



**HAL**  
open science

## Efficienc e des thérapies géniques en France

Laurent Dreyfus

► **To cite this version:**

Laurent Dreyfus. Efficienc e des thérapies géniques en France. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04391140

**HAL Id: dumas-04391140**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04391140v1>**

Submitted on 12 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 - NoDerivatives 4.0 International License

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 18 décembre 2023

PAR

Laurent DREYFUS

Né le 26 décembre 1992 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

### **Efficienc e des thérapies géniques en France**

#### **JURY**

Président : Docteur Jérémy MAGALON  
Pharmacien  
Maître de conférences, Faculté de pharmacie, Université d'Aix-Marseille

Membres : Docteure Carole SIANI – Directrice de thèse  
Economiste  
Maître de conférences, Faculté de pharmacie, Université d'Aix-Marseille

Madame Yasmine FAHFOUHI  
Economiste

Docteure Aya MOREL-HANDA  
Pharmacien

Docteur Richard PONTREMOLI  
Pharmacien



# Liste exhaustive du personnel enseignant de la Faculté



Mâj : 23.02.2023

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

## ADMINISTRATION :

|   |  |
|---|--|
| <i>Doyen :</i>                            | M. Jean-Paul BORG  |
| <i>Vice-Doyens :</i>                      | Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD   |
| <i>Chargés de Mission :</i>               | Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME   |
| <i>Conseiller du Doyen :</i>              | M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  |
| <i>Doyens honoraires :</i>                | M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,   |
| <i>Professeurs émérites :</i>             | M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS  |
| <i>Professeurs honoraires :</i>           | M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI |
| <i>Chef des Services Administratifs :</i> | Mme Sylvie BUREAU  |
| <i>Chef de Cabinet :</i>                  | Mme Manon BONIFAY  |
| <i>Responsable de la Scolarité :</i>      | Mme Nathalie BESNARD   |

## DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

### PROFESSEURS

|  |   |
|--|---|
| BIOPHYSIQUE  | M. Vincent PEYROT<br>M. Hervé KOVACIC<br>M. François DEVRED |
| GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE   | M. Christophe DUBOIS  |
| PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,<br>BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE | M. Philippe PICCERELLE                                      |

**MAITRES DE CONFERENCES**

|  |  |
|--|--|
| BIOPHYSIQUE  | Mme Odile RIMET-GASPARINI<br>Mme Pascale BARBIER<br>Mme Manon CARRE<br>M. Gilles BREUZARD<br>Mme Alessandra PAGANO |
| GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE  | M. Eric SEREE-PACHA<br>Mme Véronique REY-BOURGAREL   |
| PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,<br>BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE | M. Pierre REBOUILLON<br>M. Emmanuel CAUTURE<br>Mme Véronique ANDRIEU<br>Mme Marie-Pierre SAVELLI                   |
| BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES<br>PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE        | M. Jérémy MAGALON<br>Mme Carole SIANI<br>Mme Muriel MASI   |

**ENSEIGNANT CDI**

|         |                       |
|---------|-----------------------|
| ANGLAIS | Mme Angélique GOODWIN |
|---------|-----------------------|

**A.H.U.**

|                 |                    |
|-----------------|--------------------|
| PHARMACOTECHNIE | Mme Mélanie VELIER |
|-----------------|--------------------|

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE**PROFESSEURS**

|   |  |
|---|--|
| BIOLOGIE CELLULAIRE   | M. Jean-Paul BORG  |
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE                                  | Mme Françoise DIGNAT-GEORGE<br>Mme Laurence CAMOIN-JAU<br>Mme Florence SABATIER-MALATERRE<br>Mme Nathalie BARDIN<br>M. Romaric LACROIX |
| MICROBIOLOGIE   | M. Jean-Marc ROLAIN<br>M. Philippe COLSON  |
| PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET<br>ZOOLOGIE | Mme Nadine AZAS-KREDER   |

**MAITRES DE CONFERENCES**

|   |   |
|---|---|
| BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE           | M. Edouard LAMY<br>Mme Alexandrine BERTAUD<br>Mme Claire CERINI<br>Mme Edwige TELLIER<br>M. Stéphane POITEVIN<br>Mme Sandra GHAYAD        |
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE                                | Mme Aurélie LEROYER<br>Mme Sylvie COINTE  |
| MICROBIOLOGIE   | Mme Anne DAVIN-REGLI<br>Mme Véronique ROUX<br>M. Fadi BITTAR<br>Mme Isabelle PAGNIER<br>Mme Sophie EDOUARD<br>M. Seydina Mouhamadou DIENE |
| PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE  | Mme Carole DI GIORGIO<br>M. Aurélien DUMETRE<br>Mme Magali CASANOVA<br>Mme Anita COHEN  |
| BIOLOGIE CELLULAIRE<br>BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE | Mme Anne-Catherine LOUHMEAU<br>Mme Alexandra WALTON   |

**A.H.U.**

|                            |                      |
|----------------------------|----------------------|
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | Mme Amandine BONIFAY |
|----------------------------|----------------------|

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

|                     |  |
|---------------------|--|
| PRATIQUE OFFICINALE | M. Jérôme JOUVE<br>Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG |
|---------------------|--|

**DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

**PROFESSEURS**

|  |  |
|--|--|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION                         | Mme Catherine BADENS                   |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. David BERGE-LEFRANC                 |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE                | M. Pascal RATHELOT<br>M. Maxime CROZET |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE                                      | M. Patrice VANELLE<br>M. Thierry TERME |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE                                   | Mme Sok Siya BUN                       |

**MAITRES DE CONFERENCES**

|   |  |
|---|--|
| BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE                          | Mme Anne FAVEL<br>M. Quentin ALBERT  |
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION                            | Mme Catherine DEFOORT<br>M. Alain NICOLAY<br>Mme Estelle WOLFF<br>Mme Elise LOMBARD<br>Mme Camille DESGROUAS<br>M. Charles DESMACHELIER<br>M. Mathieu CERINO |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET<br>NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. Dujé BURIC<br>M. Pascal PRINDERRE   |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET<br>STRUCTURALE                | Mme Sandrine ALIBERT<br>Mme Caroline DUCROS<br>M. Marc MONTANA<br>Mme Manon ROCHE<br>Mme Fanny MATHIAS   |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE<br>HYDROLOGIE                           | M. Armand GELLIS<br>M. Christophe CURTI<br>Mme Julie BROGGI<br>M. Nicolas PRIMAS<br>M. Cédric SPITZ<br>M. Sébastien REDON                                    |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE                                      | Mme Valérie MAHIOU-LEDDÉ<br>Mme Béatrice BAGHDIKIAN<br>M. Elnur GARAYEV  |

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

|  |  |
|--|--|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION<br>CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET<br>NUISANCES TECHNOLOGIQUES  | Mme Haïfa LAYACHI RAHABI<br>M. Cyril PUJOL |
| DROIT ET ETHIQUE   | Mme Laurie PAHUS                           |
| GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE<br>ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET<br>COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET<br>GESTION DE LA PHARMAFAC | Mme Félicia FERRERA                        |
| DISPOSITIFS MEDICAUX   | Mme Valerie MINETTI-GUIDONI                |

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| PHARMACIE CLINIQUE               | M. Stéphane HONORÉ                        |
| PHARMACODYNAMIE                  | M. Benjamin GUILLET                       |
| TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE | M. Bruno LACARELLE<br>M. Joseph CICCOLINI |
| TOXICOLOGIE GENERALE             | Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU               |

**MAITRES DE CONFERENCES**

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| PHARMACIE CLINIQUE               | M. Florian CORREARD<br>Mme Marie-Anne ESTEVE   |
| PHARMACODYNAMIE                  | M. Guillaume HACHE<br>Mme Ahlem BOUHLEL<br>M. Philippe GARRIGUE                                  |
| PHYSIOLOGIE                      | Mme Sylviane LORTET  |
| PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE      | Mme Anaïs MOYON  |
| TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE | Mme Raphaëlle FANCIULLINO<br>Mme Florence GATTACECCA<br>Mme Anne RODALLEC<br>M. Nicolas FABRESSE |
| TOXICOLOGIE GENERALE             | M. Pierre-Henri VILLARD  |

**A.H.U.**

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE | M. Vincent NAIL                                |
| PHARMACIE CLINIQUE          | Mme Maeva MONTALEYTANG<br>Mme Charlotte BERARD |

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie  
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint  
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant  
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier  
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant  
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

# Remerciements

## **Au Président et à la Directrice de thèse**

- A Monsieur le docteur Jérémy Magalon, pour m’ avoir fait l’honneur d’accepter de présider le jury de cette thèse.
- A Madame le docteur Carole Siani, qui a accepté de diriger ce travail, je vous remercie pour m’ avoir fait bénéficier de votre précieuse expertise.

## **Aux membres du jury**

- A Madame Yasmine Fahfouhi
- A Madame le docteur Aya Morel-Handa
- A Monsieur le docteur Richard Pontremoli

Je les remercie d’ avoir accepté de juger ce travail.

**A Monsieur le docteur Pierre Lévy, responsable du Master Evaluation Médico-économique et Accès au Marché de l’Université Paris-Dauphine.** Je vous remercie pour votre expertise et la qualité de votre enseignement.

**A mes amis étudiants du master Evaluation Médico-économique et Accès au Marché de l’Université Paris-Dauphine.**

**A mes amis étudiants de la Faculté de Pharmacie d’Aix-Marseille.**

**Aux personnes** m’ayant donné l’opportunité de travailler sur des missions et projets formateurs. Vous m’avez permis d’acquérir expérience et compétence dans mon domaine et d’autres. Je tiens notamment à remercier :

- Hugues Bienayme et Séverine Martin (Orphelia Pharma, 2018)
- Katell Le Lay et Laura Luciani (Boehringer Ingelheim, 2018-2020)
- Emilie Clay et Olivier Cristeau (Creativ Ceutical, 2020-2021)
- Paulo Carita et Jules Tavi (Sanofi, 2021-2023)
- Sandrine Brette (Aixial, 2021-2023)

**A mes parents,** vous m’avez soutenu durant toutes mes études. Je vous dédie cette thèse, témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

**A ma sœur Anna.**

**A ma grand-mère.**

**A ma famille.**

**A mes amis.**

**A la mémoire de mes grands-parents.**

*« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*

# Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Liste des tableaux .....</b>  | <b>14</b> |
| <b>Liste des figures .....</b>   | <b>15</b> |
| <b>Liste des abréviations, des acronymes et des sigles .....</b>         | <b>17</b> |
| <b>1 Introduction.....</b>   | <b>20</b> |
| <b>2 Généralités sur les thérapies géniques .....</b>                    | <b>22</b> |
| 2.1 Histoire des thérapies géniques.....                                 | 22        |
| 2.1.1 Naissance du concept.....  | 22        |
| 2.1.2 Premiers essais .....  | 22        |
| 2.2 Définition.....  | 24        |
| 2.3 Classification et mécanismes d'action .....                          | 26        |
| 2.4 Modalité d'accès au marché en France .....                           | 28        |
| 2.4.1 Autorisation de mise sur le marché (AMM) .....                     | 28        |
| 2.4.1.1 Procédure pour les médicaments de thérapie innovante (MTI) ..... | 28        |
| 2.4.1.2 AMM conditionnelle .....   | 29        |
| 2.4.2 Accès au remboursement et fixation du prix.....                    | 30        |
| 2.4.2.1 Procédure classique .....  | 30        |
| 2.4.2.2 Procédures accélérées de la HAS et du CEPS .....                 | 35        |
| 2.4.3 Accès dérogatoires pour les médicaments innovants .....            | 36        |
| 2.4.3.1 Anciens dispositifs antérieurs à juillet 2021 .....              | 36        |
| 2.4.3.2 Accès précoce.....   | 37        |
| 2.4.4 Contrat de performance.....  | 39        |
| <b>3 Impact économique et valorisation des thérapies géniques .....</b>  | <b>40</b> |
| 3.1 Des produits particulièrement onéreux .....                          | 40        |
| 3.2 Un potentiel de marché considérable.....                             | 42        |
| 3.3 Les déterminants du prix.....  | 43        |
| 3.3.1 Généralité sur les principales méthodes de tarification .....      | 43        |
| 3.3.1.1 Prix libre.....  | 43        |
| 3.3.1.2 Tarification cost-plus.....                                      | 44        |
| 3.3.1.3 La tarification de référence externe .....                       | 45        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 3.3.1.4  | La tarification fondée sur la valeur .....                             | 45        |
| 3.3.2    | Le cas des thérapies géniques .....                                    | 46        |
| 3.4      | L'analyse médico-économique .....                                      | 49        |
| 3.4.1    | Principes généraux .....   | 49        |
| 3.4.2    | Types de modèles et structure .....                                    | 51        |
| 3.4.3    | Choix structurants .....   | 52        |
| 3.4.3.1  | Perspective .....  | 52        |
| 3.4.3.2  | Horizon temporel.....  | 53        |
| 3.4.3.3  | Actualisation des coûts et des résultats.....                          | 53        |
| 3.4.4    | Source de données.....   | 54        |
| 3.4.5    | Analyses de sensibilité .....  | 55        |
| <b>4</b> | <b>Effizienz des thérapies géniques en France.....</b>                 | <b>56</b> |
| 4.1      | Analyse des avis d'effizienz de la Haute Autorité de Santé (HAS) ..... | 56        |
| 4.1.1    | KYMRIAH® .....   | 56        |
| 4.1.1.1  | Mécanisme d'action.....  | 56        |
| 4.1.1.2  | Indications de l'AMM.....  | 57        |
| 4.1.1.3  | Evaluations par la HAS .....   | 57        |
| 4.1.2    | YESCARTA® .....  | 62        |
| 4.1.2.1  | Mécanisme d'action.....  | 62        |
| 4.1.2.2  | Indications de l'AMM.....  | 62        |
| 4.1.2.3  | Evaluations par la HAS .....   | 62        |
| 4.1.3    | LUXTURNA®.....   | 64        |
| 4.1.3.1  | Mécanisme d'action.....  | 64        |
| 4.1.3.2  | Indication de l'AMM.....   | 65        |
| 4.1.3.3  | Evaluation par la HAS.....   | 65        |
| 4.1.4    | ZYNTGLO® .....   | 68        |
| 4.1.4.1  | Mécanisme d'action.....  | 68        |
| 4.1.4.2  | Indication de l'AMM.....   | 68        |
| 4.1.4.3  | Evaluation par la HAS.....   | 69        |
| 4.1.5    | ZOLGENSMA® .....   | 70        |
| 4.1.5.1  | Mécanisme d'action.....  | 70        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 4.1.5.2  | Indication de l'AMM.....  | 71        |
| 4.1.5.3  | Evaluation par la HAS.....                                      | 71        |
| 4.1.6    | TECARTUS®.....  | 74        |
| 4.1.6.1  | Mécanisme d'action.....   | 74        |
| 4.1.6.2  | Indication de l'AMM.....  | 74        |
| 4.1.6.3  | Evaluation par la HAS.....                                      | 74        |
| 4.1.7    | ABECMA® .....   | 79        |
| 4.1.7.1  | Mécanisme d'action.....   | 79        |
| 4.1.7.2  | Indication de l'AMM.....  | 79        |
| 4.1.7.3  | Evaluation par la HAS.....                                      | 79        |
| 4.2      | Synthèse des résultats et principales limites des analyses..... | 82        |
| <b>5</b> | <b>Conclusion .....</b>   | <b>89</b> |
|          | <b>Références bibliographiques.....</b>                         | <b>91</b> |

