP | Code de la santé publique |
| AIS | Agence de l'innovation en santé | CSS | Code de la sécurité sociale |
| ALAT | Alanine aminotransférase | CT | Commission de la transparence |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché | CTA | Coût de traitement annuel |
| AMO | Assurance maladie obligatoire | CTJ | Coût de traitement journalier |
| ANSM | Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé | CTM | Coût de traitement mensuel |
| AP | Accès précoce | DAC | Directions d'administrations centrales |
| ARN | Acide ribonucléique | DCSi | Dépense courante de santé au sens international |
| ARNi | Acide ribonucléique interférent | DES | Diplôme d'études supérieures |
| ARNm | Acide ribonucléique messenger | DGCCRF | Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes |
| ASA | Amélioration du service attendu | DGE | Direction générale des entreprises |
| ASAT | Aspartate aminotransférase | DGOS | Direction générale de l'offre de soins |
| ASMR | Amélioration du service médical rendu | DGRI | Direction générale de la recherche et de l'innovation |
| ATU | Autorisations temporaires d'utilisation | DGS | Direction générale de la santé |
| CAHT | Chiffre d'affaires hors taxes | DRESS | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques |
| CAR-T | Lymphocyte T porteur d'un Récepteur Antigénique Chimérique | DSS | Direction de la sécurité sociale |
| CEESP | Commission d'évaluation économique et de santé publique | EMA | Agence européenne du médicament |
| CEPS | Comité économique des produits de santé | GHM | Groupe homogène de malade |
| CGE | Conseil général de l'économie | GHS | Groupe homogène de séjour |
| CIR | Crédit d'impôt recherche | HAS | Haute autorité de santé |
| CNAM | Caisse nationale d'assurance maladie | HT | Hors taxe |

| | | | |
|-------|---|--------|---|
| IB | Impact budgétaire | QALY | Année de vie pondérée par la qualité |
| IGESR | Inspection générale de l'éducation, du sport et de la recherche | RDCR | Ratio différentiel coût-résultat |
| IGF | Inspection générale des finances | RTU | Recommandation temporaire d'utilisation |
| JORF | Journal officiel de la République française | SED | Service d'évaluation des dispositifs |
| Leem | Les entreprises du médicament | SEM | Service d'évaluation des médicaments |
| LFSS | Loi de financement de la sécurité sociale | SMA | Amyotrophie spinale |
| LOM | Lettre d'orientation ministérielle | SMR | Service médical rendu |
| MTI | Médicaments de thérapie innovante | TPE | Très petites entreprise |
| ONDAM | Objectif national de dépenses d'assurance maladie | TTC | Toutes taxes comprises |
| PFHT | Prix fabricant hors taxe | TVA | Taxe sur la valeur ajoutée |
| PIB | Produit intérieur brut | UCD | Unité commune de dispensation |
| PLFSS | Projet de loi de financement de la sécurité sociale | UNCAM | Union nationale des caisses d'assurance maladie |
| PLV | Prix limite de vente | URSSAF | Union de recouvrement des cotisations de sécurité sociale et d'allocations familiales |
| PME | Petites et moyennes entreprises | X-SCID | Déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X |
| PUT | Protocole d'utilisation thérapeutique | | |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 - Thérapies géniques – travail in vivo et ex vivo..... | 14 |
| Figure 2 - Vecteurs utilisés dans les essais cliniques de thérapie génique | 16 |
| Figure 3 - La séquence codante : transcription, épissage et protéine (11)..... | 17 |
| Figure 4 - Schéma de la modulation génomique (12)..... | 18 |
| Figure 5 - Production des cellules CAR-T autologues (13)..... | 19 |
| Figure 6 - Nombre d'essais cliniques approuvés par année dans le monde entre 1989 et 2017 ... | 20 |
| Figure 7 - Schéma du processus d'accès au marché des médicaments en France | 25 |
| Figure 8 - plan coût-efficacité (RDCR) (39)..... | 32 |
| Figure 9 - Composition du Comité économique des produits de santé | 41 |
| Figure 10 - Description de la séquence du virus AAV9 contenant onasemnogene abeparvovec. | 47 |
| Figure 11 - Description du mécanisme d'internalisation du virus AAV9 | 48 |
| Figure 12 - Evolution de la consommation de soins et de biens médicaux depuis 2014 (57) | 57 |
| Figure 13 - Croissance des ventes hors taxe de médicaments en ville | 59 |
| Figure 14 - Evolution du prix du médicament (60) | 60 |
| Figure 15 - Fonctionnement de l'article 54 d'après la LFSS pour 2023 (69) | 68 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1 - Médicaments de thérapies géniques disposant d'une AMM européenne | 23 |
| Tableau 2 - Les différents niveaux de l'amélioration du service médical rendu..... | 29 |
| Tableau 3 - Evaluations et négociations de prix françaises de thérapies géniques disposant d'une AMM européenne | 55 |
| Tableau 4 - Grille d'entretien semi-directif par thématique..... | 73 |
| Tableau 5 - Caractéristiques des interlocuteurs interrogés au cours des entretiens semi-directifs | 74 |

Introduction

Les avancées dans le domaine de la médecine génétique ont ouvert la voie à une ère de traitements révolutionnaires, avec les thérapies géniques en tête de file. Ces approches médicales novatrices offrent l'espoir de guérison pour un large éventail de maladies génétiques en modifiant directement le matériel génétique des patients. C'est le cas par exemple de Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec), une thérapie génique utilisée dans le traitement de l'amyotrophie spinale qui permet notamment – en une seule administration – à des enfants de se développer voire de marcher alors qu'ils n'avaient qu'une espérance de vie de deux ans sans traitement.

Cependant, de ces promesses de révolution thérapeutique découlent des défis économiques et financiers complexes qui suscitent des divergences au sein de la communauté médicale, des autorités de régulation et des décideurs politiques. Comment évaluer et tarifer ces thérapies géniques, qui peuvent être à la fois coûteuses et avoir un degré important d'incertitude sur leur efficacité à long terme ? Comment assurer un accès équitable à ces traitements tout en préservant la soutenabilité financière du système de santé ? Dans ce travail, nous explorerons les défis et les solutions liés à la fixation des prix et au financement des thérapies géniques en France, à l'aide d'une étude bibliographique et d'entretiens de recherche. Nous mettrons en lumière les points de vue divergents des intervenants mais aussi les domaines où un consensus peut être trouvé.

Au regard d'une solution proposée par le gouvernement pour répondre à ces problématiques, nous évaluerons les perspectives de financement et de tarification pour les thérapies géniques dans un contexte où certaines d'entre-elles, comme Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec), sont en négociations de prix depuis plusieurs années.

Face à ces questions, nous veillerons à ce que l'objectif ultime soit de garantir un accès équitable à ces thérapies innovantes tout en explorant les options permettant de protéger la soutenabilité du système de santé.

Partie I : Thérapies géniques et accès au marché en France

1 Thérapies géniques

1.1 Historique

Les thérapies géniques traitent des maladies génétiques impliquant un ou plusieurs gènes. Elles permettent d'introduire du matériel génétique dans les cellules des patients afin de suppléer un gène malade, d'éliminer ou réparer un gène altéré directement dans la cellule ou encore modifier l'ARN pour obtenir une protéine fonctionnelle. A l'origine, cette nouvelle approche thérapeutique a été développée pour suppléer un gène défectueux dans le cadre de maladies monogéniques.

Le premier essai clinique chez l'homme date de 1989 (1) avec l'injection de cellules souches et de lymphocytes génétiquement modifiés chez cinq patients atteints de mélanome métastatique. A la suite des résultats positifs de cette étude, de nombreux essais cliniques ont été développés au cours des années 1990 mais sans réel bénéfice observé. Il a fallu attendre les années 2000 pour que l'équipe d'Alain Fischer aboutisse à un nouveau succès thérapeutique dans le traitement de patients pédiatriques (bébé bulles) atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X (X-SCID) (2).

Depuis, les indications visées par les thérapies géniques sont bien plus larges avec notamment 65 % des essais cliniques concernant le traitement de cancers. On observe une diversification au niveau des approches avec de nouvelles modalités d'administration, de nouvelles stratégies correctives, et de nouveaux vecteurs.

1.2 Les différents types de thérapies géniques et stratégies d'action

1.2.1 In vivo et ex vivo

Dans le développement des thérapies géniques, le choix du type et de la stratégie est conditionné par différents paramètres : le type cellulaire ou tissulaire ciblé selon la pathologie, la durée d'expression du transgène dans l'organisme, les caractéristiques du transgène. Dans l'élaboration de la stratégie, il faut également tenir compte de la méthode utilisée pour délivrer le matériel génétique aux cellules cibles. Deux stratégies sont utilisées pour atteindre le génome : ex vivo et in vivo.

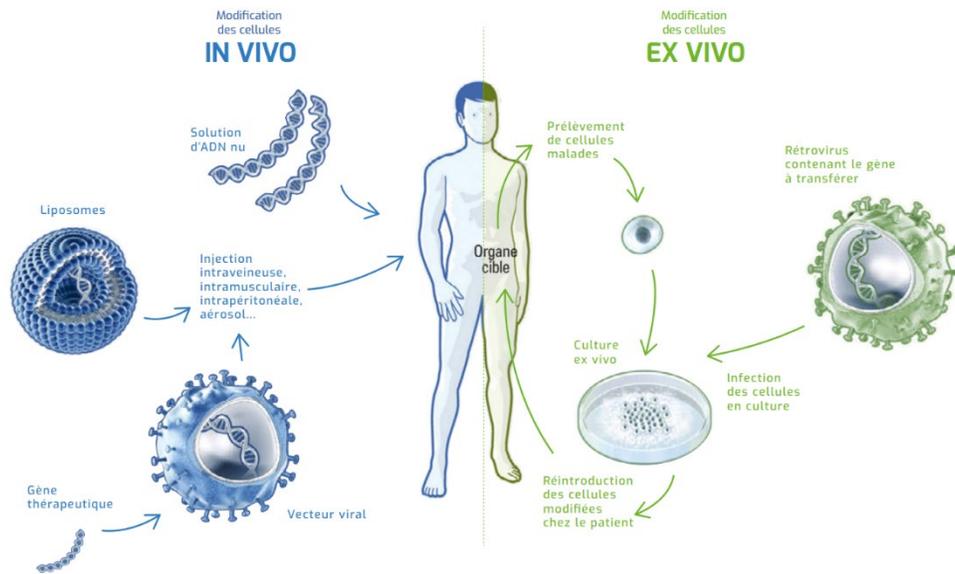


Figure 1 - Thérapies géniques – travail in vivo et ex vivo

Source : Leem : Les vecteurs d'innovation – la thérapie génique – santé 2030(3)

Dans le travail *in vivo* (Figure 1, partie gauche), le transfert de gène se fait par injection du gène vectorisé soit dans la circulation générale, soit directement dans l'organe à traiter. Cela permet de traiter par exemple des maladies musculaires, respiratoires, ou oculaires. On retrouve aujourd'hui le produit Luxturna® (voretigène néparvovec) sur le marché qui modifie les cellules des patients atteints de dystrophie rétinienne héréditaire *in vivo*.

Dans le travail *ex vivo* (Figure 1, partie droite), on prélève chez le patient les cellules mutées que l'on souhaite modifier génétiquement. Les cellules vont être mises en culture *ex vivo* et infectées par un virus (appelé vecteur) contenant le gène thérapeutique. Ensuite les cellules vont se multiplier en exprimant le gène thérapeutique puis être administrées au patient. Cette technique permet de mieux contrôler les étapes et d'agir plus spécifiquement sur le/les organes ciblés en limitant la dispersion des vecteurs dans l'organisme. Retrouvée majoritairement en hématologie, cette solution permet de prélever les cellules à modifier par une simple prise de sang. Le premier médicament de thérapie génique *ex vivo* arrivé sur le marché permet de corriger des cellules hématopoïétiques CD34+ chez des patients atteints d'un déficit immunitaire sévère (ADA-DICS) (4). Il s'agit de Strimvelis®, une fraction cellulaire autologue enrichie en CD34+ contenant des cellules CD34+ dérivées de la moelle osseuse, transduites avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène de l'adénosine désaminase (ADA) humain provenant de cellules progénitrices/cellules souches hématopoïétiques humaines (CD34+).

1.2.2 Les vecteurs

Les vecteurs permettent de répondre à la problématique majeure dans le développement des thérapies géniques : comment faire pénétrer du matériel génétique à visée thérapeutique dans les cellules des patients ?

1.2.2.1 Les vecteurs viraux

Les propriétés des virus leur confèrent la possibilité de livrer le matériel génétique directement dans le noyau des cellules. Bien qu'aujourd'hui la majorité des thérapies géniques utilisent des vecteurs viraux, les débuts de la thérapie génique ont été marqués par plusieurs accidents liés à des réactions inflammatoires incontrôlables (5). Depuis, de nouveaux vecteurs viraux sécurisés ont été développés tels que les vecteurs adéno-associés et lentiviraux. Parmi les vecteurs viraux on retrouve deux catégories : les vecteurs intégratifs et non intégratifs.

Dans le cas des vecteurs viraux intégratifs, l'ADN viral contenant le gène thérapeutique est inséré dans le génome de l'hôte. Ainsi, lors de la réplication cellulaire, le gène thérapeutique est transmis aux cellules filles. Les vecteurs lentiviraux sont aujourd'hui les vecteurs intégratifs les plus utilisés.

Les vecteurs non intégratifs importent le gène thérapeutique au sein de la cellule hôte mais ne l'insèrent pas dans le génome. *In-vivo*, il est préférable d'utiliser ces vecteurs permettant de faire pénétrer le transgène dans des cellules post-mitotiques puisqu'il s'exprime pendant la durée de vie de la cellule et disparaît avec la mort de celle-ci. Les vecteurs dérivés de virus adéno-associés (ou AAV) sont les plus fréquemment utilisés pour effectuer un transfert de gène *in vivo* dans le traitement des maladies monogéniques. Le principal frein à l'utilisation est lié à l'exposition naturelle au virus AAV sauvage qui entraîne une immunité dirigée contre ce virus.

Que le vecteur viral soit intégratif ou non, il a fait l'objet d'une ingénierie importante pour le diriger spécifiquement, et annuler son potentiel toxique et ses capacités de réplication.

1.2.2.2 Les vecteurs non viraux

Dans l'optique de répondre aux besoins de sécurité et de facilité d'administration, la mise au point de vecteurs non viraux est en cours et représente près de 20% des essais des thérapies géniques. Néanmoins, ils n'atteignent pas encore le niveau d'efficacité que celui des vecteurs viraux (6).

In-vivo, on retrouve plusieurs techniques telles que l'injection directe d'ADN modifié et protégé chimiquement des nucléases ou intégré dans un plasmide ; la lipofection où le gène est associé à des lipides cationiques favorisant l'entrée dans la cellule ciblée (7,8).

Ex-vivo, l'électroporation ou la nucléofection des cellules cibles par application d'un champ électrique permet de créer des pores au sein de la cellule pour favoriser l'entrée du transgène ou de délivrer les protéines et les oligonucléotides du système CRISPR (9).

1.2.2.1 Les vecteurs utilisés dans les essais cliniques

Dans les essais cliniques, on retrouvait en 2017 majoritairement des vecteurs viraux avec notamment les adénovirus, les rétrovirus, virus adéno-associés, lentivirus. Dans 16,6 % des essais cliniques on retrouvait des gènes nus ou dans des plasmides pour délivrer le matériel génétique dans le noyau. La Figure 2 présente sous la forme d'un diagramme circulaire les proportions d'utilisation de chaque famille de vecteur dans les essais cliniques en 2017.

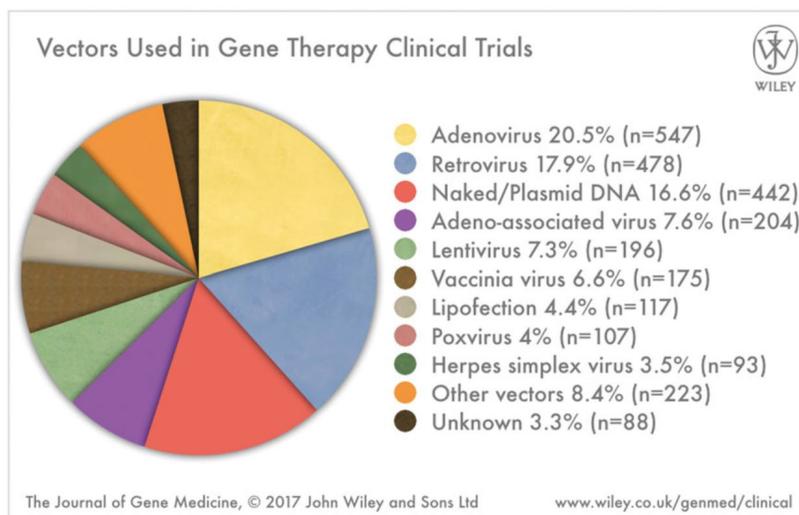


Figure 2 - Vecteurs utilisés dans les essais cliniques de thérapie génique

1.2.3 Les stratégies

1.2.3.1 Suppléer le gène déficient par insertion génétique

La première stratégie développée historiquement (1) consiste à suppléer un gène malade dans le cadre de maladie monogénique en important dans la cellule, *via* un vecteur, une copie du gène fonctionnel afin qu'elle s'ajoute au patrimoine génétique du patient. La cellule cible pourra ainsi exprimer le gène fonctionnel et produire la protéine manquante. Ce type de thérapie peut-être pratiqué *in-vivo* par injection direct ou bien *ex-vivo* comme décrit précédemment.

1.2.3.2 Edition génomique

Cette technique de biologie moléculaire permet d'éliminer ou de corriger le génome de manière ciblée à l'aide d'enzymes jouant le rôle de ciseaux moléculaires : les endonucléases de restriction. Ces nucléases et le segment d'ADN codant pour le gène fonctionnel vont être importés dans la cellule afin de remplacer la séquence mutée. Parmi les endonucléases utilisées aujourd'hui on retrouve les nucléases à doigt de zinc (notamment dans le traitement de glioblastome), les méganucléases, les TALEN et les CRISPR. Cette stratégie en est encore au stade expérimental mais porteuse de grands espoirs notamment avec les CRISPR-Cas9. Cet outil moléculaire, composé d'un fragment d'ARN (CRISPR) reconnaît la séquence spécifique sur l'ADN, auquel vient se fixer la nucléase Cas9 qui coupe les deux brins d'ADN à cet endroit précis. Ainsi, il est possible d'y introduire la matrice codant pour le gène fonctionnel (10).

1.2.3.3 La modulation d'épissage ou « saut d'exon »

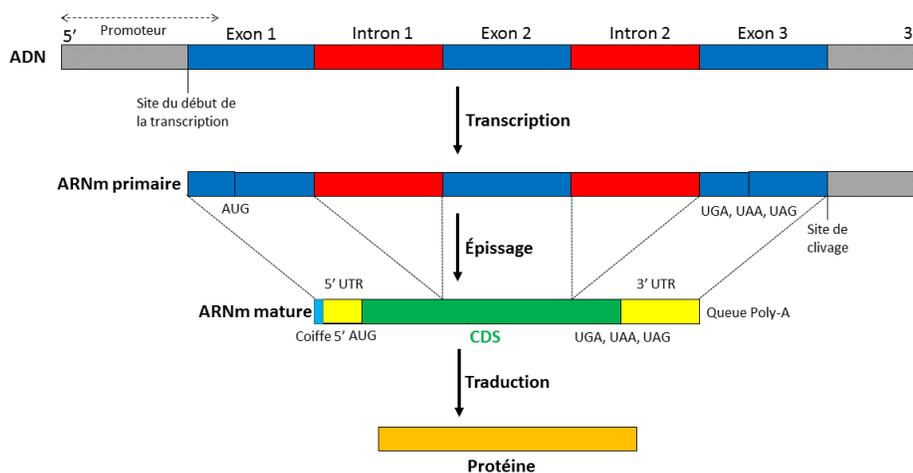


Figure 3 - La séquence codante : transcription, épissage et protéine (11)

Tel que représenté sur la Figure 3, la séquence codante de l'ADN est composée d'introns et d'exons se succédant qui vont être transcrits en pré-ARN messager (ARNm) ou ARNm primaire. L'épissage consiste à supprimer les introns afin d'obtenir un ARNm mature qui, lui, sera traduit en protéine. Dans certaines pathologies génétiques, la séquence ADN d'un exon peut être mutée et induire la traduction d'une protéine déficiente.

A l'aide de l'édition génomique, il est possible de faire produire à la cellule une protéine fonctionnelle « raccourcie » en éliminant l'exon de l'ARN messager (ARNm) codant pour les acides aminés responsables de la déficience. Cela est possible soit avec des oligonucléotides antisens soit avec des ARN interférents (ARNi).

Les oligonucléotides (petite séquence de nucléotides) antisens se lient à l'ARNm primaire transcrit à partir du gène muté par complémentarité à celui-ci. En s'hybridant avec le pré-ARNm, les oligonucléotides antisens modifient l'épissage en rendant l'exon porteur de la déficience non traduisible. La protéine est ainsi « raccourcie » mais fonctionnelle. La Figure 4 illustre le principe de modulation génomique. A titre d'exemple, cette technique est actuellement envisagée dans le traitement de la maladie de Duchenne afin d'obtenir une dystrophine plus courte mais fonctionnelle.

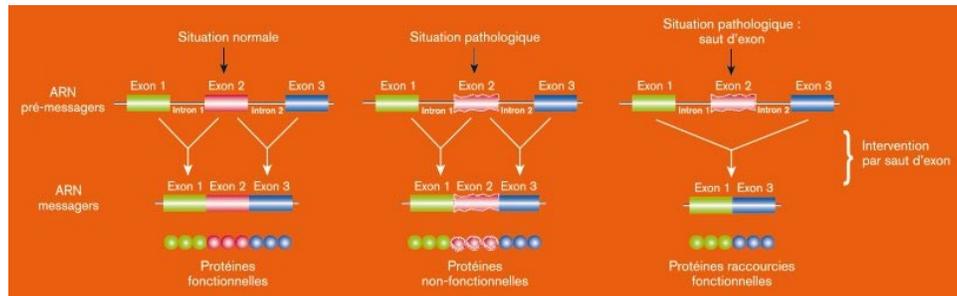


Figure 4 - Schéma de la modulation génomique (12)

1.2.3.4 Les CAR-T cells

Les CAR-T cells sont principalement utilisées en onco-hématologie et permettent d'associer une thérapie génique et une thérapie cellulaire afin d'obtenir une immunothérapie. Les lymphocytes T prélevés chez le patient sont génétiquement modifiés en culture à l'aide d'un vecteur viral intégratif afin de leur faire exprimer le récepteur chimique CAR (Récepteur Antigénique Chimérique) spécifique de l'antigène CD19 présent sur les cellules tumorales. Après une expansion *ex vivo* des CAR-T, les cellules sont contrôlées puis réinfusées au patient afin d'éliminer les cellules tumorales. La Figure 5 illustre le processus de production de ces cellules CAR-T. A ce jour Kymriah® (Tisagenlecleucel), Yescarta® (Axicabtagene ciloleucel) et Tecartus® (Brexucabtagene autoleucel) sont les trois seules CAR-T remboursées en droit commun sur le marché.

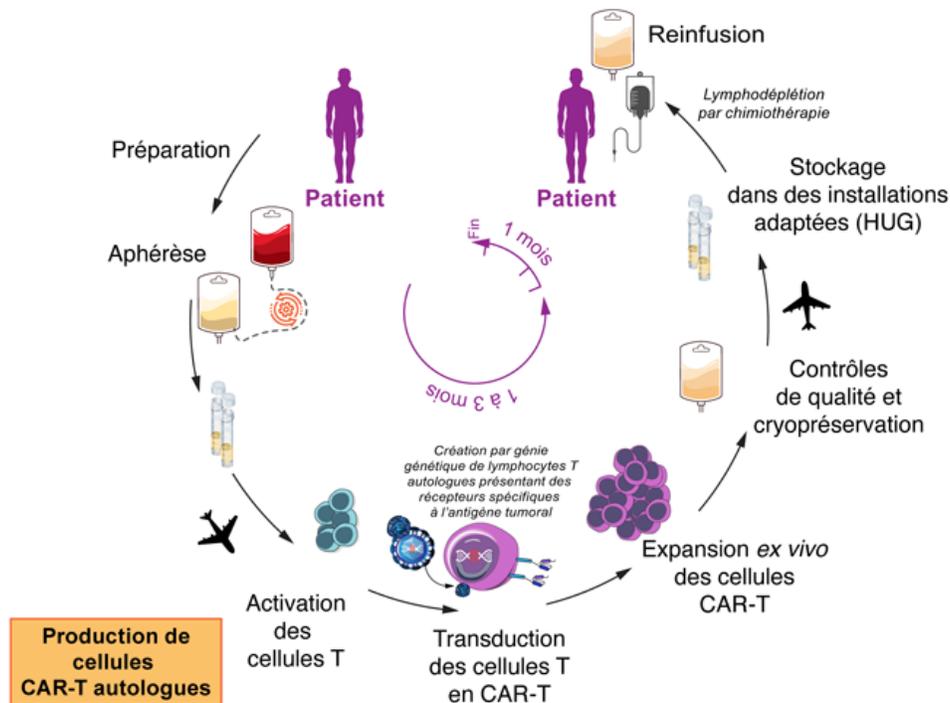


Figure 5 - Production des cellules CAR-T autologues (13)

1.2.3.5 Les virus oncolytiques

Ces virus subissent des modifications génétiques spécifiques afin de limiter leur pathogénicité et de cibler de manière sélective les cellules tumorales de manière à s'y répliquer et les éliminer. En 2015, Imlygic® (talimogène laherparépvec) a été le premier virus oncolytique dérivé d'une souche d'herpès (*herpes simplex virus*), à obtenir son autorisation de mise sur le marché. Ce produit est indiqué dans le traitement du mélanome.

1.3 Des succès majeurs en clinique

Plus de 20 ans après le premier succès de thérapie génique par les équipes d'Alain Fischer dans le déficit immunitaire combiné sévère, c'est aujourd'hui près de 400 études cliniques qui sont en cours avec notamment plus de 50 essais de phase 3. La moitié des essais est réalisée sur le continent nord-américain, un tiers en Europe et le reste en Asie. Presque 70 % des essais cliniques sont aujourd'hui financés par l'industrie pharmaceutique. (14)

L'efficacité clinique de la thérapie génique a été démontrée et validée par les autorités sanitaires françaises dans 11 maladies rares ¹ avec des produits aujourd'hui accessibles aux patients

(15). De plus, de nouveaux produits de thérapies géniques dans l'hémophilie A et B sont en cours d'évaluation par les autorités et sont porteurs d'espoir pour les patients hémophiles.

Le cas du produit Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) dans le traitement de l'amyotrophie spinale illustre parfaitement comment les thérapies géniques peuvent révolutionner la prise en charge des maladies. L'amyotrophie spinale de type 1 (la forme la plus sévère avec une espérance de vie souvent limitée à 2 ans) se caractérise génétiquement par une mutation du gène SMN1 (gène de survie du motoneurone) et d'un point de vue sémiologique par une atrophie musculaire, l'absence d'acquisition de la station assise et une faiblesse des muscles respiratoires entraînant une détresse respiratoire.

L'amyotrophie spinale est une maladie du motoneurone dont la cause est une déficience d'une protéine qui affecte le réseau neuronal à des degrés de sévérité différents(16).

Dans 95 % des cas, la SMA est due à une délétion homozygote du gène *SMN1* située sur le chromosome 5q codant pour la protéine de survie du motoneurone (SMN)(17)(18,19) ; dans les 5% de cas restants, il s'agit d'une mutation ponctuelle intragénique(19). La délétion ou les

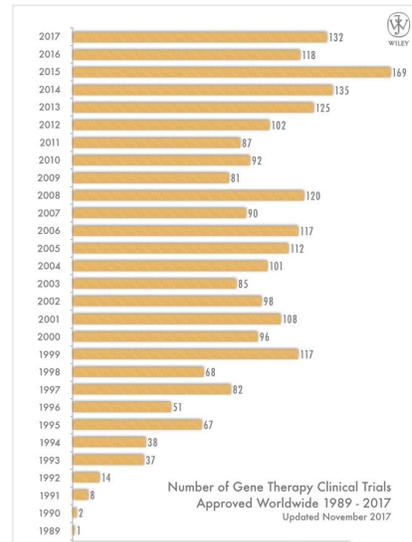


Figure 6 - Nombre d'essais cliniques approuvés par année dans le monde entre 1989 et 2017

¹ Dystrophie rétinienne, Amyotrophie spinale, Déficiences enzymatiques, Bêta-thalassémie, Leucodystrophie métachromatique, Lymphome du manteau (LM), Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B (LAL-B), Lymphome folliculaire, Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGB), Lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB), Myélome multiple.

mutations du gène *SMN1* entraînent une perte fonctionnelle de la protéine SMN(20). Un second gène *SMN2* (5q13.2) est capable de produire la protéine SMN, mais du fait d'une erreur d'épissage, 10 % seulement de la protéine produite SMN est complète et fonctionnelle(17)(19,20). La quantité de protéine SMN produite par le gène *SMN2* est insuffisante pour maintenir la survie du motoneurone. Le nombre de copies du gène *SMN2* est inversement proportionnel à la sévérité de la maladie car l'augmentation du nombre de copies permet la production de protéine SMN supplémentaire (17).

L'altération de la protéine de survie SMN est directement corrélée à la dégénérescence des motoneurones, conduisant à une perte progressive de la motricité, de la force et de la fonction musculaire, de la capacité de déglutition, de la fonction respiratoire, et finalement au décès dans les cas les plus sévères de la maladie (21).

L'injection unique de Zolgensma® permet de suppléer le gène déficient en garantissant une expression continue et maintenue du gène codant pour la protéine SMN1 humaine. Certains des premiers patients ayant reçu le produit, avec un diagnostic très précoce dans l'avancée de la pathologie, sont aujourd'hui en mesure de se déplacer par leurs propres moyens (22).

1.4 Quels freins restent à lever ?

Malgré les succès déjà obtenus, les chercheurs restent prudents quant à l'utilisation de la thérapie génique et à la possibilité d'une survenue d'effets indésirables à long terme. Ce suivi des patients permettra d'obtenir davantage d'informations concernant l'efficacité et la sécurité de ces traitements. De plus, il est nécessaire de poursuivre le développement de nouveaux vecteurs afin de contourner le problème de la réponse immunitaire, en particulier avec les vecteurs de type virus adéno-associés (23), et la contrainte de ne pas pouvoir réadministrer le traitement. L'accroissement des essais cliniques couvrant diverses indications devrait fournir de nombreuses connaissances dans les années à venir en vue d'améliorer les procédures.

La production à grande échelle de substances vivantes comme des virus, des vecteurs et des cellules autologues reste un obstacle majeur pour rendre les traitements de thérapie génique innovants accessibles. Les méthodes qui viennent de la recherche ne sont pas toujours faciles à adapter pour une utilisation industrielle conforme aux exigences de fabrication des médicaments. Il persiste encore le besoin de trouver des moyens technologiques et industriels pour produire en plus grande quantité.