## Liste des tableaux

|   |    |
|---|----|
| Tableau 1. Prix des thérapies géniques approuvées par la CE dans l'UE4 et le Royaume-Uni.....   | 41 |
| Tableau 2. Raisons invoquées lors des retraits d'AMM .....  | 42 |
| Tableau 3. Niveau de preuve scientifique selon le type d'étude et gradations utilisées par la HAS pour ses recommandations de bonne pratique [118]. .....                 | 54 |
| Tableau 4. Thérapies géniques approuvées par la CE. Les lignes en gras correspondent aux produits ayant fait l'objet d'un avis d'efficacité par la HAS au 31/11/2022..... | 56 |
| Tableau 5. Avis rendus par la HAS et dispositifs d'accès dérogatoire pour KYMRIAH.....  | 57 |
| Tableau 6. Avis rendus par la HAS et dispositifs d'accès dérogatoire pour YESCARTA .....  | 63 |
| Tableau 7. Avis rendus par la HAS et dispositif d'accès dérogatoire pour LUXTURNA.....  | 65 |
| Tableau 8. Avis rendus par la HAS et dispositif d'accès dérogatoire pour ZYNTGLO .....  | 69 |
| Tableau 9. Avis rendus par la HAS et dispositif d'accès dérogatoire pour ZOLGENSMA.....   | 71 |
| Tableau 10. Avis rendus par la HAS et dispositif d'accès dérogatoire pour TECARTUS.....   | 74 |
| Tableau 11. Avis rendus par la HAS et dispositifs d'accès dérogatoire mis en place pour ABECMA .....  | 80 |
| Tableau 12. Principales informations et résultats relatifs aux thérapies géniques évaluées par la HAS .....   | 82 |
| Tableau 13. Divergence entre l'horizon temporel suggéré par la HAS et celui de l'analyse de référence finale .....  | 85 |
| Tableau 14. Nombre de réserves par thématique .....   | 86 |
| Tableau 15. Corrélation entre les caractéristiques des thérapies géniques et les réserves émises .....  | 88 |

## Liste des figures

|   |    |
|---|----|
| Figure 1. Nombre estimé d'essais cliniques de thérapies géniques référencés approuvés aux Etats-Unis et dans le reste du monde (référencés sur ClinicalTrials.gov). ..... | 24 |
| Figure 2. Classification des ATMP et des GTMP parmi les produits évalués par l'EMA (reproduit avec la permission de ATMP Sweden, 2022 [22]). .....                        | 25 |
| Figure 3. Classification des thérapies géniques selon leur processus de fabrication. ....   | 27 |
| Figure 4. Nombre d'AMM traditionnelles et conditionnelles délivrées par l'EMA pour des thérapies géniques. ....   | 30 |
| Figure 5. Parcours médico-administratif pour l'inscription d'une spécialité pharmaceutique au remboursement, sur la liste en sus et/ou la liste de rétrocession. ....     | 35 |
| Figure 6. Place de la demande d'accès précoce dans le parcours du médicament. ....  | 38 |
| Figure 7. Impact des caractéristiques des thérapies géniques sur le prix revendiqué et le budget du payeur. ....  | 48 |
| Figure 8. Représentation schématique de la différence du nombre de QALY entre un patient avec et sans intervention (Adapté de <i>Jmarchn</i> , 2018 [114]). ....          | 50 |
| Figure 9. Le plan coût-efficacité et le seuil d'acceptabilité (Adapté de Black (1990) et Moatti <i>et al.</i> (2003) [116] [115]). ....                                   | 51 |
| Figure 10. Frontière d'efficience avec l'introduction de Zolgensma (D'après l'avis d'efficience de Zolgensma [128]). ....   | 73 |



## Liste des abréviations, des acronymes et des sigles

|       |   |
|-------|---|
| AIC   | Critère d'information d'Akaike – <i>Akaike Information Criterion</i>                          |
| ACE   | Analyse coût-efficacité   |
| ACL   | Amaurose congénitale de Leber   |
| ACU   | Analyse coût-utilité  |
| ADA   | Déficit en adénosine désaminase   |
| ADN   | Acide désoxyribonucléique   |
| ALD   | Déficit en adénosine désaminase   |
| AMA   | Association médicale américaine – <i>American Medical Association</i>                         |
| AMM   | Autorisation de mise sur le marché  |
| ANSM  | Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé                           |
| ARN   | Acide ribonucléique   |
| ARNm  | ARN messenger   |
| ASMR  | Amélioration du service médical rendu   |
| ATMP  | MTI – <i>Advanced therapy medicinal product</i>   |
| ATU   | Autorisation temporaire d'utilisation   |
| ATUc  | ATU de cohorte  |
| ATUei | ATU d'extension d'indication  |
| AV    | Acuité visuelle   |
| BIC   | Critère d'information bayésien – <i>Bayesian Information Criterion</i>                        |
| CAR-T | Récepteur à antigène chimérique aux lymphocytes T   |
| CAT   | Comité des MTI – <i>Committee for Advanced Therapies</i>                                      |
| cATMP | MTI combiné   |
| CE    | Commission européenne   |
| CEESP | Commission évaluation économique et santé publique  |
| CEPS  | Comité économique des produits de santé   |
| CHMP  | Comité des médicaments à usage humain – <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> |
| CT    | Commission de la transparence   |
| CV    | Champ visuel  |
| ECOG  | <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>   |
| EEE   | Espace économique européen  |
| EI    | Effet indésirable   |
| EMA   | Agence européenne des médicaments – <i>European Medicines Agency</i>                          |
| EQ-5D | <i>EuroQoL 5-Dimension 5-Level</i>  |

|        |  |
|--------|--|
| ETS    | Evaluation des technologies de santé   |
| EVA    | Echelle visuelle analogique  |
| FTI    | Forfait de thérapie innovante  |
| GTMP   | Médicaments de thérapie génique – <i>Gene Therapy Medicinal Product</i>                      |
| HAS    | Haute Autorité de santé  |
| ITT    | Intention de traiter – <i>Intention-to-treat</i>   |
| JORF   | Journal officiel de la République française  |
| KM     | Kaplan-Meier   |
| LAL    | Leucémie aigüe lymphoblastique   |
| LDGCB  | Lymphome diffus à grandes cellules B   |
| LFSS   | Loi de financement de la Sécurité sociale  |
| LMPGCB | Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B   |
| MAIC   | Comparaison indirecte ajustée par appariement – <i>Matching-adjusted Indirect Comparison</i> |
| MM     | Myélome multiple   |
| MTI    | Médicament de thérapie innovante   |
| NICE   | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>                                     |
| N/A    | Non applicable   |
| NR     | Non reporté  |
| OMS    | Organisation mondiale de la Santé  |
| PECT   | Prise en charge temporaire   |
| PUI    | Pharmacie à usage intérieur  |
| QALY   | Année de vie pondérée par la qualité – <i>Quality-adjusted life year</i>                     |
| R&D    | Recherche et développement   |
| RDCR   | Ratio différentiel coût-résultat   |
| RPE65  | Protéine de l'épithélium pigmentaire rétinien  |
| RP     | Rétinite pigmentaire   |
| SCID   | Déficit immunitaire combiné sévère – <i>Severe combined immunodeficiency</i>                 |
| sCTMP  | Médicaments de thérapie cellulaire somatique   |
| SEESP  | Service d'évaluation économique et de santé publique   |
| SEM    | Service évaluation du médicament   |
| SF-6D  | <i>Short-Form Six-Dimension</i>  |
| SMR    | Service médical rendu  |
| SMRi   | SMR insuffisant  |
| SoC    | Norme de soins – <i>Standard of Care</i>   |

|        |   |
|--------|---|
| SPP    | Survie sans progression   |
| TEP    | Médicaments issus de l'ingénierie tissulaire – <i>Tissue Engineered Product</i>       |
| TTC    | Toutes taxes comprises.   |
| UE     | Union européenne  |
| UNCAM  | Union nationale des caisses de l'assurance maladie                                    |
| URSSAF | Union de recouvrement des cotisations de sécurité sociale et d'allocations familiales |
| VE     | Vie entière   |
| VN     | Voretigène néparvovec   |

# 1 Introduction

En octobre 2019, Pia, une enfant belge de 11 mois, reçoit une unique injection de Zolgensma, une thérapie génique permettant de traiter l'amyotrophie spinale (SMA) sévère. La SMA est une maladie génétique d'évolution rapide conduisant à des séquelles motrices graves et mortelles avant l'âge de deux ans. Zolgensma repose sur l'administration de copies fonctionnelles du gène responsable de la maladie. À la suite de l'injection, la progression de la SMA est stoppée et Pia put retrouver une mobilité partielle. Mais pour avoir accès à Zolgensma, qui n'était pas encore une thérapie autorisée et prise en charge en Belgique, les parents de l'enfant ont été contraint de se tourner vers un programme américain dans lequel les coûts du traitement incombaient au patient [1]. Or, Zolgensma était accessible à un prix inédit de 2,1 millions de dollars. Bien heureusement, un financement participatif mis en place par la famille et ayant pris une envergure nationale a permis de réunir les fonds nécessaires tout en soulevant de nombreuses questions sur les délais d'accès aux médicaments innovants et sur la justification de leur prix.

Le cas de Pia illustre parfaitement la nouvelle ère des thérapies géniques, capables de traiter voire de guérir des maladies génétiques souvent sévères. Toutefois, le développement croissant et les prix particulièrement élevés de ces thérapies posent un défi majeur aux payeurs. Bien qu'une fois autorisé par les agences de sécurité du médicament, le coût n'est généralement pas pris en charge par les patients, les organismes assurantiels et plus largement les systèmes de santé disposent d'une enveloppe budgétaire limitée. Pour les décideurs cherchant à optimiser l'allocation des ressources, il est donc déterminant d'évaluer si le prix de telles thérapies est justifié au regard de leur valeur ajoutée. Parmi les différentes approches existantes, figure notamment l'analyse médico-économique. Elle consiste à estimer et comparer les coûts et les résultats de santé de différentes stratégies médicales afin d'informer les décideurs sur leur efficacité, au prix proposé par l'industriel dans le cas des médicaments. En France, c'est la Haute Autorité de santé (HAS) qui est chargée d'évaluer l'efficacité des produits de santé, et plus particulièrement la commission évaluation économique et santé publique (CEESP).

L'objectif principal de ce travail est d'étudier l'efficacité des thérapies géniques et les principales limites des analyses dans le contexte français. Afin d'y parvenir, nous évoquerons dans un premier temps les généralités relatives aux thérapies géniques, les modalités d'accès au marché en France puis les dispositifs mis en place pour faciliter l'accès aux médicaments innovants. Puis nous aborderons les thérapies géniques sous l'angle de leur impact économique

pour mieux comprendre les enjeux financiers ainsi que celui de leur valorisation. Enfin, nous analyserons les résultats et les réserves émises lors de l'évaluation d'efficacité des thérapies géniques par la CEESP et discuterons des principales limites.

## **2 Généralités sur les thérapies géniques**

### **2.1 Histoire des thérapies géniques**

#### **2.1.1 Naissance du concept**

L'Histoire des thérapies géniques commence au XIXe siècle avec celle de la découverte du support de l'information génétique. En 1954, l'expérience de Avery *et al.* suggère ainsi que la molécule biologique responsable de l'hérédité est l'acide désoxyribonucléique (ADN), plutôt que les protéines, candidates favorites pour la communauté scientifique [2]. Cette hypothèse sera confirmée par Hershey et Chase quelques années plus tard [3]. En 1961, Lorraine Kraus parvient à modifier génétiquement l'hémoglobine de cellules de la moelle osseuse prélevées sur un patient atteint de drépanocytose en les mettant en culture avec de l'ADN extrait d'un donneur sain. Elle réalise ainsi une des premières expériences *in vitro* visant à incorporer de l'ADN fonctionnel dans une cellule humaine de manière [4]. L'idée même de modifier cet ADN *in vitro* avec l'objectif de traiter des maladies est évoquée par le généticien américain Joshua Lederberg en 1963 dans son article « *Biological Future of Man* » [5]. Le concept de thérapie génique apparaît plus clairement en 1966 lorsque son compatriote Edward Tatum prédit l'utilisation de virus pour transporter des gènes sains et traiter des maladies métaboliques héréditaires, des maladies congénitales ou encore le cancer [6].

#### **2.1.2 Premiers essais**

Dans les années 70 et 80, les deux premiers essais de thérapie génique chez l'Homme sont des échecs. En 1970, un virologue américain, Stanfield Rogers, administre à trois jeunes sœurs allemandes un virus sauvage, le Papillomavirus de Shope, dans l'espoir de traiter leur argininémie, maladie congénitale rare entraînant des troubles du développement et des troubles moteurs dus à un déficit en arginase. En effet, dans ses précédentes recherches il émet l'hypothèse que ce virus renferme le gène de cette enzyme [7]. L'essai n'a pas permis de ralentir la progression de la maladie et il s'est avéré plus tard que ce virus ne contenait pas le gène d'intérêt [8] [9]. Une décennie plus tard, Martin Cline, un généticien américain de renom, tente de traiter la bêta-thalassémie, une maladie rare du sang, en injectant le gène de l'hémoglobine dans les cellules extraites de la moelle osseuse de deux malades qu'il réintroduira chez eux ensuite. Outre le fait qu'aucun effet thérapeutique ne fut observé, l'essai a été réalisé illégalement sans l'accord de l'université dans laquelle il menait ses recherches et sans respecter les recommandations des institutions sanitaires concernant les thérapies géniques [10].

Après cette déconvenue, le renforcement des procédures réglementaires américaines concernant la recherche et la découverte puis l'adaptation à la thérapie génique de rétrovirus ont permis à French Anderson, généticien décrit comme le « père de la thérapie génique », Michael Blaese, immunologiste, et Steven Rosenberg, chercheur et chirurgien, d'inscrire un premier relatif succès [11]. Le 14 septembre 1990, Ashanthi DeSilva, une enfant de 4 ans atteinte de déficit en adénosine désaminase (ADA), reçoit ainsi la première injection de l'essai composée d'un rétrovirus adapté renfermant le gène de l'ADA. Le déficit en ADA est une maladie rare qui se manifeste principalement par un déficit immunitaire combiné sévère (SCID) et souvent fatal avant les deux premières années de vie. Ashanthi reçoit au total 11 injections lors desquelles aucune complication liée au traitement n'est constatée [12]. Une enfant de 9 ans reçoit également le traitement l'année suivante. L'efficacité et la sécurité de la stratégie semblent sans appel, les deux enfants grandissent normalement sans subir aucune infection majeure mais les niveaux faibles observés d'ADA et du gène thérapeutique ainsi que l'utilisation concomitante de thérapies conventionnelles remettent en cause toute revendication d'effet curatif [11] [13].

Après l'enthousiasme suscité par ce précédent essai, la fin des années 90 est marquée par le désenchantement. Ainsi, malgré les nombreux essais, les chercheurs se heurtent au manque d'efficacité ou à des problèmes de sécurité avec les vecteurs viraux [14]. En 1999, le premier décès survient du fait d'une violente réaction immunitaire à l'adénovirus utilisé lors d'un essai qui visait à traiter un malade atteint de déficit en ornithine carbamyl transférase [15]. À la suite de cet événement, des manquements dans les procédures sécuritaires et lors des soins prodigués seront constatés. Enfin, en 2002, l'apparition de leucémies lors de l'utilisation d'un traitement prometteur pour les enfants atteints de SCID lié à un défaut sur le chromosome X vient à nouveau noircir cette période [16]. Le rétrovirus pouvait entraîner l'insertion du gène thérapeutique dans l'ADN et notamment dans des portions responsables de la croissance ou de la division cellulaire.

A partir de la fin des années 2000, les résultats positifs s'enchaînent. En 2008, une étude montre une amélioration clinique de la vue chez trois patients atteints de l'amaurose congénitale de Leber, maladie grave et génétique de la rétine conduisant à la cécité [17]. L'année suivante, une thérapie génique administrée à deux enfants avec une adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD) permet de stopper la progression de cette maladie neurodégénérative sévère causée par des mutations du gène ABCD1 [18]. Enfin, en 2010, un adulte atteint de bêta-thalassémie sévère est traité avec l'injection d'un lentivirus comprenant

le gène de la bêta-globine et devient indépendant aux transfusions mensuelles qu'il recevait jusqu'alors depuis son enfance [19]. Ces essais prometteurs marquent le début d'une augmentation considérable du nombre d'essais cliniques à travers le monde au cours de la décennie suivante (Figure 1).

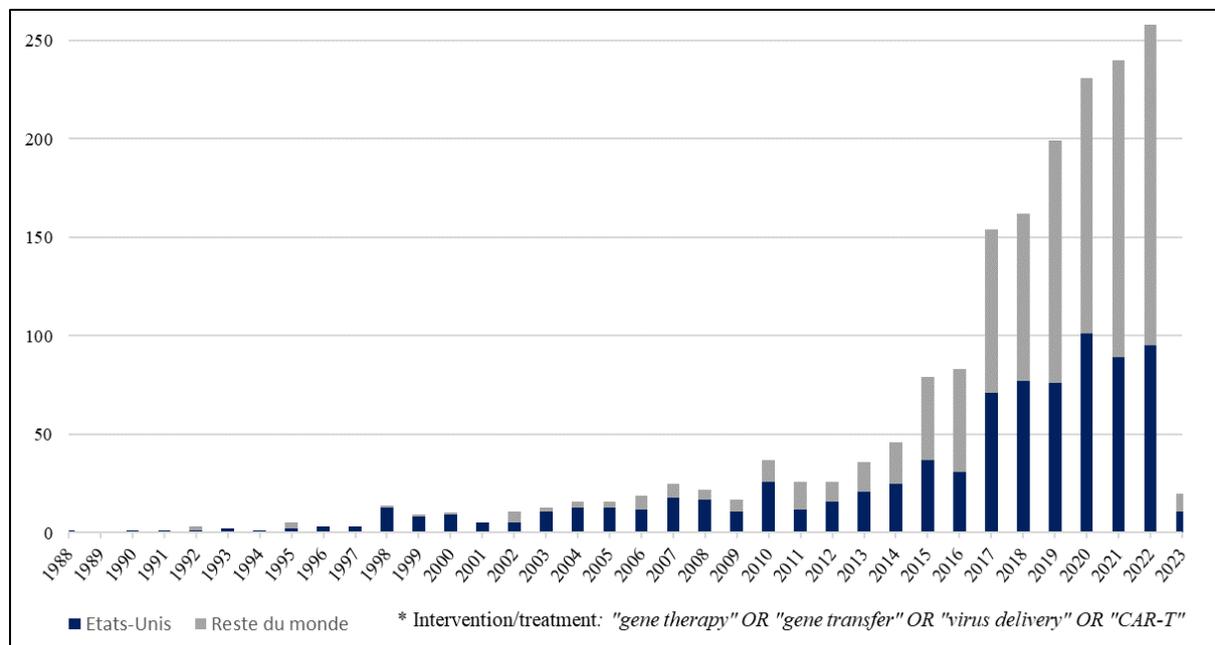


Figure 1. Nombre estimé d'essais cliniques de thérapies géniques référencés approuvés aux Etats-Unis et dans le reste du monde (référencés sur ClinicalTrials.gov).

## 2.2 Définition

Avec le développement d'approches thérapeutiques impliquant la manipulation concomitante de différents éléments biologiques – tels que l'ADN, les cellules ou les tissus – les frontières délimitant la thérapie génique sont devenues mouvantes. L'apparition de thérapies ciblant ou utilisant l'acide ribonucléique (ARN) accroît d'autant plus cette complexité et on constate alors une grande hétérogénéité de définition à travers les institutions dans le monde. S'il n'y a pas de définition universelle, des définitions réglementaires ont été établies par les agences sanitaires afin d'adresser des recommandations et législations spécifiques [20]. Dans le cadre de cette thèse d'exercice, nous nous focaliserons sur les thérapies géniques telles que définies et évaluées par l'Agence européenne des médicaments (EMA, *European Medicines Agency*) et approuvées par la Commission européenne (CE).

L'EMA classe les médicaments de thérapie génique (GTMP, *Gene Therapy Medicinal Product*) au sein des médicaments de thérapie innovante (MTI, *ATMP* en anglais) avec les médicaments de thérapie cellulaire somatique (sCTMP), les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire (TEP) et les MTI combinés (cATMP) qui peuvent contenir un ou plusieurs dispositifs médicaux [21]. Les MTI font eux-mêmes partie des médicaments biologiques avec les vaccins et les autres produits issus de la biotechnologie (Figure 2).

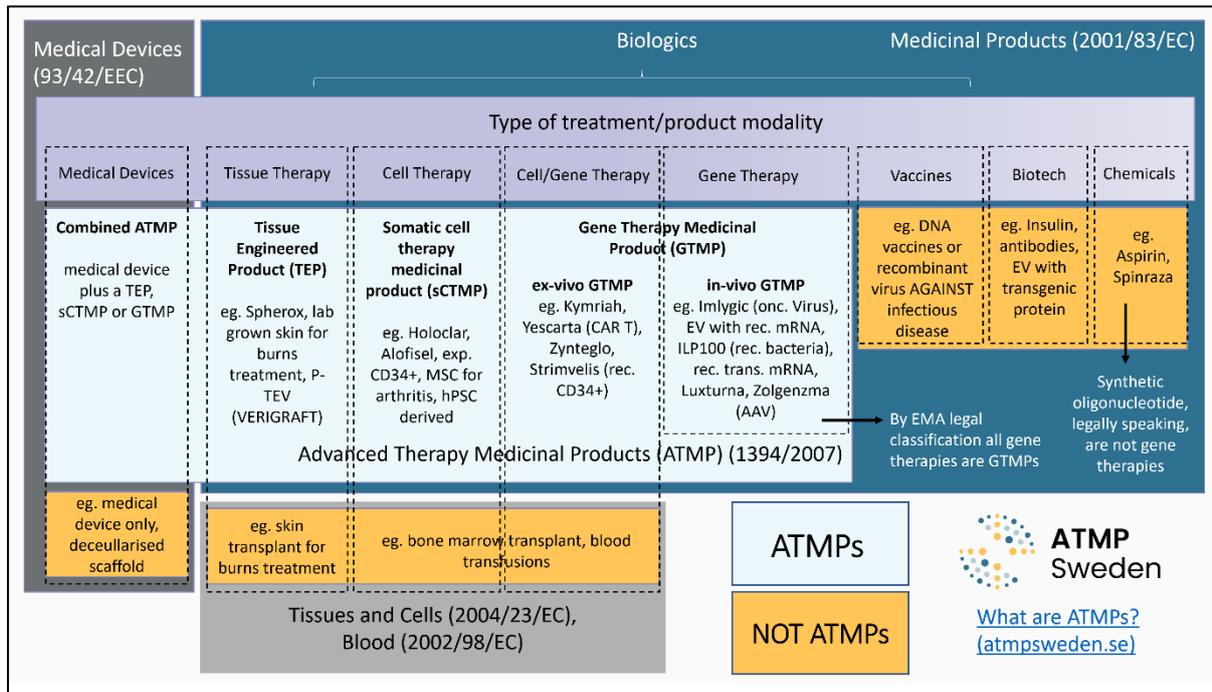


Figure 2. Classification des ATMP et des GTMP parmi les produits évalués par l'EMA (reproduit avec la permission de ATMP Sweden, 2022 [22]).

A travers l'annexe I de la directive européenne 2001/83/CE, l'EMA donne la définition suivante des thérapies géniques :

« Par médicament de thérapie génique, on entend un médicament biologique qui a les caractéristiques suivantes :

- il contient une substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique ;
- son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou au produit de l'expression génétique de cette séquence.

Les vaccins contre les maladies infectieuses ne sont pas compris dans les médicaments de thérapie génique » [23].

Ainsi, si le produit administré peut aussi bien être constitué d'une séquence ADN que d'une séquence ARN, il doit permettre de traiter, prévenir ou diagnostiquer les effets d'une pathologie liée à une anomalie génétique ou non. Par ailleurs, il n'est pas précisé si la manipulation génétique doit nécessairement être réalisée au sein du corps humain. Certaines thérapies utilisant des micro-organismes (cellules, virus ou bactéries) génétiquement modifiés *ex vivo* peuvent donc être classées comme GTMP plutôt que sCTMP lorsque l'effet bénéfique est principalement associé à la séquence nucléique recombinante et non aux fonctions originelles de l'organisme [24]. Ces éléments permettent de comprendre, par exemple, la classification des thérapies anti-cancéreuses à base de lymphocytes T génétiquement modifiés parmi les thérapies géniques. Enfin, le produit devant être un médicament biologique, les thérapies reposant sur une séquence nucléotidique d'origine synthétique ne sont pas considérées comme des MTI par l'EMA [25]. C'est souvent le cas des aptamères et des thérapies antisens, pour lesquelles on peut notamment citer Spinraza<sup>®</sup> (Figure 2).