Le coût de ces traitements est également un sujet majeur, avec des revendications tarifaires des laboratoires exploitants qui dépassent plusieurs millions d'euros. Même si ces prix peuvent se justifier par les bénéfices cliniques qu'ils apportent et les économies potentielles sur les soins continus pour les maladies génétiques rares, il faut rester prudent sur la tarification de ces produits dont l'efficacité est incertaine sur le long terme. Par ailleurs, un autre sujet découlant du prix est celui de l'accessibilité des traitements à l'ensemble des patients. En effet, certains laboratoires se sont retirés du marché européen à la suite de négociations de prix infructueuses et d'autres sollicitent un remboursement partiel à l'AMM afin de pouvoir négocier un prix plus élevé laissant certains patients sans traitement.

1.5 Les thérapies géniques disposant d'une AMM européenne

Tableau 1 - Médicaments de thérapies géniques disposant d'une AMM européenne

| Médicament | DCI | Firme | Caractéristiques pharmacologiques | Indication thérapeutique | Date de l'AMM |
|-----------------------------------|--------------------------|----------|--|--|--|
| Thérapies géniques in vivo | | | | | |
| LUXTURNA | Voretigene neparvovec | NOVARTIS | AAV2 - ADNc hRPE65 Thérapie génique <i>in vivo</i> one shot | Dystrophie rétinienne | 09/11/2021 |
| ZOLGENSMA | Onasemnogene abeparvovec | NOVARTIS | AAV9 - ADNc hSMN Thérapie génique <i>in vivo</i> one shot | Amyotrophie spinale | 18/05/2020 |
| UPSTAZA | Eladocagene exuparvovec | PTC | AAV2 - ADNc hAADC Thérapie génique <i>in vivo</i> one shot | Déficits enzymatiques | 18/07/2022 |
| GLYBERA | Alipogène Tiparvovec | CHIESI | AAV1 - ADNc LPL Thérapie génique <i>in vivo</i> one shot | Hyperlipoprotéïnémie Type I | 25/10/2012 |
| Thérapies géniques ex vivo | | | | | |
| ZYNTEGLO | Betibeglogene autotemcel | BLUEBIRD | Thérapie génique ex vivo Cellules CD34+ autologues encodant le gène β A-T87Q_globine | Thalassémie | 29/05/2019 <i>(retirée à la demande du laboratoire)</i> |
| LIBMELDY | Atidarsagen autotemcel | ORCHARD | Thérapie génique ex vivo CSPH CD34+ autologues modifiées pour exprimer l'enzyme ARSA fonctionnelle | Leucodystrophie métachromatique | 17/12/2020 |
| Thérapies CAR-T cells | | | | | |
| TECARTUS | Brexucabtagene autoleucl | GILEAD | Thérapie CAR-T cell | Lymphome du manteau (LM) | 14/12/2020 |
| | | | | Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B (LAL-B) | 02/09/2022 |
| YESCARTA | Axicabtagene ciloleucl | GILEAD | Thérapie CAR-T cell | Lymphome folliculaire | 21/06/2022 |
| | | | | Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGB) | 23/08/2018 |
| | | | | Lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) | 14/10/2022 |
| KYMRIAH | Tisagenlecleucl | NOVARTIS | Thérapie CAR-T cell | Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) | 23/08/2018 |
| | | | | Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B (LAL-B) | 23/08/2018 |

| | | | | | |
|--|---------------------------|----------------|--|--|--|
| KYMRIAH | Tisagenlecleucel | NOVARTIS | Thérapie CAR-T cell | Lymphome folliculaire | 29/04/2022 |
| CARVYKTI | Ciltacabtagene autoleucel | JANSSEN | Thérapie CAR-T cell | Myélome multiple | 25/05/2022 |
| | Idecabtagene vicleucel | BMS | Thérapie CAR-T cell | Myélome multiple | 18/08/2021 |
| Thérapies en cours d'évaluation par les autorités | | | | | |
| ROCTAVIAN | Valoctocogene roxaparvec | BIOMARIN | AAV5 - ADNc hFVIII-SQ Thérapie génique <i>in vivo one shot</i> | Hémophilie A | 24/08/2022 |
| HEMGENIX | Etranacogene dezaparvec | CSL BEHRING | AAV5 - ADNc hFIXco-Padua Thérapie génique <i>in vivo one shot</i> | Hémophilie B | 20/02/2023 |
| SKYSONA | Elivadogene autotemcel | BLUEBIRD | Thérapie génique <i>ex vivo</i> Cellules CD34+ transduites avec un VLV codant l'ADNc du gène ABCD1 | Adrénoleucodystrophie cérébrale | 16/07/2021 <i>(retirée à la demande du laboratoire)</i> |
| BREYANZI | Lisocabtagene maraleucel | BMS | Thérapie CAR-T cell | Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) | 28/04/2023 |
| | | | | Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGB) | 28/04/2023 |
| | | | | Lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) | 28/04/2023 |
| | | | | Lymphome folliculaire | 04/04/2022 |

AAVx : virus adéno-associé de sérotype x qui contient les ADNc ; ADNc : ADN à codons ; hRPE65 : protéine de l'épithélium pigmentaire rétinien humain ; hSMN : gène humain de survie du motoneurone ; hAADC : gène de l'enzyme décarboxylase d'acide L-aminé aromatique humaine ; LPL : lipoprotéine lipase ; hFVIII-SQ : forme SQ dépourvue du domaine B du gène du facteur VIII de coagulation humaine ; hFIXco-Padua : gène codant pour le variant gain de fonction Padua du facteur IX humain ; VLV : vecteur lentiviral ; gène ABCD1 : gène codant pour la protéine de l'adrénoleucodystrophie humaine.

Sources : Avis de la HAS des produits respectifs disponibles à : https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/fr/

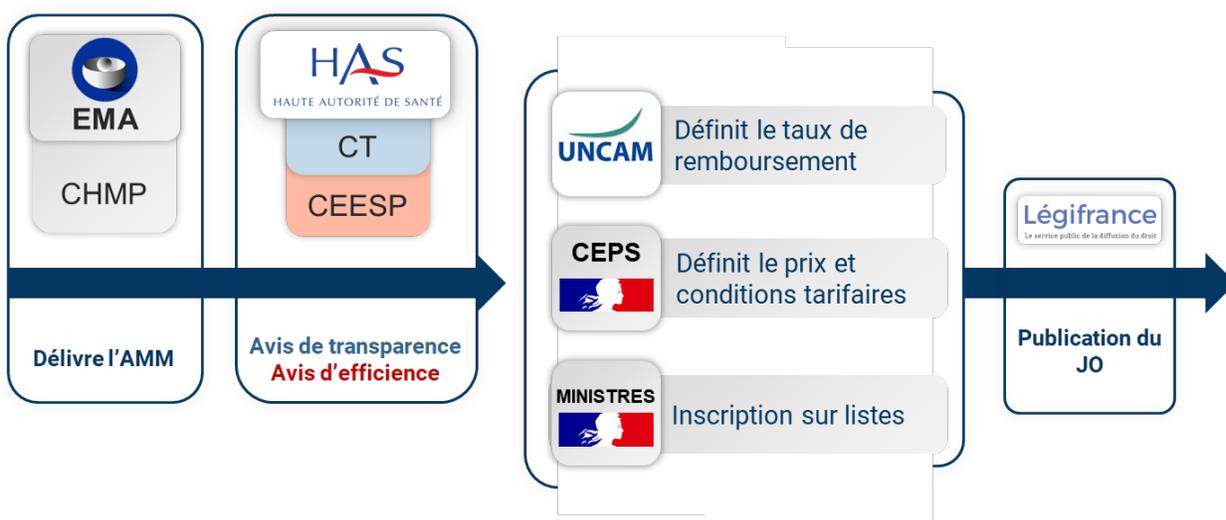
2 Accès au marché des médicaments

(sourcer : conseil d'état, droit et débats, la régulation économique de la santé)

La création du système de solidarité français tel qu'on le connaît aujourd'hui remonte à l'institution de la sécurité sociale avec les deux ordonnances du 4 et 19 octobre 1945 (24,25) relatives à l'organisation de la sécurité sociale et aux régimes des assurances sociales applicables aux assurés des professions agricoles. Concernant les produits de santé, une liste de médicaments susceptibles d'être utilisés et achetés par les hôpitaux a été instituée par ordonnance le 13 octobre 1945 (26) correspondant à la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et de divers services publics. Le marché hospitalier des médicaments est ainsi devenu régulé ; en ville, la loi « Solinhac » de 1948 (27) relative au remboursement par la sécurité sociale des spécialités pharmaceutiques établira la liste « ville ».

Dès 1967 avec la réforme « Jannoney » (28), on met en place une évaluation scientifique des médicaments préliminaire à leur accès au marché français. En effet, cette réforme instaure l'inscription sur les listes par arrêté ministériel sur proposition d'une commission d'experts. En 1980, cette commission d'experts sera alors rebaptisée en commission de la transparence (CT) et le dispositif d'accès aux listes est à nouveau réformé par décret (29) avec de nouveaux critères d'inscription dont « l'amélioration du service médical rendu » (ASMR).

L'accès au marché des médicaments va être détaillé dans ce chapitre mais peut être aujourd'hui résumé par le schéma suivant :



EMA : Agence européenne du médicament ; AMM : Autorisation de mise sur le marché ; CT : commission de la transparence ; CEESP : commission d'évaluation économique et de santé publique ; UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie ; CEPS : Comité économique des produits de santé ; JO : Journal officiel de la république française.

Figure 7 - Schéma du processus d'accès au marché des médicaments en France

2.1 L'accès aux marchés ville et hôpital

2.1.1 Le marché ville du médicament

En ville, l'accès au marché des médicaments suit le schéma présenté par la Figure 7. Ils doivent être évalués par l'EMA pour obtenir une AMM et ensuite a minima par la Commission de la transparence pour pouvoir négocier un prix avec le Comité économique des produits de santé et enfin être inscrit sur la liste des médicaments remboursables par la sécurité sociale aux assurés sociaux (article L. 162-16-4). Ils pourront ensuite être délivrés en pharmacie d'officine. Les prix des médicaments vendus en ville sont publiés au journal officiel sous la forme d'un prix fabricant hors taxes (PFHT) et d'un prix public toutes charges comprises (prix PPTTC). Le PPTTC comprend le PFHT, la marge du grossiste répartiteur, la marge du pharmacien et la TVA. Les marges sont administrées par l'Etat.

2.1.2 Le marché hôpital du médicament

Dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A), le financement des médicaments administrés aux patients lors de leur séjour à l'hôpital est pris en charge selon différentes modalités. De manière générale, l'Assurance Maladie couvre ces dépenses à hauteur des forfaits prévus par les groupes homogènes de séjours (GHS). Un financement dérogatoire est assuré pour certains produits inscrits sur la liste en sus, prévu à l'article L.162-22-7 du Code de la sécurité sociale. Ce dispositif doit garantir le financement de traitements innovants et onéreux et favoriser leur accès aux patients.

2.1.2.1 *Les médicaments « intra-GHS »*

Ils doivent être évalués par l'EMA pour obtenir une AMM et ensuite a minima par la Commission de la transparence pour être ensuite inscrit par les ministres sur la liste des médicaments agréés aux collectivités. Leur prix est libre et négocié directement avec les établissements de santé par le biais d'appels d'offres.

2.1.2.2 *Les médicaments de la liste en sus*

Pour une inscription sur la liste en sus (LES), les médicaments suivent le même processus d'évaluation et de tarification qu'en ville. Une étape est ajoutée en amont des négociations avec le CEPS, il s'agit de l'évaluation par la DGS, DSS et la DGOS de l'éligibilité à la LES. Pour y être éligible il est nécessaire d'avoir obtenu un SMR important et au moins une ASMR IV. Les ministres inscriront ensuite le produit à la liste des médicaments agréés aux collectivités. Les prix des médicaments de la liste en sus sont publiés au journal officiel sous la forme d'un tarif de responsabilité (TR) qui correspond au prix maximum auquel l'industriel peut vendre son produit aux établissements.

2.2 L'évaluation de la haute autorité de santé (HAS)

Autorité publique indépendante à caractère scientifique, la HAS vise à développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social, au bénéfice des personnes. Elle travaille aux côtés des pouvoirs publics dont elle éclaire la décision, notamment dans le cadre de l'inscription sur les listes des médicaments. Elle a été créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance Maladie (30). La HAS est composée d'un collège et de 8 commissions dont deux spécifiquement dédiées à l'évaluation des médicaments : la Commission de la transparence (CT) et la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). Les travaux de la HAS reposent sur trois valeurs : la rigueur scientifique, l'indépendance et la transparence.

2.2.1 L'évaluation médico-scientifique par la CT

La prise en charge des spécialités pharmaceutiques par la solidarité nationale française nécessite dans un premier temps une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par des autorités de santé compétentes : l'Agence européenne du médicament (EMA) ou l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Que la procédure soit centralisée (européenne) ou décentralisée (nationale) l'évaluation permet d'établir la qualité pharmaceutique du produit, la sécurité d'emploi et l'efficacité du médicament (31).

Institution indépendante, la CT de la Haute autorité de santé (HAS) est chargée de mener une évaluation scientifique des médicaments selon une doctrine publiée par la HAS (32). Suite à cette évaluation, la CT émet un avis qui éclaire sur l'intérêt clinique et scientifique de disposer de la spécialité sur le marché. L'objectif de la commission - défini dans la doctrine - « est de proposer aux ministres la prise en charge de médicaments ayant un intérêt avéré scientifiquement et médicalement, au regard des alternatives disponibles ». Elle est composée d'experts pluridisciplinaires (médecins, pharmaciens) et de représentants d'associations de patients ou d'usagers du système de santé.

La CT fonde son évaluation sur l'ensemble des données cliniques disponibles à un instant donné pour la spécialité concernée et dans l'indication évaluée. Dans les conclusions de l'avis rendu par la CT on retrouve principalement deux critères qui sont évalués : le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASRM) par le médicament.

Les laboratoires pharmaceutiques sollicitent l'inscription de leurs produits sur les listes via un dépôt de dossier auprès de la HAS avec le dossier de transparence. Dans ce dossier l'industriel revendique un niveau de SMR et d'ASMR, ainsi qu'une place dans la stratégie thérapeutique et une population cible.

Le SMR

Instauré par le décret du 27 octobre 1999 relatif aux médicaments remboursables (33), le SMR devient un nouveau critère d'accès aux listes. Il est déterminé sur la base des critères explicités ci-après :

- La gravité de l'affection traitée ;
- L'efficacité (quantité d'effet) et les effets indésirables (rapport bénéfices/risques) ;
- Le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament ;
- La place du médicament dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives disponibles ;
- L'intérêt de santé publique (qui tient compte de la gravité de la maladie, de sa prévalence et incidence, de la couverture du besoin médical, de la réponse au besoin médical identifié, de l'impact du médicament en termes de morbi-mortalité et qualité de vie et de l'impact sur l'organisation des soins)

Le SMR peut être de 4 niveaux : important, modéré, faible ou insuffisant.

Dès lors que le niveau du SMR est différent d'insuffisant, la CT émet un avis favorable au remboursement. La décision de rembourser appartient aux ministres, et le taux de remboursement par la solidarité nationale est préalablement défini par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) (30) qui, à ce jour, prend en charge à 65 % les produits ayant obtenu un SMR important, à 30 % les produits ayant obtenu un SMR modéré et à 15 % les produits ayant obtenu un SMR faible. Les médicaments considérés comme irremplaçables et coûteux sont eux pris en charge à 100 %.

L'ASMR

L'ASMR quant à lui a été mis en place par décret en 1980, comme critère d'inscription avec une échelle à 6 niveaux (29) :

- I. Progrès thérapeutique majeur
- II. Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
- III. Amélioration modeste en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
- IV. Amélioration mineure en termes d'efficacité et/ou d'utilité
 - Sur le plan clinique : acceptabilité, commodité d'emploi, observance
 - Complément de gamme justifié
 - Avantage potentiel lié aux propriétés pharmacocinétiques ou au moindre risque d'interactions médicamenteuses
- V. Absence d'amélioration avec avis favorable à l'inscription
- VI. Avis défavorable

Suite à l'introduction du SMR dans l'évaluation médico-scientifique, l'ASMR a été ramené à 5 niveaux :

Tableau 2 - Les différents niveaux de l'amélioration du service médical rendu

| | | |
|-----|-------------|--|
| I | Majeure | Progrès thérapeutique majeur |
| II | Importante | Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et de réduction des effets indésirables |
| III | Modérée | Amélioration modérée en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables |
| IV | Mineure | Amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables |
| V | Inexistante | Pas d'Amélioration du service médical rendu devenue « Amélioration du service médical rendu inexistante » (décret du 2 octobre 2012) |

Les déterminants sur lesquels s'appuie l'évaluation de l'ASMR sont moins explicites. Elle tient compte de :

- la qualité de la démonstration (comparaison et choix du comparateur, qualité méthodologique de l'étude, adéquation de la population incluse à celle de l'indication, pertinence du critère de jugement clinique et sa significativité) ;
- la quantité d'effet (efficacité, qualité de vie, tolérance) au regard de la robustesse de la démonstration sur le critère de jugement principal ;
- la pertinence clinique de cet effet par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents ;
- et du besoin médical (de préférence lorsque les 3 éléments suscités sont concluants).

Ce critère permet d'apprécier la valeur ajoutée d'un médicament arrivant sur le marché au regard des éléments présentés ci-dessus. Dans les faits, on retrouve une grande majorité des produits évalués pour lesquels une ASMR V a été attribuée. En 2022, la CT a rendu 254 avis d'inscription et d'extension d'indication dont 74 nouveaux médicaments ; parmi eux 66 produits ont reçu un avis favorable au remboursement et un progrès thérapeutique a été identifié dans 34 situations cliniques avec une ASMR II (importante), 15 ASMR III (modérée) et 18 ASMR IV (mineure) (34).

2.2.2 L'évaluation médico-économique par la CEESP

2.2.2.1 L'analyse coût-résultats

La médico-économie est une discipline de l'économie de la santé qui est utilisée comme un outil d'aide à la décision en matière de produits de santé. Elle permet d'apprécier le rapport entre la valeur ajoutée du produit et les ressources qu'il mobilise et ainsi d'éclairer les pouvoirs publics et les professionnels de santé dans le choix des stratégies thérapeutiques les plus efficaces. Discipline largement utilisée depuis de nombreuses années dans plusieurs pays (notamment au Royaume-Uni), la médico-économie a été introduite en France en 2008 (35) avec la création de la

Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) destinée à l'évaluation de stratégies de soins, de prescriptions ou de prises en charge afin d'établir des recommandations à destination des pouvoirs publics.

Afin de garantir la pérennité du système de santé, fondé en majeure partie sur une prise en charge financière collective des soins de santé, des choix en matière d'allocation des ressources doivent être faits. Deux outils peuvent être utilisés :

- « L'évaluation de l'efficience dont l'objectif est de hiérarchiser les différentes options envisageables en fonction de leur capacité à produire les meilleurs résultats possibles à partir des ressources à mobiliser, en vue d'une allocation optimale des ressources.
- L'analyse d'impact budgétaire dont l'objectif est d'estimer les conséquences financières de l'introduction d'un produit de santé sur le budget de l'Assurance Maladie à court ou moyen terme, afin d'anticiper les besoins de financement du système de santé et d'assurer un accès des patients aux traitements » (36).

Les conditions d'éligibilité à une évaluation médico-économique pour les médicaments sont décrites par la HAS comme suit :

| | |
|--|---|
| L'article R161-71-3 du CSP dispose qu'une évaluation économique est requise pour les produits de santé pour lesquels le déposant revendique : | La décision du collège de la HAS n°2022.0212/DC/SED/SEM du 23 juin 2022 prévoit qu'une évaluation économique est requise lors d'une procédure d'inscription, et précise la notion d'impact significatif : |
| une ASA/ASMR de niveau I, II ou III, et ; | dès lors que le produit concerné est un MTI, compte tenu de l'incidence que ce type de médicament est susceptible d'avoir sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades, ou ; |
| un « impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les modes de prise en charge des malades, et le cas échéant de son prix ». | dès lors que le chiffre d'affaires hors taxes prévisionnel de la 2e année de commercialisation dans l'indication est supérieur ou égal à 20 millions d'euros annuels, ou ; |
| - | dès lors que l'entreprise revendique une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades. |

(source : *comprendre l'évaluation médico-économique, HAS 2023* (37))

Critères d'évaluation

Dans les évaluations médico-économiques, l'objectif est d'estimer le ratio différentiel coût-résultat (RCDR) permettant de définir les produits les plus efficaces au sein d'une stratégie thérapeutique. L'estimation du RCDR dépend de plusieurs facteurs qui doivent être détaillés et documentés par le déposant afin d'apprécier les incertitudes et le degré de confiance que l'on peut accorder à l'analyse d'efficacité selon les choix méthodologiques du demandeur.

Dans le processus d'élaboration d'une évaluation de l'efficacité d'un produit plusieurs choix méthodologiques considérés comme structurants sont nécessaires. Dans un premier temps, il faut définir l'objectif de l'évaluation en cohérence avec le contexte et le critère d'efficacité. Ensuite, il faut choisir la méthode d'évaluation c'est-à-dire le type de résultat qui sera comparé entre le produit évalué et la stratégie thérapeutique. Les deux méthodes retenues par la CEESP dans les dossiers d'efficacité sont les analyses coût-utilité et les analyses coût-efficacité. Ce choix se fait en fonction de l'importance de la qualité de vie liée à la santé dans la prise en charge : si elle est une conséquence importante, l'analyse de référence est de type coût utilité et le résultat de santé évalué est la durée de vie pondérée par une mesure de la qualité de vie exprimée en QALY (de l'anglais quality-adjusted life year, « année de vie pondérée par la qualité »). Si la qualité de vie n'est pas une conséquence importante de l'intervention, l'analyse de référence est de type coût-efficacité et le résultat de santé évalué est généralement la durée de vie (qui peut être exprimé en « années de vie gagnées »). Une fois la méthodologie choisie, il est nécessaire de choisir la perspective à adopter. La HAS recommande l'utilisation d'une perspective collective tenant compte de l'ensemble des personnes ou institutions affectées en termes d'effets sur la santé ou de coûts quels qu'ils soient. Dans l'éventualité où le choix de cette perspective n'est pas possible faute de données, le choix d'une perspective restreinte au système de santé doit être justifié. Selon la HAS, dans les deux cas, ces perspectives impliquent que :

- « les effets sur la santé soient identifiés et mesurés du point de vue des populations affectées par l'intervention évaluée. Les résultats de santé doivent être valorisés du point de vue de la population générale ;
- les coûts de production de l'intervention évaluée et de ses comparateurs soient identifiés, mesurés et valorisés, indépendamment de leur source de financement. » (38)

La population analysée doit intégrer l'ensemble des individus affectés par l'intervention étudiée qui sera comparée à une population de référence. L'analyse se base sur les éléments et résultats de l'étude clinique qui seront extrapolés sur un horizon temporel qui peut-être sur la vie entière ou sur une durée déterminée.

Après avoir comparé l'efficacité des deux interventions, il faut évaluer leurs coûts respectifs afin de pouvoir calculer le RDCR. Evaluer le coût total de production d'une intervention nécessite d'identifier, de mesurer et de valoriser les ressources consommées par celle-ci. Le périmètre des postes de dépenses à prendre en compte dépend de la perspective qui a été adoptée. En effet la HAS nous dit que : « Dans une perspective collective, toutes les ressources entrant dans la production de la prise en charge globale du patient sont considérées. Elles recouvrent les sphères domestiques (par exemple soins informels), sanitaires (par exemple séjours, actes, produits de santé) et médico-sociales (par exemple séjours, services à la personne). Dans la perspective restreinte au système de santé, les ressources considérées sont restreintes à celles qui concourent à la production de la prise en charge sanitaire (par exemple séjours, actes, produits de santé). » Dans ses recommandations, la CEESP estime que seuls les coûts directs sont à prendre en compte mais une analyse de coûts indirects peut être présentée en analyse complémentaire.

Le résultat de l'évaluation médico-économique est présenté sous la forme du ratio suivant :

$$RDCR = \frac{C_y - C_x}{R_y - R_x}$$

En représentant graphiquement les résultats du ratio, on peut observer ce qu'on appelle la frontière d'efficacité (*droite λ en vert ci-dessous*) ; les interventions de santé qui composent cette frontière sont identifiées comme l'ensemble des interventions non dominées.

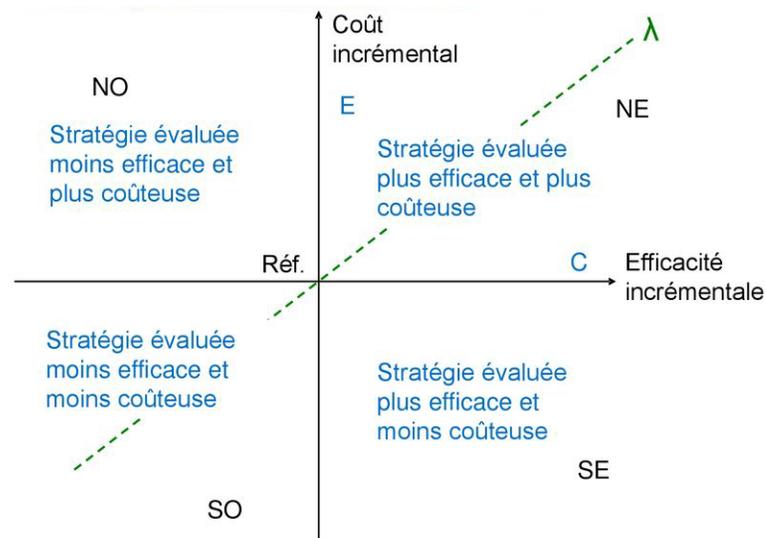


Figure 8 - plan coût-efficacité (RDCR) (39)

Lorsque le dossier d'efficacité comprenant l'analyse est déposé, il va être évalué par la CEESP. La commission est attentive à la définition d'un objectif clair et précis en cohérence avec les données mobilisées, à la cohérence de l'analyse développée par rapport à l'objectif défini et au

lien de l'objectif et les indications décrites par l'industriel. Le travail de la CEESP consiste à évaluer l'analyse médico-économique du laboratoire sous un angle méthodologique en émettant des réserves graduelles sur des arguments strictement liés à la méthodologie. La HAS les définit comme suit :

- « **Réserve mineure** : élément jugé non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- **Réserve importante** : élément jugé non conforme aux recommandations en vigueur, qui peut être justifié, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude). Une réserve importante ne remet pas en cause la validité de l'évaluation économique mais questionne la robustesse des résultats quantitatifs énoncés ou l'interprétation qui en est proposée.
- **Réserve majeure** : élément jugé non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'évaluation économique. L'argumentation en lien avec cet élément n'est pas nécessairement suffisante : un manquement majeur, même justifié, ne rend pas plus valide ou informative l'analyse » (40).

En qualifiant les incertitudes liées au dossier, la CEESP éclaire le CEPS dans sa prise de décision pour la tarification du produit en définissant le degré de confiance qu'il peut accorder à l'analyse réalisées par le laboratoire.

2.2.2.2 L'analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire (AIB) est définie comme « une approche financière destinée à estimer, sur un horizon temporel à court ou moyen terme, les conséquences financières annuelles de l'adoption d'une intervention de santé. Cette estimation résulte du calcul de la différence entre les prévisions de dépenses des scénarios intégrant ou non l'intervention de santé étudiée » (41).

Comme pour l'analyse coût résultats, il est également nécessaire d'adopter une perspective (perspective AMO recommandée), de choisir un horizon temporel (entre 3 et 5 ans recommandés), de choisir les populations d'intérêt (populations cibles et rejointes attendues par la HAS), ainsi que la consommation des ressources associées aux deux scénarios comparés. Les résultats des AIB sont exprimés en unités monétaires et en termes de ressources économisées le cas échéants.

La CEESP évalue cette AIB sur le plan méthodologique, elle conclue sur les résultats de l'analyse déposée par l'industriel et sur les principales sources d'incertitude.

2.3 Les voies d'accès et modes de financements précoces

2.3.1 L'accès précoce

L'accès précoce (AP) est règlementé par l'article L5121-12 du Code de la Santé Publique et l'article L162-16-5-2 du Code de la sécurité sociale et par le décret d'application n°2021-862 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel. Sa mise en place a été votée dans la LFSS 2021. Il remplace et simplifie les modes de prise en charge dérogatoire qui existaient auparavant (ATU de cohorte ou nominative, ATU d'extension d'indication, prise en charge précoce dérogatoire, recommandation temporaire d'utilisation) et qui avaient des modalités d'autorisation et de régulation hétérogènes.

Son objectif est de permettre l'utilisation de certains médicaments présumés innovants dans des indications thérapeutiques précises destinées à traiter des maladies graves rares ou invalidantes lorsque toutes les conditions suivantes sont réunies :

- Il n'existe pas de traitement approprié ;
- La mise en oeuvre du traitement ne peut pas être différée ;
- L'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques ;
- Ces médicaments sont présumés innovants, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.

L'AP concerne deux situations réglementaires concernant les médicaments :

- Médicament sans AMM dans l'indication, pour lequel l'entreprise s'engage à déposer dans un délai de 2 ans une demande d'AMM (ex ATU compassionnelle, ex ATU d'extension d'indication).
- Médicament avec AMM dans l'indication sans être inscrit pour cette indication sur l'une des listes de remboursement et pour lequel l'entreprise s'engage à déposer dans le mois suivant l'obtention de son AMM, une demande d'inscription sur une de ces listes (ex ATU post AMM).

Lorsque le demandeur sollicite une prise en charge au titre de l'accès précoce pour l'un de ses produits, il soumet un dossier auprès de la HAS. Après un avis consultatif de la Commission de la transparence et un avis conforme de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) relatif à la balance bénéfice/risque, c'est le collège de la HAS qui octroie l'autorisation d'accès précoce. Afin de pouvoir suivre et évaluer l'utilisation du produit au titre de l'accès précoce, l'autorisation d'AP est subordonnée à un recueil de données, sous la responsabilité réglementaire du laboratoire, dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données défini par la HAS.

Ces données contribuent à l'évaluation du médicament par la HAS pour le renouvellement et pour l'évaluation en vue du remboursement. Les prescripteurs et les pharmaciens sont tenus de participer au recueil des informations. Une convention entre le laboratoire et l'établissement de santé prévoit les modalités de dédommagement de celui-ci.

Dès lors que cette autorisation est publiée par la HAS, le médicament est pris en charge à 100 % par l'Assurance maladie obligatoire (AMO). L'industriel fixe alors lui-même l'indemnité qui lui sera reversée pour chaque unité commune de dispensation (UCD). Le chiffre d'affaires généré est soumis à une régulation sous la forme de remise et lors de la fixation du prix, le laboratoire devra rembourser la différence entre l'indemnité et le prix négocié pour chaque UCD vendues au titre de l'accès précoce.

Les modalités de financement de l'accès précoce dépendent du caractère ambulatoire ou hospitalier de la prise en charge. Pour les patients hospitalisés, le produit est financé en sus des GHS, le remboursement de l'établissement est à la hauteur de l'indemnité d'AP et la dépense entre dans le budget « hôpital » de l'Assurance Maladie. Dans le cas de patients en ambulatoire, le produit est financé via la liste de rétrocession, remboursé à l'établissement à la hauteur de l'indemnité d'AP à laquelle est ajouté 2,1 % de taxe sur la valeur ajoutée (TVA) et une marge forfaitaire par ligne de prescription (22 € TTC) ; cette dépense entre dans le budget « ville » de l'Assurance Maladie. Dans tous les cas la délivrance des produits pris en charge au titre de l'accès précoce se fait en établissement de soins.

2.3.2 L'accès compassionnel

Trois situations sont couvertes par l'accès compassionnel :

- Accès compassionnel simple (ex ATU nominative)
- Accès compassionnel très précoce (ATU nominative avec bascule vers une ATU de cohorte)
- Cadre de prescription compassionnel (Ex RTU)

Les conditions d'octroi d'un accès compassionnel sont les suivantes :

- Le médicament ne fait pas l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine à des fins commerciales dans l'indication
- Il n'existe dans l'indication concernée **aucun traitement approprié** (sauf en cas de RTU économique : art L.5121 12 1 III)

- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées au regard des données cliniques disponibles ainsi que, lorsque l'indication concerne une maladie rare, des travaux et des données collectées par les professionnels de santé : **B/R présumé positif**
- Cette autorisation se fait soit dans le cadre d'une **autorisation d'accès compassionnel** (ex ATU nominative), soit dans le **cadre d'une prescription compassionnelle** (ex RTU)
- *Cas particulier de l'accès très précoce* : Des essais cliniques sont en cours mais le patient ne peut y participer et le traitement ne peut être différé. Le laboratoire s'engage à déposer une demande d'accès précoce dans les 12 mois qui suivent l'autorisation d'accès compassionnel

L'autorisation d'accès compassionnel (AAC) concerne les médicaments ne disposant d'aucune AMM délivrée par l'ANSM ou la commission européenne sans caractère innovation et n'ayant pas vocation à être commercialisés par les laboratoires. Cette autorisation est octroyée par l'ANSM à la demande d'un médecin prescripteur en vue du traitement d'une maladie grave, rare ou invalidante pour une durée d'un an renouvelable et pour un patient nommément désigné. L'ANSM informe le laboratoire titulaire de l'AMM avant de délivrer l'autorisation qui répond sur le souhait de mettre le produit à disposition dans le cadre de l'AC, fournit la documentation à l'ANSM, et propose un PUT allégé sans recueil de données. Dans le cadre d'une AAC très précoce, le recueil de données est requis et le laboratoire est tenu de déposer un dossier d'AP dans les 12 à 18 mois suivants l'AAC. L'autorisation de l'ANSM vaut prise en charge. Le prescripteur informe de façon écrite et orale chaque patient et indique sur l'ordonnance que : « *la prise en charge de cette spécialité intervient dans le cadre d'une prise en charge relative à un accès "compassionnel" par l'Assurance Maladie. A ce titre, cette prise en charge est dérogatoire.* » Les modalités de dispensation et de financement sont les mêmes que celles suscitées dans l'accès précoce.

Le cadre de prescription compassionnel concerne les médicaments ayant une AMM, mais pas dans l'indication concernée, et permet de sécuriser une prescription non conforme à l'AMM. L'autorisation est à l'initiative de l'ANSM et/ou sur signalement de la part d'acteurs de santé qualifiés, ou à la demande des ministres pour une durée de 3 ans renouvelable. L'ANSM informe le laboratoire titulaire de l'AMM avant d'établir un cadre de prescription compassionnelle et lui demande de transmettre dans un délai fixé par l'agence les informations suivantes :

- Efficacité et sécurité du médicament dans cette indication qui permettront à l'agence d'évaluer la balance bénéfices/risques ;
- Les titres et objectifs des essais cliniques en cours ;
- Une estimation du nombre de patients concernés en France ;

- Un projet de PUT précisant les données à suivre pour mesurer l'efficacité, la sécurité et les conditions d'utilisation ;
- La copie de l'autorisation si le médicament est autorisé dans un autre Etat pour cette indication
- RCP ;
- La copie des décisions de retrait ou de refus de l'AMM pour cette indication ;
- La copie de tout avis scientifique rendu sur cette indication par l'EMA ou autorité compétente ;
- L'intention ou non du titulaire d'engager des essais cliniques ou de déposer une AMM en vue de l'extension des indications thérapeutiques du médicament et le calendrier envisagé ;

Une fois l'évaluation du bénéfice/risque réalisée et la validation du projet de PUT actée, l'ANSM peut autoriser le cadre de prescription compassionnelle et cette autorisation vaut prise en charge.

2.3.3 L'accès direct

L'accès direct au marché post avis HAS est une expérimentation prévue à l'article 62 de la loi n° 2021-1754 de financement de la sécurité sociale pour 2022. Ce dispositif s'adresse à des indications de produits en primo inscription et en extension d'indication ayant obtenu un « service médical rendu majeur ou important avec une amélioration du service médical rendu au moins mineure » (42). La demande de prise en charge au titre de l'accès direct est déposée par le laboratoire dans le mois suivant la publication de l'avis de CT et au plus tard deux ans après le début de l'expérimentation. L'indication concernée ne doit pas faire l'objet d'un accès précoce et le laboratoire s'engage à assurer la continuité des traitements pendant la période d'accès direct autorisée soit un an. La dispensation des médicaments se fera uniquement en pharmacie à usage intérieur (PUI) des établissements de soins. La prise en charge est décidée par les ministres pour une durée d'un an maximum sur la base d'un prix librement fixé par le laboratoire. Aucune inscription sur les listes SS coll et rétrocession ne peut avoir lieu dans une autre indication pendant la période d'accès direct. Le prix (PFHT, tarif de responsabilité, prix de cession) est fixé conventionnellement au titre de l'AMM dans un délai de 10 mois entre la décision de prise en charge et la signature de l'avenant conventionnel. A défaut le CEPS fixe un prix par décision unilatérale avant la fin des 12 mois à compter de la décision de prise en charge.

2.4 Le remboursement et les négociations avec le CEPS

En 1999, la loi n°99-1140 du 29 décembre 1999 de financement de la sécurité sociale pour 2000 fait entrer un troisième acteur dans la politique du médicament et réforme le comité économique du médicament (ayant une première base légale depuis la loi n°96-452 du 28 mai 1996) qui deviendra le comité économique des produits de santé (CEPS). Cette réforme élargit la sphère de compétence dudit comité aux autres produits de santé pris en charge par l'Assurance Maladie (principalement les dispositifs médicaux).

Le CEPS est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe du ministre de la Santé, de la sécurité sociale et de l'Economie. Le Comité contribue à l'élaboration de la politique économique du médicament et du dispositif médical. Il met en œuvre les orientations que le Président du CEPS reçoit par lettre de mission des ministres compétents, en application de la loi de financement de la sécurité sociale. Ces orientations portent notamment sur les moyens propres à assurer le respect de l'objectif national de dépenses de l'Assurance Maladie mentionné à l'article LO 111--3.

2.4.1 La doctrine du CEPS

L'activité principale du Comité consiste à fixer les prix et tarifs des produits de santé. Cette fixation n'est pas arbitraire mais est issue d'une négociation entre le Comité et l'industriel. La fixation des prix est fondée sur des critères de loi prévus à l'article L. 162-16-4 du CSS : amélioration du service médical rendu par le médicament, le cas échéant les résultats de l'évaluation médico-économique, les prix des médicaments à même visée thérapeutique, le volume de ventes prévu ou constaté ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament. L'activité de tarification du Comité suit une doctrine que l'on peut découvrir dans son rapport d'activité annuel (43).

2.4.1.1 Détermination d'un coût de référence

La détermination d'un prix repose en grande partie sur la prise en compte d'une comparaison de valeur entre le nouveau produit et certains des médicaments utilisés dans la prise en charge et leurs coûts nets. La détermination d'un coût de référence est donc un point central de la négociation, ainsi que la situation du produit par rapport à cette stratégie de référence tant en valeur ajoutée (ASMR) qu'en volume (part de marché attendue).

2.4.1.2 Compareurs retenus par le comité

Les compareurs utilisés par le Comité sont le compareur explicitement retenu pour définir l'ASMR du produit ou, dans le cas d'une ASMR délivrée dans la stratégie, les spécialités pharmaceutiques qui sont citées comme « compareurs cliniquement pertinents (CCP) » dans

l'avis de la Commission de la transparence (CT). Le choix du comparateur parmi les CCP dépend du niveau d'ASMR :

- Pour une ASMR V, c'est le comparateur le moins cher qui est retenu et vis-à-vis duquel le nouveau produit doit générer une économie.
- Pour une ASMR IV, le principe demeure qu'ils ne devraient pas entraîner de surcout dans le coût de traitement ; le comparateur le moins onéreux reste la référence de la négociation, mais d'autres références pourront également être considérées lorsque le Comité l'estime justifié sans permettre des niveaux de tarification comparables aux ASMR III.
- Pour une ASMR I, II ou III, les comparateurs sont utilisés pour déterminer le prix net d'un produit, selon différentes modalités en fonction des contextes et de leurs propres anciennetés et ASMR. Le raisonnement par indication et non plus par produit peut conduire à sélectionner des comparateurs si possible similaires en termes de champ d'indication.

La doctrine du Comité prévoit également la conduite à tenir face à des comparateurs particuliers par leurs caractéristiques tarifaires, réglementaires : comparateurs dont le prix net est différent du prix facial, comparateurs en marché libre ou hors remboursement, comparateurs ayant perdu leur brevet, comparateurs utilisés hors AMM et les comparateurs économiques.

Dans le cas des traitements dits « one-shot » tel que les thérapies géniques, le choix du comparateur ou la comparaison à un coût de traitement de référence face à une administration unique soulève de nombreuses difficultés qui touchent à la teneur même de cette prise en charge avec le temps, à l'horizon temporel choisi, et aux hypothèses faites sur la permanence de l'effet du traitement one-shot. Le Comité considère comme référence principale l'avis de la CEESP. Il constitue par la modélisation et l'analyse faite par la Commission la seule approche scientifique et indépendante de cette comparaison. Le Comité considère que le prix auquel le nouveau produit serait dominant doit constituer la valeur pivotale sur laquelle la négociation peut se tenir.

2.4.1.3 Modalités de négociations selon le niveau d'ASMR

Les leviers de négociations sont différents selon le niveau d'ASMR. Voici les modalités que prévoit la doctrine du CEPS :

- Pour les ASMR V : « Le seul intérêt d'un tel produit est de bénéficier d'une alternative moins coûteuse que celles déjà présentes sur le marché et pouvant par ailleurs motiver d'autres baisses de prix. La lettre d'orientation du 17 août 2016 a donc précisé que l'économie doit être réalisée par un prix inférieur au prix du comparateur le moins cher

dans l'indication considérée. Le montant de la décote est de 10 % par rapport au comparateur le moins cher en net et le cas échéant en net et en facial. Toutefois, cette décote peut être majorée notamment si le prix du comparateur est stable de longue date ou si la décorrélation entre prix facial et prix net est importante » (43).

- Pour les ASMR IV : « Ils apportent une amélioration mineure du service médical rendu et correspondent au premier niveau lisible d'une amélioration démontrée. Le cadre de négociation de prix s'appuie sur une équivalence de coût de traitement par rapport au comparateur le moins cher. Certains produits sont susceptibles d'accéder à un niveau de prix européen dans le cas d'une ASMR IV par rapport à une ASMR I,II ou III de moins de 5 ans, de besoin médical non, ou partiellement couvert, prix européen dominant validé par la CEESP, médicament orphelin ou nouvel antibiotique » (43).
- Pour les ASMR I, II et III : Les niveaux d'ASMR III et mieux définissent, pour le CEPS et dans les échanges conventionnels, les produits dits « innovants » et ouvrent droit à la garantie de prix européen définie par les accords-cadres depuis 2003. L'article 11 de l'accord-cadre de 2021-2024 prévoit que la garantie de prix européen sur le prix facial s'orchestre par l'accord d'un niveau de prix associé ou non à une durée de stabilité, chacun étant appuyé sur des critères différents. A expiration de cette garantie de prix européen, les prix faciaux doivent être revus notamment dans un contexte de transformation de remises en baisse de prix. La détermination du prix net de ces produits s'appuie sur les critères de loi avec la recherche d'un coût de traitement de référence et d'un comparateur.

2.4.2 Eléments pratiques de négociation

Pour chaque indication d'un produit, l'industriel dépose conjointement au dépôt de dossier de transparence un dossier économique explicitant les revendications tarifaires du laboratoire. Lors de la parution de l'avis émis par la CT dans cette indication, il est demandé à l'industriel d'actualiser son dossier économique afin qu'il soit cohérent avec les conclusions de la CT.

Les négociations peuvent ainsi débiter avec l'instruction du dossier en comité afin d'en faire un premier examen et les membres vont débiter afin de formuler une contre-proposition. Le vote est réparti en 10 voix décisive et 2 consultatives (*cf. Figure 9*). Le retour est ensuite fait au laboratoire qui pourra accepter la proposition du Comité ou faire une contre-proposition à son tour. Lorsqu'un accord est trouvé entre les deux parties, un contrat appelé convention est signé, puis le prix est publié au journal officiel.

Le CEPS est composé de plusieurs membres appartenant aux différentes directions d'administrations centrales (DAC) du ministère de la santé et de l'économie mais aussi d'organismes tels que la Caisse nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) ou l'Union nationale des organismes complémentaires d'assurances maladie. Dans la figure ci-dessous sont représentés les membres et le nombre de voix délibératives qui leur sont accordées. Le secrétariat général possède une voix: celle du vice-président et dans le cas d'un vote exæquo, celle du président peut être mise en jeu pour départager le vote.



CNAM : Caisse nationale de l'Assurance Maladie ; UNOCAM : Union nationale des organismes complémentaires d'Assurance Maladie ; DGCCRF : Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes ; DGE : Direction générale des entreprises ; DGOS : Direction générale de l'offre de soin ; DGRI : Direction générale de la recherche et de l'innovation ; DGS : Direction générale de la santé ; DSS : Direction de la sécurité sociale.

Figure 9 - Composition du Comité économique des produits de santé

2.5 La régulation économique des médicaments

2.5.1 La maîtrise comptable des dépenses de médicaments

Le système de régulation dispose de plusieurs étages. Premièrement, on retrouve les principes législatifs et réglementaires avec notamment la loi de financement de la sécurité sociale, le code de la santé publique et l'encadrement par l'ONDAM. C'est dans celui-ci que l'on retrouve les objectifs d'économie à réaliser chaque année.

Ensuite, on retrouve la lettre d'orientation ministérielle (LOM), signée par les ministres de tutelles et adressée au président du CEPS. Par cette lettre, le gouvernement donne des consignes au président de manière à orienter les négociations et la fixation du prix des produits de santé afin de respecter l'ONDAM. La LOM permet d'objectiver les aspects pratiques de fixation et modification de prix. A ce jour, on dénombre 4 LOM publiées : avril 2013, août 2016, septembre 2018 et février

2019. Cette dernière donne notamment des éléments sur le prix des AMSR V, sur la prise en compte des exportations dans la fixation des prix et sur les délais d'accès au marché.

L'accord-cadre CEPS-LEEM (accord-cadre du 5 mars 2021 actuellement en vigueur) constitue le troisième étage du système de régulation. Signé entre le Comité et le syndicat représentatif de l'industrie pharmaceutique : les Entreprises du médicament (LEEM), cet accord conventionnel définit pour une période donnée (durée triennale pouvant être prolongée par décret) les règles de fixation sur prix des médicaments dans le respect du cadre législatif. L'accord cadre 2021-2024 a inclus de nouvelles dispositions notamment sur les questions de soutien à l'investissement ou sur les contrats de gestion de l'incertitude.

Puis enfin, on retrouve les avenants conventionnels relatifs aux produits signés entre le CEPS et les industriels exploitants d'un médicament. Ils concernent le prix de la spécialité, les remises prévues, les engagements de l'entreprise vis-à-vis de sa politique de promotion, des conditions et modalités de mise en œuvre des études pharmaco-épidémiologiques et médico-économiques ainsi que les dispositions applicables en cas de non-respect des engagements.

La régulation à proprement parler s'effectue de différente manière notamment avec la révision du prix des médicaments qui sont encore sous brevet. L'article L. 162.16.4 du CSS énonce les motivations pouvant conduire à la baisse du prix :

« 1° l'ancienneté de l'inscription de la spécialité concernée, ou des médicaments à même visée, ou la fin des droits de propriété intellectuelle ;

2° le prix net ou le tarif net, au sens du quatrième alinéa de l'article L. 162-18 du CSS, de la spécialité et des médicaments à même visée thérapeutique ;

3° le prix d'achat constaté de la spécialité concernée et des médicaments à même visée thérapeutique par les établissements de santé ou les distributeurs ;

4° le coût net, au sens de l'article L. 162-18 du CSS, du traitement médicamenteux pour l'assurance maladie obligatoire, lorsque la spécialité concernée est utilisée concomitamment ou séquentiellement avec d'autres médicaments, notamment au regard du coût net des traitements à même visée thérapeutique ;

5° les montants remboursés, prévus ou constatés, par l'assurance maladie obligatoire pour le médicament concerné et ceux à même visée thérapeutique ;

6° l'existence de prix ou de tarifs inférieurs, déduction faite des différentes remises ou taxes en vigueur, dans d'autres pays européens présentant une taille totale de marché comparable et dont la liste est fixée par décret » (43).

On trouve ensuite les contrats de remise produits. La typologie de ces clauses conventionnelles est variée avec les remises dites « à la première boîte », les clauses prix-volumes, les clauses de CTJ, posologie ou de durée de traitement, les clauses de bon usage, les clauses d'enveloppe capée ou de « capping », ou encore les clauses de performances :

- Remise à la première boîte : sur chaque vente d'une boîte de médicament, l'industriel reverse un montant défini conventionnellement entre le prix facial et le prix net. Ce type d'accord permet de garantir à l'industriel un prix d'affichage cohérent avec son référencement international et également de fixer un prix net en accord avec les impératifs budgétaires de la sécurité sociale.
- Remise prix-volume : ce type de clause permet de diminuer le prix net du médicament au fur et à mesure de l'augmentation des volumes de ventes. Il s'agit de pourcentages de remise progressifs en fonction de seuils de ventes graduels qui sont définis conventionnellement.
- Clauses de CTJ, posologie, ou de durée de traitement : Ces clauses ont pour vocation d'assurer la stabilité du cout net de traitement négocié face à la diversité des situations cliniques ou aux aléas des comportements des prescripteurs. Elles n'ont pas vocation à se déclencher si la situation prise pour référence est bien le reflet moyen de la vie réelle.
- Clauses de bon usage : Elles visent à sécuriser l'impact budgétaire du produit strictement au périmètre pris en charge à l'inscription. Si l'impact budgétaire dépasse celui du périmètre d'inscription, l'industriel reverse l'excédent.
- Les clauses d'enveloppes capées : Ces clauses désignent le reversement de 100 % du chiffre d'affaires au-delà d'un montant fixé dans la convention qui correspond à un forfait négocié. Elles peuvent être mises en place dès lors qu'un risque de prescription hors indication remboursée existe, ou qu'une extension d'indication prochaine risque d'être anticipée par les prescripteurs avant que ses modalités de prise en charge et ses conditions tarifaires ne soient établies
- Les clauses de performance : Ces contrats sont désignés dans le nouvel accord-cadre comme des « contrats de gestions de l'incertitude ». Ils font reposer un montant de remise sur un résultat clinique individuel supposant un mécanisme de recueil fiable avec une

récurrence annuelle compatible avec le processus d'élaboration et d'appel des remises. Les modalités pratiques d'application de ce type de clause est décrit au 3.3.1. de la partie II de ce travail.

Dès lors qu'un type de remise est mis en place conventionnellement, on observe alors une décorrélation entre le prix dit « liste » (publié au journal officiel) et le prix net qui lui reste confidentiel car couvert par le secret des affaires. En effet, les établissements de santé et les pharmacies d'officine achètent les produits au prix liste et les industriels remboursent à l'URSSAF le montant de remise correspondant à la différence prix liste – prix net.

Enfin on trouve la régulation financière de fin d'année avec principalement la remise au titre de la clause de sauvegarde (L. 138-13 du CSS). Il s'agit d'un versement sous forme de contribution par les laboratoires pharmaceutiques dès lors que le chiffre d'affaires hors taxe (CAHT) net des remises produits réalisé sur l'année excède un montant M déterminé afin d'assurer le respect de la part médicament de l'ONDAM. Cela s'applique aux médicaments de ville et hôpital (rétrocession, liste en sus, AP) et la répartition de la contribution au titre de la clause de sauvegarde entre laboratoires se fait en fonction de la seule part de marché de chaque laboratoire. Pour l'année 2021, le montant M fixé au II de l'article 35 de la LFSS 2021 est de 23,99 milliards d'euros et ce montant a été dépassé ; ainsi la contribution M a été déclenchée. Le dispositif de la clause de sauvegarde, son évolution et ses conséquences seront décrits précisément au 4.2.2. de la partie II de ce travail.

2.5.2 La maîtrise médicalisée des dépenses de médicaments

Le principe de maîtrise médicalisée, qui vise une optimisation des dépenses de soins par l'amélioration qualitative du système de soins, est une démarche engagée par l'Assurance Maladie depuis 2005 suite à la loi du 13 août 2004 (30). Les programmes d'actions de la maîtrise médicalisée reposent sur plusieurs leviers, notamment la diffusion de référentiels et recommandations de bon usage auprès des professionnels de santé et la contractualisation d'objectifs avec des établissements de santé et/ou les professionnels de santé liée au bon usage des soins et des dépenses de santé

Le médicament est intégré à ces programmes d'actions prévus en particulier dans le cadre des conventions médicales signées en 2005, 2011 et en 2016. L'objectif principal est celui du bon usage du médicament et de l'amélioration de la qualité des soins. Cependant, dans le cadre des contrats de contractualisation avec les établissements et les professionnels de santé, des objectifs chiffrés sont attendus, par exemple, sur la maîtrise des volumes de prescription de certaines classes thérapeutiques ou du taux de prescription de biosimilaires et de génériques.

3 Les particularités de ZOLGENSMA, un médicament pas comme les autres

3.1 La maladie (44)

Les amyotrophies spinales (SMA – Spinal Muscular Atrophy) sont un groupe de maladies neuromusculaires, progressives, d'origine génétique. La plus fréquente est l'amyotrophie spinale proximale (également appelée amyotrophie spinale 5q ou amyotrophie spinale antérieure – ASA), une maladie héréditaire, de transmission autosomique récessive, due à la mutation bi-allélique du gène SMN1 situé sur le chromosome 5q (5q12.2-q13.3). « Dans plus de 95 %, il s'agit de délétions homozygotes de l'exon 7 ou des exons 7 et 8 du chromosome 5q mais il peut aussi s'agir de mutations ponctuelles intragéniques. Ces délétions ou mutations entraînent une diminution de la production de la protéine de survie du motoneurone (SMN), responsable de la dégénérescence et la perte des motoneurons de la corne antérieure de la moelle épinière et des noyaux du tronc cérébral (45,46). La dégénérescence des motoneurons a pour conséquence une faiblesse puis une atrophie musculaire des membres et du tronc. Selon le phénotype, l'atteinte musculaire peut affecter la fonction respiratoire, être responsable d'une atteinte du squelette, d'une perte de la motricité ou encore de troubles de la déglutition et entraîner le décès dans les cas les plus sévères. Le développement cognitif et psychologique est généralement préservé. A noter qu'un second gène SMN2 (5q13.2) a également été identifié. Celui-ci est intact chez tous les patients atteints de SMA mais ne contribue à produire que 10 à 15 % de la protéine SMN complète et fonctionnelle (la protéine est non fonctionnelle dans 85 à 90 % des cas en raison d'une erreur d'épissage). En cas de mutation du gène SMN1, le faible taux de protéine SMN fonctionnelle codée par le gène SMN2 est insuffisant pour maintenir la survie et le fonctionnement normal des motoneurons. Le nombre de copies du gènes SMN2 est variable d'un individu à l'autre mais la maladie serait d'autant plus sévère que le nombre de copies du gène SMN2 (1 à 5 copies) est faible (47).

L'amyotrophie spinale proximale est une maladie rare, avec une incidence de 2,6/100 000 cas par an en Europe (45) (le type le plus fréquent étant la SMA de type I qui représente environ 60 % des cas) et une prévalence globale de 20/100 000 naissances (48).

Classification pronostique et clinique des SMA (49–52) : Les amyotrophies spinales sont des maladies graves dont la sévérité est principalement corrélée à l'âge d'apparition des symptômes. Il existe 4 types de SMA selon l'âge des premiers symptômes, les capacités motrices fonctionnelles maximales acquises et l'espérance de vie :

- SMA de type I (maladie de Werdnig-Hoffmann ou amyotrophie spinale infantile sévère) : la forme la plus sévère avec une espérance de vie souvent limitée à 2 ans. Elle apparaît avant

l'âge de 6 mois et est caractérisée par l'absence d'acquisition de la station assise. Les principaux symptômes du type I sont l'hypotonie, les déformations articulaires, la cyphoscoliose, les troubles de la déglutition, une déformation de la cage thoracique et une faiblesse des muscles respiratoires entraînant une détresse respiratoire, une respiration paradoxale et des infections pulmonaires.

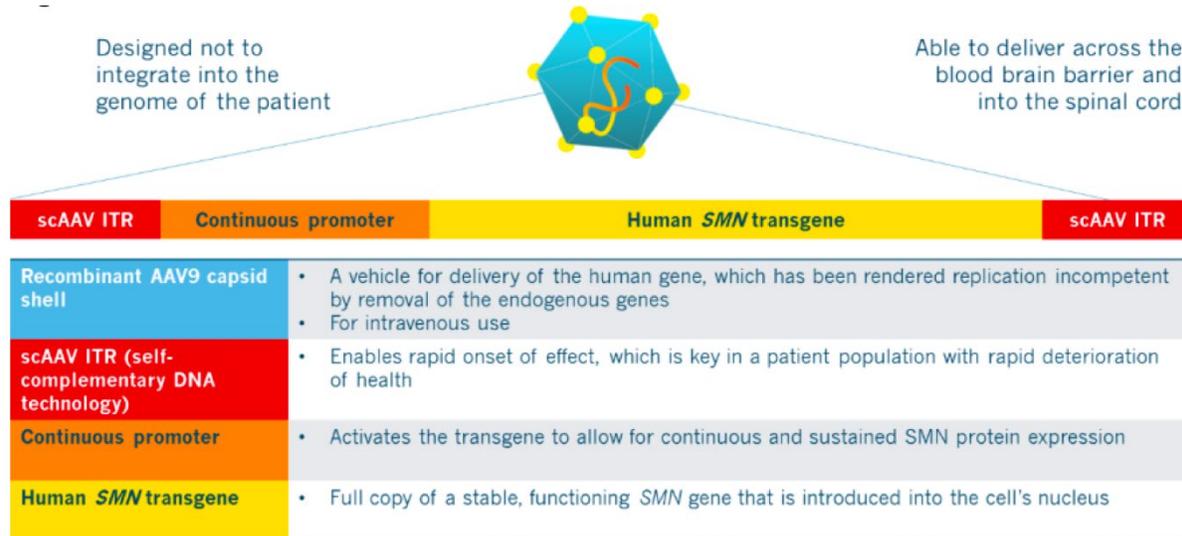
- SMA de type II (amyotrophie spinale infantile intermédiaire), qui survient entre 6 et 18 mois de vie, est caractérisé par l'absence d'acquisition de la marche, des complications orthopédiques et une atteinte respiratoire pouvant amener à une insuffisance respiratoire. Avec une prise en charge précoce, ces patients pourront avoir une espérance de vie proche de celle de la population générale.
- SMA de type III (amyotrophie spinale juvénile ou maladie de Kugelberg-Welander) débute entre 18 mois et 2 ans de vie après l'acquisition de la marche autonome. Ces patients restent capables de marcher plusieurs dizaines d'années, puis ils auront besoin d'assistance pour se déplacer. Un suivi de la fonction respiratoire est nécessaire tout au long de leur vie.
- SMA de type IV (amyotrophie spinale de l'adulte) débute après l'âge de 18 ans. L'évolution est généralement lente, avec une espérance de vie normale, sans atteinte de la marche pour la plupart des patients, avec cependant une faiblesse musculaire et quelques tremblements des extrémités.

En pratique clinique, le diagnostic est généralement évoqué sur la symptomatologie clinique. L'hypotonie, la faiblesse musculaire symétrique et progressive des membres inférieurs et parfois des muscles bulbaires, les troubles de la déglutition et la respiration paradoxale sont les principaux signes cliniques faisant évoquer une SMA. Le diagnostic sera confirmé par des tests génétiques moléculaires. L'analyse quantitative des gènes SMN1 et SMN2 par MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification), qPCR (quantitative polymerase chain reaction) ou NGS (next generation sequencing) constitue la référence. Il sera également nécessaire de réaliser une détection de mutation/délétion par PCR s'il existe au moins 1 copie du gène SMN1 » (44).

Aujourd'hui la prise en charge thérapeutique repose sur un traitement symptomatique ayant un objectif d'amélioration de la qualité de vie comprenant kinésithérapie, ergothérapie et assistance respiratoire ainsi que sur un traitement pharmacologique avec l'administration du médicament SPINRAZA (nusinersen), un oligonucléotide antisens administré en intrathécale qui permet d'augmenter la production de la protéine SMN fonctionnelle en agissant sur l'épissage du gène SM2.

3.2 Généralités sur le médicament

Zolgensma (dci : onasemnogene abeparvovec) est un médicament de thérapie génique conçu pour introduire une copie fonctionnelle du gène codant pour la protéine de survie des motoneurones (SMN1) pour traiter les principales causes de l'amyotrophie spinale. Il est attendu qu'en fournissant une source alternative d'expression de la protéine SMN dans les motoneurones, il favorise la survie et la fonction des motoneurones transduits. Sa production dans des cellules embryonnaires humaines de rein repose sur la technologie de l'ADN recombinant. Le vecteur utilisé est un vecteur utilisant la capsid d'un virus adéno-associé de sérotype 9 (AAV9) recombinant non répliquatif dont l'ADN a été remplacé par un transgène : l'ADN codant du gène humain de survie du motoneurone (SMN). Le choix de ce vecteur repose notamment sur la capacité de sa capsid à traverser la barrière hémato-encéphalique et à transduire les motoneurones.



Abbreviations: AAV, adeno-associated virus; DNA, deoxyribonucleic acid; ITR, inverted terminal repeat; ON-AB, onasemnogene abeparvovec; sc, self-complementary; *SMN*, survival motor neurone.

Figure 10 - Description de la séquence du virus AAV9 contenant onasemnogene abeparvovec

Une fois administré, le vecteur viral va entrer dans les cellules dites transduites, via l'utilisation des endosomes afin de pouvoir délivrer le matériel génétique dans le noyau et y résider dans un épisode de l'ADN. Le transgène est ensuite activé par le promoteur hybride associé (amplificateur du cytomégalo virus/promoteur du gène de l'actine β de poulet) pour permettre l'expression continue et maintenue du gène codant pour la protéine SMN humaine déficiente pendant une longue période dans les cellules post-mitotiques.