### 2.3 Classification et mécanismes d'action

Parmi les diverses stratégies thérapeutiques mises en œuvre, on peut distinguer deux ou trois grandes classes (Figure 3) :

- La thérapie génique **in vivo**, qui consiste à modifier génétiquement la cellule directement dans l'organisme du patient. La séquence nucléique est d'abord insérée dans un vecteur viral ou non-viral qui, une fois injecté, la protégera et la transportera jusqu'aux noyaux des cellules cibles, de manière plus ou moins précise en fonction des techniques utilisées.
- La thérapie génique **ex vivo**, dans laquelle des cellules d'un donneur (cellules dites allogènes) ou du patient (cellules dites autologues) sont extraites de l'organisme puis modifiées génétiquement en intégrant la séquence nucléique dans la cellule via un vecteur et, enfin, injectées au patient.
- Les **virus oncolytiques** peuvent représenter une troisième classe dans laquelle la modification génique est *ex vivo* mais appliquée à un virus. Celui-ci acquiert ainsi des propriétés lui permettant de cibler et tuer des cellules tumorales et de stimuler la réponse immunitaire [26].

La séquence nucléique est typiquement un ADN dont une partie sera transcrite en ARN messager (ARNm) puis traduit en protéine essentielle à une fonction cellulaire, l'objectif est alors de **remplacer un gène** défaillant ou déficient, toutefois sans éliminer ce dernier du

génomique d'un patient. Il peut s'agir également d'**ajouter une nouvelle fonction** à une cellule ou à un virus. Par exemple, dans le cadre d'un traitement anticancéreux, il est possible d'ajouter un récepteur à antigène chimérique aux lymphocytes T (cellules CAR-T, *CAR-T cells*) afin qu'ils ciblent et détruisent des cellules spécifiques. D'autres stratégies plus récentes fondées sur l'ARN ont une action régulatrice, et vont pouvoir **réprimer l'expression d'un gène** du patient (oligonucléotide antisens, aptamère, siRNA, miRNA, shRNA) ou au contraire l'activer (saRNA) [27]. Enfin, l'objectif ultime de la thérapie génique est l'**édition génomique**, c'est-à-dire la correction directe du gène responsable d'une maladie. Elle repose sur des ciseaux moléculaires appelés nucléases parfois associées à des guides composés d'ARN (gRNA) pour former des complexes tel que, par exemple, dans la fameuse technique CRISPR/Cas9. Cette stratégie reste en cours d'étude et soulève de nombreuses questions éthiques [28].

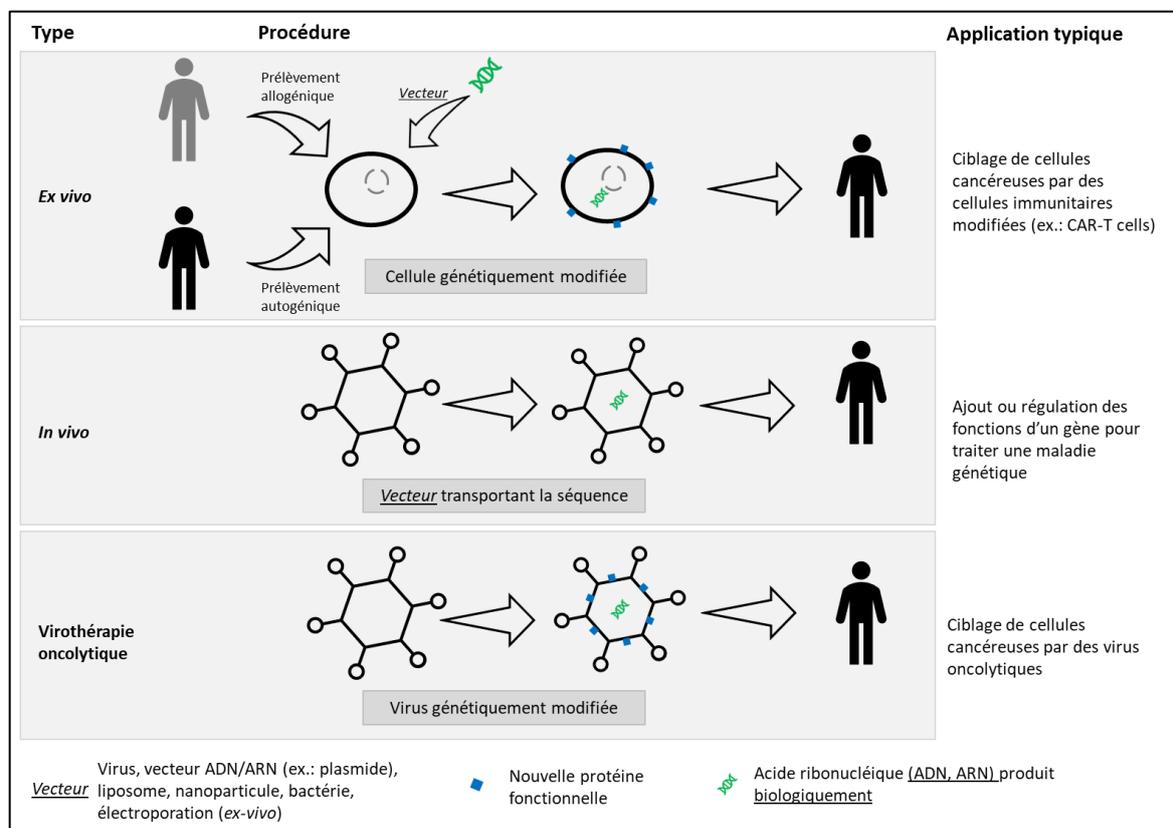


Figure 3. Classification des thérapies géniques selon leur processus de fabrication.

Les vecteurs employés en thérapie génique pour la protection, le transfert et/ou le transport des molécules nucléiques sont des vecteurs viraux, répliquatifs ou non, et des vecteurs non-viraux. Parmi les vecteurs viraux, on retrouve notamment les adénovirus, les rétrovirus, les lentivirus et les virus adénoassociés [29]. Ces virus sont désactivés, c'est-à-dire dépourvus de leur pouvoir pathogène. Les vecteurs non-viraux sont des vecteurs physiques ou chimiques et comprennent les plasmides, les liposomes, les nanoparticules ou l'électroporation mais ils

existent d'autres méthodes [30]. Les bactéries font ainsi également l'objet d'essais expérimentaux [31].

## **2.4 Modalité d'accès au marché en France**

### **2.4.1 Autorisation de mise sur le marché (AMM)**

#### 2.4.1.1 Procédure pour les médicaments de thérapie innovante (MTI)

Comme dans tout pays de l'Union Européenne (UE), en France un médicament peut bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) s'il remplit des conditions d'efficacité, de sécurité et de qualité lors de l'évaluation par une des trois procédures européennes (centralisée, décentralisée, procédure de reconnaissance mutuelle) ou par une procédure nationale. Certains médicaments doivent suivre obligatoirement une procédure centralisée<sup>1</sup>, c'est notamment le cas des MTI, que sont les thérapies géniques [32]. Cette procédure permet notamment de garantir :

- une expertise de haut niveau lors de l'évaluation ;
- de délivrer une AMM unique et valable dans la totalité de l'Espace économique européen (EEE), qui comprend l'ensemble des Etats membres de l'UE, l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège ;
- d'assurer une pharmacovigilance constante et renforcée puisqu'élargie.

L'évaluation scientifique est généralement conduite par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) de l'EMA. Dans le cas des MTI, c'est le Comité des médicaments de thérapie innovante (CAT, *Committee for Advanced Therapies*) qui prépare un projet d'avis. Ce comité a été créé afin de réunir une expertise adaptée et très spécifique et donc rare. Le CAT transmet ensuite le projet d'avis au CHMP qui fournit alors un avis final positif ou négatif [33]. Enfin, la décision légale de délivrer l'AMM est rendue par la CE à partir de la recommandation du CHMP. L'autorisation initiale est octroyée pour cinq ans et son renouvellement est sans limite de durée, sauf exception.

---

<sup>1</sup> Les produits issus de certains procédés biotechnologiques, les MTI, les médicaments orphelins, les produits contenant toute nouvelle substance pour traiter : le syndrome d'immunodéficience acquise (sida), le cancer, une maladie neurodégénérative, le diabète, ou d'autres dysfonctionnements immunitaires et maladies virales.

#### 2.4.1.2 AMM conditionnelle

Certains médicaments pour lesquels « *seule la partie clinique du dossier de demande est moins complète que ce qui est exigé normalement* », peuvent faire l'objet d'une demande d'AMM conditionnelle auprès de l'EMA afin d'accélérer l'accès aux patients selon la législation [34]. Pour être éligible à cette demande ils doivent faire partie d'une des catégories suivantes :

- Médicaments destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic médical de maladies invalidantes graves ou de maladies potentiellement mortelles ;
- Médicaments destinés à être utilisés dans des situations d'urgence en réponse à des menaces reconnues pour la santé publique ;
- Médicaments désignés comme médicaments orphelins.

Si le produit est éligible, l'obtention de l'AMM conditionnelle repose sur les critères suivants :

- le rapport bénéfice/risque du médicament est positif ;
- il est probable que le demandeur pourra fournir par la suite les données cliniques détaillées ;
- le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits ;
- les bénéfices pour la santé publique découlant de la disponibilité immédiate du médicament concerné sur le marché l'emportent sur le risque inhérent au fait que des données supplémentaires sont encore requises.

En outre, l'AMM conditionnelle est valide un an et peut être renouvelée annuellement. Le titulaire doit en contrepartie fournir des données cliniques supplémentaires dans des délais impartis. Cette AMM conditionnelle peut alors être convertie en AMM traditionnelle.

Les thérapies géniques développées jusqu'à présent visent principalement à traiter des maladies graves et rares. De fait, les essais cliniques sont souvent de petites tailles ou sans bras comparateur rendant les données incertaines au moment de l'évaluation [35]. Ainsi, on constate que, depuis l'autorisation de la première thérapie génique à septembre 2022, près de 40% des AMM initiales étaient conditionnelles (Figure 4).

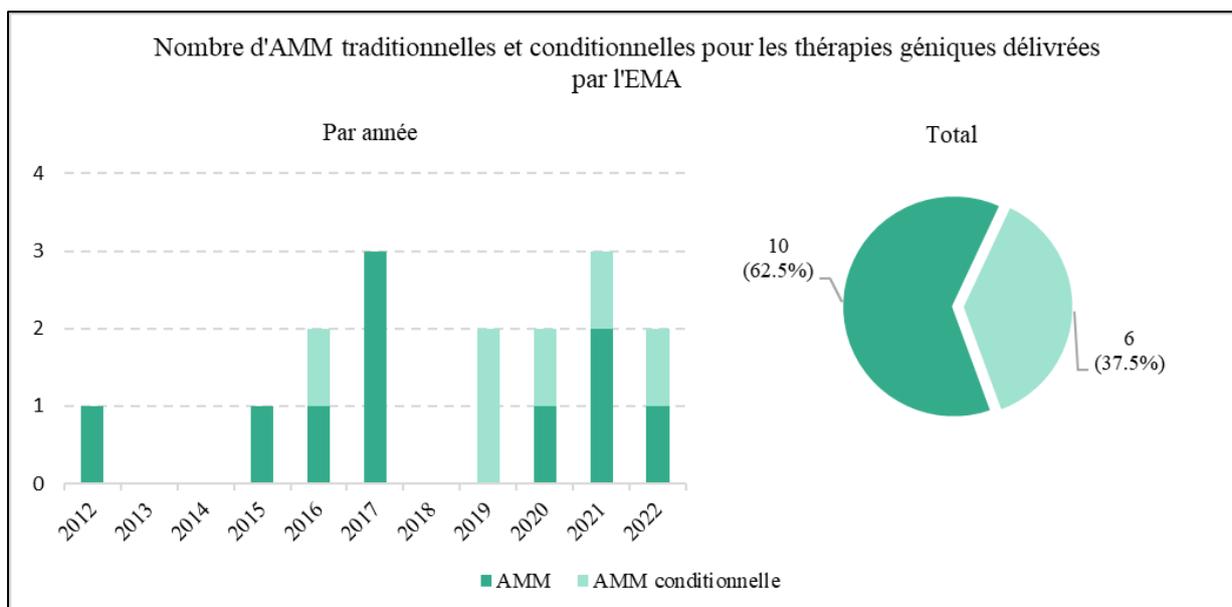


Figure 4. Nombre d'AMM traditionnelles et conditionnelles délivrées par l'EMA pour des thérapies géniques.

## 2.4.2 Accès au remboursement et fixation du prix

### 2.4.2.1 Procédure classique

Une fois l'AMM traditionnelle ou conditionnelle octroyée par la CE, les éléments de la *blue box* et l'inscription éventuelle sur la liste de rétrocession sont actés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)<sup>2</sup>. Une démarche standard pour l'accès au remboursement et la fixation du prix du médicament peut ensuite être initiée par l'industriel [36]. Un dossier médico-technique doit être déposé auprès des services de la HAS qui est l'agence nationale d'évaluation des technologies de santé (ETS) en France. Le Service évaluation des médicaments (SEM) est alors chargé d'analyser et de synthétiser les éléments cliniques présentés et, finalement, de présenter un projet d'avis au Comité de la transparence (CT) qui conclut par deux critères : le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).

Le SMR juge l'intérêt clinique du médicament en tenant compte de :

- « l'efficacité et les effets indésirables du médicament »

<sup>2</sup> La *blue box* est l'espace entouré d'un cadre bleu sur le conditionnement extérieur des médicaments disposant d'une AMM centralisée. Il comprend des mentions spécifiques à chaque Etat membre. En France, ainsi, est mentionné : le code identifiant de présentation, les pictogrammes et les conditions de prescription et de délivrance (Liste I, Liste II, Réservé à l'usage hospitalier, etc.).