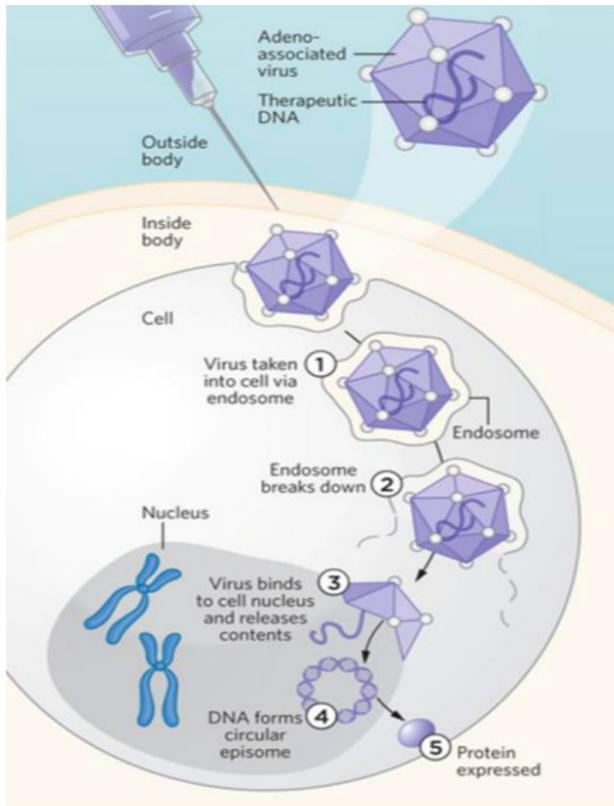


Figure 11 - Description du mécanisme d'internalisation du virus AAV9

1. Le virus pénètre dans la cellule via la voie des endosomes.
2. L'endosome est rompu.
3. Le matériel génétique contenu dans le virus AAV9 pénètre dans le noyau de la cellule.
4. Formation d'épisome circulaire.
5. Le transcrit est libéré du noyau pour permettre la traduction en une protéine qui est par la suite excrétée de la cellule.

Zolgensma est administré sous la forme d'une perfusion intraveineuse unique (traitement dit « one shot »). Chaque mL contient de l'onasemnogène abeparvéc à une concentration nominale de 2×10^{13} génomes du vecteur (vg). Les flacons contiendront un volume extractible d'au moins 5,5 mL ou 8,3 mL. Le traitement doit être instauré et administré dans un milieu hospitalier et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de SMA. Avant l'administration d'onasemnogène abeparvéc, un bilan biologique initial incluant ce qui suit doit être réalisé, mais sans y être limité :

- recherche d'anticorps anti-AAV9 à l'aide d'un dosage validé de façon appropriée ;
- fonction hépatique : alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT), bilirubine totale, albumine, temps de prothrombine, temps de céphaline activée (TCA) et rapport international normalisé (INR) ;
- dosage de la créatinine ;
- numération formule sanguine (comprenant le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire) ;
- dosage de la troponine I

Les patients doivent recevoir une dose nominale de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg d'onasemnogene abeparvovec. Le volume total est déterminé en fonction du poids du patient (45).

3.3 Efficacité et sécurité

L'onasemnogene abeparvovec a démontré son efficacité et sa tolérance sur la base de deux principales études cliniques réalisées chez des patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type I :

- Etude STRIVE US (AVXS-101-CL-303), de phase III, non comparative, ouverte, réalisée aux Etats Unis chez 22 patients (53). Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de Zolgensma administré en dose unique chez des patients atteints de SMA de type 1 en termes d'acquisition de la fonction assise indépendante ≥ 30 s à la visite de 18 mois (âge) ainsi qu'en termes de survie sans ventilation permanente à 14 mois (co-critères de jugement principaux). A l'âge de 18 mois 59,1 % IC_{97,5%} [33,6 ; 81,4] (13/22) des patients étaient capables de s'asseoir sans aide plus de 30 secondes (versus 0% dans la cohorte historique PNCR) et 20 des 22 patients de la population ITT (intention de traiter) (90,9 %) avaient survécu sans ventilation permanente (versus 25 % dans la cohorte historique PNCR).
- Etude START (AVSX-101-CL-101), de phase I, d'escalade de dose, ouverte, réalisée aux Etats-Unis chez 15 patients qui avait pour objectif d'évaluer la tolérance de plusieurs doses de Zolgensma en administration unique chez des patients atteints de SMA de type 1.

Lors de son évaluation initiale (avis CT du 16 décembre 2020), la CT a considéré le rapport efficacité/effets indésirables comme important à court terme pour les patients atteints de SMA 5q (délétion bi-allélique du gène SMN1).

3.4 Récapitulatif d'évaluation par la HAS

| ZOLGENSMA Onasemnogene abeparvovec 2 x 10 ¹³ génomes du vecteur/mL, solution pour perfusion | |
|--|--|
| Evaluation par la CT du 16 décembre 2020 (44) | |
| Indication recommandée par la CT | ZOLGENSMA est indiqué dans le traitement : - des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou - des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2 |
| SMR | Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type I ou II et patients pré-symptomatiques, ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2 : IMPORTANT Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type III : INSUFFISANT , pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale |
| ASMR | <p><u>Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type I</u> : la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), au même titre que SPINRAZA (nusinersen), dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type I.</p> <p><u>Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type II</u> : Malgré le continuum clinique et l'efficacité attendue dans la SMA de type II, en l'absence de données chez ces patients la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, excluant SPINRAZA (nusinersen), des patients atteints de SMA de type II.</p> <p><u>Patients pré-symptomatiques avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et 1 à 2 copies du gène SMN2</u> : la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), au même titre que SPINRAZA (nusinersen), dans la stratégie thérapeutique des patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA (mutation bi-allélique du gène SMN1) et 1 à 2 copies du gène SMN2.</p> <p><u>Patients pré-symptomatiques avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et 3 copies du gène SMN2</u> : la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, excluant SPINRAZA (nusinersen), des patients présymptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA (mutation bi-allélique du gène SMN1) et 3 copies du gène SMN2</p> |
| Place dans la stratégie | ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est un traitement de première intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen), à utiliser chez les patients |

| | |
|---|--|
| | <p>symptomatiques atteints de SMA de type I ou chez les patients présymptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2. Chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type II, la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est une option thérapeutique mais qu'il convient de privilégier SPINRAZA (nusinersen) dans l'attente de données chez ces patients. En l'absence de données et compte tenu d'un besoin médical moindre et d'une efficacité non extrapolable, ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type III. En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie, la décision de traitement par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) devra être prise au cas par cas lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS.</p> |
| Population cible | La population cible incidente de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) serait au maximum de 130 nouveaux patients par an. |
| Evaluation par la CEESP du 15 décembre 2020 (54) | |
| Montant d'indemnité | 1 945 000 € revendiqués par patient. |
| RDCR revendiqué | 511 945 € par année de vie gagnée versus les meilleurs soins de support sur un horizon temporel de 10 ans chez les patients ayant un diagnostic de SMA de type I avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de troubles de la déglutition. |
| IB pop remboursement | - Impact budgétaire de 241,6 millions d'euros cumulés sur 5 ans en considérant la population de remboursement. |
| IB pop d'analyse | - Impact budgétaire de 120,8 millions d'euros cumulés sur 5 ans en considérant la population d'analyse de l'efficience. |
| Type d'analyse | Analyse cout-utilité |
| Conclusion CEESP RDCR | <p>L'hétérogénéité des données d'utilité disponibles se répercute directement sur le niveau de RDCR, qui varie d'environ 576 000 €/QALY à plus de 2,6 millions d'euros/QALY sur un horizon temporel de 10 ans et de 212 226 €/QALY à plus de 1,5 millions d'euros/QALY sur un horizon temporel vie entière en fonction de la source de données choisie. La grande variabilité du RDCR exprimé en coût par QALY atteste d'une incertitude majeure concernant la qualité de vie des personnes traitées par onasemnogene abeparvovec sur un horizon de 10 ans.</p> <p>Les résultats de l'analyse produite par l'industriel sont à interpréter au regard de plusieurs limites et sources d'incertitudes, susceptibles de biaiser leur transposabilité en vie réelle, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La faible qualité des données cliniques intégrées à l'analyse - Les événements indésirables ne sont pas considérés dans l'analyse alors qu'il existe une hépatotoxicité liée au traitement - L'absence de données de long terme sur l'efficacité et la tolérance d'onasemnogene abeparvovec |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - L'absence de données permettant de prendre en compte convenablement l'impact du handicap moteur |
| Conclusion CEESP prix et IB | <p>L'industriel revendique un prix de 1 945 000 € TTC pour une administration unique. Ce prix peut être qualifié d'extrêmement élevé.</p> <p>Cet impact budgétaire pourrait être sous-estimé au regard des données épidémiologiques françaises publiées, présentant une incidence de la maladie supérieure à celle utilisée par l'industriel. L'utilisation des données françaises pourrait augmenter la taille de la population cible de 50% à 100%. Ces changements augmenteraient l'impact budgétaire du même ordre.</p> |
| Conclusion CEESP utilité | <p>L'analyse de référence en année de vie gagnée, quoique recevable, ne permet pas de prendre en compte les déficiences fonctionnelles, les limitations d'activité et de participation et, in fine, la qualité de vie des enfants traités par onasemnogene abeparvovec, notamment en raison de l'absence de données chez des patients traités au long cours.</p> <p>Au vu du peu de données disponibles à ce jour sur les états de santé et les déficits fonctionnels après traitement, et au vu de l'effet du traitement sur la prolongation de la vie, la CEESP considère d'une part, qu'une analyse en coût-utilité recevable serait hautement nécessaire pour objectiver les bénéfices de santé pour les patients, ainsi que les coûts d'opportunités, inconnus à ce jour.</p> |
| Réserves | <p>Sur l'étude d'efficience :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modélisation : <u>trois réserves importantes</u> et cinq réserves mineures ; - Mesure et valorisation des états de santé : une réserve mineure ; - Mesure et valorisation des coûts : une réserve mineure ; - Validation des résultats avec données existantes : <u>une réserve importante</u>. <p>Sur l'étude d'impact budgétaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population : <u>deux réserves importantes</u> ; - Modélisation : une réserve mineure ; - Présentation des résultats : une réserve mineure. |
| Réévaluation à la demande de la CT du 8 septembre 2021 (55) | |
| Indication concernée par la réévaluation | La demande de réévaluation concerne uniquement le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi-allélique du gène SMN1), avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 et 2 ou des patients présymptomatiques, ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2. |
| SMR | Maintien du SMR IMPORTANT. |
| ASMR | La Commission de la transparence considèrerait que les nouvelles données disponibles n'étaient pas de nature à modifier son appréciation initiale. |
| Place dans la stratégie | Les nouvelles données disponibles n'étaient pas de nature à modifier la place de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans la stratégie thérapeutique définie par la Commission de la Transparence lors de son évaluation initiale. |

| | |
|--|---|
| Population cible | Les nouvelles données n'étaient pas de nature à modifier l'appréciation de la population cible estimée par la Commission de la Transparence lors de son évaluation initiale. |
| Réévaluation suite à résultats étude post-inscription du 10 mai 2023 (56) | |
| Indication concernée par la réévaluation | « le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène SMN1) : – chez les patients présymptomatiques et ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2 – avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 ou de type 2 » |
| SMR | Maintien du SMR IMPORTANT dans les SMA de type 1 et de type 2 Octroi d'un SMR IMPORTANT chez les patients présymptomatiques et ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2. |
| ASMR | La Commission de la transparence considérait que les nouvelles données disponibles n'étaient pas de nature à modifier son appréciation initiale. |
| Place dans la stratégie | Les nouvelles données disponibles n'étaient pas de nature à modifier la place de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans la stratégie thérapeutique définie par la Commission de la Transparence lors de son évaluation initiale pour la SMA de type 1, de type 2 et de type 3. Chez les patients présymptomatiques ayant 1, 2 ou 3 copies du gène SMN2, il est défini comme un traitement de 1ère intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen). |
| Population cible | La population cible incidente de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) serait au maximum de 130 nouveaux patients par an. |

Aujourd'hui, après plus de deux ans et demi de négociations, aucun accord n'a encore été trouvé entre l'industriel et le CEPS. Le traitement est accessible aux patients par le dispositif de l'accès précoce mais la question du prix de cette spécialité reste en suspens en attendant une publication au journal officiel. Ce phénomène décrit-il une incapacité du système de tarification français à faire face à ces nouveaux produits onéreux ? A quelles modalités de financement des produits de santé doit-on avoir recours pour les thérapies géniques ? C'est ce à quoi la partie II de ce travail répond.

Partie II : Particularité de l'accès au marché des médicaments de thérapies géniques : mise en place d'une étude mixte

Après avoir fait état des thérapies géniques, de l'accès au marché des médicaments, des différents mécanismes de régulation économique ainsi que de la construction générale des politiques relatives aux produits de santé en France, nous allons traiter des particularités de l'accès au marché des médicaments de thérapies géniques. Premièrement, nous identifierons les thérapies géniques actuellement sur le marché et celles en cours d'évaluation à l'aide d'une étude bibliographique. Ensuite, nous décrirons l'environnement dans lequel s'inscrivent les thérapies géniques en France et les problématiques auxquelles elles font face dans le cadre de leur financement, tarification et régulation.

Enfin, une étude menée auprès de différents acteurs (payeurs publics, industriels, économistes) a permis de développer une réflexion sur l'évaluation, la tarification et la régulation économique des thérapies géniques, mais aussi sur les problématiques et solutions de financement de ces produits atypiques à l'aide d'entretiens semi-directifs.

1 Etude bibliographique : analyse du marché actuel français des thérapies géniques

1.1 Matériel et méthodes

La première partie de cette étude qualitative a été réalisée à partir de la base de données Prismaccess développée par la société Prioritis disponible en ligne. Une succession de plusieurs extractions a été réalisée afin de pouvoir agréger les données relatives aux accès précoces et compassionnels, les évaluations des spécialités par la CT, la CEESP ainsi que les données de prix négociés avec le CEPS. Les équations de recherche ont été effectuées à l'aide du portail « recherche avancée » où la case « thérapie génique » a été sélectionnée dans la catégorie « Aire thérapeutique ». Aucune notion temporelle n'a été ajoutée à l'équation de recherche. Certaines données de prix n'étant pas répertoriées dans la base de données Prismaccess, une recherche a été effectuée sur www.legifrance.gouv.fr. Pour le montant d'indemnité d'AP maximal, les données ont été extraites du fichier Excel publié par le CEPS.²

² Autorisations d'accès précoce (ex-ATU) : [montants des indemnités maximales](#).

1.2 Résultats

Tableau 3 - Evaluations et négociations de prix françaises de thérapies géniques disposant d'une AMM européenne

| Médicament | DCI | Firme | Indication thérapeutique | Date de l'AMM | Disponibilité sur le marché français | | Conclusions de la HAS (CT et CEESP) | | | | Durée négociations CEPS |
|-----------------------------------|--------------------------|----------|--|--|---|--|-------------------------------------|------------|------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| | | | | | ATU / AAP | Droit commun | SMR | ASMR | Population cible | Reserves | |
| Thérapies géniques in vivo | | | | | | | | | | | |
| LUXTURNA | Voretigène neparvovec | NOVARTIS | Dystrophie rétinienne | 22/11/2018 | ATU datée du 19/10/18 Indemnité : 345 000 € | Inscription JO du 06/08/21 Prix : 290 000 € | important | II | 34 à 171 | Non conforme (réserve majeure) | 03/04/2019 au 06/08/2021 |
| ZOLGENSMA | Onasemnogène abeparvovec | NOVARTIS | Amyotrophie spinale | 18/05/2020 | ATU juin 2019 ATUc mai 2020 Indemnité : 1 945 000 € | En cours | important | III | 130 | Acceptable avec réserves importantes | En cours depuis décembre 2020 |
| UPSTAZA | Eladocagène exuparvovec | PTC | Déficits enzymatiques | 18/07/2022 | AAP Post-AMM Avis du 07/12/22 Indemnité : 3 500 000 € | En cours | important | II | 1 à 2 par an | NA. | En cours depuis décembre 2022 |
| GLYBERA | Alipogène Tiparvovec | CHIESI | Hyperlipoprotéinémie Type I | 25/10/2012 | NA. | NA. | insuffisant | Sans objet | Sans objet | NA. | NA. |
| Thérapies géniques ex vivo | | | | | | | | | | | |
| ZYNTEGLO | Betibéglogène autotemcel | BLUEBIRD | Thalassémie | 29/05/2019 (retirée à la demande du labo) | NA. | Retrait de l'industriel | important | III | 75 max | Acceptable avec réserves importantes | Retrait de l'industriel |
| LIBMELDY | Atidarsagène autotemcel | ORCHARD | Leucodystrophie métachromatique | 17/12/2020 | Indemnité : 2 875 000 € | En cours | important | III | 3 enfants par an | NA. | En cours depuis avril 2021 |
| Thérapies CAR-T cells | | | | | | | | | | | |
| TECARTUS | Brexucabtagène autoleucl | GILEAD | Lymphome du manteau (LM) | 14/12/2020 | ATU décembre 2019 ATUc novembre 2020 Indemnité : 360 000 € | Inscription JO du 09/08/22 Prix : 360 000 € | important | III | 467 | Acceptable avec réserves importantes | 21/04/2021 au 09/08/2022 |
| | | | Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B (LAL-B) | 02/09/2022 | AAP Post-AMM Avis du 05/01/23 Indemnité : 360 000 € | En cours | important | V | 60 max | NA. | En cours depuis février 2023 |
| YESCARTA | Axicabtagène ciloleucl | GILEAD | Lymphome folliculaire | 21/06/2022 | AAP Post-AMM Avis du 22/03/23 Indemnité : 327 000 € | En cours | important | III | 219 max | NA. | En cours depuis janvier 2023 |
| | | | Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGB) | 23/08/2018 | AAP Post-AMM 2e L+ Avis du 12/07/23 Indemnité : 327 000 € | Inscription 3e L+ JO du 13/07/2019 Prix : 327 000 € | important | III | 610 à 800 | Acceptable avec réserves importantes | 05/12/2018 au 13/07/2019 |

| | | | | | | | | | | | |
|--|----------------------------|-------------|--|---|---|--|-------------------------|-------------------------|---|--------------------------------------|-------------------------------|
| YESCARTA | Axicabtagene ciloleucel | GILEAD | Lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) | 14/10/2022 | AAP Post-AMM Avis du 01/02/23 Indemnité : 350 000 € | En cours | important | III | 610 à 800 | Acceptable avec réserves importantes | En cours |
| KYMRIAH | Tisagenlecleucel | NOVARTIS | Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) | 23/08/2018 | NA. | Inscription JO du 26/12/2019 Prix : 297 666 € | important | III | 480 patients avec état général et espérance de vie compatible | Non conforme (réserve majeure) | 12/12/18 au 26/12/2019 |
| | | | Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B (LAL-B) | 23/08/2018 | NA. | Inscription JO du 26/12/2019 Prix : 297 666 € | important | III | 50 max | Non conforme (réserve majeure) | 12/12/18 au 26/12/2020 |
| | | | Lymphome folliculaire | 29/04/2022 | AAP Post-AMM Avis du 15/06/23 Indemnité : 297 666 € | En cours | important | V | 730 max | Acceptable avec réserves importantes | En cours depuis 07/12/22 |
| CARVYKTI | Ciltacabtagene autoleucel | JANSSEN | Myélome multiple | 25/05/2022 | Indemnité : 420 000 € | En cours | important | V | 740 max | Non conforme (réserve majeure) | En cours depuis novembre 2022 |
| ABECMA | Idecabtagene vicleucel | BMS | Myélome multiple | 18/08/2021 | AAP Post-AMM Avis du 25/01/23 Indemnité : 350 000 € | En cours | important | IV | 740 max | Acceptable avec réserves importantes | En cours depuis décembre 2021 |
| Thérapies en cours d'évaluation par les autorités | | | | | | | | | | | |
| ROCTAVIAN | Valoctocogene roxaparvovec | BIOMARIN | Hémophilie A | 24/08/2022 | Non demandé à ce jour | En cours | En cours | En cours | En cours | NA. | NA. |
| HEMGENIX | Etranacogene dezaparvovec | CSL BEHRING | Hémophilie B | 20/02/2023 | AP Post-AMM refusé Avis du 24/05/23 Indemnité : NA. | En cours | En cours | En cours | En cours | NA. | NA. |
| SKYSONA | Elivadogene autotemcel | BLUEBIRD | Adrénoleucodystrophie cérébrale | 16/07/2021 <i>(retirée à la demande du labo)</i> | Retrait de l'industriel | Retrait de l'industriel | Retrait de l'industriel | Retrait de l'industriel | Retrait de l'industriel | NA. | NA. |
| BREYANZI | Lisocabtagene maraleucel | BMS | Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) | 28/04/2023 | AAP Pré-AMM Avis du 31/08/2022 Indemnité : 345 000 € | En cours | En cours | En cours | En cours | NA. | NA. |
| | | | Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGB) | 28/04/2023 | | En cours | En cours | En cours | En cours | NA. | NA. |
| | | | Lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) | 28/04/2023 | | En cours | En cours | En cours | En cours | NA. | NA. |
| | | | Lymphome folliculaire | 04/04/2022 | AP Post-AMM refusé Avis du 31/08/2022 | En cours | En cours | En cours | En cours | NA. | NA. |

Sources : Avis de CT et avis CEESP des produits respectifs disponibles ; Journal officiel de la république française ; Autorisations d'accès précoce (ex-ATU) : montants des indemnités maximales (Ceps) ;

2 Environnement français des thérapies géniques

Les thérapies géniques évoluent en France dans un environnement particulier que nous allons décrire. Comme discuté précédemment, les médicaments de thérapie innovante sont financés par la liste en sus lors de la prise en charge des patients. Cela implique une certaine disposition à payer de la part de l'Etat dans un contexte où les dépenses de santé ne cessent de croître.

2.1 Contexte économique et social

2.1.1 La CSBM et la DCSi

Les deux grandes composantes des comptes nationaux de la santé sont aujourd'hui la consommation de soins et de biens médicaux (CSBM) et la dépense courante de santé au sens international (DCSi) qui se recoupent par certains postes de dépense. En 2021, la CSBM représentait une dépense de 226,7 Md € et la DCSi qui comprend en sus de la consommation, la prévention, les investissements, la gestion du système de santé, les activités de recherche et la formation des équipes médicales s'élevait à 307,8 Md €. Depuis l'après-guerre, la CSBM représente une part de plus en plus importante du produit intérieur brut (PIB) en passant de 2,5 % en 1950 à plus de 9 % du PIB en 2021 là où la DCSi représente 12,3 % du PIB (57).

La CSBM se décompose en deux postes de dépenses : les soins hospitaliers (comprenant les soins ainsi que l'achat des médicaments et des dispositifs médicaux) et les soins ambulatoires qui englobent tous les soins de ville mais également les médicaments et dispositifs médicaux délivrés en officine, ou encore les transports sanitaires.

Montants en milliards d'euros

| | 2014 | 2019 | 2020 | 2021 | Évolution 2019/ 2020 (en %) | Évolution 2020/ 2021 (en %) |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Soins hospitaliers | 89,1 | 97,1 | 103,0 | 109,4 | 6,0 | 6,2 |
| Hôpitaux du secteur public | 68,5 | 74,4 | 79,7 | 84,1 | 7,2 | 5,4 |
| Hôpitaux du secteur privé | 20,7 | 22,7 | 23,3 | 25,3 | 2,4 | 8,9 |
| Soins ambulatoires | 100,9 | 109,8 | 107,2 | 117,3 | -2,4 | 9,5 |
| - Soins de ville * | 50,3 | 57,0 | 55,2 | 61,3 | -3,3 | 11,2 |
| Soins de médecins et de sages-femmes | 21,4 | 23,9 | 23,4 | 24,9 | -2,1 | 6,3 |
| Soins d'auxiliaires médicaux | 13,1 | 15,9 | 15,8 | 17,3 | -1,1 | 10,1 |
| Soins de dentistes | 11,2 | 12,2 | 11,4 | 13,9 | -7,0 | 22,5 |
| Laboratoires de biologie médicale | 4,3 | 4,5 | 4,5 | 4,9 | -1,4 | 9,5 |
| Cures thermales | 0,4 | 0,4 | 0,1 | 0,2 | -65,8 | 72,3 |
| - Médicaments | 32,0 | 30,6 | 29,8 | 31,1 | -2,7 | 4,4 |
| - Biens médicaux ** | 14,2 | 17,0 | 17,4 | 19,3 | 2,4 | 10,6 |
| - Transports sanitaires | 4,4 | 5,1 | 4,7 | 5,6 | -6,3 | 17,7 |
| Consommation de soins et de biens médicaux | 190,0 | 206,9 | 210,2 | 226,7 | 1,6 | 7,9 |
| Part de la CSBM dans le PIB (en %) | 8,8 | 8,5 | 9,1 | 9,1 | | |
| Évolution de la CSBM en valeur (en %) | 2,5 | 2,0 | 1,6 | 7,9 | | |
| en prix (en %) | -0,6 | 0,0 | 6,5 | -0,6 | | |
| en volume (en %) | 3,1 | 2,0 | -4,6 | 8,5 | | |

* Dans les comptes de la santé, les soins de ville ne comprennent ni les honoraires en cliniques privées, ni les dépenses de médicaments et biens médicaux et de transports sanitaires habituellement inclus dans le périmètre des soins de ville des régimes d'assurance maladie.

** Optique, orthèses, prothèses, audioprothèses, véhicules pour handicapés physiques (VHP), aliments diététiques, matériels et pansements.

Source > DREES, comptes de la santé.

Figure 12 - Evolution de la consommation de soins et de biens médicaux depuis 2014 (57)

En valeur, la CSBM s'est structurée de la manière suivante en 2021 :

- 48,3 % consacrés aux soins hospitaliers ;
- 27,0 % consacrés aux soins de ville ;
- 13,7 % consacrés aux médicaments ;
- 8,5 % consacrés aux autres biens médicaux ;
- 2,5 % consacrés aux transports sanitaires.

Le médicament représente le bien médical qui pèse le plus sur la CSBM avec 31,1 Md € uniquement sur les soins ambulatoires en 2021. L'évolution de ce montant est ainsi suivi par le gouvernement qui maîtrise cette dépense principalement de manière comptable.

La CSBM est aujourd'hui financée par 4 acteurs :

- à 79,8 % par la sécurité sociale qui est le premier financeur ;
- à 12,9 % par les organismes complémentaires ;
- à 7,0 % par les ménages qui financent le reste à charge ;
- et à 0,4 % par l'Etat qui tend depuis plusieurs années à cesser de la financer.

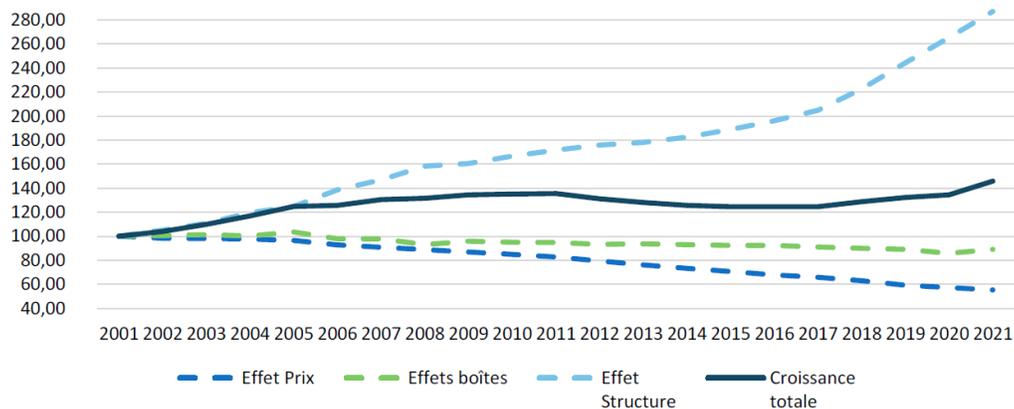
2.1.2 Les recettes et dépenses de l'Assurance Maladie sous l'influence d'un changement démographique

Après les révolutions thérapeutiques et diagnostiques des XIX^{ème} et XX^{ème} siècle, la diminution de la mortalité infantile et la banalisation des maladies infectieuses ont produit une transition démographique. Cette évolution s'est transposée dans la structure de la pyramide des âges, avec un vieillissement de population qui implique par ailleurs l'apparition des maladies chroniques. Ces pathologies, ont pris de plus en plus de poids sur les dépenses de santé au cours des dernières décennies, avec des traitements également chroniques permettant de vivre avec la maladie. Ainsi, on se trouve aujourd'hui dans un paradigme où la population vieillit, avec une ou plusieurs maladies chroniques, et le solde naturel français décroît depuis plus de 15 ans (58). L'Assurance Maladie étant en grande partie financée par les cotisations sociales versées par les employeurs et les salariés, la soutenabilité financière par l'Assurance Maladie des thérapie onéreuses telles que les thérapies géniques pourrait être fragilisée dans les prochaines années.

2.1.3 Un effet structure qui ne cesse de croître

On a pu voir combien le budget du médicament pouvait peser sur la CSBM. En 2021, la consommation de médicaments en ville (délivrés en officine et rétrocedés) s'élevait à 21,1 Md €. Ce montant est en croissance d'année en année et cette croissance est portée par plusieurs effets :

- L'effet boîte se définit par le rapport entre le nombre de boîtes vendues en année n et le nombre de boîtes vendues en année n-1. Il est contrôlé par la maîtrise médicalisée qui correspond à des actions mises en place par l'Assurance Maladie ayant pour objectif d'améliorer la pertinence des prescriptions et la consommation de médicaments ;
- L'effet prix qui correspond à l'évolution des prix unitaires entre n-1 et n des spécialités présentes sur le marché au cours des deux années (périmètre constant). Il est contrôlé par convention et baisses de prix sur des spécialités en particulier ;
- L'effet structure qui rend compte de l'évolution des parts de marché entre les années n-1 et n : lorsqu'il est positif (respectivement négatif), cet effet correspond à la déformation des ventes vers les présentations onéreuses (respectivement les moins coûteuses). L'innovation et le développement des génériques sont retracés dans l'effet de structure ; la première tire l'effet de structure vers le haut tandis que les nouveaux génériques orientent l'effet structure à la baisse.



(en indice base 100 en 2001)

Figure 13 - Croissance des ventes hors taxe de médicaments en ville

Source : données GERS à fin décembre 2021 - marché de ville, exploitation CEPS

On observe aisément sur la Figure 13 les différents moteurs de la croissance où depuis plus de 20 ans les baisses de prix opérées font baisser l'effet prix, l'effet boîte décroît légèrement et l'effet structure qui est en forte augmentation depuis 2016 tire cette croissance globale vers le haut malgré les efforts et les économies réalisées par les gouvernements successifs. Ainsi, l'économie du médicament en France est en mutation depuis près de 10 ans car les économies et baisses de prix

ne suffisent plus pour financer l'innovation et contrebalancer l'effet structure. C'est dans ce changement de paradigme que les MTI arrivent sur le marché et le problème de la soutenabilité pour ces produits risque de se poser si de nombreux produits voient le jour.

2.1.4 Tirer les prix vers le bas, une fausse solution ?

Chaque année lors des échanges et du vote de la PLFSS, un montant d'économies au titre des baisses de prix des médicaments est fixé et publié dans la LFSS. Ces économies doivent être réalisées au cours de l'année n+1. De ce fait, le secteur du médicament porte annuellement une grande part de l'économie prévue par la loi dans le cadre d'un plan de baisse qui s'élevait à titre informatif à 800 millions d'euros en 2023. Roselyne Bachelot, ministre des solidarités et de la cohésion sociale de 2010 à 2012, mentionnait lors de son audition pour la commission d'enquête au Sénat que « le prix du médicament est important dans notre pays. Nos gouvernements ont choisi de considérer ce prix comme la variable d'ajustement dans les comptes de la sécurité sociale, afin de contenir les dépenses » (59).

De manière plus spécifique aux produits individuels, on observe dans les critères de loi qui régissent l'activité de tarification et régulation par le CEPS que les baisses de prix peuvent intervenir dès lors qu'un des 7 critères est rempli³. Parmi ces critères on retrouve celui de l'ancienneté d'inscription sans préciser de durée explicite.

Ainsi, les médicaments sont inscrits sur les listes au prix le plus élevé de leur commercialisation. Les industriels seront sollicités périodiquement pour des baisses de prix qu'elles soient relatives aux plans de baisses annuels prévus par les LFSS ou relatives aux critères de loi de baisse de prix.

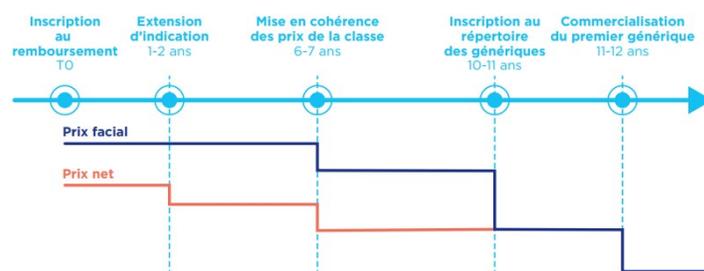


Figure 14 - Evolution du prix du médicament (60)

³ II. de l'article L162-16-4 du Code de la sécurité sociale, modifié par LOI n°2021-1754 du 23 décembre 2021 - art. 65. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628577

Dans le contexte inflationniste que l'on connaît actuellement en 2023, le nivellement des prix par le bas a contraint certains industriels, notamment les entreprises de taille modeste telles que les PME, à arrêter la production de certains médicaments. Les marges et les coûts de revient industriels se sont érodés depuis plusieurs années, ainsi certains produits pharmaceutiques auraient été vendus à perte. En effet le médicament reste un bien de consommation comme un autre avec un besoin de rentabilité car de nombreux coûts sont associés à sa commercialisation. Dans le cas des génériques l'érosion périodique du prix peut amener à des situation économiquement non viable pour les entreprises.

Par ailleurs, sont apparues de nombreuses pénuries de médicaments au niveau mondial. Ces pénuries se sont accrues de manière importante en touchant de plus en plus de spécialités de la pharmacopée y compris des médicaments vitaux et des médicaments du quotidien dans de nombreuses aires thérapeutiques. Les faibles prix des médicaments en France au regard de ceux pratiqués chez nos voisins européens ou bien dans d'autres pays du monde n'ont pas incité les industriels à les vendre à la France.

Face à ces problématiques - tant sur l'aspect augmentation du coût de production que sur les risques de rupture - , l'article 28 de l'accord cadre Leem-CEPS (61) prévoit qu'une entreprise puisse solliciter une hausse de prix lorsqu'elle fait état « d'un risque important pouvant impacter la production ou la commercialisation pour une de ses spécialités pharmaceutiques répondant à un besoin thérapeutique qui ne serait plus couvert au cas où elle disparaîtrait du marché, l'entreprise peut déposer une demande de révision des conditions de prix et, notamment de hausse du PFHT auprès du Comité en vue de permettre son maintien sur le marché. » L'industrie a fait usage de cet article faisant part de nombreuses demandes au Comité dans le contexte d'inflation qui en grande partie n'ont pu aboutir (62). En effet, l'Assurance Maladie ne peut financer l'augmentation des prix liée une inflation généralisée et cela relève de décisions politiques qui dépassent le cadre d'exercice du CEPS. Par conséquent, le gouvernement a mis en place un moratoire sur les baisses de prix des médicaments génériques qui étaient en cours de négociations à la date du 3 février 2023.

C'est ainsi que le Sénat s'est saisi de cette problématique en février 2023 en créant une commission d'enquête qui a auditionné l'ensemble des parties prenantes : les industriels, le CEPS, la DSS, les professionnels de santé et des experts tel que Alain Fischer (63).

Dans son rapport (64), la commission d'enquête cible plusieurs causes externes au système de santé français :

- La stratégie commerciale et financière des laboratoires portée vers les médicaments innovants et onéreux, au détriment des médicaments matures ;
- Le déclin de la production française, conséquence de quarante ans de délocalisation ;
- Des chaînes de production concentrées, mondialisées et vulnérables.

Puis dans ses recommandations, la commission apporte plusieurs propositions afin de s'attaquer aux causes structurelles et sur la question du prix, elle propose de revoir les modalités de régulation des dépenses de médicaments en faisant du prix négocié un outil de sécurisation de l'approvisionnement et en adaptant la clause de sauvegarde aux enjeux d'approvisionnement.

2.2 Orientations politiques et économiques divergentes

2.2.1 Ambition d'une France terreau d'innovation

Le 29 juin 2021, Emmanuel Macron et son gouvernement ont détaillé plusieurs mesures ayant pour objectif de faire de la France la première nation européenne innovante et souveraine en santé avec la stratégie innovation santé 2030 (65). Cette stratégie émane des travaux du Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) piloté par cinq personnalités qualifiées de profils divers et complémentaires, qui ont été mandatées par les ministres chargés de la santé, de la recherche, et de l'industrie et ont été accompagnées de quatre experts issus de l'IGF (Inspection générale des finances), de la CGE (Conseil général de l'économie), de l'IGESR (Inspection générale de l'éducation, du sport et de la recherche) et de la DRESS (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques). Au cours des travaux du conseil, le Leem, France Biotech, le SNITEM et le SDIV ont été consultés. Le plan innovation santé fait partie d'un plus vaste plan de relance de l'économie française, France 2030, d'une enveloppe totale de 54 milliards d'euros sur près de dix ans, qui vise à « transformer des secteurs clés de l'économie », selon Emmanuel Macron.

A l'issue des travaux, 7 principales mesures ont été annoncées dans le cadre du plan innovation santé 2023 avec plus de 7 milliards d'euros qui lui seront alloués.

1. « 1 milliard d'euros pour renforcer notre capacité de recherche biomédicale ;
2. Investir dans les 3 domaines de demain en santé : biothérapie et bioproduction de thérapies innovantes, santé numérique, maladies infectieuses émergentes et menaces nucléaire, radiologique, biologique et chimique (NRBC) ;
3. Faire de la France le pays leader en Europe sur les essais cliniques ;

4. Permettre une équité d'accès aux soins pour les patients et offrir aux innovations un cadre d'accès au marché accéléré et simplifié ;
5. Offrir un cadre économique prévisible et cohérent avec l'objectif de souveraineté sanitaire et industrielle grâce à des mesures d'accès au marché et de mise en cohérence des politiques de régulation des prix des médicaments et dispositifs médicaux pour soutenir les innovations et la production avec une ambition de 2,4 % pour l'équivalent Ondam produits de santé ;
6. Soutenir l'industrialisation des produits de santé sur le territoire français et accompagner la croissance des entreprises du secteur ;
7. Créer une structure d'impulsion et de pilotage stratégique de l'innovation en santé : l'agence de l'innovation en santé (AIS). C'est l'AIS qui est chargée d'être l'interlocuteur privilégié et connu des acteurs de l'innovation en santé, de permettre la synergie entre eux, d'orienter les porteurs d'innovation et de les accompagner. Les industriels commercialisant des thérapies géniques font partie de ces porteurs d'innovation que l'AIS accompagne aujourd'hui » (65).

Après la présentation de ce plan, l'industrie pharmaceutique et particulièrement le Leem saluait « des annonces à la hauteur des enjeux » permettant d'attirer les investissements et d'accélérer l'innovation ».

En parallèle de ce projet récent, l'Etat dispose d'un outil mis en place depuis la loi de finance de 1983 visant à inciter les entreprises à développer leurs activités de recherche et de développement en leur apportant une aide fiscale : le Crédit d'impôt recherche (CIR) (66). Dans le cadre de la commission d'enquête du Sénat sur les pénuries de médicament, les industriels ont souligné le fait qu'il s'agissait d'un réel facteur d'attractivité pour la France (67). En effet, l'Etat y consacre un budget d'environ 7 milliards d'euros.

2.2.2 La clause de sauvegarde comme bride de la croissance ?

Comme nous venons de le décrire, la politique conventionnelle s'est peu à peu durcie entraînant de nombreuses conséquences sur le marché des médicaments. En parallèle de cette régulation dite « micro », s'applique en fin d'année une régulation « macro » : la clause de sauvegarde. Ce dispositif prévu à l'article L. 138-10 du code de la sécurité sociale a été introduit en 1999 avec pour objectif initial d'assurer le respect de l'Ondam (mis en place 3 ans plus tôt par ordonnances (68)). Une contribution a été mise en place avec pour vocation de « sauvegarder » le budget de la sécurité sociale d'une croissance plus importante qu'attendue des dépenses de santé et ainsi

préservé la soutenabilité financière de l'Assurance Maladie. Lorsqu'elle se déclenche, cette contribution est due par les entreprises assurant l'exploitation de spécialités pharmaceutiques remboursables ou prises en charge par l'Assurance Maladie. La clause de sauvegarde a, par la suite, été remaniée en 2015, 2017, 2018 et 2020. Depuis 2015, ce dispositif se déclenche chaque année – sauf en 2020 en raison de la crise sanitaire – à un niveau croissant avec une méthodologie de calcul qui a évolué. Pour la première fois, un objectif de rendement de la clause de sauvegarde a été inscrit dans la LFSS 2022 ; cet objectif était fixé à 125 millions d'euros.

A partir de 2019, une nouvelle enveloppe est mise en place : « la contribution M ». Cette contribution intervient lorsque le chiffre d'affaires hors taxes et net de remises (CAHT) réalisé en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer, pour des médicaments délivrés en officine, rétrocédables ou sur la liste en sus, y compris dans le cadre d'un accès dérogatoire, dépasse un certain seuil appelé montant M. Ce seuil est fixé annuellement dans la loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS). La méthodologie de calcul permettant de déterminer le montant M n'est pas fixé législativement mais se calcule de manière synthétique avec la formule suivante :

Montant M = (CA net de l'industrie pharmaceutique – clause de sauvegarde) * taux de croissance

Les industriels reversent une part du dépassement réalisé par rapport au montant voté en LFSS selon un barème progressif :

- < M + 0,5 % : 50 % de la tranche ;
- + 0,5% < M < + 1 % : 60 % de la tranche ;
- > M + 1 % : 70 % de la tranche.

La répartition de la contribution entre les laboratoires se fait au prorata du CAHT réalisé sur le périmètre de la clause de sauvegarde et un taux d'abattement modulable entre 5 % et 20 % selon la contribution de l'entreprise aux plans de baisse. La remise ne peut toutefois excéder 10 % du CAHT de chaque entreprise au titre des médicaments.

Pour l'année 2021, le montant M était fixé dans la LFSS à 23,99 milliards d'euros et le montant appelé au titre de la clause de sauvegarde était de l'ordre de 680 millions d'euros. L'évolution croissante du montant de la remise suscite des questionnements quant à la nature de la clause de sauvegarde. En effet, le tendancier anticipé par les LFSS est en deçà de la dynamique du marché

et cette décorrélation devrait s'accroître à nouveau pour l'année 2022 puisque le rendement de la clause de sauvegarde est estimé à ce jour à ce jour à 1,09 milliards d'euros.

Ce dispositif de régulation est largement critiqué et remis en question par l'industrie pharmaceutique et notamment le Leem. En effet, le syndicat professionnel représentant les entreprises du médicament estime que la croissance du marché pharmaceutique est fortement régulée en France par le mécanisme de la clause de sauvegarde. Selon le Leem, l'industrie n'est pas tributaire de la croissance brute du chiffre d'affaires et donc du marché du médicament car d'autres facteurs interviendraient dans l'augmentation des dépenses tels que le vieillissement de la population ou la chronicisation des traitements. Cette croissance de la consommation médicamenteuse viendrait satisfaire un besoin de santé. Le Leem souligne le caractère imprévisible de ce dispositif qui serait néfaste pour les entreprises. Les écarts entre les estimations de l'administration et le montant de la contribution auraient des conséquences directes pour les entreprises : « une situation d'incertitude difficilement compréhensible pour les maisons mères et les auditeurs, qui nuit à l'attractivité des filiales françaises » (60). Cette question de l'attractivité est fréquemment mentionnée par le Leem qui parle d'un « fardeau fiscal » avec « 6 taxes et redevances sectorielles en France (7 si l'on compte la clause de sauvegarde) » pénalisant l'attractivité de la France en matière d'investissements industriels. Le Leem propose ainsi de réviser la politique fiscale du médicament avec une fiscalité simplifiée, stabilisée et allégée et porte plusieurs mesures, parmi lesquelles :

- « rétablir l'attractivité du crédit d'impôt recherche (CIR) et sécuriser son usage ;
- faire converger la fiscalité de production et la fiscalité sectorielle vers les principaux concurrents européens de la France ;
- adapter la fiscalité sectorielle pour tenir compte de la spécificité des TPE/PME. »

Ces éléments avancés par le Leem ont été mis à nouveau sur la table au cours des auditions réalisées par la commission d'enquête du Sénat sur les pénuries de médicament et repris dans le rapport publié. Le rapport mentionne l'impossibilité de ce dispositif à adapter l'effort demandé à l'entreprise à la nature des médicaments qu'elle commercialise, aux priorités de santé publique ou à la santé financière qu'elle met en avant. Ainsi la commission recommande d'évaluer « l'opportunité d'exclure les médicaments critiques de la clause de sauvegarde et de mieux tenir compte des priorités de santé publique » afin de mieux protéger les petites et moyennes entreprises et les produits essentiels.

Par ailleurs la commission d'enquête recommande d'engager « une trajectoire d'augmentation continue des enveloppes de l'Ondam consacrées aux médicaments, en ville comme à l'hôpital » afin de pouvoir conserver l'attractivité de la France. Cette mesure permettrait également de faire face à plusieurs facteurs inflationnistes : l'innovation thérapeutique et l'augmentation importante des revendications tarifaires des laboratoires, le vieillissement de la population et le développement des maladies chroniques.

2.3 La solution proposée par le gouvernement : l'article 54 de la LFSS 2023

2.3.1 Propos liminaires sur les contrats à la performance

Avec l'arrivée de molécules de plus en plus onéreuses et notamment des thérapies géniques, un changement de paradigme s'est opéré et l'on est passé – de manière caricaturale – d'un modèle de « payer pour voir » à un modèle de « voir pour payer ». Particulièrement utilisés dans les thérapies innovantes, onéreuses et avec une efficacité à long terme, les contrats de « gestion de l'incertitude » ou de « partage de risques » permettent au payeur d'ajuster le prix d'une spécialité au cours du temps en mesurant les gains cliniques à l'aide des données de vie réelles collectées. L'article 16 de l'accord cadre Leem-Ceps 2021-2024 encadre la mise en place de ce type de contrat portant sur la transposabilité en vie réelle. Cette article spécifie que « *Lorsqu'il ressort de l'analyse de l'avis de la Commission de la Transparence qu'une variable d'incertitude peut mettre en doute la transposabilité dans la vie réelle d'une donnée déterminante dans la fixation du prix d'un médicament, ou lorsque les performances d'un produit (l'efficacité, la tolérance, l'efficience) peuvent être optimisées par une action apportée par l'entreprise (à titre d'exemple : une modalité de rémunération, un dispositif d'amélioration de l'observance...), un contrat entre l'entreprise et le Comité peut être établi, à la demande du Comité ou de l'entreprise, afin d'engager l'entreprise à produire à une date déterminée une analyse du résultat de la donnée du médicament sur lequel porte l'incertitude dans les conditions d'utilisation en vie réelle du médicament et d'établir les conditions de prix qui résulteront de ce résultat.* » Il y est également précisé que le contrat doit spécifier la variable sur laquelle porte l'incertitude qui doit être levée, le support d'analyse qui servira à produire les données, la date de soumission des données ainsi que les conditions de prix. Au regard du montant total des remises produits, le CEPS évaluait en 2021 une contribution des clauses de performance à hauteur de 0,2 %.

2.3.2 Présentation et analyse de l'article

Dans la LFSS pour 2023, un chapitre est dédié à la rénovation de la régulation des dépenses de produits de santé. On y retrouve l'article 54 (Annexe 1) qui instaure de nouvelles modalités de tarification des médicaments de thérapies innovantes avec la mise en place d'une nouvelle forme de contrat à la performance.

Il est envisagé que lorsque le prix sollicité par l'industriel pour un médicament de thérapie innovante est supérieur à un seuil fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, le coût de ce traitement est fixé par convention ou, à défaut, par décision du CEPS.

Un « forfait de thérapie innovante » doit être défini par arrêté ministériel ; il correspondra à la somme maximale que les hôpitaux pourront décaisser en première intention pour financer une thérapie innovante. De ce fait, le tarif de responsabilité de la thérapie innovante, qui correspond au prix remboursé d'une unité de médicament, est fixé (conformément aux critères du L. 162-16-4 CSS) de telle manière que le nombre d'unités nécessaires pour le traitement multiplié par le tarif de responsabilité soit inférieur au forfait de thérapie innovante. Le prix limite de vente (PLV) est égal au tarif de responsabilité et les deux prix sont publiés au JORF.

Si cependant le coût du traitement, tel que défini par convention ou déterminé par le CEPS, est supérieur au nombre d'unités multiplié par le tarif de responsabilité, le dispositif prévoit que des versements annuels seront effectués à l'entreprise par l'Assurance Maladie, dont le nombre, le montant, les échéances et les conditions doivent être définis dans le cadre de la convention avec le CEPS ou de la décision du CEPS. Ainsi, le niveau de prise en charge totale du médicament ne correspond pas au tarif de responsabilité : la prise en charge se fait au travers du remboursement à l'établissement de santé, et par ailleurs, par des versements directs à l'entreprise.

Le nombre, les montants, les conditions et les échéances des versements annuels sont fixés par la convention, et le cas échéant par la décision et tiennent compte des données d'efficacité du médicament concerné, notamment celles mentionnées spécifiquement à cet effet dans l'avis de la CT. L'application envisagée à ce jour peut être représentée par la Figure 15.

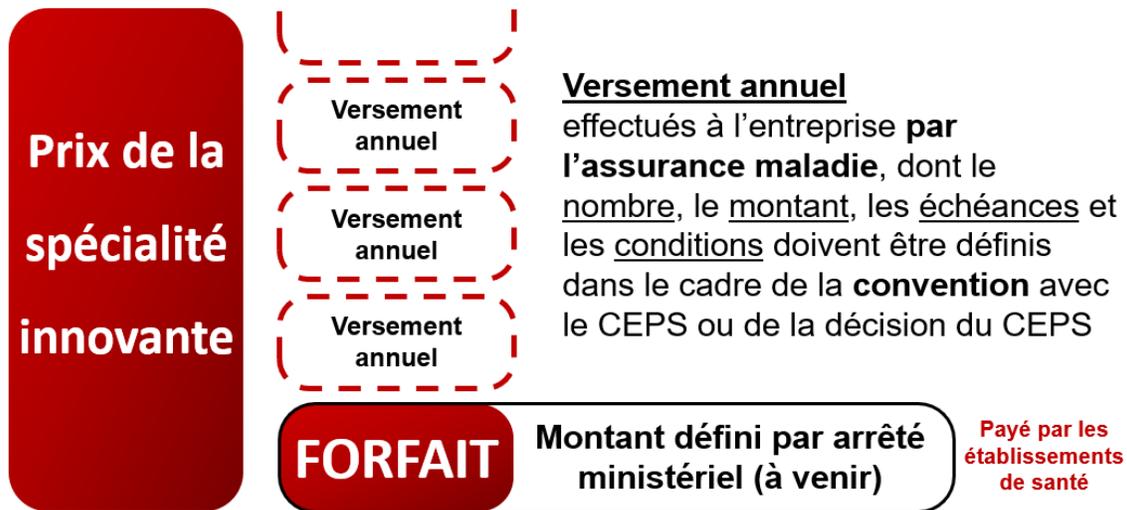


Figure 15 - Fonctionnement de l'article 54 d'après la LFSS pour 2023 (69)

En cas d'échec du traitement pour un patient, notamment en cas de décès, ou en cas d'administration concomitante ou séquentielle d'un autre traitement de même visée thérapeutique, les versements cessent. Le montant du coût de traitement, déduction faite des remises conventionnelles versées (art. L. 162-18 du code de la sécurité sociale) ne peut alors être supérieur au coût net des traitements à même visée thérapeutique, sur la période considérée.

L'entreprise exploitante assure à sa seule charge le recueil des données. Les prescripteurs lui transmettent à cette fin les données de suivi des patients traités dans le respect du secret médical.

La mise en place de cette mesure aurait deux principaux objectifs : lisser l'impact budgétaire des thérapies onéreuses et partager avec l'industriel le risque financier lié à l'incertitude, en conditionnant le paiement à l'efficacité du traitement. Il s'agit de la proposition du gouvernement pour garantir un accès à l'innovation aux patients français tout en préservant la soutenabilité financière du système de santé. Cependant, la déclinaison opérationnelle de ce dispositif reste à ce jour inconnue, en effet le décret d'application est en attente de parution.

2.3.3 Conséquences financières pour l'industrie et le payeur

L'application de cet article impliquerait des conséquences du côté des industriels et du payeur. Tout d'abord, la mise en place d'un forfait ferait disparaître le prix des thérapies innovantes et onéreuses, ce qui implique que le prix français ne pourrait plus être référencé à l'international. Ensuite ce forfait limitera la rémunération de l'industriel au niveau de montant qui sera fixé par arrêté.

Par ailleurs, ce modèle implique la création d'un nouveau flux financier qui, jusqu'alors, n'existait pas : le paiement de l'industriel directement par l'Assurance Maladie. Pour rappel, aujourd'hui les établissements achètent les produits inscrits sur la liste en sus aux laboratoires et sont ensuite remboursés par l'Assurance Maladie. C'est un changement de paradigme car l'Etat ne s'était jamais autorisé à payer directement l'industrie pharmaceutique.

Enfin, il va être nécessaire de revoir la manière de concevoir le budget de la santé qui repose aujourd'hui sur l'annualité budgétaire avec l'Ondam. En effet, les dépenses associées à une administration d'un produit va être lissées sur plusieurs années. D'autant plus que la problématique de la prévisibilité touche aussi bien l'entreprise que le payeur.

2.3.4 Critiques et difficultés identifiées dans l'application de ce dispositif

Depuis la publication de cette mesure dans le PLFSS pour 2023, des freins liés à sa mise en place ont été mis en lumière par plusieurs parties prenantes du secteur. Premièrement, la question du référencement du prix français pose problème aux industriels puisque ce prix est utilisé dans de nombreux pays pour la tarification des médicaments.

Le caractère obligatoire du paiement à la performance thérapeutique pour l'ensemble des MTI est également montré du doigt, d'une part en raison du manque d'adhésion aux contrats de performance et d'autre part en raison de la perte de latéralité dans les négociations empêchant le Comité d'utiliser l'appareil conventionnel classique.

Ensuite la problématique de la prévisibilité budgétaire est soulevée des deux côtés tant pour les industriels que du côté des payeurs. En effet, ce dispositif de tarification implique un prix dépendant des résultats obtenus en vie réelle afin de partager le risque et l'incertitude liés à l'efficacité des médicaments de thérapies innovantes. Cette incertitude est donc présente dans la gestion budgétaire qu'il s'agisse de dépenses de santé ou de recettes pour l'industrie.

Par ailleurs, le paiement échelonné sur la base de résultats d'efficacité soulève de multiples problématiques relatives aux données de vie réelle. Les questions de qualité de ces données, des modalités de collecte, et du financement unique par l'industrie interrogent les acteurs du médicament.

Cependant, ces freins mentionnés supra révèlent un manque d'adhésion au principe de partage du risque en France malgré l'existence de ce type de dispositif dans l'appareil conventionnel actuel.

Dans le rapport de la mission dite « Borne » (70) qui avait pour objectif d'identifier les pistes d'amélioration possibles du système de financement et régulation des produits de santé, on retrouve une recommandation relative à l'article 54. Elle propose de monter un groupe de travail afin de tirer les premières conclusions de ce dispositif et d'examiner :

- « La cohérence pour les produits considérés entre les approches essais, accès précoce et vie réelle/Contrat de performance en matière d'objectifs de mesure de l'impact, collecte des données, etc.
- Si le cadrage réglementaire permet les adaptations nécessaires au cas par cas, notamment en ce qui concerne des clauses comme celle de l'impact du décès du patient et de la définition du comparateur le plus pertinent.

L'AIS pourrait jouer un rôle majeur, notamment pour collecter les pratiques internationales, sur ces questions qui concernent - par définition - des produits très innovants » (70).

C'est dans cet environnement complexe qu'intervient l'arrivée progressive des thérapies géniques sur le marché. En effet, le système de santé français fait face à une croissance de la consommation de soins et de bien médicaux à laquelle il répond depuis plusieurs années avec des baisses de prix et des plans de baisse tarifaire. Ce durcissement de la politique conventionnelle auquel s'ajoute une clause de sauvegarde en hausse et qualifiée de « confiscatoire » par l'industrie, a des conséquences sur l'attractivité du marché français. Avec CSIS 2021 et le plan innovation santé 2030, l'Etat souhaite renouer les liens avec les investisseurs industriels pour faire de la France la première nation européenne innovante et souveraine en santé. Ce plan, considéré par le Leem comme « à la hauteur des enjeux », consacre plusieurs milliards d'euros pour l'innovation en santé et dans le cadre des médicaments, permettrait une équité d'accès aux soins pour les patients et offrirait aux innovations un cadre d'accès au marché accéléré et simplifié. Avec les thérapies géniques, la médecine se personnalise de plus en plus ; certains produits traitants 1 à 2 patients par an ont des prix revendiqués d'un ou plusieurs millions d'euros par administration. Ce chiffre pourrait se noyer dans la dépense totale du médicament mais si l'arrivée des thérapies géniques en grande nombre se produit, comment la France peut-elle y faire face économiquement ?

La proposition du gouvernement est celle de l'article 54 mais est-ce la solution idéale en l'état ? Pour répondre à cette interrogation, plusieurs entretiens de recherche ont été menés auprès de différents acteurs de l'économie du médicament et sont détaillés dans la partie suivante.

3 Entretiens semi-directifs

3.1 Matériels et méthodes

3.1.1 Choix d'une étude qualitative

La méthodologie qualitative se concentre sur la compréhension en profondeur des phénomènes sociaux et des processus complexes. Elle vise à explorer les perceptions, les expériences et les significations des individus. Les données qualitatives sont généralement des descriptions détaillées, des récits et des citations directes des participants. L'analyse des données qualitatives implique souvent des techniques telles que le codage thématique, la recherche de schémas, et l'interprétation des significations.(71)

En revanche, la méthodologie quantitative se concentre sur la collecte de données chiffrées et la mesure des relations entre les variables. Elle vise à généraliser les résultats à une population plus large avec pour objectif de tirer des conclusions objectives basées sur des preuves statistiques solides.

Dans le cadre de ce travail, le choix de la méthodologie qualitative a été fait sous l'influence de plusieurs contraintes :

- Faible nombre de produits commercialisés,
- Données confidentielles ne pouvant être partagées et publiées,
- Difficulté d'agréger les données disponibles afin d'établir une base de données uniforme.

Par ailleurs, le choix d'une méthodologie qualitative permet de s'entretenir avec les acteurs du secteur d'intérêt afin d'obtenir des positions sur des questions d'actualités.

3.1.2 Choix de la réalisation d'entretiens semi-directifs

Afin de répondre à l'objectif de l'étude, des questions ouvertes et spécifiques ont été préalablement définies en amont des entretiens semi-directifs. Ces entretiens permettent de suivre un cadre tout en garantissant une liberté de discours et une possibilité de nuances dans les positions.

3.1.3 Conception et utilisation d'une grille d'entretiens semi-standardisée

La question de recherche a été explorée à l'aide d'une grille d'entretien thématique. Celle-ci s'est construite sur la base des travaux du Dr Aude Rochereau (mémoire de D.E.S. de pharmacie hospitalière « *Quels types de preuves cliniques et médico-économiques pour un accès au marché des thérapies digitales en France ?* » (72)) validés par Dr Tess Martin (73) et Dr Sarah Azzazene (71). L'entretien était divisé en 7 thématiques explicitées dans le Tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4 - Grille d'entretien semi-directif par thématique

| Thème | Thématique | Objectif |
|---|--|--|
| Marché actuel des thérapies géniques en France | Connaissance et périmètre | Etablir un cadre d'échange clair |
| | L'évaluation | Définition du cadre d'évaluation des thérapies géniques |
| | La tarification | Définition du cadre de tarification des thérapies géniques |
| Perspectives de financement | Aspects économiques et financiers | Mettre en lumière les problématiques de financement de l'innovation, de régulation économique et de prévisibilité budgétaire |
| | Inflation des revendications tarifaires | Identifier et rationaliser l'augmentation des indemnités revendiquées |
| | Quelles solutions de financement | Identifier les solutions disponibles, se positionner sur celles-ci |

3.1.4 Déroulé des entretiens

Après une présentation succincte de l'enquête, de l'enquêteur, de la méthodologie de l'étude et de ses objectifs, les entretiens ont été menés par un même enquêteur sur la base de la grille d'entretien thématique. D'éventuelles questions additionnelles ont été amenées lorsque l'enquêté a abordé un sujet allant au-delà du périmètre de la grille établie. Dans un souci de clarté et d'exhaustivité du propos, des relances et des reformulations ont été utilisées par l'enquêteur. La grille de question est disponible à l'Annexe 2.

3.1.5 Constitution du panel d'enquêtés

Une liste d'enquêtés a été définie selon leur appartenance présente ou passée à une structure d'intérêt de l'environnement du sujet. Les enquêtés ont été contactés par courriel leur proposant de participer à ce travail de recherche sur le sujet du financement et de la régulation économique des thérapies géniques.

3.1.6 Recueil des données

L'ensemble des entretiens (n=4) ont été enregistrés via l'application « Microsoft Teams » sur ordinateur sous « Windows 11 ». Les répétitions, erreurs de langage, hésitations ont été supprimées des transcriptions. Lorsque l'enquêté a anticipé des questions thématiques et fourni une réponse complète, cette question n'a pas été posée. Les entretiens ont été retranscrits à l'aide de l'application « Trint » sur Google Chrome (n=4).

3.1.7 Présentation des résultats d'enquête

Les commentaires et propos introductifs du rédacteurs seront encadrés en bleu. Les extraits de verbatim seront cités entre guillemets et en italique. La présentation des résultats suivra l'ordre défini par la grille d'entretien (cf. Tableau 4).