- *sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles*
- *la gravité de l'affection à laquelle il est destiné*
- *le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux*
- *et son intérêt pour la santé publique : gravité de la maladie, prévalence, besoin médical et réponse, impact sur la qualité de vie, impact en termes de morbi-mortalité et sur l'organisation des soins. » [37]*

Ce critère prend la forme d'une échelle à 4 niveaux, chacun associé à un taux de remboursement en ville ou à un avis défavorable à l'inscription au remboursement, à savoir :

- SMR Important : 65%
- SMR Modéré : 30%
- SMR Faible : 15%
- SMR Insuffisant : Non remboursé

Lorsque le médicament est jugé irremplaçable et coûteux il est remboursé à 100% dans les indications dites « affection longue durée » (ALD), indépendamment du niveau de SMR. Le SMR permet d'éclairer l'Union nationale des caisses de l'assurance maladie (UNCAM), responsable de la fixation du taux de remboursement, et le ministre des Solidarités et de la Santé, responsable de la décision finale de l'inscription au remboursement.

L'ASMR apprécie le progrès thérapeutique du médicament **par rapport à un ou plusieurs comparateurs cliniquement pertinents disponibles**, quel que soit le type de stratégie médicale dont il s'agit. Elle est déterminée à partir :

- *« des données comparatives disponibles (directes ou indirectes) en termes d'efficacité et de tolérance : niveau de preuve, quantité d'effet, extrapolation en pratique clinique ;*
- *du besoin thérapeutique et de sa couverture ;*
- *de l'impact sur la qualité de vie. »*

Le niveau de progrès est décrit à travers un des 5 niveaux suivants :

- ASMR I, Amélioration majeure
- ASMR II, Amélioration importante
- ASMR III, Amélioration modérée
- ASMR IV, Amélioration mineure

- ASMR V, Amélioration inexistante, le médicament est remboursé seulement s'il permet de générer une économie par rapport au comparateur pertinent le moins cher.

L'ASMR permet d'éclairer le Comité économique des produits de santé (CEPS), organisme interministériel chargé notamment de négocier avec l'industriel et de fixer le prix des médicaments, et le ministre des Solidarités et de la Santé. Après l'inscription au remboursement, la HAS réévalue tous les 5 ans le SMR et l'ASMR des médicaments.

Par ailleurs, pour les médicaments revendiquant à la fois une ASMR de niveau I, II ou III (médicament dit innovant au sens de la HAS) et un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie, une évaluation économique est requise. Avant 2023, l'impact était considéré comme significatif lorsque l'industriel revendique un des deux critères d'éligibilité suivant :

- un chiffre d'affaires prévisionnel, toutes indications confondues de son produit, supérieur ou égal à 20 millions d'euros TTC la deuxième année de ventes suivant l'inscription de l'indication concernée ;
- le médicament est susceptible d'avoir « *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* » [38].

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2023, les modifications suivantes ont été introduites :

- le chiffre d'affaires prévisionnel désormais pris en compte est celui prévu dans l'indication concernée seulement ;
- le montant minimum de 20 millions d'euros est désormais considéré hors taxes ;
- ajout d'un nouveau critère d'éligibilité : tout produit est qui est un MTI, quelque soit le chiffre d'affaires prévisionnel, « *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* » [39].

Le laboratoire doit alors déposer un dossier médico-économique en sus du dossier médico-technique comprenant notamment une analyse d'efficacité et, le cas échéant, une analyse d'impact budgétaire (AIB).<sup>3</sup> L'analyse de l'efficacité repose sur l'évaluation comparative du

---

<sup>3</sup> Le dépôt d'une AIB est obligatoire lorsque le chiffre d'affaires prévisionnel en deuxième année de commercialisation est supérieur ou égal à 50 millions d'euros TTC.

rapport des coûts et des résultats pour la santé ou la qualité de vie estimés entre le médicament évalué et la stratégie thérapeutique cliniquement pertinente dans l'indication concernée. A cette fin, l'industriel développe un modèle dont les différents aspects doivent être en accord avec le guide méthodologique élaboré à cet effet par la HAS [40]. Ainsi, les considérations suivantes doivent notamment être justifiées :

- le type d'évaluation
- la mesure des résultats
- la structure du modèle
- la perspective
- la population d'analyse
- le choix du comparateur
- l'horizon temporel
- les taux d'actualisation
- les données considérées
- les méthodes d'estimation ou d'extrapolation
- l'exploration de l'incertitude
- la vérification et la validation de la modélisation

Le SEM<sup>4</sup> instruit le dossier, réalise une expertise méthodologique et adresse une liste de questions techniques au laboratoire pour finalement présenter un projet d'avis d'efficience à la CEESP de la HAS qui valide ainsi l'avis. Le laboratoire a la possibilité de faire une demande d'audition par la CEESP qui, à la suite de cette phase contradictoire, rend alors un avis définitif. L'avis décrit le contexte de l'étude, la conformité méthodologique de l'analyse, l'efficience et la conclusion de la commission. Le cas échéant il comprend également une partie sur l'analyse de l'impact budgétaire et une partie sur les données complémentaires que la CEESP recommande de recueillir.

L'avis sur la conformité méthodologique de l'analyse présente les éventuelles réserves selon les trois niveaux et fondements suivants [41] :

- *« réserve mineure : élément jugé non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable. »*

---

<sup>4</sup> Avant septembre 2021, ce travail était réalisé par un service spécifique, le Service d'évaluation économique et de santé publique (SEESP).

- **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. »

En conséquence, la CEESP considère que la présence d'au moins une seule réserve majeure rend l'analyse caduque et aucun résultat n'est alors indiqué dans la partie concernant l'avis sur l'efficacité, sauf dans certaines conditions si le SEM est en mesure d'identifier une alternative permettant d'éviter la réserve de l'analyse principale. Néanmoins, l'absence de réserves majeures ne conditionne pas totalement l'interprétabilité des résultats. Ainsi, une « *incertitude globale majeure* » peut aussi entraver l'interprétation, qu'elle soit liée ou non à un ou des choix méthodologiques. Cette mention a été introduite en 2021 dans les avis d'efficacité [41]. Des données immatures ou des hypothèses importantes du fait d'un faible état des connaissances peuvent par exemple engendrer un haut niveau d'incertitude sur les résultats des analyses.

Les résultats de l'analyse d'efficacité font partie des éléments pris en compte lors de la négociation de prix entre le laboratoire et le CEPS lorsque l'analyse est exploitable. D'autre part, avant l'accord-cadre du 5 mars 2017 entre le CEPS et le Leem – l'organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France – la présence de réserves méthodologiques majeures lors de l'évaluation de l'efficacité dans une indication ayant obtenu une ASMR de niveau I à III conduisait à l'inéligibilité à la garantie pour le laboratoire d'obtenir un prix « européen ». Ce dernier correspond à un prix facial hors taxe qui ne peut être inférieur au prix pratiqué le plus bas en Allemagne, en Espagne, en Italie et au Royaume-Uni. Désormais, une analyse d'efficacité sans réserve majeure et sans incertitude majeure garantit uniquement la stabilité du prix européen pendant 5 ans, à la fois au niveau du prix net (remises négociées avec le CEPS incluses) et du prix facial [42].

Finalement, sur la base de l'évaluation de la HAS, l'UNCAM détermine le taux de remboursement et le CEPS fixe :

- après négociation, le prix net, confidentiel, et le prix facial, public des médicaments remboursés en ville (« liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux ») ;
- le prix de cession des médicaments à la fois utilisés l'hôpital (« liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics ») et inscrit sur la liste de rétrocession ou le tarif de responsabilité pour ceux inscrits sur la liste en sus (« liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation »).

La décision d'inscrire le médicament sur les listes précédentes au prix ou tarif négocié est prise par le ministre de la Santé et devient formelle avec la publication de l'arrêté correspondant et celle de l'avis de prix ou tarifaire au Journal officiel de la République française (JORF). La Figure 5 résume les principales étapes pour l'inscription au remboursement.

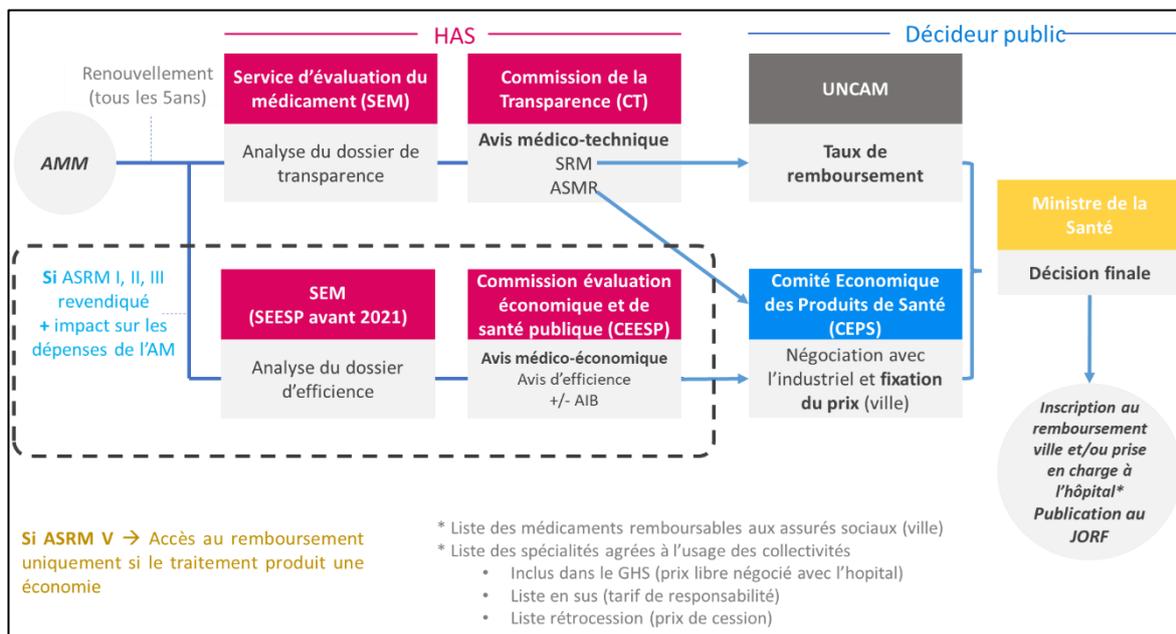


Figure 5. Parcours médico-administratif pour l'inscription d'une spécialité pharmaceutique au remboursement, sur la liste en sus et/ou la liste de rétrocession.

#### 2.4.2.2 Procédures accélérées de la HAS et du CEPS

La HAS propose deux procédures d'évaluation anticipée permettant d'initier l'instruction du dossier avant l'octroi de l'AMM par la CE :

- le pré-dépôt de dossier, accessible à tous les médicaments, quel que soit le niveau d'ASMR revendiqué, et possible dès l'avis favorable émis par le CHMP ;
- l'instruction anticipée pour les médicaments présumés innovants, possible dès la demande d'AMM à l'EMA. Pour acquérir le statut de médicament présumé innovant, l'industriel doit partager les données cliniques disponibles ainsi que des éléments

d'argumentation relatifs aux remplissages des trois conditions suivantes concernant le médicament et son indication : « *nouvelle modalité de prise en charge de la maladie* » ; apport d'un « *progrès cliniquement pertinent par rapport aux moyens disponibles* » ; « *répond, dans cette indication, à un besoin encore à un besoin encore non couvert ou mal couvert* ».

Une fois l'AMM obtenue, une demande formelle d'inscription doit être effectuée et la CT peut alors se réunir pour adopter l'avis [43].

Depuis le nouvel accord-cadre de 2021 entre le Leem et le CEPS, une procédure de fixation de prix accélérée ou « *fast-track* » est possible pour les médicaments qui remplissent une des conditions suivantes [42] :

- ASMR de niveau I, II ou III obtenu et dominance du produit d'après l'analyse d'efficience (voir section 3.4.1), sous réserve de l'absence de réserve majeure et d'une incertitude très importante.
- ASMR de niveau IV obtenu, dominance du produit d'après l'analyse d'efficience, sous réserve de l'absence de réserve majeure et d'une incertitude très importante, et impact budgétaire négatif.
- ASMR de niveau V obtenu et cout du traitement inférieur à celui du comparateur.

Si la demande est acceptée et une fois la note d'intérêt thérapeutique réceptionnée, le CEPS s'engage à signer un avenant conventionnel en 15 jours ouvrés, au prix sollicité.

### **2.4.3 Accès dérogatoires pour les médicaments innovants**

#### **2.4.3.1 Anciens dispositifs antérieurs à juillet 2021**

Jusqu'en juin 2021, deux grands types de dispositifs dérogatoires et nationaux permettaient, à la demande du laboratoire, l'utilisation d'un médicament innovant dans une indication avant son AMM ou son inscription au remboursement : les dispositifs d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et les dispositifs post-AMM. Le produit devait donc avoir vocation à être commercialisé.

L'ATU de cohorte (ATUc) et d'extension d'indication (ATUei) étaient délivrées dans une indication donnée par l'ANSM avant l'AMM et à titre exceptionnel lorsque les critères suivants étaient remplis [44] :

- « *les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares ;*

- *il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;*
- *leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée. »*

Les dispositifs post-AMM, qui regroupaient la post-ATU et la prise en charge temporaire (PECT), permettaient la prise en charge du médicament dans l'indication concernée de l'AMM jusqu'à son inscription au remboursement. La post-ATU était délivrée par l'ANSM et faisait suite à une ATU. La demande de PECT s'effectuait auprès de la HAS et concernait les indications qui n'étaient pas sous ATU avant l'AMM.

Pour tous ces dispositifs, l'industriel pouvait mettre le médicament à disposition des patients de manière gracieuse ou fixer librement l'indemnité versée par l'Assurance Maladie. Cependant, si le prix fixé ultérieurement par le CEPS pendant la phase d'inscription au remboursement se révélait inférieur au montant de l'indemnité, l'industriel se voyait dans l'obligation de verser jusqu'à la totalité de la différence au CEPS [45].

#### 2.4.3.2 Accès précoce

La réforme de l'accès dérogatoire des médicaments, entrée en vigueur le 1er juillet 2021, unifie notamment les dispositifs pré et post-AMM des médicaments innovants. L'objectif de cette réforme étant en effet de simplifier les procédures, d'accélérer l'accès à ces médicaments innovants et d'améliorer le recueil des données et l'implication du patient. Dorénavant, la prise en charge financière par l'Assurance Maladie avant l'inscription au remboursement est possible si une autorisation d'accès précoce (AAP) est délivrée. Celle-ci est délivrée par la HAS et nécessite au préalable un avis favorable de l'ANSM lorsque la demande est effectuée avant l'obtention d'une AMM dans l'indication concernée [46]. Dans ce dernier cas, l'ANSM évalue la balance bénéfice-risque du médicament et le laboratoire doit s'engager à déposer une demande d'AMM dans les deux ans après l'AAP. L'évaluation de la HAS, elle, repose sur la vérification des quatre critères suivants :

- le médicament vise à traiter une maladie grave, rare et invalidante ;
- il n'existe pas de traitement approprié ;
- la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée ;
- ce médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.

Dans tous les cas, l'industriel s'engage à mettre à disposition des patients le médicament dans les deux mois suivant l'AAP et à soumettre une demande d'accès au remboursement pour la

ou les indications concernées sous 1 mois une fois l'AMM acquise (Figure 6). Le médicament en accès précoce est dispensé par les établissements de santé, au travers d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) ou par un pharmacien ayant passé convention avec l'établissement [47].

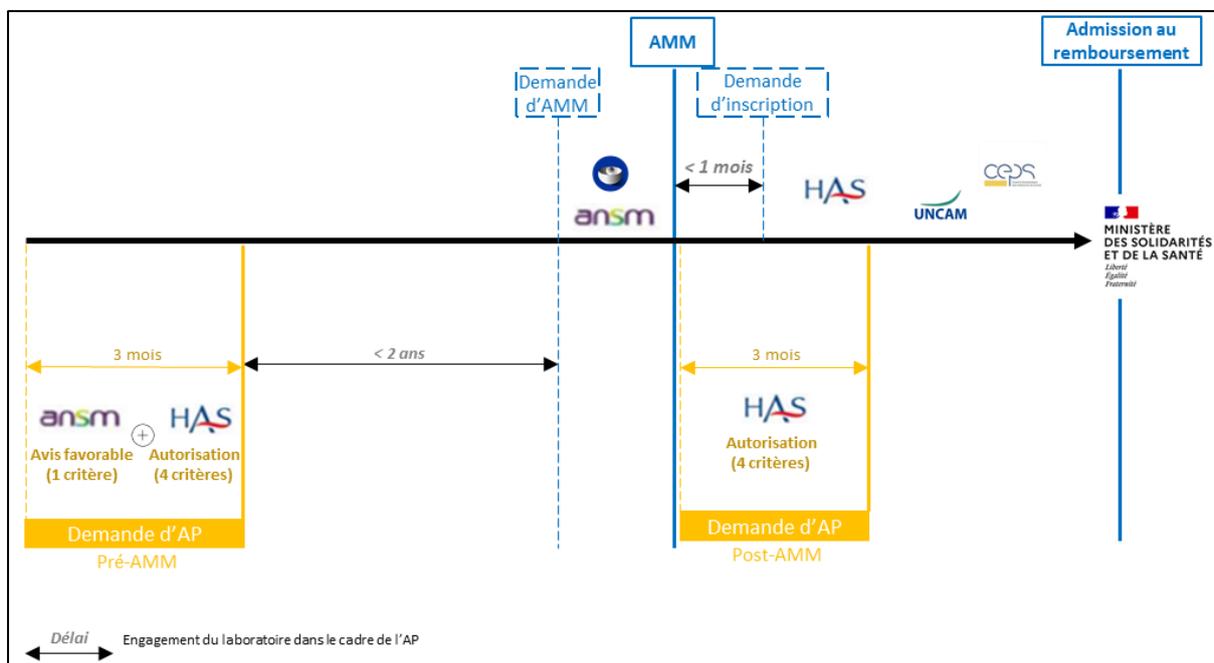


Figure 6. Place de la demande d'accès précoce dans le parcours du médicament

En termes de prise en charge, comme auparavant dans le cadre de l'ATU, le laboratoire fixe librement l'indemnité en déclarant son montant au CEPS. En revanche, une nouvelle disposition introduit la mise en place de remises provisionnelles et annuelles, calculées selon un barème progressif par tranche de chiffre d'affaires hors taxe réalisé au titre de l'accès précoce concerné, et versées par le laboratoire à l'Union de recouvrement des cotisations de sécurité sociale et d'allocations familiales (URSSAF) [48]. Après l'inscription au remboursement et en fonction du prix net négocié, soit le laboratoire verse une remise supplémentaire, soit il se voit restituer tout ou partie des remises provisionnelles en une seule fois. Aussi, le taux de remise peut être majorée dans les situations suivantes :

- le laboratoire ne remplit pas ses engagements (délai pour le dépôt d'une demande d'AMM, l'inscription au remboursement ou la signature de la convention fixant le prix) ;
- l'évaluation menée par la HAS remet en cause le statut innovant du médicament ;
- un autre médicament inscrit au remboursement répond au besoin thérapeutique de l'indication.

Enfin, le laboratoire peut être exonéré de remises s'il signe avec le CEPS une convention prévoyant le versement de remises.

Depuis la mise en place de ce dispositif en France, plusieurs indications de thérapies géniques ont bénéficié de l'accès précoce (voir section 4).

#### **2.4.4 Contrat de performance**

Le contrat de performance repose sur un modèle de paiement dans lequel le prix dépend des résultats de santé constatés, à travers l'exploitation de données en vie réelle, par rapport à ceux supposés initialement. Il est mis en place lors des négociations entre le CEPS et l'industriel. Le paiement à la performance peut être utilisé lorsqu'une incertitude notable sur le bénéfice clinique est présente. Selon la Cour des comptes les premiers contrats établis ont été peu probants [49].

La loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS) pour 2023 met en place un nouveau mécanisme de financement spécifique aux MTI [50]. Ce système repose sur une division du prix du produit en deux parties :

- un montant maximal versé par les établissements de santé et établi par décision ministérielle appelé forfait de thérapie innovante (FTI) et commun à tous les MTI<sup>5</sup> ;
- des versements complémentaires versés annuellement à l'industriel par l'Assurance Maladie si le prix dépasse le FTI. Le nombre, les montants, les conditions et les échéances de ces versements seront décidés par le CEPS et tiendront compte des données d'efficacité du traitement mentionnés dans l'avis de la CT. Par ailleurs, ceux-ci cesseront en cas d'échec du traitement pour un patient, c'est-à-dire en cas de décès ou lorsqu'un traitement à même visé thérapeutique est administré. Dans ces mêmes cas, si le coût total du traitement s'est révélé supérieur au coût net du traitement à même visé thérapeutique, l'industriel pourrait être redevable d'une partie des sommes perçues.

---

<sup>5</sup> Le gouvernement envisagerait un FTI de 280 000 euros [141].

## 3 Impact économique et valorisation des thérapies géniques

### 3.1 Des produits particulièrement onéreux

Après les annonces régulières de résultats cliniques positifs et, plus globalement, les promesses d'un nouveau paradigme dans le traitement des maladies, les premiers prix revendiqués ou négociés pour les thérapies géniques et les retraits d'AMM ont tempéré l'engouement ou suscité l'incompréhension des différents acteurs.

Le grand public a ainsi découvert des titres de presse présentant des sommes sans commune mesure avec des médicaments comme Sovaldi<sup>®</sup> (sofosbuvir) et Humira<sup>®</sup> (adalimumab) ayant pourtant déjà occupé l'espace médiatique du fait de leur coût. « *La 1ère thérapie génique occidentale pourrait coûter 1,1 million d'euros* » titre ainsi l'agence Reuters en référence à Glybera, premier produit de ce type approuvé dans l'UE. Cinq ans plus tard, même constat concernant Zolgensma, « *une piqûre facturée 2 millions d'euros* » indique l'intitulé d'un article du journal Les Echos.

Plus formellement, une rétrospective exhaustive des prix faciaux ou des indemnités maximales des GTMP approuvées par la CE dans l'UE4 (France, Allemagne, Italie, Espagne) et au Royaume-Uni permet de constater une plage de valeur allant d'une centaine de milliers d'euros à près de trois millions d'euros (Tableau 1). Ainsi, en France et en prenant en compte les données les plus récentes, le prix (ou indemnité) moyen non pondéré d'une thérapie génique est d'environ 833 000 euros. Depuis 2019, on constate également une multiplication des thérapies dont le prix ou l'indemnité dépasse le million d'euros et peut atteindre jusqu'à 2 875 000 euros pour Libmeldy.

Du point de vue du payeur, le financement, les modalités de paiement ou la prise en charge de ces produits posent question. Pour l'industriel, la justification du prix apparaît cruciale au risque de l'absence de financement par les assureurs et de devoir abandonner la commercialisation de son produit. C'était donc notamment le cas de Glybera, Zalmoxis, Zynteglo et Skysona dont les AMM ont été retirées à la suite d'une absence de demande (Tableau 2). Finalement, pour le patient, c'est l'accès au traitement qui est en jeu.

Tableau 1. Prix des thérapies géniques approuvées par la CE dans l'UE4 et le Royaume-Uni

| Nom de la spécialité | Titulaire des droits commerciaux dans l'UE | Date de l'AMM | Prix facial hors taxes, facturé (fct) ou indemnité maximale (ATU/AAP) |  | Réf.                 |
|----------------------|--|---------------|---|--|----------------------|
| <b>Glybera</b>       | uniQure, Chiesi (2013-17)                  | 25/10/2012    | Allemagne   | ≈900 000 € fct* (1 cas)                                  |                      |
| <b>Imlygic</b>       | Amgen                                      | 16/12/2015    | Allemagne   | ≈119 467 €   | [51]                 |
|                      |  |               | Royaume-Uni   | 1,670 £ par ml   | [52]                 |
| <b>Strimvelis</b>    | Orchard Therapeutics                       | 26/05/2016    | Italie  | 594 000 €  | [53]                 |
|                      |  |               | Royaume-Uni   | 594 000 €  | [54]                 |
| <b>Zalmoxis</b>      | Dompé farmaceutici                         | 18/08/2016    | Italie  | 149 000 €  | [55]                 |
|                      |  |               | Allemagne   | 130 000 €  | [56]                 |
| <b>Kymriah</b>       | Novartis                                   | 23/08/2018    | France  | 320 000 € sous ATU<br>297 666 €                          | [57]<br>[58]         |
|                      |  |               | Allemagne   | 320 000 € (2018)<br>275 000 € (2020)<br>265 000 € (2022) | [59]<br>[60]<br>[61] |
|                      |  |               | Italie  | 320 000 €  | [62]                 |
|                      |  |               | Espagne   | 320 000 € max.<br>307 200 € fct                          | [63]<br>[64]         |
|                      |  |               | Royaume-Uni   | 282 000 £  | [65]                 |
|                      |  |               | <b>Yescarta</b>   | Kite Pharma (Gilead)                                     | 23/08/2018           |
|                      |  |               | Allemagne   | 327 000 € (2019)<br>282 000 € (2022)                     | [66]<br>[67]         |
|                      |  |               | Italie  | 327 000 €  | [68]                 |
|                      |  |               | Espagne   | 327 000 € max.<br>313 920 € fct                          | [69]<br>[64]         |
|                      |  |               | Royaume-Uni   | 300 000 £  | [70]                 |
|                      |  |               | <b>Luxturna</b>   | Novartis   | 22/11/2018           |
|                      |  |               | Allemagne   | 345 000 par œil (2019)<br>295 000 par œil (2022)         | [71]<br>[72]         |
|                      |  |               | Italie  | 360 000 par œil  | [73]                 |
|                      |  |               | Espagne   | 345 000 par œil max.                                     | [74]                 |
|                      |  |               | Royaume-Uni   | 613 000 £  | [75]                 |
| <b>Zynteglo</b>      | bluebird bio                               | 29/05/2019    | Prix revendiqué : 1 575 000 €   |  | [76]                 |
| <b>Zolgensma</b>     | Novartis                                   | 18/05/2020    | France  | 1 945 000 € sous ATU                                     | [57]                 |
|                      |  |               | Allemagne   | 1 945 000 €  | [77]                 |
|                      |  |               | Italie  | 2 155 124 €  | [78]                 |
|                      |  |               | Espagne   | 1 945 000 € max.   | [79]                 |
| <b>Tecartus</b>      | Kite Pharma (Gilead)                       | 14/12/2020    | France  | 380 000 € sous ATU<br>360 000 €                          | [57]<br>[80]         |
|                      |  |               | Allemagne   | 360 000 €  | [81]                 |
|                      |  |               | Italie  | 360 000 €  | [82]                 |
| <b>Libmeldy</b>      | Orchard Therapeutics                       | 17/12/2020    | France  | 2 875 000 € sous AAP                                     | [57]                 |
|                      |  |               | Allemagne   | 2 875 000 €  | [83]                 |
|                      |  |               | Italie  | 2 875 000 €  | [84]                 |
|                      |  |               | Royaume-Uni   | 2 875 000 £  | [85]                 |
| <b>Abecma</b>        | bluebird bio                               | 18/08/2021    | France  | 350 000 € sous AAP                                       | [57]                 |
|                      |  |               | Allemagne   | 350 000 €  | [86]                 |
| <b>Skysona</b>       | bluebird bio                               | 16/07/2021    | France  | 2 100 000 € sous ATU                                     | [57]                 |
| <b>Breyanzi</b>      | Celgene (BMS)                              | 04/04/2022    | France  | 345 000 € sous AAP                                       | [87]                 |
| <b>Carvykti</b>      | Legend Biotech                             | 25/05/2022    | France  | 420 000 € sous AAP                                       | [57]                 |
| <b>Roctavian</b>     | BioMarin                                   | 24/08/2022    | Prix revendiqué : ≈ 1 500 000 € net                                   |  | [88]                 |