3.2 Résultats

3.2.1 Caractéristiques des enquêtés

Au total, 4 interlocuteurs ont participé aux entretiens : 1 industriel ; 1 payeur public ; 1 économiste de la santé ex-cadre de l'évaluation médico-économique et ex-payeur public ; 1 cadre d'une organisation de représentation professionnelle de l'industrie pharmaceutique. Le Tableau 5 décrit le profil des enquêtés en préservant leur anonymat :

Tableau 5 - Caractéristiques des interlocuteurs interrogés au cours des entretiens semi-directifs

| | |
|---|--|
| 1 | Cadre d'entreprises pharmaceutiques multinationales <ul style="list-style-type: none">• [LABO] : dispose de plusieurs thérapies géniques dans son portefeuille produit. |
| 1 | Cadre de structure de payeur public <ul style="list-style-type: none">• [CEPS] : a été impliqué dans les négociations relatives à la tarification de médicaments de thérapie génique. |
| 1 | Economiste de la santé ex-cadre de l'évaluation médico-économique et ex-payeur public <ul style="list-style-type: none">• [MEDICO-ECO] : a été impliqué dans l'évaluation médico-économique de médicament de thérapie génique. |
| 1 | Cadre d'une organisation de représentation professionnelle de l'industrie pharmaceutique <ul style="list-style-type: none">• [INDUS] : a été impliqué dans les négociations relatives à la tarification de médicaments de thérapie génique. |

3.2.2 Résultats des entretiens semi-directifs par thématique

3.2.2.1 Marché actuel des thérapies géniques en France

Connaissance et périmètre

L'ensemble des enquêtés avaient tous une connaissance des thérapies géniques et étaient en mesure de donner une définition de cette classe de médicaments.

Deux interlocuteurs ont fait référence au règlement européen (CE) 1394/2007 qui a été transposé dans l'article 15 de l'accord cadre 2021-2024 (61,74).

- [CEPS] : « *On a une définition qui est un peu toute faite avec les MTI qui incluent thérapies géniques, thérapies cellulaires, thérapies tissulaires et les associations. Le cadre le plus clair en termes de définition, c'est MTI. »*
- [INDUS] : « *Je m'en remets à l'ombrelle qui les inclut, qui est celle de médicaments de technologies innovantes qui figurent dans un règlement européen, mais qui, en gros, regroupe les thérapies géniques, les thérapies cellulaires et les thérapies tissulaires. C'est d'ailleurs sous cette appellation qu'on les a regroupés dans l'accord-cadre Leem-CEPS. On a, au cours de la révision du dernier accord-cadre dédié, un article à des modalités de discussion des prix de ces médicaments »*

Les médicaments de technologies innovantes regroupent les **thérapies géniques**, les **thérapies cellulaires** et les **thérapies tissulaires**. Ces technologies présentent des spécificités liées notamment à leur administration le plus souvent unique, leur **effet attendu prolongé sur plusieurs années**, l'**incertitude** sur la persistance de leur **effet** et leur **tolérance** au long cours, d'importantes différences numériques parfois entre populations prévalentes et incidentes.

Source : Accord-cadre 2021-2024 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament

Un autre élément caractérisant les thérapies géniques soulevé par les enquêtés est le caractère de la promesse de guérison avec une seule administration. C'est ce que l'on appelle « **one shot** ».

- [INDUS] : « *Ce sont des traitements dont la promesse thérapeutique est celle de la guérison. Par leurs modalités d'action même. On est porteur de cet espoir-là. Et le fait que ce sont des thérapies qui s'administrent en une seule fois. Je trouve que, pour moi, le côté one shot et guérison, ce sont deux paramètres qui en font, qui font vraiment de ces thérapies une thérapie singulière. »*
- [MEDICO-ECO] : « *Pour moi, ce qui change avec une thérapie génique par rapport aux médicaments de chimie traditionnelle, c'est que l'on fait un pas en arrière sur la maladie en corrigeant l'erreur génétique à la source. »*

Sur la question de l'appartenance des CAR-T cells à la famille des thérapies géniques, les avis divergent sur la base de différents arguments.

- [CEPS] : « *Il faut les inclure dans la définition de thérapie génique parce que c'est une thérapie cellulaire et génique. »*
- [INDUS] : Outre l'aspect pharmacologique, l'enquêté met en exergue les différences économiques entre thérapies génique et CAR-T cells : « *On a le prix des thérapies géniques*

dont l'unité de mesure est le million d'euro, tandis que les thérapies cellulaires, c'est plutôt 300 000 € à 350 000 €, donc on ne joue pas tout à fait dans la même cour. »

Parmi les enquêtés, tous étaient en mesure d'identifier des exemples de thérapies sur le marché français ainsi que des échecs d'accès à la suite des négociations. Mis à part les thérapies CAR-T, Luxturna® (voretigène néparvovec) est la seule thérapie génique aujourd'hui sur le marché dans le droit commun. Concernant un exemple d'échec, l'ensemble des enquêtés ont mentionné Zinteglo de la Société Bluebird.

- [CEPS] : *« Zinteglo le laboratoire s'est retiré d'Europe alors que nous avions une négociation qui avançait bien. [...] Et c'est l'Allemagne qui, en n'octroyant pas le prix facial demandé par l'industriel, a entraîné le départ. »*
- [INDUS] : *« Avec les échecs de Bluebird, on a, sans parler de choses confidentielles, d'autres laboratoires qui sont en grande souffrance ou en tout cas en grand questionnement sur leur présence en Europe et en France singulièrement. »*
- [LABO] : *« Zinteglo de Bluebird n'a pas réussi à entrer sur le marché. Bluebird a décidé de retirer ses demandes d'accès, pas qu'en France, mais dans toute l'Europe. Et on a un certain nombre de thérapies qui ont réussi sur le marché français une seule en droit commun et les autres sont pour l'instant en accès précoce. »*

L'évaluation

Il a été demandé à l'ensemble des interlocuteurs si l'évaluation des thérapies était différente de celle des médicaments chimiques ou biologiques. Pour la plupart d'entre eux, l'évaluation ne différait pas de celles des médicaments plus « classiques » bien que l'on ait souvent une incertitude importante sur les résultats cliniques de ces produits.

- [CEPS] : *« Je ne pense pas que ce soit très différent, c'est de l'évaluation. Certes, on a une incertitude plus grande sur l'efficacité ou sur la sinistralité mais ce n'est pas forcément l'apanage de thérapies géniques. L'efficacité des thérapies géniques est assez simple à démontrer sur le principe puisqu'on est sur la compensation d'un mécanisme de production de protéines par un gène. Donc on ajoute le gène et on regarde s'il y a la protéine. Les questions du bénéfice clinique, son ampleur, sa durée, sa pertinence ou l'impact sur la qualité de vie rejoignent les problématiques classiques de toute évaluation d'intervention de santé. »*

- [MEDICO-ECO] : « *Il n'y a pas de raison qu'on modifie la manière de les évaluer. La seule question, c'est est-ce que, on ne se retrouvera pas après cinq ans de traitement à devoir refaire des cures régulièrement ? Auquel cas ça change complètement l'efficacité du produit, puisqu'on ne connaît pas la durabilité de l'effet.* »
- [LABO] : « *Pour moi, il n'y a pas de différence. La méthodologie demandée par la HAS aux thérapies plus classiques dites chroniques, elle peut s'appliquer aux thérapies géniques. Ce n'est pas parce qu'on a une injection unique que l'on doit être évalué de manière différente que la méthodologie.* »

Le cadre de l'organisation de représentation professionnelle de l'industrie pharmaceutique interrogé nuance ces affirmations en proposant une évaluation en trois temps : l'évaluation **méthodologique** appréciant le **niveau d'incertitude** et l'appréciation **par des cliniciens** de la valeur thérapeutique du produit.

- [INDUS] : « *On a affaire à des médicaments qui sont d'autant plus performants qu'ils sont incertains. Et ça, c'est ennuyeux parce que nos systèmes d'évaluation ont été bâtis en aversion à l'incertitude. Il faut que les paradigmes de l'évaluation changent et qu'on distingue mieux ce qui relève de l'appréciation méthodologique des études, qui définit du coup un niveau d'incertitude et qu'on ait dans un troisième temps des cliniciens et pas des méthodologistes qui concluent sur le niveau d'ASMR et de SMR. [...] mais la CT a été capable de faire la part des choses quand les CAR-T sont arrivées.* »

L'évaluation médico-économique semble essentielle dans l'évaluation du produit de thérapie génique pour l'ensemble des interlocuteurs. En allant plus loin, ce serait avec cette évaluation et ces modélisations que l'on pourrait approcher au mieux la valeur du produit.

- [CEPS] : « *Dans l'évaluation médico-économique, on peut développer des modèles avec un certain nombre d'hypothèses. Et certaines de ces hypothèses peuvent être tellement fortes qu'elles éclairent très bien ce qui va se passer en vraie vie notamment à l'aide des analyses de sensibilité.* »
- [INDUS] : « *L'évaluation médico-économique est essentielle et on l'a bien vu dans la négociation des prix. Cette modélisation économique est le seul outil de l'évaluation qui va permettre une appréciation de l'efficacité du produit à moyen terme sur plusieurs années, ce qui n'est pas le cas des essais cliniques.* »

- [MEDICO-ECO] : Dans le cadre de la médico-économie « *on peut définir le champ des possibles et donner des indications aux décideurs publics. La grande force de l'évaluation économique, c'est qu'il s'agit d'un outil assez puissant pour faire des simulations et des hypothèses et donc lever un peu d'incertitude.* »

Le cadre de l'industrie pharmaceutique interrogé critique quant à lui, une **méthodologie** demandée par la CEESP qui serait **trop conservatrice**.

- [LABO] : « *En ce qui concerne la médico-éco, pour moi, là, il y a des différences et la méthodologie proposée et demandée par la HAS me paraît trop conservatrice. Puisque les incertitudes doivent être compensées par des hypothèses très conservatrices. L'hypothèse principale ne peut pas et ne doit pas être que ça va mal se passer. Sinon, ça ne sert à rien de se lancer dans le médicament.* »

La tarification

Sur la tarification, il a été demandé si, avec les thérapies géniques, on atteignait les limites du **système de tarification à la valeur**. Selon le CEPS, ces produits entrent pleinement dans le raisonnement du *value based pricing* bien que l'on puisse atteindre des limites de moyens. Pour répondre à cette problématique de moyens, il faut avoir recours à la modélisation médico-économique. Les autres interlocuteurs soulignent l'importance de pouvoir prendre en compte la différence d'horizon temporel entre la thérapie génique et le traitement de référence.

- [CEPS] : « *Quand on a un produit one shot qui est un coup de cure particulier face à un traitement chronique, on ne sait pas faire. Et on a en face une entreprise qui dit "ce n'est pas compliqué, vous prenez 30 ans et puis on est d'accord." Donc la seule façon de sortir de l'impasse, c'est d'avoir recours à la modélisation médico-économique* »
- [INDUS] : « *Au fond, c'est quoi négocier le prix d'une thérapie génique? C'est une réflexion qui doit se faire sur deux axes, principalement l'axe de l'incertitude et l'axe temporel. Pourquoi c'est important aussi de projeter la valeur thérapeutique dans le temps ? D'abord pour des raisons de gestion de l'impact budgétaire.* »
- [MEDICO-ECO] : « *Ça devrait rentrer pleinement dans le système de tarification à la valeur [...] mais le problème de ces thérapies, c'est qu'on fait faire un double pari aux pouvoirs publics. Un pari sur l'efficacité et un pari sur l'efficience du fait des revendications tarifaires très importantes. Et si on est dans une logique de pari, ça veut dire qu'il faut le réévaluer très régulièrement pour être sûr que l'on ne se soit pas trompé*

dans le pari. Mais ça, ça ne marche que si les autorités acceptent aussi de revoir le prix à la hausse. Et c'est très compliqué de faire accepter aux industriels qu'on va réévaluer le prix en cours de vie du produit parce qu'ils savent que ça ne sera qu'à la baisse. »

Le cadre de l'industrie pharmaceutique interrogé considère que la tarification en France repose aujourd'hui en partie sur la **notion d'impact budgétaire** qui nuirait aux négociations tant que **l'on ne prend pas en compte la notion d'horizon temporel**.

- [LABO] : *« De mon expérience personnelle, ça sort du cadre de la tarification à la valeur qui avait été mis en place pour les produits qu'il y avait avant. De par la manière dont les autorités françaises voient la tarification et l'impact budgétaire, ce ne sont pas des médicaments que l'on doit regarder avec un impact budgétaire. Parce que la tarification en France a été formatée pour des produits où on avait l'intégralité du coût qui était payé au moment de l'administration. Donc forcément, quand on l'applique stricto sensu, pour une thérapie génique où on a un prix revendiqué important par l'industrie pour sa thérapie et si on la paye d'emblée à l'administration et qu'on ne regarde pas ce qui se passe derrière, ça paraît démesuré. Donc on en revient à la notion d'horizon temporel. »*

Deux interlocuteurs mentionnent le **recours aux contrats de paiement à la performance** comme une solution à la gestion de l'incertitude. Le CEPS se montre prudent sur l'utilisation des contrats dits de performances car l'horizon temporel utilisé semble trop court.

- [INDUS] : *« Je crois que les ingrédients de la négociation du prix d'une thérapie génique, c'est intégrer un système qui permet de gérer en pluriannuel et intégrer la notion d'incertitude à travers un contrat de partage de risques. »*
- [CEPS] : *« Le raccourci de dire ces produits sont particuliers, l'évaluation est à faire avec des données matures, donc il faut faire des contrats de performance questionne quand même. On voit bien que les deux risques majeurs qui sont celui de la non-permanence de l'effet et celui de l'apparition d'une iatrogénicité de moyen ou long terme, ne sont pas couverts par des contrats de performance entre trois et cinq ans. Il faudrait des horizons beaucoup plus longs. »*

Outre la mention de paiement à la performance on perçoit l'importance dans la tarification de l'évaluation médico-économique qui permet d'intégrer les notions de la temporalité et de l'incertitude avec les hypothèses qu'elle permet de modéliser. Cependant le cadre du CEPS met en lumière l'utilisation trop peu importante des avis de la CEESP par les membres du Comité.

- [CEPS] : « *La difficulté que l'on a c'est que le comité n'a pas l'habitude de la manipuler. Et qu'aujourd'hui, elle est citée dans une vision purement méthodologique : y a-t-il une réserve majeure ou pas ? [...] C'est un des quatre critères fondamentaux que l'on n'utilise pas et on est un peu fautifs à laisser un critère en jachère tandis qu'on utilise de manière très régulière et très forte l'ASMR, les volumes de vente et les comparateurs. Alors qu'il s'agit d'un critère qui a le même niveau de norme législative. »*

Le cadre du CEPS justifie la faible utilisation du critère de loi de fixation du prix qu'est l'évaluation médico-économique par un **défaut d'appropriation et d'usage.**

- [CEPS] : « *Le défaut n'est pas une incompétence personnelle des membres, c'est la conviction que l'appareil de négociation tel qu'il existe aujourd'hui avec ses supports législatifs est suffisamment fourni et fort pour permettre des négociations et qu'on n'a pas besoin de l'évaluation médico-économique.* »

Sur l'aspect des modalités de paiement, le laboratoire propose lui un modèle d'échelonnement des paiements sans avoir recourt à la performance mais plutôt à une clause d'arrêt de paiement.

- [LABO] : « *Ça peut être plus simple qu'un contrat de performance, ça peut être tout simplement : le patient reçoit une thérapie génique, on a un premier versement. Puis ensuite un paiement en plusieurs fois, sans avoir besoin d'un acte pour justifier un paiement. Et il peut y avoir une clause d'arrêt de paiement, pas forcément un contrat de performance, mais tout simplement par exemple : le patient décède.* »

Il a été demandé si les payeurs avaient des **appréhensions à dépasser un certain prix** qui pourrait être celui de Luxturna® (voretigène néparvovec) qui est publié au JORF ou un autre montant. Par rapport au prix de Luxturna® (voretigène néparvovec) , le CEPS le considère comme un marqueur dans le paysage mais ne peut pas être utilisé comme une référence solide. Le laboratoire parle lui d'une **appréhension au niveau de l'affichage** du prix public, et la peur de créer un précédent de tarification élevée ouvrant la voie à d'autres futurs produits. L'économiste de la santé partage cet avis.

- [LABO] : « *Il y aurait une appréhension au niveau de l'affichage, et il y a deux choses pour moi qui pourrait les gêner. La première, c'est quand quelqu'un va leur demander comment ils justifient qu'un médicament soit si cher que ça et je pense qu'ils n'auraient pas la réponse et politiquement c'est compliqué de ne pas avoir de réponse à cette question. La*

deuxième c'est l'appréhension de la boîte de Pandore vis à vis des thérapies géniques, car si c'est vraiment la classe thérapeutique de l'avenir, on ne peut pas multiplier ces petites populations à des prix aussi élevés parce que le système sera difficilement soutenable tel qu'il est prévu actuellement. »

- [MEDICO-ECO] : « *Mais je pense que si on commence à afficher des valeurs de référence, nécessairement, on va penser que ça devient la norme. »*

Le cadre du CEPS, fait allusion par ailleurs à deux sujets sur la régulation des produits dits *one shot* : que faire en cas d'apparition de co-traitement et que faire en cas d'apparition de nouveaux concurrents ?

- [CEPS] : « *Il y a deux aspects qui sont directement liés au traitement one shot. Le premier c'est la perte d'effet et l'apparition de co-traitements. Donc qu'est-ce qu'on fait une fois qu'on a payé 2 millions d'euros pour une thérapie génique si un an et demi après, il faut prendre le comparateur qui est tout de même coûteux ? Est ce qu'il faut se retourner contre le laboratoire pour dire attendez, votre produit ne marche pas bien, vous allez me rembourser le comparateur ? Alors ça c'est le sujet conventionnel par excellence parce qu'on sait que là-dessus on peut contractualiser et on a les moyens de suivre les traitements.*

[...] Le deuxième sujet, ce serait l'apparition de concurrence beaucoup moins chère sous forme de thérapie génique ou pas. La concurrence, elle, ne toucherait que les patients incidents. Et ce phénomène est renforcé par le traitement de la population prévalente sous accès précoce. Et il n'y a pas grand-chose à faire parce que c'est difficile d'aller faire de la rétroaction. Une fois qu'on l'aura payé, ça veut dire qu'on se refuse à toute action liée à l'apparition d'une concurrence. »

3.2.2.2 Perspectives de financement

Aspects économiques et financiers

Sur les problématiques du financement des médicaments de thérapie génique les enquêtés ont soulevé plusieurs questions et ont avancé pour certains des propositions. Tout d'abord le CEPS critique une certaine ambiguïté en France. Le cadre du syndicat professionnel de l'industrie pharmaceutique parle lui d'une sous-capitalisation du budget médicament.

- [CEPS] : « *La France porte un discours sur l'innovation. On pourrait penser même qu'on a une politique qui vise à favoriser l'implantation de médicaments biologiques sur le territoire, puisque c'est l'avenir. Donc on devrait être proactif sur ce sujet ou chercher à être attractif mais l'expérience montre qu'on ne l'est pas.* »
- [INDUS] : « *On a entretenu un budget médicament qui est sous capitalisé par rapport aux besoins [...], budget auquel il manque 6 milliards d'euros⁴. Et arrivent les thérapies géniques en tout cas on le souhaite. Donc la question c'est comment on va pouvoir financer ça ? Si on est à budget constant, il n'y a pas de solution.* »

Le laboratoire identifie deux principaux freins sur le financement des thérapies géniques : le **prix sollicité** et le **frein** que mettrait l'administration **pour changer de perspective pour les thérapies géniques**.

- [LABO] : « *Il y a deux freins. Le prix demandé par les industriels est le premier frein. Le deuxième c'est le frein que l'administration met sur sa volonté de changer de perspective pour les thérapies géniques.* »

⁴ L'interlocuteur justifie ce chiffre en disant « si on avait maintenu la part que représentaient les dépenses de médicaments dans l'Ondam en 2019 en 2023 (12 % versus moins de 10 % aujourd'hui), on aurait 6 milliards d'euros en plus dans le budget du médicament. »

L'économiste de la santé de son côté, met en cause le « **dogme de l'annualité budgétaire** » et la « **non-fongibilité des enveloppes** » qui freineraient le financement de ces thérapies onéreuses et souligne à nouveau **l'importance de l'évaluation médico-économique**. La critique de l'annualité budgétaire est également avancée par le cadre du syndicat professionnel de l'industrie pharmaceutique. Le laboratoire souligne également le problème de l'annualité budgétaire qui est lié à une vision de la dépense de santé à court terme.

- [MEDICO-ECO] : « *Tant qu'on sera bloqué par cette annualité budgétaire, c'est très difficile d'avoir un modèle de financement qui prenne en compte le fait que l'on fasse un investissement au départ mais qu'on ait un retour sur investissement qui est décalé dans le temps.[...] Il y a un autre problème, c'est la non-fongibilité des enveloppes et la manière dont on régule le système, notamment en régulant les produits de santé sans s'intéresser à tout le reste du système. [...] Pour moi, un des outils pour résoudre ces problèmes là et pour le faire comprendre aux pouvoirs publics, ce sont les modèles d'efficience. »*
- [INDUS] : « *Dans le cas de l'hémophilie, la population prévalente des 2000 patients sait que la thérapie génique sera sur le marché, elle voudra légitimement en bénéficier. Elle ne va pas attendre dix ans. Donc la question c'est comment je finance 3 milliards sur un an ou deux ans même ? Ça pose un vrai problème dans l'annualité budgétaire des PLFSS au regard du budget de l'Assurance Maladie. »*

Pour le CEPS, sur la question du financement proprement dit, les **impacts budgétaires** des thérapies géniques envisagés **aujourd'hui sont trop faibles** pour poser un réel problème de financement. Les **immunothérapies seraient le réel problème** en France. Il nuance ce propos en mentionnant l'arrivée de Roctavian et de Hemgenix, deux thérapies géniques dans le traitement de l'hémophilie qui pourraient poser un problème de concentration de la dépense. Sur cette question de la concentration des dépenses, l'économiste de la santé souligne les problèmes de trésorerie que cela pourrait occasionner.

- [CEPS] : « Clairement aujourd'hui, le problème en France, ce sont les immunothérapies⁵ et non pas les thérapies géniques pour relativiser. Alors si effectivement on arrive à des traitements vulgarisés de l'hémophilie, ça va changer. Mais là encore, ça sera une concentration de la dépense, parce que l'hémophilie, elle consomme quand même une quantité importante de ressources. »
- [MEDICO-ECO] : « Si on se trouve réellement dans le cas où l'on empêche une maladie chronique en corrigeant une anomalie génétique comme dans l'exemple de l'hémophilie, le seul problème que l'on a pour le financer il est de l'ordre trésorier. Donc il faut arriver à le lisser dans le temps et en fait on ne paye pas le produit, on paye l'année de vie du patient sans autre traitement. »

Le laboratoire reprend cette idée de l'étalement proposé par l'économiste en expliquant que c'est du côté de l'industrie qu'il va falloir fournir un effort également.

- [LABO] : « C'est là où les industriels vont devoir faire un effort, et donc avoir eux aussi une vision différente de leurs prévisions financières. [...] pour tout médicament on anticipe des rentrées d'argent progressives. Donc là, vis à vis de leurs thérapies géniques, les industriels qui espèrent en net par exemple 1 200 000 € doivent consentir à une fragmentation de leur rémunération sur deux, trois ou quatre ans. »

Selon le CEPS, la concentration des dépenses, notamment dans le cas des traitements de l'hémophilie, ne risque pas de produire un impact démesuré sur les dépenses de l'Assurance Maladie puisque la capacité à traiter du système de soin régulera de fait la dépense comme ça a pu être le cas dans le traitement de l'hépatite C.

- [CEPS] : « L'hémophilie ce sera pareil, les spécialistes en charge sont peu nombreux et suivent les patients avec rigueur. [...] donc si demain une thérapie génique arrive il y aura le même goulot d'étranglement que ce qu'on a connu avec l'hépatite C. Ça ne va pas être le vaccin chez le pharmacien, il y aura un étalement de fait de la prise en charge

⁵ D'après l'interlocuteur, Keytruda (pembrolizumab), une immunothérapie anticancéreuse, réalise à elle seule 1,7 milliards d'euros de chiffre d'affaires sur le marché français.

progressive de ces patients, des choix personnels d'y avoir recours ou pas, et ça diminuera la cloche de la dépense. »

Inflation des revendications tarifaires

Dans ce contexte où il semble complexe d'aboutir à un accord conventionnel sur le prix des thérapies géniques, on voit que les industriels revendiquent des prix toujours plus élevés à travers l'indemnité d'AP (dernièrement Upstaza : 3 500 000 € / patient). Les interlocuteurs ont fourni des explications à ce **phénomène inflationniste qui semble multifactoriel**. Le CEPS, le cadre du syndicat professionnel de l'industrie pharmaceutique et l'économiste pointent du doigt le **modèle économique des sociétés** qui exploitent ces produits.

- [CEPS] : « *Pour monter une filiale, payer cinq ou six personnes, amortir l'achat d'un produit, ou valoriser un produit pour faire un appel de fonds, les industriels sont bien obligés à mon avis d'aller dans ces zones-là. De toute manière, c'est avec la thérapie génique et initialement avec les CAR-T cells, qu'on a vu apparaître le prix mondial. »*
- [INDUS] : « *Au fond, vous êtes dans un modèle économique qui est extrêmement difficile à résoudre parce que vous allez vendre des médicaments qui vont guérir les patients. Donc, une fois que vous aurez épuisé la population prévalente, après vous avez le renouvellement des populations incidentes mais on sait que sur les maladies génétiques il y a un écart qui est absolument énorme. En fait, vous n'avez plus de modèle économique pour survivre. [...]* *Ce qui compte pour ces entreprises, c'est leur capacité à rentabiliser un investissement, donc à l'amortir et à pouvoir réinvestir dans nouvelles innovations derrière, c'est à dire pérenniser leur modèle. »*
- [MEDICO-ECO] : « *Ce sont des maladies sur lesquelles l'incidence est tellement faible que si le traitement marche réellement en one shot, ça veut dire que l'on épuise tout de suite la population. Donc tu sais que l'espérance de vie de ton produit avec un volume suffisamment important pour qu'il soit rentable, elle est très courte. »*

Les prix sollicités pour les produits de thérapie génique à plusieurs millions d'euros pourraient refléter la recherche du prix maximum et une ambition de prix très hauts de la part de l'industrie.

- [CEPS] : « *Les industriels nous disent "je peux vous le facturer 3 millions parce qu'il y a que deux malades par an." Donc ils excipent du faible impact budgétaire pour demander des prix très importants. Le fait que les volumes de ventes soient un critère légal de prix*

en France ne signifie pas que la collectivité doit garantir un revenu minimal à toute entreprise qui commercialise un faible nombre d'unités »

- [LABO] : « *On est passé d'une logique de coûts à une logique de valeur. Mais ce n'est pas pour ça que la valeur a des possibilités infinies. Le value based pricing, il a ses limites aussi. »*

Le prix mondial mentionné par le CEPS pourrait avoir un lien avec cette augmentation des revendications. En effet beaucoup des produits sont commercialisés dans un premier temps sur le marché américain où les prix sont plus élevés qu'en Europe.

- [LABO] : « *Contrairement au marché européen, les prix aux Etats-Unis ne sont pas régulés et grimpent en général à cause de l'inflation. [...] Le médicament c'est un bien de consommation aux Etats-Unis.*

L'influence du marché américain se reflète également dans le **prisme financier** par lequel sont vues les thérapies géniques et leur modèle économique. En effet l'économiste de la santé, le laboratoire et le CEPS parlent d'une financiarisation du modèle économique des thérapies géniques. En effet, ce sont des produits avec un fort risque d'échec mais aussi avec d'importants retours sur investissement en cas de réussite. Et cela qu'il s'agisse d'une biotech développant son produit grâce aux investisseurs ou d'une multinationale qui rachète le produit au prix fort.

- [MEDICO-ECO] : « *Le modèle économique de la pharma, à mon avis, a complètement changé avec l'arrivée de ces thérapies [...] pour moi c'est vraiment une financiarisation majeure du secteur, en terme boursier même. »*
- [CEPS] : « *L'entreprise veut d'abord faire des ancrages, et puis on règle la chose secondairement par la régulation, mais ce qui compte c'est de rentrer très haut et très cher parce que ça, c'est un modèle qui est directement apprécié par les investisseurs. »*
- [LABO] : « *Le prix sollicité « a forcément une part financière. On attend une certaine rentabilité qui dépend du modèle d'acquisition du produit. [...] C'est probablement pour ça que Zinteglo est parti, parce qu'ils ne pouvaient pas coller le modèle financier qu'ils avaient prévu pour les États-Unis en Europe et qu'il n'était pas possible pour eux d'un point de vue financier d'afficher les prix que les européens demandaient.»*

Le cadre du syndicat professionnel de l'industrie pharmaceutique envisage que le système de **l'accès précoce** tel qu'il est en vigueur pourrait être à l'origine d'un **déséquilibre dans le rapport de force entre industriel et CEPS** au cours des négociations.

- [INDUS] : « Déséquilibre du rapport de force dans la négociation, difficulté à déboucler, inflation des remises peuvent amener aussi des comportements de ré-indexation de l'indemnité au départ. »

Quelles solutions de financement

- **L'article 54 de la LFSS pour 2023**

Comme détaillé dans le 3.3.2. de la partie II de ce travail, le gouvernement a proposé une solution de financement pour les médicaments de thérapie innovante : l'article 54 de la LFSS pour 2023. Le **CEPS critique** à nouveau le **recours au contrat de performance pour les thérapies géniques** puis sur le texte en lui-même, il souligne le fait qu'il ne s'agit pas d'un système qui donne de la valeur aux produits mais qui répond à une **problématique de trésorerie des établissements**.

- [CEPS] sur l'utilisation de la performance dans la tarification des thérapies géniques : « Le fait de rembourser les échecs ne donne pas la vraie valeur. Les industriels se font les avocats des contrats de performance parce que la première partie de la phrase c'est « on vous rembourse ce qui ne marche pas », la deuxième partie, c'est « mais vous partez de notre prix. » Et donc on tue la démarche d'appréciation de la valeur par comparaison. »
- [CEPS] sur l'article 54 : « La préoccupation qui a été affichée pour les thérapies géniques est différente : il y a un souci de trésorerie des hôpitaux : s'ils achètent 2 millions une thérapie génique, qu'ils la facture à l'Assurance Maladie, elle leur rembourse trois mois plus tard. Si on la présente comme ça, on comprend que c'est une mesure de facturation et de flux de trésorerie pour préserver les établissements (c'est d'ailleurs l'exposé des motifs de l'article) et non pas une façon de donner une valeur aux produits. »

L'article inclus dans le mécanisme de tarification de la performance peut être critiqué par certains enquêtés, notamment pour le caractère obligatoire du paiement à la performance. Le cadre du syndicat professionnel de l'industrie critique **une rigidité de la loi par rapport au dialogue conventionnel**.

- [CEPS] : « Là où l'article s'est un peu emballé, c'est de dire on va permettre de le payer de manière étalée, mais pour le payer de manière étalée, pour déclencher ou pas, on va rentrer de la performance. Le seul problème, c'est que c'est obligatoire et que cela n'est plus négocié. Donc les MTI qui dépassent le forfait doivent tous être tarifés de cette façon-là. »

- [INDUS] : « Ça me paraît très bien inspiré puisque ce sont exactement les principes qu'on avait mis dans l'accord-cadre un an plus tôt. Ce que l'on peut regretter, c'est que ça s'opère par la rigidité de la loi et on voit la difficulté qu'ils ont à faire rentrer dans le concret des choses opérationnelles. Il n'y a pas décret pour appliquer cette loi un an après. On aurait laissé ces règles du jeu en conventionnel, c'est à dire dans l'accord cadre, en posant des grands principes comme on l'a fait, qu'il fallait probablement affiner. On est sur des choses tellement complexes qu'on a besoin du sur mesure, de la souplesse de la politique conventionnelle. À chaque fois qu'on choisit le vecteur législatif pour faire ça, on se trompe. »

Pour l'économiste de la santé, l'élément primordial pour le bon fonctionnement du système proposé par l'article 54, c'est la **qualité du recueil de données**. Sur la question des données le laboratoire reproche au texte que le recueil soit entièrement à la charge de l'industriel mais réalisé par les cliniciens.