AAP = Autorisation d'accès précoce ; AMM = Autorisation d'accès au marché ; ATU = Autorisation temporaire d'utilisation ; BMS : Bristol Myers Squibb ; GTMP : Médicaments de thérapie génique – *Gene Therapy Medicinal Product*. Fond coloré = retrait de l'AMM. \*43 870 € par flacon [89]

Tableau 2. Raisons invoquées lors des retraits d'AMM

| Dénomination commerciale | Date de l'AMM | Date de retrait | Raison signalée à l'EMA |
|--------------------------|---------------|-----------------|-------------------------|
| <b>Glybera</b>           | 25/10/2012    | 28/10/2017      | Absence de demande      |
| <b>Zalmoxis</b>          | 18/08/2016    | 09/10/2019      | Raison commerciale      |
| <b>Zynteglo</b>          | 29/05/2019    | 24/03/2022      | Raison commerciale      |
| <b>Skysona</b>           | 16/07/2021    | 18/11/2021      | Raison commerciale      |

AMM = Autorisation d'accès au marché ; EMA = Agence européenne des médicaments – *European Medicines Agency*.

### 3.2 Un potentiel de marché considérable

Bien que les thérapies géniques concernent, pour l'instant, des maladies rares ou des positionnements spécifiques dont la prévalence est faible, on recense près de 7 000 maladies monogéniques, c'est-à-dire potentiellement traitables avec un seul gène [90]. Le nombre d'essais cliniques croissants vient alimenter de nombreuses projections estimant le nombre de thérapies géniques et/ou cellulaires approuvées dans un horizon plus ou moins lointain dans différentes régions du monde. Le constat est toujours le même : le nombre de MTI approuvé va augmenter de manière quasi-exponentielle. Ainsi, un rapport technique du magazine *The Economist* publié en 2022 estime que le nombre de thérapies géniques et cellulaires approuvées par l'EMA va croître de 15% par an, pour atteindre 70 produits en 2031 [91].

La conjugaison de ce marché en pleine croissance avec des prix relativement élevés et facturés à court terme permet d'anticiper un effort budgétaire important pour les systèmes de santé, déjà souvent contraints. Un rapport de *MarketsandMarkets* prédit un taux de croissance annuel composé du chiffre d'affaires de 21,4% par an dans le monde entre 2023 et 2028 [92]. Le volume peut être en partie modulé, sans restreindre totalement l'accès, en affinant le ciblage des patients susceptibles de répondre aux traitements mais le facteur prix reste la principale variable d'ajustement. Et, on l'a vu, si ce dernier est jugé élevé, l'absence de demande peut secondairement réguler à la baisse le volume et potentiellement entraîner une perte de chance pour les patients. La question fondamentale des moyens à mettre en œuvre pour contenir cette hausse est donc fondamentale, via de nouveaux dispositifs de paiement, tout comme celle de la justification du prix.

### 3.3 Les déterminants du prix

#### 3.3.1 Généralité sur les principales méthodes de tarification

Les précédentes données exposées peuvent interroger sur la fixation du prix des nouveaux médicaments sur prescription médicale. Celui-ci peut être déterminé à travers différents dispositifs combinés ou non en fonction des juridictions et pays.

##### 3.3.1.1 Prix libre

Une première possibilité est de laisser les industriels fixer librement le prix comme tout bien courant de consommation et laisser les forces du marché agir. Dans la santé, et plus particulièrement pour les nouvelles thérapies, ce système induit des prix élevés pour deux raisons :

- L'offre est réduite à un monopole ou oligopole du fait des brevets mis en place pour protéger l'innovation. Le prix est alors un prix dit de monopole qui maximise le revenu pour l'industriel jusqu'à un niveau où toute augmentation supplémentaire entraînerait une diminution de la demande et donc une tendance inverse.
- La demande est inélastique puisque la santé est un besoin, particulièrement dans le cas des MTI qui permettent de traiter des maladies invalidantes et potentiellement mortelles. Ainsi, le consentement à payer est plus important que pour un bien traditionnel et la valeur perçue peut être grandement décorrélée de celle d'une valeur estimée par une analyse approfondie des données avec un cadre méthodologique précis et une expertise spécifique.

Aux Etats-Unis, un des rares pays développés adoptant toujours ce dispositif, on constate ainsi que les spécialités prescrites sont environ deux fois plus chères que dans la plupart des autres pays développés<sup>6</sup> [93]. Selon certains auteurs, des prix plus élevés peuvent avoir un impact positif sur les investissements dans la recherche et le développement (R&D) et donc sur l'innovation [94]. Il est vrai qu'aux Etats-Unis le montant investi par l'industrie pharmaceutique atteint près de 75 milliards de dollars soit le triple de l'ensemble des pays européens [95]. Mais selon d'autres auteurs le lien n'est pas établi [96]. L'absence de procédures supplémentaires pour déterminer le prix entraîne un gain de temps dans l'accès au marché [97]. Cependant, ce gain est également réalisable dans les systèmes régulant le prix en rendant accessibles les

---

<sup>6</sup> Lors des négociations de prix, les assurances privées et le programme public Medicare intègrent néanmoins de plus en plus la valeur du médicament – détaillée dans la section 3.3.1.4 - notamment son efficacité à partir des rapports produits par l'Institute for Clinical and Economic Review [136].

traitements innovants en parallèle des procédures et, en général, en laissant l'industriel fixer librement le prix ou une indemnité pendant cette période. Dans certaines juridictions la différence entre le prix net final et l'indemnité doit être versée au payeur, comme c'est le cas France (voir section 2.4.3.2). Enfin, l'établissement de prix libres dans un système de santé ne proposant pas de couverture assurantielle universelle conduit à des inégalités d'accès et à une réduction de l'observance [98].

### 3.3.1.2 Tarifification cost-plus

Une première possibilité pour fixer le prix d'un médicament à travers un processus de régulation est d'utiliser la méthode dite de *cost-plus pricing* qui consiste à prendre en compte l'ensemble des coûts (R&D, fabrication, processus réglementaires et de conformité, frais généraux, et autres dépenses) et une marge pour l'industriel [99].

Cette stratégie, plutôt théorique dans la perspective du payeur, n'est pas recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) du fait du peu de retour sur expérience, de l'absence de transparence et de l'existence d'un cadre méthodologique clair. A priori simple à comprendre et mettre en œuvre, elle fait face à de nombreux obstacles.

En premier lieu, la récolte des données de coûts est difficile du fait de :

- La présence d'informations sensibles dont la divulgation pourrait compromettre un ou des avantages concurrentiels ;
- L'absence de cadre méthodologie définissant clairement les postes de coûts à prendre en compte ou des méthodes d'estimation à utiliser ;
- L'expertise et la quantité de ressources requises pour que le payeur puisse s'assurer de la validité d'une multitude d'informations financières.

En second lieu, il apparaît également complexe de définir une marge rentable et juste qui tiendrait compte de :

- la valeur des médicaments alors qu'elle varie d'un médicament à un autre et qu'elle devrait permettre de favoriser l'innovation. Un industriel qui produirait un médicament avec une efficacité similaire mais à un coût moindre serait ainsi au mieux non favorisé.
- l'incertitude sur les revenus futurs du produit lié aux systèmes de fixation du prix des autres pays et à l'évolution du marché avec, par exemple, l'apparition potentielle de concurrents. En outre, des études post-commercialisation peuvent également être demandées et venir imputer ces revenus.

- du cout des échecs passés des autres candidats médicaments et des stratégies d'investissement futurs. En effet, en moyenne 8 à 10% des médicaments en essai clinique de phase I ne parviennent pas jusqu'à la commercialisation pour diverses raisons : manque d'efficacité (40%–50%), effets indésirables importants (30%), mauvaises propriétés médicamenteuses (10%–15%), et absence de besoin commercial ou mauvaise planification de la stratégie (10%) [100] [101]. Ces candidats médicaments génèrent des coûts élevés. D'autres part, les taux d'échecs et la durée des essais cliniques sont difficilement prévisibles car très variables puisque, outre leur variabilité intrinsèque, ils peuvent dépendre des aires thérapeutiques et des types de traitement du pipeline ou encore l'évolution de l'environnement réglementaire, qui peut par exemple accroître la complexité des essais. De manière générale, on constate ainsi une augmentation du taux d'échecs et un allongement de la durée des essais [102] [103]. Pour les thérapies géniques spécifiquement on constate ce même phénomène avec des essais déjà plus longs que pour les médicaments chimiques ou biologiques [104].

#### 3.3.1.3 La tarification de référence externe

La tarification de référence externe, ou *external reference pricing*, consiste à définir le prix à partir de ceux fixés pour ce même médicament dans un ou plusieurs pays ou juridiction pertinent (proximité géographique, produit intérieur brut, taille du marché etc.). Différentes méthodes peuvent ensuite être utilisées pour fixer le prix telles que la moyenne des prix ou le prix le plus bas et l'ajuster (parité de pouvoir d'achat, taille du marché) [99].

Cette solution est souvent utilisée lors de négociations et en complément d'autres méthodes. Rappelons le cas de la France et le prix européen garanti pour les produits ayant obtenu une ASMR de niveau I à III (voir section 2.4.2.1). L'objectif est donc de permettre au payeur de s'assurer qu'ils payent un prix juste ou, au contraire, d'encourager les industriels à développer des thérapies innovantes afin d'obtenir un prix similaire à d'autres juridictions. En revanche, cette méthode a aussi ses inconvénients, notamment lorsqu'elle est utilisée seule : elle ne prend pas en compte la valeur du médicament, incite à la mise en place de stratégie pouvant retarder ou limiter la commercialisation dans certaines juridictions et peut avoir différents effets sur le prix en fonction des configurations [105].

#### 3.3.1.4 La tarification fondée sur la valeur

La tarification fondée sur la valeur ou **value-based pricing** est une des méthodes les plus utilisées, en particulier dans les pays développés, y compris en France, bien que de

nombreux pays en développement commencent à adopter cette approche. Elle se résume à établir un prix à partir de la valeur ajoutée estimée du produit par rapport à une stratégie existante. Un processus d'ETS doit donc intervenir en amont de la négociation du prix afin d'informer le décideur sur la valeur du produit. Dans le contexte des médicaments sur prescription, il est possible de prendre en compte l'impact d'un traitement sur le patient mais aussi sur payeur ou plus largement la société ; le financement étant souvent réalisé par un organisme s'appuyant sur des cotisations (assurance publique ou privée) et/ou l'imposition (régime public). L'ETS doit être réalisée par un organisme indépendant avec les ressources et l'expertise requises. En effet, ce processus nécessite un travail d'analyse qui doit être menée avec méthode et rigueur et s'appuyer sur les dernières preuves scientifiques. Aussi, la valeur d'un médicament peut être appréhendée à travers différents aspects ou dimensions. On constate ainsi une certaine hétérogénéité dans la prise en compte et le poids de ces dimensions entre les décideurs de différentes juridictions. Quelques dimensions sont régulièrement incluses dans la valeur tels que le gain d'efficacité, l'amélioration de la qualité de vie et les coûts nets. L'efficacité est évaluée à partir d'analyses médico-économiques et a l'avantage de pouvoir incorporer plusieurs dimensions, à la fois les gains d'efficacité ou de qualité de vie et les coûts additionnels de la stratégie par rapport à une alternative ; elle permet ainsi une allocation optimisée et équitable des ressources. Avec l'arrivée de nombreuses stratégies thérapeutiques aux prix élevés, l'évaluation médico-économique devient un outil d'autant plus pertinent pour éclairer la décision des payeurs.