- [MEDICO-ECO] : « S'il y a vraiment de la performance dedans et si on a vraiment la capacité de la mesurer, et qu'on la prend en compte, pourquoi pas. Sinon, c'est juste une rustine pour aider la trésorerie des établissements et ça ne change rien à la tarification qu'on a fait du produit, et on n'est pas sûr du tout d'avoir fait une tarification à la vraie valeur plutôt. »
- [LABO] : « Le vrai problème de ce qu'on connaît de l'article, c'est qu'on a une charge de preuve qui est portée à quasi-intégralité sur l'industriel. Il est chargé de montrer que son médicament fonctionne, de surveiller qu'il n'y a pas des effets indésirables, tout en n'ayant pas le droit d'accéder aux données. Or on doit fournir ces données pour avoir le paiement. Léger paradoxe car la France, même si elle a une magnifique base exhaustive administrative, elle n'est pas connue pour la qualité de ses bases cliniques. Et on a très peu de soutien des autorités sur le développement de ce type de dispositifs. »

Le laboratoire estime qu'il n'est possible d'obtenir une exhaustivité des données que s'il y a un soutien de la part des autorités. Il propose de **conditionner le remboursement du forfait à l'établissement au bon recueil des données**.

- [LABO] : « Un système de recueil exhaustif ne peut se mettre en place, que s'il y a un soutien des autorités. [...] Le forfait devrait être conditionné à la participation à la collecte et transmission de données et à la participation en continu. C'est à dire que si on voit que

la collecte ne marche pas, ce n'est pas que de la faute de l'industriel, parce que l'industriel ne peut pas aller chercher la donnée lui-même, il n'a pas le droit. [...] Pour moi, le vrai trou dans la raquette de l'article 54, c'est la responsabilité de la collecte de données. »

Les interlocuteurs s'accordent sur le fait que si l'article vient à entrer en application, **le prix facial des MTI disparaît** avec la mise en place du forfait. L'économiste de la santé estime que dès que le forfait sera acté, il constituera malgré tout une valeur d'ancrage. Le laboratoire lui anticipe le travail pédagogique à faire pour les maisons mères des groupes pharmaceutiques notamment pour la question du **référéncement**.

- [CEPS] : « *L'article 54 il dit le prix facial n'existe plus. [...] Il y a probablement une part d'idéologie sur le fait de ne pas afficher des prix faciaux supérieurs au million d'euros. Autrement, on ne ferait pas disparaître le prix facial. »*
- [MEDICO-ECO] : « *Si on publie un montant pour ce forfait, même si on dit que ce n'est pas un prix, ça aura quand même une valeur d'ancrage qui pourrait être la base de négociation après. Tout le monde le considérera comme un prix et tout le monde aura cette valeur en tête. »*
- [LABO] : « *Comment le forfait va être interprété au niveau international dans le référéncement ? Il va falloir être très pédagogique, ça peut se faire en disant, en France, il n'y a plus de prix. Le forfait n'est pas un prix, c'est juste un forfait entre les autorités et les hôpitaux. Ce n'est pas du tout le prix du médicament. »*

Les interlocuteurs s'interrogent sur une des conséquences de la mise en place de cet article : la restriction de la marge de manœuvre qu'a le Comité pour mener ses négociations dans le cadre conventionnel. Pour l'économiste de la santé il s'agirait d'une des conséquences de la clause de sauvegarde aujourd'hui.

- [CEPS] : « *De manière un peu plus macro, on le voit comme un dessaisissement du comité de sa faculté de négociation et ça vient à la suite d'un certain nombre d'autres variables, que ce soit les remises ATU/post-ATU, l'abattement de la remise exonératoire de la clause de sauvegarde et ainsi de suite. Cela fait qu'on a une partie conventionnelle qui se vide LFSS après LFSS pour devenir du légal. »*
- [MEDICO-ECO] : « *Les industriels laissent jouer leur clause de sauvegarde et attendent au lieu de négocier. Donc, c'est la fin du dialogue conventionnel en faveur des clauses de*

sauvegarde. Ça fait partie de toutes ces dispositions du PLFSS qui touchent à l'activité du CEPS et qui visent à restreindre ses pouvoirs. »

Pour clôturer l'entretien, il a été demandé aux enquêtés quelles solutions pourraient permettre de faire face à l'arrivée, si elle a lieu, de nombreuses thérapies géniques dans la décennie. Le cadre du syndicat professionnel de l'industrie expose une vision du problème auquel on risque d'être confronté.

- [INDUS] : *« En termes d'impact budgétaire, on se rend compte qu'il y a deux périodes. Une première période où les thérapies géniques s'attaquent à des maladies génétiques qui se caractérisent par cette alternance de population prévalente relativement importante et une population incidente très faible. C'est un modèle qui est très intéressant parce qu'il permet de jouer sur les économies qu'on va générer à moyen terme. Quand on aura atteint des populations incidentes faibles, on aura guéri toute la population prévalente et évidemment on fera des économies monstres. Donc, on voit que c'est un modèle pour lequel il suffit d'introduire de la pluriannuelle budgétaire et de l'intégration de l'incertitude pour avoir résolu le sujet. [...] Bon, mais les choses se corsent lorsqu'on considère après 2025 [...] vous voyez arriver de nombreuses thérapies cellulaires dans le cancer et là c'est ennuyeux parce que vous avez prévalence égale incidente dans des populations qui chaque année évidemment arrivent en masse. Et dans cas, on voit bien que le surcroît budgétaire qu'il faut pour financer, et bien, reste constant voire croissant parce qu'il y a un effet d'accumulation des patients. C'est là, qu'il y a un vrai souci qu'on le veuille ou non de ré-indexation budgétaire. »*

Le CEPS et le laboratoire ne partagent pas cette vision et estiment qu'il n'y aura pas de *raz de marée* des thérapies géniques sur le marché. Ils précisent que notre système de régulation est en mesure de faire face à l'augmentation progressive des dépenses. L'économiste de la santé estime que l'on devrait améliorer notre régulation pour se libérer de la non-fongibilité des enveloppes.

- [CEPS] : *« Les thérapies géniques, quand elles arriveront, est ce qu'elles sont suffisamment nombreuses et suffisamment chères pour entraîner un problème d'impact budgétaire par rapport à ce qu'on connaît déjà ? (aux immunothérapies, aux biothérapies, à l'allongement des durées de traitement, au vieillissement de la population, etc.). On a une dynamique de dépenses de santé dont je ne pense pas que l'arrivée des thérapies géniques soient le*

principal déterminant. [...] Le tsunami d'innovations dont parle l'industrie, on ne le voit pas. [...] Sur un sujet comme l'hémophilie, sur du moyen terme, si les thérapies géniques ont des évaluations médico-économiques et si les données sont bonnes, elles sont facilement dominantes. Si les thérapie géniques sont payées « autour » de leur prix de dominance, tout le monde est content. [...] Le sujet est la concentration de la dépense, alors que l'on a une culture très « annualisée » des dépenses de santé et donc il pourrait y a un problème relatif de trésorerie pour l'État mais finalement mineur sur 250 milliards d'ONDAM. »

- [LABO] : « *Je ne crois pas que les thérapies géniques vont créer un raz de marée. Si on se met dans la perspective d'une thérapie génique one shot, ça ne doit pas être un prix ultra élevé dès le départ car si on étale le paiement, l'effet tsunami, ce sera une montée des eaux. L'avantage avec la montée des eaux, c'est que c'est progressif et que l'on sait faire. On a des écluses et l'industrie va devoir aussi s'adapter, c'est à dire qu'il y a des choses qui vont devoir compenser cette montée des eaux. Si les industries veulent maintenir à un certain niveau les prix de ces innovations, il va falloir qu'ils abandonnent les prix d'autres médicaments. [...] Pour moi aujourd'hui la classe problématique ce sont les immunothérapies d'un point de vue financier. Et bien les immuno vont devoir prendre un gros coup de rabet pour laisser la place aux thérapies géniques en termes de dépenses. »*
- [MEDICO-ECO] : « *Je pense que cette régulation en tuyaux d'orgue avec des œillères, il faut que l'on arrête. A l'heure de la rémunération aux épisodes de soins, pourquoi est-ce qu'on continue à réguler les produits de santé avec des enveloppes infongibles ? »*

Même progressive, l'arrivée des thérapies géniques peuvent entrainer des problématiques de financement et tarification. Le CEPS envisage une solution de **négociation européenne** pour ces produits avec la mise en place de centres européens pour augmenter le poids de l'Europe dans les négociations. Le cadre du syndicat professionnel ne considère par cette option comme une réelle solution pour les négociations mais un modèle européen pourrait permettre d'étudier des **populations plus larges en vie réelle pour gérer l'incertitude**.

- [CEPS] : « *Globalement, il n'y aurait qu'un pays qui négocie, qui acquiert le produit et qui traite les 25 patients européens avec un système de soins transfrontaliers comme il en existe. Et d'ailleurs, ça a commencé comme ça parce que la première thérapie génique italienne Strimvelis il y a quinze ans. Cela doit être négocié entre les pays membres pour avoir un pays hôte du centre et des pays clients du centre. Cela permettrait alors*

de changer le rapport de négociation parce que l'entreprise choisit finalement un pays, mais ce sera une entité qui achètera plus de thérapies géniques que les États-Unis. »

- [INDUS] : « *La notion de ticket d'entrée qui est une contrainte majeure du modèle économique des thérapies géniques et donc on n'est pas encore sur des logiques prix-volume. Ça marche un peu, mais ça aura très vite des limites. Donc je ne suis pas sûr que les marges de négociation procèdent de la massification des achats. Par contre, je pense qu'on peut être intelligent à plusieurs. Je pense aussi que ce serait intéressant d'avoir des populations plus larges quand il s'agit de gérer de l'incertitude, de gérer des risques, de mesurer une efficacité en vie réelle et d'opérer des contrats à la performance. Et tout ça, donne beaucoup de pertinence à l'idée d'une négociation plus large.* »

Le cadre du syndicat professionnel propose un modèle de financement alternatif à celui que l'on connaît avec la mise en place d'un **fond de financement de l'innovation thérapeutique**. L'économiste suggère de faire appel aux organismes complémentaires.

- [INDUS] : « *Ces médicaments-là, il serait légitime de les financer en dehors de l'Assurance Maladie, comme on a financé les vaccins de la COVID, par exemple, qui étaient financés par l'impôts et non pas par l'Assurance Maladie. Ce sont des médicaments dont tout le monde avait la perception que les traitements étaient un investissement et qu'ils allaient faire gagner des points de PIB au pays. Si on avait défini la critériologie propre, à même de réunir ces médicaments à haute valeur sociétale (peut-être pas pour toutes les thérapies géniques, mais en tout cas pour celles qui ont vraiment cet impact), on pourrait faire une analyse médico-économique, définir un retour sur investissement et à ce moment-là, on trouve normal de financer ces médicaments sur plusieurs années. [...] On pourrait imaginer un fonds qui soit abondé de plusieurs sources par les États, mais pas que. On pourrait aussi imaginer des financements privés, des capital risqueurs, des choses comme ça. Mais on voit bien la nécessité de financer ces thérapies plutôt sur plusieurs années et avec des subsides autres que ceux de l'Assurance Maladie qui aujourd'hui a un budget qui est déjà sous capitalisé pour faire face à ses obligations minimum sur le reste de la pharmacopée.* »
- [MEDICO-ECO] : « *Je pense qu'il y a une source de financement qu'on n'utilise pas du tout et ça, je sais que le LEEM y pensait un peu. Ce serait d'utiliser les complémentaires santé qui, aujourd'hui, payent une certaine somme des dépenses de santé. Mais elles ne payent pas sur le grand risque alors qu'il reste vraiment des choses à faire.* »

Pour le laboratoire, il est important que l'industrie fournisse de son côté un effort pour changer de prévision budgétaire pour accepter l'échelonnement des paiements.

- [LABO] : « *Les industriels vont devoir faire un effort et donc avoir eux aussi une vision différente de leurs prévisions financières. Ce n'est pas parce qu'ils revendiquent 1 500 000 € pour leur médicament qu'ils vont avoir les 1 500 000 € d'emblée. C'est un exercice financier qu'ils doivent faire de la même manière qu'avec un patient sous immunothérapie qui doit être traité pendant deux ou trois ans. On ne va pas percevoir deux ou trois ans de traitements dès le premier mois. Le gain financier, on va l'avoir petit à petit.* »

Partie III : Discussion

Les thérapies géniques permettent d'envisager aujourd'hui une possibilité de guérison dans la prise en charge de certaines pathologies génétiques avec une seule administration. Depuis les premiers succès expérimentaux et la première AMM délivrée par l'EMA pour une thérapie génique en 2016 (75), ces médicaments de thérapie innovante arrivent progressivement sur le marché français dans diverses indications thérapeutiques. Nombreuses d'entre-elles sont aujourd'hui prises en charge au titre de l'accès précoce et une seule est remboursée en droit commun. En effet, les négociations de prix pour certains de ces produits sont en cours depuis plus de deux ans et demi ce qui révèle la difficulté à trouver un accord à l'aide de l'appareil conventionnel.

Ce constat est partagé par les interlocuteurs interrogés au cours des entretiens de recherche mis en place dans le cadre de ce travail. Plusieurs éléments ont été pointés du doigt par les enquêtés. Premièrement, l'incertitude relative à l'efficacité des thérapies géniques a été identifiée puisqu'il s'agit de produits évalués sur une durée moyenne de 3 à 5 ans tandis que l'on attend une persistance de l'effet pouvant aller jusqu'à un horizon de vie entière. Ensuite, les prix sollicités par les industriels, qui n'ont jamais été aussi élevés que dans les demandes de remboursement des thérapies géniques, sont aussi considérés comme un frein. Il y aurait ainsi une appréhension du côté du payeur de créer un précédent en accordant des prix si élevés que cela ancre une valeur de référence pour les futures thérapies géniques demandant un remboursement en France. Cependant l'ensemble des interlocuteurs a souligné l'importance de l'utilisation des analyses médico-économiques pour justifier ces revendications. La dominance de certaines thérapies géniques dans la stratégie thérapeutique devrait pouvoir être reportée dans leur tarification mais semble impossible au regard des principes d'annualité budgétaire et de non-fongibilité des enveloppes. Bien qu'obligatoire lors de la soumission d'un dossier de remboursement pour un MTI, son utilisation par le CEPS pour optimiser la tarification de ces produits reste, pour l'instant, limitée.

Face à ces problématiques, le gouvernement a proposé une solution : l'article 54 de la LFSS 2023. Dans la partie 2, nous avons pu décrire cet article et interroger un panel d'experts du domaine sur les détails de cet article. Nous exposerons dans cette discussion les enjeux, opportunités et limites de cet article au regard des résultats des entretiens semi-directifs puis émettrons quelques recommandations et propositions d'améliorations pour cet article afin qu'il puisse convenir à l'ensemble des parties prenantes. Enfin, nous discuterons des propositions alternatives de financement et de tarification des thérapies géniques formulées par les enquêtés.

1 L'Article 54 de la LFSS pour 2023

1.1 Enjeux et opportunités de l'Article 54

Cet article a deux objectifs principaux :

1. Sa mise en application permettrait de préserver la santé financière des établissements (figure dans l'exposé des motifs de l'article) en limitant la somme que devront décaisser les établissements pour les MTI onéreux à l'aide d'un forfait (*cf. Figure 15*).
2. L'article a pour vocation de trouver une solution de tarification pour ces produits afin de garantir leur remboursement tout en maintenant la soutenabilité financière du système. En effet, à la suite du retrait d'un industriel du marché, le gouvernement souhaite sécuriser l'accès aux traitements de thérapies géniques pour les patients français.

La première opportunité que l'on entrevoit avec l'application de ce dispositif de tarification serait de corrélérer au maximum la valeur économique du produit à sa valeur clinique permettant ainsi à l'Assurance Maladie de payer le « juste prix » du médicament. En effet, le degré d'incertitude sur l'efficacité de ce type de produit impacte de manière inhérente la volonté de payer des autorités. Utiliser un tel dispositif de partage du risque, évaluant de manière périodique la performance du produit en conditions réelle permettrait une utilisation du *value based pricing* à son paroxysme. D'autant plus si ce suivi de la performance permet d'intégrer une démarche d'appréciation de la valeur par comparaison aux autres alternatives.

Une autre opportunité de l'article – qui découle de la précédente – serait la mise en place d'un étalement du paiement, quelque chose qui n'existait pas jusqu'à présent. Étaler les paiements permettrait de lisser le poids de la dépense pouvant aller jusqu'à plusieurs millions d'euros pour une administration selon les indemnités revendiquées par les industriels. Bien que les populations cibles des thérapies géniques soient très faibles, il n'en reste pas moins que l'impact budgétaire de l'ensemble de ces produits est susceptible de poser un problème de trésorerie à l'Assurance Maladie si leur nombre venait à augmenter sur le marché français. De plus il s'agit de traitements indiqués dans des pathologies pour lesquelles la prévalence est largement supérieure à l'incidence. Ainsi la mise à disposition de ces produits entraînerait une forte consommation afin de traiter la population prévalente ce qui induirait un impact budgétaire important au cours des premières années de commercialisation.

Malgré ces opportunités, cet article, tel qu'il est rédigé aujourd'hui, semble poser problème pour les enquêtés sur différents aspects et certaines limites sont à prendre en compte

1.2 Limites de l'Article 54

Tout d'abord, il appartient au CEPS de négocier le prix des produits de santé de manière à aboutir à un accord conventionnel entre le Comité et l'industriel. L'appareil conventionnel, tel qu'il existe actuellement, permet d'avoir recours à un grand nombre de dispositifs de tarification et de régulation afin de garantir une certaine soutenabilité financière. L'inscription de cette mesure à l'aide de l'appareil législatif vient imposer la rigidité de la loi à des négociations complexes alors qu'elles nécessitent une certaine flexibilité. En effet, chaque négociation doit être traitée de manière indépendante et d'autant plus pour les thérapies géniques.

Les enquêtés ont notamment critiqué le caractère obligatoire de la mise en place de contrats de paiement à la performance qui, dans certains cas, complexifieraient le mécanisme de tarification et de régulation là où certaines modalités plus classiques pourraient permettre d'aboutir à un accord. Ainsi, il semblerait que le recours à la performance vienne pallier le problème de trésorerie des établissements avec la mise en place du forfait et du fractionnement des paiements plutôt que celui de la tarification des MTI dans la manière dont il est rédigé à ce jour. Par ailleurs, les négociations actuellement en cours pour le remboursement des thérapies géniques sont freinées par l'attente du décret d'application bien que le CEPS tente de trouver des voies de sortie à l'aide de l'accord cadre et des dispositifs de tarification et de régulation déjà existants.

Avec la mise en place de paiements conditionnés à la performance, la question du recueil des données est centrale. Tel que le texte a été publié, ce recueil serait à la charge de l'industriel mais aucune disposition précise n'a été explicitée. Il serait souhaitable d'encadrer ce recueil et de définir les attentes vis-à-vis des industriels mais aussi vis-à-vis des cliniciens qui font remonter les données afin de garantir la qualité et la continuité de ce recueil. Une problématique annexe au recueil, mais qui reste centrale, est celle du stockage et de l'hébergement de ces données. En effet, il semblerait qu'à ce jour nous ne disposons pas de l'infrastructure nécessaire, ni des ressources matérielles humaines adéquates pour la mise en place de collecte de données à la hauteur des attentes.

Enfin, avec la publication du forfait, on verrait le prix facial des MTI disparaître puisqu'il ne serait pas publié au JORF et seul un prix maximal (couvert par le secret des affaires) serait défini entre le CEPS et l'industriel. La mise en place de cette mesure ajouterait de l'opacité dans un système de tarification où le manque de transparence est déjà critiqué notamment par des associations de patients (76).

2 Propositions d'améliorations de l'article 54 et de financements alternatifs

2.1 Perspectives d'amélioration de l'Article 54

Comme mentionné supra, les modalités de tarification des MTI sont vouées à être figées dans la loi ce qui risque de complexifier les discussions entre le CEPS et les industriels. Il serait préférable de proposer une flexibilité dans la tarification pour tenir compte de la diversité des traitements et des spécificités propres à chaque thérapies géniques. Bien que le recours aux contrats de paiement à la performance semble pertinent dans la tarification de ces thérapies innovantes, il paraît essentiel de donner plus de marge de manœuvre au Comité dans les négociations de prix. Ainsi, supprimer le caractère obligatoire du paiement conditionné à la performance permettrait que ce type de contrat soit considéré comme une option et non comme une obligation.

Par ailleurs, afin d'ouvrir de nouvelles possibilités de tarification pour les thérapies géniques et autres MTI, il est recommandé par plusieurs enquêtés de se libérer du « dogme » de l'annualité budgétaire dans la manière de concevoir le budget de l'Assurance Maladie. En effet, les thérapies géniques ont des prix ou indemnités qui sont actuellement les plus élevés des médicaments pris en charge en France. Pour autant, ces niveaux de prix sont à mettre au regard des bénéfices cliniques qu'ils apportent et des potentielles économies que les produits sont susceptibles de générer ; c'est l'objet de l'analyse médico-économique qui est systématique pour les MTI. Or dans ces analyses, les résultats sont exprimés sur un horizon temporel de plusieurs années voire de plusieurs décennies et on observe une décorrélation entre la temporalité des coûts et celle des bénéfices attendus. On comprend ainsi le besoin de pouvoir considérer la dépense relative aux thérapies géniques sur une période supérieure à celle d'une année.

Le principe de non-fongibilité des enveloppes de santé serait également problématique puisque les économies pouvant être générées par une thérapie génique ne se limitent pas à l'enveloppe médicament. Tout le parcours de soin des patients peut être modifié et ainsi voir son coût diminuer. L'économiste de la santé interrogé envisage très clairement que l'on puisse tenir compte des économies potentielles relatives à d'autres enveloppes dans la tarification des thérapies géniques.

Le recueil des données de vie réelle nécessite d'être encadré de manière à établir un système robuste pour collecter et analyser ces données. Il paraît logique que l'industriel finance la collecte de données et essentiel qu'il puisse établir en collaboration avec le CEPS un cahier des charges définissant les détails du recueil afin que les données correspondent aux attentes du Comité. L'implication des professionnels de la santé est primordiale afin d'assurer la qualité de ces données. Le cadre d'un laboratoire interrogé proposait par exemple de conditionner le

remboursement du forfait, par l'Assurance Maladie à l'établissement, au bon recueil des données. En effet, l'efficacité d'un système de paiement conditionnement à la performance repose principalement sur la qualité et l'exhaustivité des données parmi l'ensemble des patients traités. L'économiste de la santé interrogé envisage une solution d'automatisation des systèmes d'information pour assurer une exhaustivité et une remontée systématique des données.

A titre d'information, l'Italie a développé un système de collecte de données pour les clauses de paiement à la performance (77); il s'agit d'un système de « payer pour voir » ou « satisfait ou remboursé » (à contrario l'article 54 propose du « voir pour payer »). Une collecte de fonds est menée auprès des industriels par l'Aifa (Agence italienne de pharmacie) où chaque entreprise est tenue de cotiser. Ces fonds permettent ensuite de financer le système de recueil des données dans le cadre des registres utilisés par les contrats de paiement à la performance.

La suppression du prix facial des produits de thérapies géniques et autres MTI au profit d'un forfait va à l'encontre des engagements internationaux de la France devant l'OMS quant aux travaux du CEPS sur une meilleure transparence des prix des produits de santé mentionnés dans la LOM de 2021 (78). En effet ce dispositif ne prévoyant pas la publication du prix maximal facial négocié entre CEPS et industriels ajoute un nouveau voile opaque sur le prix des médicaments. Cette mesure du gouvernement permet non seulement de garder secret le prix négocié mais il permet également de ne pas afficher combien l'acquisition de ces produits dans l'arsenal thérapeutique pourrait coûter. Il serait cependant préférable d'assurer la publication transparente des prix au Journal Officiel afin d'informer le public et les professionnels de la santé pour qu'ils aient au moins connaissance du prix facial des produits qu'ils prescrivent ou délivrent.

Le rapport de la mission dite « Borne » sur le financement et la régulation économique des produits de santé recommande également un cadrage de la collecte de données de façon à ce qu'elle soit coordonnée. Elle recommande également la mise en place d'un groupe de travail qui serait amené à examiner notamment « si le cadrage réglementaire permet les adaptations nécessaires au cas par cas » (70).

2.2 Propositions de tarification et de financement alternatif

La politique tarifaire des médicaments en France et dans le reste de l'Europe repose principalement sur l'administration des prix et une régulation de la dépense associée. Dans un contexte où les industriels envisagent un prix unifié au niveau mondial, et particulièrement dans le cas des thérapies géniques, ils sont parfois amenés à reconsidérer leurs revendications. Ces revendications pouvant aller jusqu'à 3 500 000 € euros par patient sont le fruit d'un modèle économique de

développement qui nécessite des retours sur investissements très important au début de la vie du produit. Cependant, les négociations sur le marché européen, se font pays par pays avec de faibles population et ainsi de faibles attentes de chiffre d'affaires quand on compare au marché des Etats-Unis avec ses 330 millions d'habitants. Le cas du retrait du marché européen des produits Zynteglo® (bétibéglogène autotemcel) et Skysona® (elivaldogene autotemcel) par le laboratoire BlueBird illustre très bien cette problématique. En effet les prix proposés par certains pays européens ne correspondaient pas aux attentes des laboratoires. Il parait essentiel d'éviter que ce type d'événement se produise à nouveau afin de garantir l'accès aux thérapies géniques pour les patients français et européens. Parmi les enquêtés, certains ont formulé des propositions de collaboration entre états membres de l'union européenne afin de donner plus de poids à l'Europe.

En effet, le cadre du CEPS interrogé proposait une forme de collaboration européenne pour les produits avec de très faibles populations cibles. Un seul pays membre se chargerait de la négociation du prix d'une thérapie et hébergerait le ou les centres référents habilités à administrer la thérapie génique. Les autres membres seraient alors « clients » de ce pays et financeraient la prise en charge de leurs ressortissants dans un autre pays. Le rapport de force dans les négociations serait de fait modifié puisque l'union européenne compte près de 450 millions d'habitant. Par ailleurs ce système permettrait d'alléger les procédures administratives liées aux demandes de remboursement dans l'ensemble des pays membre. Cependant, le marché des thérapies géniques reste un marché lié à un modèle économique financiarisé où les exploitants ne sont pas prêts à adopter une logique de prix-volume. Selon le cadre du syndicat professionnel de l'industrie interrogé, la massification des achats de thérapies géniques ne permettrait pas de dégager de nouvelles marges de manœuvre dans les négociation. Il n'en reste pas moins que cette proposition permettrait d'amener la négociation du prix des thérapies géniques en Europe au niveau de celle des Etats-Unis. A titre d'information, dans le cadre de la négociation du prix de Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) en Europe, plusieurs pays ont menés les négociations ensemble avec Novartis. C'est le cas de l'Irlande, la Belgique, et les Pays-Bas qui ont laissé l'Irlande évaluer l'analyse médico économique fournie par le laboratoire puis qui ont négocié un prix unique pour ces trois pays. Le produit est ainsi remboursé en droit commun dans ces pays depuis le 1^{er} décembre 2021.

Dans la tarification des thérapies géniques, une autre solution pourrait être considérée : la mise en place de « capping roulant ». Il s'agirait d'un dispositif qui, après l'accord sur le prix net entre le CEPS et l'industriel, fixerait un capping sur le chiffre d'affaires du médicament sur plusieurs années. Le niveau du capping pourrait être actualisé sur la base des volumes de ventes constatés. Il permettrait de limiter la dépense et l'impact budgétaire sur les premières années de commercialisation où l'on traite la population prévalente et de reporter le chiffre d'affaires non payé sur les années futures où l'on ne traiterait plus que la population incidente. Ce type de dispositif permettrait de lisser ou d'écluser la dépense sur plusieurs années afin de préserver la trésorerie de l'Assurance Maladie.

Par ailleurs une proposition de financement alternatif a été suggérée par le cadre d'un syndicat professionnel de l'industrie pharmaceutique qui consiste à la mise en place d'un fond de financement de l'innovation thérapeutique. En effet, soucieux de l'impact budgétaire que pourraient représenter l'arrivée de nouvelles thérapies géniques et autres MTI sur le marché, il propose un financement alternatif pour certaines thérapies à haute valeur sociétale qui sortirait du paradigme de l'Ondam en considérant les thérapies géniques comme un investissement plutôt qu'une dépense. Il s'agirait d'un fond qui pourrait être financé par l'impôt (au regard de la valeur sociétale que les thérapies géniques apportent) mais il envisage également la possibilité que ce fond soit abondé par des capitaux privés. Financer ces produits permettrait aux patients de vivre bien plus longtemps et ainsi devenir des consommateurs et citoyens qui créeraient de la valeur. L'applicabilité d'un tel dispositif reste néanmoins discutable notamment sur la question du financement par l'impôt qui a certes porté ses fruits dans le cas de la pandémie de Sars-Cov-2, mais qui questionne sur l'égalité de traitement dans la prise en charge des médicaments. Concernant l'intervention du privé dans la prise en charge des thérapies géniques, l'économiste a de son côté suggéré de faire appel aux organismes complémentaires d'assurance maladie.

Cependant ces propositions interrogent car elles ouvriraient la porte à une privatisation ou libéralisation de la santé française tandis que notre système de santé repose sur des principes de solidarité et de protection universelle. Peut-on s'affranchir des fondements sur lesquels reposent la sécurité sociale ? De plus, la mise en place de telles mesures pourrait entraîner un accroissement des inégalités d'accès aux soins qui sont déjà mis en évidence au sein de notre système de santé (79).

Conclusion

L'arrivée des thérapies géniques est porteuse de grands espoirs et offre des perspectives de guérison pour de nombreux patients atteints de maladies génétiques. On les associe à une valeur thérapeutique hors norme en raison de leur efficacité supérieure aux traitements existant ou bien parce qu'elles interviennent dans des pathologies où l'on ne dispose pas d'alternative thérapeutique. Cependant, l'arrivée de ces produits innovants sur le marché français interroge sur la capacité du système de santé à les financer et absorber la dépense associée. Les demandes de prix élevés et l'incertitude quant à l'efficacité à long terme des thérapies géniques posent de nouveaux défis pour les organismes de tarification et de régulation.

Ainsi, nous nous sommes demandé dans quelle mesure la France et son système de santé était en mesure de faire face à l'arrivée des médicaments de thérapie génique du point de vue économique. Quelles solutions de financement, de tarification et de régulation envisager pour ces produits innovants ?

Afin d'y répondre, une étude bibliographique et des entretiens semi-directifs ont été menés ce qui nous a permis de confronter les points de vue de plusieurs acteurs de l'accès au marché des thérapies géniques. Les résultats mettent en lumière les difficultés liées au remboursement de ces produits mais permettent également d'identifier d'éventuelles solutions et les propositions. Cependant, les avis divergent sur les solutions de financement et de tarification à mettre en place pour les thérapies géniques. Face à ces points de divergence, les parties prenantes partagent un terrain d'entente important. Tous reconnaissent l'importance de l'utilisation des analyses médico-économiques pour définir et justifier le prix des thérapies géniques.

L'article 54 de la LFSS pour 2023 a été présenté par le gouvernement comme une solution visant à résoudre ces problèmes en introduisant un nouveau mécanisme de tarification et en offrant la possibilité de suivre la performance des thérapies géniques. Cependant, cette proposition n'est pas sans limites, notamment en ce qui concerne sa rigidité et le caractère obligatoire des contrats de paiement à la performance, points de préoccupation soulevés par l'ensemble des interlocuteurs interrogés au cours des entretiens de recherche. C'est dans cette optique que plusieurs propositions d'améliorations de l'article 54 ont été émises avec notamment : donner plus de flexibilité conventionnelle pour les MTI et encadrer le recueil des données.

En outre, des propositions de financement alternatif, telles que la collaboration européenne et la création d'un fonds de financement de l'innovation thérapeutique, ont été suggérées.

En fin de compte, les défis de tarification et de financement des thérapies géniques exigent une réflexion approfondie et une coopération continue entre toutes les parties prenantes, y compris le gouvernement, les fabricants, les autorités et les professionnels de la santé. La solution idéale serait de pouvoir soulager l'Assurance Maladie des dépenses afin de préserver la soutenabilité financière du système de santé, tout en préservant le caractère universel et égalitaire de l'accès aux soins en France. Cependant, limiter la dépense ne peut se faire uniquement par le recours à la régulation économique. En effet, nous avons eu l'occasion d'illustrer les conséquences de cet outil avec les pénuries ou encore le retrait du marché de certains industriels. L'objectif ultime reste ainsi de pouvoir apporter aux patients français les thérapies dont ils ont besoin quelles que soient leurs pathologies.

Bibliographie

1. Rosenberg SA, Aebbersold P, Cornetta K, Kasid A, Morgan RA, Moen R, et al. Gene transfer into humans--immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. *N Engl J Med.* 30 août 1990;323(9):570-8.
2. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nusbaum P, et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science.* 28 avr 2000;288(5466):669-72.
3. Leem. La thérapie génique - Santé 2023 [Internet]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-therapie-genique>
4. Gaspar HB, Bjorkegren E, Parsley K, Gilmour KC, King D, Sinclair J, et al. Successful reconstitution of immunity in ADA-SCID by stem cell gene therapy following cessation of PEG-ADA and use of mild preconditioning. *Mol Ther.* oct 2006;14(4):505-13.
5. Sibbald B. Death but one unintended consequence of gene-therapy trial. *CMAJ.* 29 mai 2001;164(11):1612.
6. Ramamoorth M, Narvekar A. Non Viral Vectors in Gene Therapy- An Overview. *J Clin Diagn Res.* janv 2015;9(1):GE01-6.
7. Felgner PL, Gadek TR, Holm M, Roman R, Chan HW, Wenz M, et al. Lipofection: a highly efficient, lipid-mediated DNA-transfection procedure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* nov 1987;84(21):7413-7.
8. Young ATL, Lakey JRT, Murray AG, Moore RB. Gene therapy: a lipofection approach for gene transfer into primary endothelial cells. *Cell Transplant.* 2002;11(6):573-82.
9. Uddin F, Rudin CM, Sen T. CRISPR Gene Therapy: Applications, Limitations, and Implications for the Future. *Front Oncol.* 7 août 2020;10:1387.
10. Cullot G, Boutin J, Toutain J, Prat F, Pennamen P, Rooryck C, et al. CRISPR-Cas9 genome editing induces megabase-scale chromosomal truncations. *Nat Commun.* 8 mars 2019;10(1):1136.
11. Séquence codante. In: Wikipédia [Internet]. 2023 Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=S%C3%A9quence_codante&oldid=204769451
12. Thérapie génique · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/therapie-genique/>
13. Thérapie par cellules CAR-T [Internet]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/hematologie/therapie-par-cellules-car-t>
14. Ginn SL, Amaya AK, Alexander IE, Edelstein M, Abedi MR. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. *The Journal of Gene Medicine.* 2018;20(5):e3015.

15. Fischer A. Gene therapy: Myth or reality? *Comptes Rendus Biologies*. 1 juill 2016;339(7):314-8.
16. Harding BN, Kariya S, Monani UR, Chung WK, Benton M, Yum SW, et al. Spectrum of neuropathophysiology in spinal muscular atrophy type I. *J Neuropathol Exp Neurol*. janv 2015;74(1):15-24.
17. Topaloglu H. Amyotrophie spinale proximale - Orphanet. juill 2009; Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=633&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Amyotrophie-spinale-5q&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Amyotrophie-spinale-proximale&title=Amyotrophie%20spinale%20proximale&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=633&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Amyotrophie-spinale-5q&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Amyotrophie-spinale-proximale&title=Amyotrophie%20spinale%20proximale&search=Disease_Search_Simple)
18. Haute Autorité de Santé. SPINRAZA - Avis de la Commission de la Transparence [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16362_SPINRAZA_PIC_INS_Avis3_CT16362.pdf
19. He J, Zhang QJ, Lin QF, Chen YF, Lin XZ, Lin MT, et al. Molecular analysis of SMN1, SMN2, NAIP, GTF2H2, and H4F5 genes in 157 Chinese patients with spinal muscular atrophy. *Gene*. 15 avr 2013;518(2):325-9.
20. Alías L, Bernal S, Fuentes-Prior P, Barceló MJ, Also E, Martínez-Hernández R, et al. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene. *Hum Genet*. févr 2009;125(1):29-39.
21. Tisdale S, Pellizzoni L. Disease mechanisms and therapeutic approaches in spinal muscular atrophy. *J Neurosci*. 10 juin 2015;35(23):8691-700.
22. Ogbonmide T, Rathore R, Rangrej SB, Hutchinson S, Lewis M, Ojilere S, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Review of Current Challenges and Safety Considerations for Onasemnogene Amaparvovec (Zolgensma). *Cureus*. 15(3):e36197.
23. Shirley JL, de Jong YP, Terhorst C, Herzog RW. Immune Responses to Viral Gene Therapy Vectors. *Mol Ther*. 4 mars 2020;28(3):709-22.
24. Ordonnance n° 45-2250 du 4 octobre 1945 portant organisation de la sécurité sociale.
25. Ordonnance n° 45-2454 du 19 octobre 1945 FIXANT LE REGIME DES ASSURANCES SOCIALES APPLICABLE AUX ASSURES DES PROFESSIONS NON AGRICOLES.
26. Ordonnance n°45-2340 du 13 octobre 1945 PORTANT ETABLISSEMENT D'UNE LISTE DE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES AGREEES A L'USAGE DES COLLECTIVITES ET DE DIVERS SERVICES PUBLICS.
27. Loi n°48-1289 du 18 août 1948 DITE SOLINHAC RELATIVE AU REMBOURSEMENT PAR LA SECURITE SOCIALE DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES. 48-1289 août, 1948.

28. Ordonnance n° 67-706 du 21 août 1967 RELATIVE A L'ORGANISATION ADMINISTRATIVE ET FINANCIERE DE LA SECURITE SOCIALE.
29. Décret n°80-786 du 3 octobre 1980 MODIFIANT LE DECRET 67441 DU 05-06-1967 RELATIF AUX CONDITIONS DE REMBOURSEMENT DES MEDICAMENTS AUX ASSURES SOCIAUX. 80-786 oct 3, 1980.
30. Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie (1).
31. vie-publique.fr [Internet]. 2020 Neuf questions sur le processus de mise sur le marché des médicaments. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/questions-reponses/274064-lautorisation-de-mise-sur-le-marche-des-medicaments-en-9-questions>
32. doctrine_ct.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine_ct.pdf
33. Décret n°99-915 du 27 octobre 1999 relatif aux médicaments remboursables et modifiant le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 99-915 oct 27, 1999.
34. Haute Autorité de Santé [Internet]. Rapport d'activité 2022 de la HAS. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1267546/fr/rapport-d-activite-2022-de-la-has
35. HCAAM-2015-RAPPORT-ANNEXE-L-EVALUATION_MEDICO_ECONOMIQUE.pdf [Internet].. Disponible sur: https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/HCAAM/2015/ANNEXE/HCAAM-2015-RAPPORT-ANNEXE-L-EVALUATION_MEDICO_ECONOMIQUE.pdf
36. Haute Autorité de Santé [Internet]. Comprendre l'évaluation économique des produits de santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1502595/fr/comprendre-l-evaluation-economique-des-produits-de-sante
37. [decision_n2022.0212_dc_sed_sem_du_23_juin_2022_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_relative_a_limpact_significatif_sur_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/decision_n2022.0212_dc_sed_sem_du_23_juin_2022_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_relative_a_limpact_significatif_sur_.pdf) [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/decision_n2022.0212_dc_sed_sem_du_23_juin_2022_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_relative_a_limpact_significatif_sur_.pdf
38. guide_methodo_vf.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
39. L'évaluation médico-économique du médicament - ppt télécharger [Internet]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/16441378/>
40. HAS santé. Doctrine de la CEESP [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3288881/fr/doctrine-de-la-ceesp
41. HAS santé. Guide des choix méthodologique pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS [Internet]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016->

12/guide_methodologique__choix_methodologiques_pour_lanalyse_de_limpact_budgetaire_a_la_has_.pdf

42. Décret n° 2023-367 du 13 mai 2023 pris pour l'application de l'article 62 de la loi n° 2021-1754 de financement de la sécurité sociale pour 2022 relatif à l'expérimentation du dispositif dit « d'accès direct » de certains médicaments à une prise en charge par l'assurance maladie - Légifrance [Internet]. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047542080>
43. ra_ceps_2021_versionprovisoire_dec22.pdf [Internet]. Disponible sur:
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_ceps_2021_versionprovisoire_dec22.pdf
44. CT-18743_ZOLGENSMA_PIC_INS_AvisDef_CT18743.pdf [Internet]. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18743_ZOLGENSMA_PIC_INS_AvisDef_CT18743.pdf
45. zolgensma-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. Disponible sur:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_fr.pdf
46. RESERVES IUTD. Orphanet: Amyotrophie spinale proximale [Internet]. [cité 30 août 2023]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=633&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Amyotrophie-spinale-5q&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Amyotrophie-spinale-proximale&title=Amyotrophie%20spinale%20proximale&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=633&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Amyotrophie-spinale-5q&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Amyotrophie-spinale-proximale&title=Amyotrophie%20spinale%20proximale&search=Disease_Search_Simple)
47. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet.* févr 2002;70(2):358-68.
48. Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf [Internet]. [cité 4 sept 2023]. Disponible sur:
https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf
49. Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord.* 1992;2(5-6):423-8.
50. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2 nov 2011;6:71.
51. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 26 août 2014;83(9):810-7.
52. Barnérias C, Quijano S, Mayer M, Estournet B, Cuisset JM, Sukno S, et al. Amyotrophie spinale type 1 : enquête multicentrique des pratiques de soins et d'accompagnement palliatif sur deux périodes successives de 10ans. *Archives de Pédiatrie.* 1 avr 2014;21(4):347-54.

53. Novartis Gene Therapies. Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 août Report No.: NCT03306277. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03306277>
54. zolgensma_15122020_avis_economique.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/zolgensma_15122020_avis_economique.pdf
55. zolgensma_08092021_avis_ct19301.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/zolgensma_08092021_avis_ct19301.pdf
56. Avis de CT. ZOLGENSMA 2×10^{13} génomes du vecteur/mL, 2023;
57. Les dépenses de santé en 2021 – édition 2022 - Résultats des comptes de la santé | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-documents-de-reference-communique-de-presse/panoramas-de-la-drees/CNS2022>
58. Nombre de naissances, de décès et solde naturel - France - TABLEAU DE BORD DE L'ÉCONOMIE FRANÇAISE [Internet]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/outil-interactif/5367857/details/20_DEM/21_POP/21E_Figure5
59. videos.senat.fr [Internet]. Pénurie de médicaments : audition de Roselyne Bachelot. Disponible sur: https://videos.senat.fr/video.3438677_6450a68cc164d.penurie-de-medicaments--audition-de-roselyne-bachelot
60. PLFSS & médicament : décryptage [Internet]. Disponible sur: <https://www.leem.org/publication/plfss-medicament-decryptage>
61. accord_cadre_21-24_signe.pdf.
62. videos.senat.fr [Internet]. Pénurie de médicaments : audition du Comité économique des produits de santé. Disponible sur: https://videos.senat.fr/video.3952816_647d376c80ad9.penurie-de-medicaments--audition-du-comite-economique-des-produits-de-sante
63. videos.senat.fr [Internet]. Pénurie de médicaments Audition du Pr Alain Fischer. Disponible sur: https://videos.senat.fr/video.3948518_647840ce47d43.penurie-de-medicaments-audition-du-pr-alain-fischer
64. Sénat [Internet]. Pénurie de médicaments : Trouver d'urgence le bon remède - Rapport. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r22-828-1/r22-828-1.html>
65. Plan innovation santé 2030 [Internet]. Disponible sur: https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/06/sante_innov30_a4_07_vdefdp.pdf
66. Décret n°83-475 du 10 juin 1983 n° 83-475 du 10 juin 1983 relatif au crédit d'impôt institué en faveur de la recherche par l'article 67 de la loi de finances pour 1983. 83-475 juin, 1983.

67. [videos.senat.fr](https://videos.senat.fr/video.3944303_647747a176f5b) [Internet]. Audition de Mme Audrey Derlevoe, présidente de Sanofi France. Disponible sur: https://videos.senat.fr/video.3944303_647747a176f5b.audition-de-mme-audrey-derlevoe-presidente-de-sanofi-france
68. Ordonnance no 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins.
69. LOI n° 2022-1616 du 23 décembre 2022 de financement de la sécurité sociale pour 2023 (1). 2022-1616 décembre, 2022.
70. Agnès AUDIER, Claire BIOT, Frédéric COLLET, Anne-Aurélien EPIS DE FLEURIAN, Magali LEO, Mathilde LIGNOT-LELOUP. Pour un « New Deal » garantissant un accès égal et durable des patients à tous les produits de santé. Rapport de la mission financement et régulation des produits de santé.
71. AZZAZENE Sarah. Conditionner le prix d'un médicament à sa performance en vie réelle : une solution pour financer les thérapies innovantes ? [Thèse d'exercice de Pharmacie industrielle]. Université de Paris-Saclay; 2023.
72. ROCJEREAU, Aude. Quels types de preuves cliniques et médico-économiques pour un accès au marché des thérapies digitales en France ? [D.E.S. de pharmacie hospitalière].
73. MARTIN, Tess. La régulation économique du médicament en France entre 2010 et 2019 : état des lieux, historique des dispositifs utilisés et analyse rétrospective des résultats obtenus. [Mémoire de DES de pharmacie hospitalière]. Université de Paris-Saclay; 2021.
74. RÈGLEMENT (CE) No 1394/2007 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004 [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=PT>
75. Aiuti A, Roncarolo MG, Naldini L. Gene therapy for ADA-SCID, the first marketing approval of an ex vivo gene therapy in Europe: paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal products. *EMBO Mol Med.* juin 2017;9(6):737-40.
76. admin. Prix des médicaments innovants : à quand une plus grande transparence ? [Internet]. France Assos Santé. 2018. Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/2018/06/25/prix-des-medicaments-innovants-a-quand-une-plus-grande-transparence/>
77. Bernard Bégaud, Dominique Polton, Franck von Lennep. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé L'exemple du médicament. Mai 2017; Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_donnees_de_vie_reelle_medicaments_mai_2017vf.pdf
78. [lettre_de_mission_m_philippe_bouyoux_signee.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/lettre_de_mission_m_philippe_bouyoux_signee.pdf) [Internet]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/lettre_de_mission_m_philippe_bouyoux_signee.pdf
79. [ouvrage_actes_seminaire_iss_pour_bat_cabinet_-_web.pdf](https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/ouvrage_actes_seminaire_iss_pour_bat_cabinet_-_web.pdf) [Internet]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/ouvrage_actes_seminaire_iss_pour_bat_cabinet_-_web.pdf

Annexes

Annexe 1 - Article 54 de la loi de financement de la sécurité sociale

RÉNOVER LA RÉGULATION DES DÉPENSES DE PRODUITS DE SANTÉ

Article 54

I. – Le livre I^{er} du code de la sécurité sociale est ainsi modifié :

1^o Le III de l'article L. 162-16-5-2 est complété par un C ainsi rédigé :

« C. – Le 15 février de chaque année, l'entreprise titulaire des droits d'exploitation ou l'exploitant de la spécialité informe le Comité économique des produits de santé du chiffre d'affaires correspondant à cette spécialité ainsi que du nombre d'unités vendues, pour chacune des indications concernées, au titre de l'année civile précédente. » ;

24 décembre 2022

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 1 sur 297

2^o Après l'article L. 162-16-5-4, il est inséré un article L. 162-16-5-4-1 ainsi rédigé :

« Art. L. 162-16-5-4-1. – Pour l'application des articles L. 162-16-5-1-1, L. 162-16-5-2 et L. 162-16-5-4 du présent code et de l'article 62 de la loi n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022, en cas d'acquisition des spécialités pharmaceutiques concernées par l'Agence nationale de santé publique en application de l'article L. 1413-4 du code de la santé publique, le chiffre d'affaires facturé aux établissements sur une période donnée correspond au montant obtenu par la multiplication du prix auquel l'agence a acheté la spécialité par le nombre d'unités de la spécialité administrées ou dispensées par les établissements pendant la période concernée. » ;

3^o L'article L. 162-16-6 est complété par un V ainsi rédigé :

« V. – A. – Lorsque le prix demandé par l'entreprise titulaire des droits d'exploitation d'une spécialité, l'entreprise assurant son importation parallèle ou l'entreprise assurant sa distribution parallèle au titre de l'inscription sur l'une des listes, mentionnées aux articles L. 162-22-7 et L. 162-23-6, de traitement par des médicaments de thérapie innovante définis à l'article 2 du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 est supérieur à un seuil fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, le coût de ce traitement est fixé par convention ou, à défaut, par décision du Comité économique des produits de santé selon les modalités prévues au I du présent article.

« B. – Le médicament mentionné au A du présent V est remboursé aux établissements de santé mentionnés au I dans les conditions prévues au III, sous réserve des adaptations suivantes :

« 1^o Le tarif de responsabilité est fixé, selon les modalités prévues au I, de manière à ce que le montant correspondant au nombre d'unités de médicaments multiplié par leur tarif de responsabilité soit inférieur à un forfait de thérapie innovante fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ;

« 2^o Le prix limite de vente mentionné au même I est égal au tarif de responsabilité.

« C. – Lorsque le montant du coût de traitement mentionné au A du présent V est supérieur au montant correspondant au nombre d'unités de médicaments multiplié par leur tarif de responsabilité, un ou plusieurs versements successifs sont réalisés annuellement pour le compte de l'assurance maladie, selon des modalités définies par décret, à l'entreprise assurant l'exploitation, l'importation parallèle ou la distribution parallèle du médicament.

« Le nombre, les montants, les conditions et les échéances de ces versements sont fixés par la convention et, le cas échéant, par la décision mentionnées au I et tiennent compte des données d'efficacité du médicament concerné, notamment celles mentionnées spécifiquement à cet effet dans l'avis de la commission mentionnée à l'article L. 5123-3 du code de la santé publique.

« En cas d'échec du traitement pour un patient, notamment en cas de décès, ou en cas d'administration concomitante ou séquentielle d'un autre traitement à même visée thérapeutique, les versements cessent. Le montant du coût de traitement, déduction faite des remises conventionnelles versées, le cas échéant, en application de l'article L. 162-18 du présent code, ne peut alors être supérieur au coût net des traitements à même visée thérapeutique, au sens du même article L. 162-18, sur la période considérée.

« L'entreprise titulaire des droits d'exploitation, l'entreprise assurant l'importation parallèle ou l'entreprise assurant la distribution parallèle du médicament assure à sa charge le recueil des données. Les prescripteurs lui transmettent à cette fin les données de suivi des patients traités, selon des modalités assurant le respect du secret médical.

« Lorsque le montant du coût du traitement mentionné au A du présent V est supérieur au montant correspondant au nombre d'unités de médicaments multiplié par leur tarif de responsabilité, la prise en charge du médicament par l'assurance maladie s'effectue, d'une part, par le remboursement de l'établissement de santé sur la base du tarif de responsabilité pour chaque unité de médicament selon les modalités prévues au B et, d'autre part, le cas échéant, par un ou plusieurs versements à l'entreprise assurant l'exploitation, l'importation parallèle ou la distribution parallèle du médicament selon les modalités prévues au présent C. » ;

4° A l'article L. 162-17-2, la référence : « L. 618 » est remplacée par la référence : « L. 5123-2 » ;

5° L'article L. 162-18 est ainsi modifié :

a) Les trois premiers alinéas du II sont supprimés ;

b) Le deuxième alinéa du IV est complété par une phrase ainsi rédigée : « Par dérogation à la deuxième phrase du présent alinéa, lorsqu'il s'agit d'un médicament de thérapie innovante mentionné au A du V de l'article L. 162-16-6, ce prix net de référence est calculé en défalquant les remises mentionnées aux I et II du présent article, qui auraient été dues au titre du traitement pendant la période de prise en charge au titre de l'article L. 162-16-5-1 et le cas échéant de l'article L. 162-16-5-2, de la somme du tarif de responsabilité mentionné au B du V de l'article L. 162-16-6 et des versements successifs mentionnés au C du même V qui auraient été réalisés au cours de cette même période en application de la convention ou le cas échéant de la décision, sans préjudice des versements prévus par cette convention ou cette décision qui devraient avoir lieu, le cas échéant, au delà de ladite période. » ;

6° Après l'article L. 162-18-1, sont insérés des articles L. 162-18-2 et L. 162-18-3 ainsi rédigés :

« Art. L. 162-18-2. – Lorsqu'une spécialité pharmaceutique est, à la demande expresse de l'entreprise assurant son exploitation, son importation parallèle ou sa distribution parallèle, inscrite sur l'une des listes prévues aux articles L. 162-17, L. 162-22-7 ou L. 162-23-6 pour un périmètre d'indications thérapeutiques plus restreint que

celui dans lequel cette spécialité pharmaceutique présente un service médical rendu suffisant, l'entreprise verse des remises sur le chiffre d'affaires hors taxes, au titre de cette spécialité et de la période considérée. Ces remises sont dues jusqu'à ce que cette entreprise demande la prise en charge de cette spécialité pour l'ensemble des indications concernées.

« Le Comité économique des produits de santé détermine le montant des remises en appliquant au chiffre d'affaires défini au premier alinéa du présent article un taux, défini selon un barème fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale en fonction de la taille respective de chacune des populations cibles des indications pour lesquelles l'inscription n'a pas été demandée et de celles pour lesquelles la spécialité est inscrite, évaluées à cette fin par la commission mentionnée à l'article L. 5123-3 du code de la santé publique ou, à défaut, selon un barème progressif, par tranche de chiffre d'affaires, défini par ce même arrêté.

« L'entreprise concernée reverse ces remises aux organismes mentionnés à l'article L. 213-1 du présent code désignés par le directeur de l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale.

« L'entreprise concernée informe le Comité économique des produits de santé, au plus tard le 15 février de chaque année, du chiffre d'affaires réalisé l'année civile précédente en France pour cette spécialité.

« Art. L. 162-18-3. – Lorsqu'une entreprise méconnaît la date d'échéance d'une déclaration ou d'une information prévue au I de l'article L. 162-16-5-1-1, au C du III de l'article L. 162-16-5-2, au I de l'article L. 162-18-1 ou au dernier alinéa de l'article L. 162-18-2 du présent code ou au 2° du IV de l'article 62 de la loi n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 ou par une convention signée en application du I de l'article L. 162-18 du présent code, les remises dues par cette entreprise, en application des mêmes articles, au titre des spécialités et de la période pour lesquelles la déclaration ou l'information fait défaut sont majorées de 2 % par semaine de retard.

« Un décret détermine les conditions d'application des majorations afin qu'une part minimale du chiffre d'affaires, correspondant aux spécialités et à la période pour lesquelles la déclaration ou l'information fait défaut, ne soit pas soumise à un reversement. » ;

7° Au premier alinéa de l'article L. 174-15, après le mot : « articles », est insérée la référence : « L. 162-16-6, ».

II. – L'article L. 5121-12 du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Au second alinéa du III, après la référence : « II », sont insérés les mots : « et qu'aucun avis favorable n'a été émis par le comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments » ;

2° La seconde phrase du premier alinéa du IV est complétée par les mots : « et qu'aucun avis favorable n'a été émis par le comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments ».

III. – Au E du IV de l'article 78 de la loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021, l'année : « 2023 » est remplacée par l'année : « 2025 ».

IV. – [Dispositions déclarées non conformes à la Constitution par la décision du Conseil constitutionnel n° 2022-845 DC du 20 décembre 2022.]

V. – Les entreprises assurant l'exploitation, l'importation parallèle ou la distribution parallèle d'une spécialité pharmaceutique inscrite, à la date de promulgation de la présente loi, sur l'une des listes mentionnées aux articles L. 162-17, L. 162-22-7 ou L. 162-23-6 du code de la sécurité sociale versent les remises prévues à l'article L. 162-18-2 du même code à compter du 1^{er} janvier 2024 si, à cette date, l'entreprise n'a pas demandé la prise en charge de cette spécialité pour l'ensemble des indications thérapeutiques mentionnées dans son autorisation de mise sur le marché et présentant un service médical suffisant.

Annexe 2 - Grille de questions posées au cours des entretiens semi-directifs

| Thème | Thématique | Questions | Relances et précisions |
|--|---|--|---|
| Marché actuel des thérapies géniques en France | Connaissance et périmètre | Etablir un cadre d'échange clair | |
| | | <ul style="list-style-type: none"> Est-ce que vous avez une définition de ce qu'est une TG ? Connaissez-vous des exemples de TG sur le marché français ? des échecs ? | <ul style="list-style-type: none"> <i>Est-ce que vous incluez les CAR-T Cells dans cette classe thérapeutique ?</i> |
| | L'évaluation | Quelle évaluation pour les TG ? | |
| | | <ul style="list-style-type: none"> L'évaluation de l'efficacité et tolérance des TG est-elle différente des autres médicaments ? Quels particularités et problématiques sont liés à ces évaluations ? | <ul style="list-style-type: none"> <i>Quelle évaluation médico-économique pour ces produits ?</i> |
| | La tarification | Quelle tarification pour les TG ? | |
| | | <ul style="list-style-type: none"> Atteint-on la limite du système de tarification à la valeur avec les thérapies géniques ? Selon vous, est-ce que le prix de Luxturna® (maximum validé aujourd'hui 2*290k = 540k) est un seuil que les autorités ne veulent pas dépasser ? | <ul style="list-style-type: none"> <i>Quelles sont les appréhensions des payeur selon vous ?</i> |
| Perspectives de financement | Aspects économiques et financiers | Mettre en lumière les problématiques de financement de l'innovation, de régulation économique et de prévisibilité budgétaire | |
| | | <ul style="list-style-type: none"> Quels sont les freins du financement de ces produits onéreux aujourd'hui ? Quels systèmes de régulation économique pour les produits « one-shot » ? | <ul style="list-style-type: none"> <i>Comment absorber l'impact budgétaire des TG, car même si dominant en EME, les dépenses réalisées dans les SOC actuels sont échelonnées ?</i> |
| | Inflation des revendications tarifaires | Identifier l'augmentation des indemnités revendiquées | |
| | | Sur quels arguments se basent ces revendications selon vous ? | |
| | Quelles solutions de financement | <p>Que pensez-vous de la ropositions du gouvernement (Art. 54) ?</p> <p>Quelles solution de financement selon vous ?</p> <p>Comment faire face à l'arrivée massive de thérapies géniques d'ici une dizaine d'année ?</p> | |

L'université n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses.

Les opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Vu et permis d'imprimer

Montpellier, le

P/ le Président de l'Université de Montpellier et par délégation

Le Directeur d'U.F.R.

RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS

L'arrivée des thérapies géniques sur le marché suscite de grands espoirs dans la prise en charge des maladies génétiques, offrant des perspectives de guérison jusque-là inenvisageables. Toutefois, ces traitements se heurtent à des défis majeurs, notamment sur le financement de ces produits, leur tarification et une incertitude quant à leur efficacité à long terme. Ainsi, dans quelle mesure la France et son système de santé est en mesure de faire face à l'arrivée des thérapie génique du point de vue économique. Quelles solutions de financement, de tarification et de régulation envisager pour ces produits innovants ? Pour répondre à ces interrogations, une étude mixte a été menée. Cette étude repose sur une revue bibliographique approfondie ainsi que des entretiens semi-directifs avec des experts. Ces entretiens ont permis de recueillir des perspectives diverses et d'enrichir la compréhension des enjeux liés à la tarification et au financement des thérapies géniques en France. Les parties prenantes divergent quant aux solutions, mais convergent sur l'importance cruciale des analyses médico-économiques pour établir des prix justes. L'article 54 de la LFSS pour 2023, censé apporter des solutions, soulève des préoccupations en raison de son caractère rigide et de l'obligation des contrats de paiement à la performance. Des pistes d'amélioration, telles qu'une plus grande flexibilité conventionnelle et une régulation accrue des données, sont envisagées. Résoudre ces défis nécessite une coopération continue entre toutes les parties prenantes pour garantir un accès équitable aux traitements tout en préservant la soutenabilité financière du système de santé.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

Is France ready for gene therapy? Funding, pricing, and economic regulation of these advanced therapy drugs, illustrated by Zolgensma (onasemnogene abeparvovec)

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS

The advent of gene therapies on the market has sparked great hopes in the management of genetic diseases, offering previously unimaginable prospects for cure. However, these treatments face significant challenges, particularly in terms of funding, pricing, and long-term effectiveness uncertainty. Therefore, to what extent is France and its healthcare system economically prepared for the arrival of gene therapy? What financing, pricing, and regulatory solutions should be considered for these innovative products? To address these questions, a mixed-method study was conducted, consisting of an in-depth literature review and semi-structured interviews with experts. These interviews allowed for the collection of diverse perspectives and enriched the understanding of the pricing and funding issues related to gene therapies in France. Stakeholders differ on solutions, but converge on the crucial importance of health economic analyses for establishing fair prices. Article 54 of the LFSS for 2023, intended to provide solutions, raises concerns due to its rigidity and the mandatory performance-based payment contracts. Proposed improvements, such as increased conventional flexibility and enhanced data regulation, are being considered. Addressing these challenges requires ongoing cooperation among all stakeholders to ensure equitable access to treatments while preserving the financial sustainability of the healthcare system.

PROPOSITION DE MOTS-CLES :

Thérapies géniques – L'accès au marché – Médico-économie – Régulation économique – Soutenabilité financière – Contrats de partage de risque – Amyotrophie spinale – Economie de la santé – Industrie pharmaceutique – Médicaments de thérapie innovante – Loi de financement de la sécurité sociale