### **3.3.2 Le cas des thérapies géniques**

La première thérapie génique approuvée dans l'UE, Glybera, marque de manière assez emblématique les défis et débats sur la justification du prix de ces traitements. Cette thérapie vise à traiter le déficit familial en lipoprotéine lipase, une maladie génétique rare et souvent fatale. Après deux tentatives infructueuses, Glybera est finalement autorisé en 2012 dans une population plus restreinte. Cinq ans plus tard, son AMM n'est pourtant pas renouvelée par uniQure du fait d'une « *absence de demande* » [106]. Seule une patiente allemande reçut le traitement, cela après que son médecin eut personnellement contacté le directeur général de l'assureur DAK afin qu'il accepte de payer le traitement [107].<sup>7</sup> À la suite de cela, la patiente a présenté une rémission complète de la maladie [108]. En effet, Chiesi, détenteur des droits

---

<sup>7</sup> Deux patients allemand et un patient italien bénéficieront, pour 1 € symbolique, des flacons de Glybera restant après l'annonce de l'arrêt de sa commercialisation [108].

commerciaux dans l'UE, revendiquait un prix record d'environ un million d'euros pour son traitement « *one shot* », tout en soulignant que son produit permettrait de générer des économies sur le long terme. De plus, les seules évaluations réalisées par la HAS et l'AMNOG, l'agence d'ETS allemande, ont souligné respectivement un service médical rendu insuffisant et un bénéfice additionnel non quantifiable. L'incertitude autour de l'effet du traitement était donc d'abord trop grande pour les payeurs, notamment du fait de l'utilisation d'un critère primaire s'appuyant sur un marqueur de substitution – ou *surrogate endpoint* – qui s'est révélé non pertinent [109]. Pour maintenir son AMM et espérer un accès au remboursement uniQure devait donc mener de nouveaux essais nécessitant des ressources supplémentaires alors que, d'après la société, plus de 100 millions de dollars avaient déjà été investis dans Glybera et qu'entre 150 et 200 patients seraient éligibles en Europe [110]. Toujours selon la société, les coûts de production étaient si élevés que le retrait du produit a permis d'économiser 2 millions de dollars par an [111].

Les informations à tirer de cet échec sont multiples et applicables à la plupart des autres thérapies géniques :

- Compte tenu de la faible prévalence des maladies traitées, des coûts de R&D et des coûts de production, les prix revendiqués par l'industriel sont nécessairement élevés. Une étude récente estime ainsi que le coût moyen de R&D pour lancer une nouvelle substance active était de 6,7 milliards de dollars en 2020<sup>8</sup> [112]. Concernant les faibles prévalences, elles ne semblent pas valorisées par les décideurs en France [113].
- Compte tenu de la sévérité des maladies traitées, liée notamment à l'absence de stratégie existante efficace, les effets bénéfiques revendiqués sur le long terme induisent des prix élevés.
- Les maladies sévères et rares imposent la réalisation d'essais cliniques mono-bras, donc sans groupe comparateur, pour des raisons éthiques et d'effectif. Ceci génère plus ou moins d'incertitude sur l'efficacité à court terme, en sus de l'incertitude d'effet à plus long terme. Bien qu'une efficacité sur le long terme soit suggérée par la nature même des thérapies géniques elle n'est pas démontrée du fait de la durée limitée des essais cliniques. Finalement, l'incertitude peut moduler le prix ou inciter à la mise en place de différents dispositifs de paiement, comme le paiement à la performance (Figure 7).

---

<sup>8</sup> Le coût moyen a été estimé à partir des données des 16 plus grosses entreprises pharmaceutiques en termes de vente et il pouvait inclure les études post-autorisation de phase IV et d'autres frais comme ceux liés aux brevets.

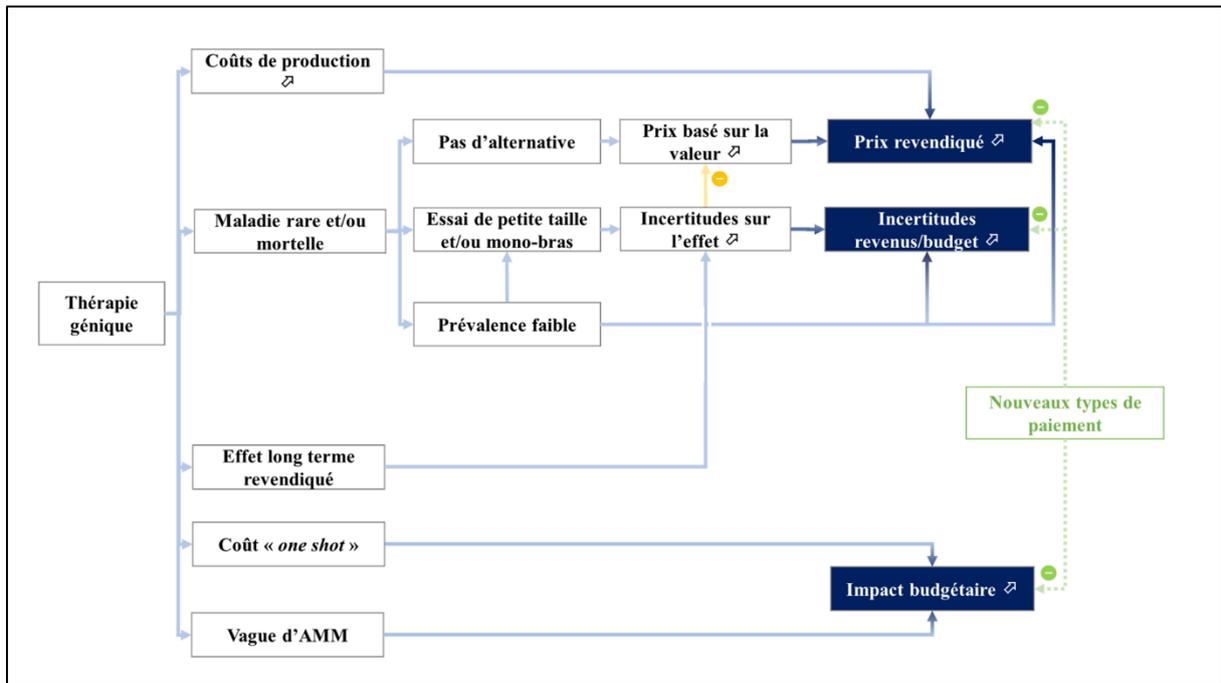


Figure 7. Impact des caractéristiques des thérapies géniques sur le prix revendiqué et le budget du payeur

## 3.4 L'analyse médico-économique

### 3.4.1 Principes généraux

L'analyse médico-économique repose sur l'évaluation comparative du bilan des coûts et des résultats de santé d'une stratégie évaluée (intervention) et d'une stratégie de référence (comparateur) cliniquement pertinente afin d'estimer les coûts additionnels ou les économies réalisées pour une unité de résultat de l'intervention. On cherche donc à calculer l'efficacité d'une stratégie médicale (un médicament, un dispositif médical, un programme de santé, de dépistage ou de prévention par exemple, etc.).

L'efficacité prend la forme d'un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) calculer de la façon suivante :

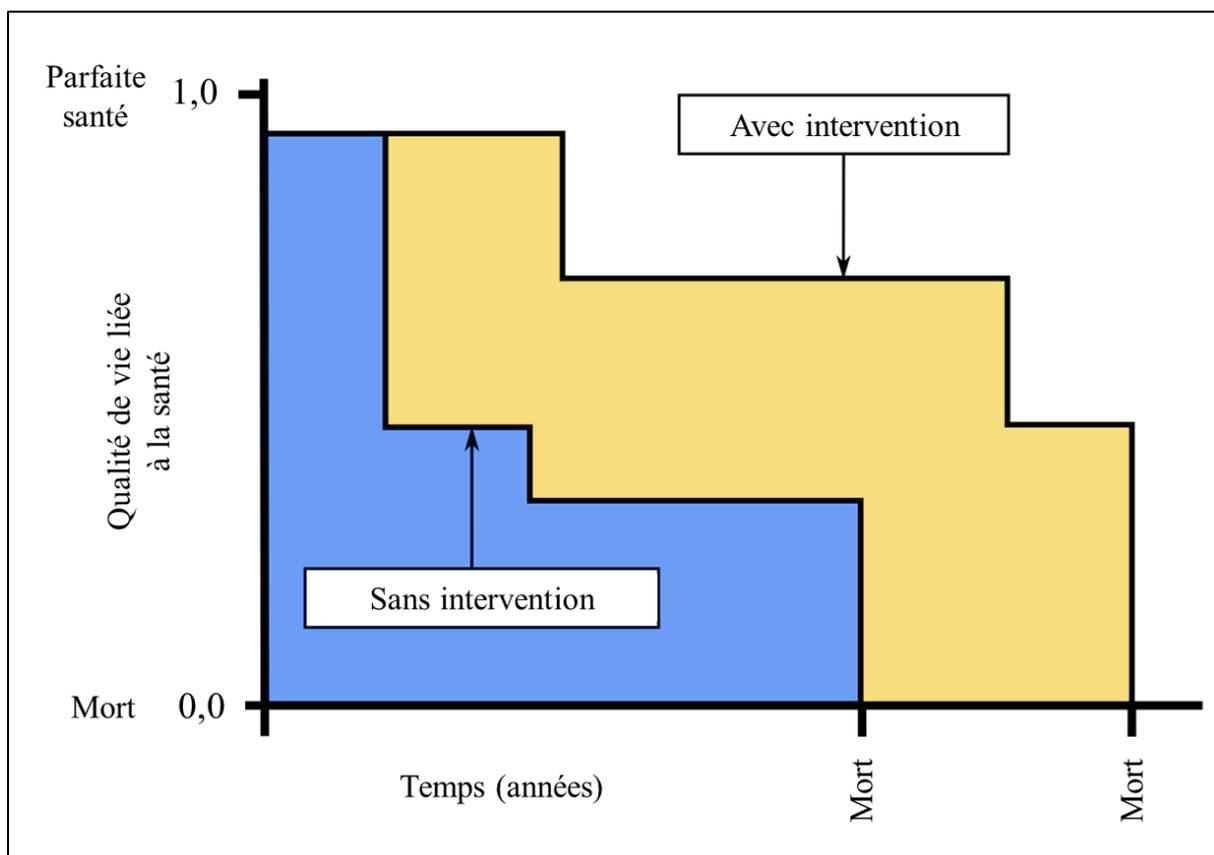
$$RDCR = \frac{C_{Intervention} - C_{Comparateur}}{R_{Intervention} - R_{Comparateur}}$$

Avec  $C$  le bilan des coûts (acquisition de la stratégie, administration, coûts médicaux liés à la maladie, prise en charge des effets indésirables, etc.) et  $R$  le bilan des résultats dont l'unité est à définir. En effet, on peut distinguer 4 types d'analyse en fonction de la mesure des résultats :

- L'analyse coût-efficacité (ACE), dans laquelle les résultats sont mesurés en unités de santé, tels qu'en nombre d'années de vie, d'hospitalisations ou de rechutes évitées, ou via un score d'un critère d'efficacité clinique. Le RDCR pourra donc par exemple estimer un coût par année de vie supplémentaire.
- L'analyse coût-utilité (ACU), dans laquelle on exprime les résultats en années de vie pondérées par la qualité (QALY, *quality-adjusted life year*). Pour ce faire, on estime dans un premier temps la qualité de vie des patients. Une première méthode consiste à utiliser des questionnaires génériques ou spécifiques à une maladie permettant de calculer un score de qualité de vie qui peut être convertis en score d'utilité. Citons les questionnaires génériques les plus courants : l'*EuroQoL 5-Dimension 5-Level* (EQ-5D) ou le *Short-Form Six-Dimension* (SF-6D). Deux autres méthodes à partir desquelles est construite la précédente, sont des méthodes d'élicitation directe de l'utilité : le *time trade-off* et le *standard gamble*. L'utilité varie généralement entre 0 et 1, où 0 est la mort et 1 la parfaite santé, mais dans certains cas elle peut être inférieure à zéro, lorsqu'un état de santé est perçu comme pire que la mort. En sommant les scores d'utilité sur une période donnée on obtient ainsi le nombre de QALYs, soit l'équivalence en nombre d'années de vie en parfaite

santé (Figure 8). Finalement, le RDCR correspond au coût ou à l'économie généré par l'intervention pour un QALY additionnel. Les ACU permettent ainsi de comparer l'efficacité de stratégies complètement distinctes dans des indications ou des pathologies différentes. Selon la HAS, si l'impact de la maladie sur la qualité de vie est important, l'ACU doit être préférée à l'ACE, sous réserve de la disponibilité des données.

- L'analyse coût-bénéfice, qui met en regard deux dimensions identiques, les coûts de la stratégie et les bénéfices de celle-ci en termes monétaires afin d'établir sa valeur financière nette. Ces derniers sont estimés en convertissant l'unité d'efficacité ou le QALY en valeur monétaire. Elle est peu utilisée et n'est pas recommandée par la HAS.
- L'analyse de minimisation des coûts, dans laquelle seuls les coûts sont considérés, les stratégies étant supposées équivalentes en termes de résultats de santé.



Les résultats de l'analyse permettent d'informer le décideur public qui doit allouer avec rationalité les ressources dans un contexte budgétaire limité. Ainsi, lorsqu'une intervention est moins chère et plus efficace que le comparateur (stratégie dominante), elle devrait être acceptée

d'emblée par l'agence d'ETS. Dans le cas contraire, si l'intervention est plus chère et moins efficace, elle devrait être rejetée. Lorsque l'intervention est à la fois plus efficace mais plus chère ou moins chère mais moins efficace alors la décision nécessite d'être arbitrée en fonction de la valeur du RDCR et du consentement à payer. Il s'agit donc de répondre à la question « *Combien est-on prêt à payer en plus pour avoir plus d'efficacité ?* » dans la première situation et à « *Combien est-on prêt à perdre en efficacité pour réduire les coûts ?* » dans la seconde situation [115]. Dans certaines juridictions ou pays une valeur de référence ou un seuil d'acceptabilité communément noté  $\lambda$  est défini<sup>9</sup> (Figure 9). Si la valeur du RDCR est en deçà de ce seuil, l'intervention est alors dite coût-efficace et devrait être acceptée. En France, aucune valeur de référence ou seuil explicite n'a été mis en place, l'évaluation de la valeur pour l'accès au remboursement et la détermination du prix étant multifactorielle.

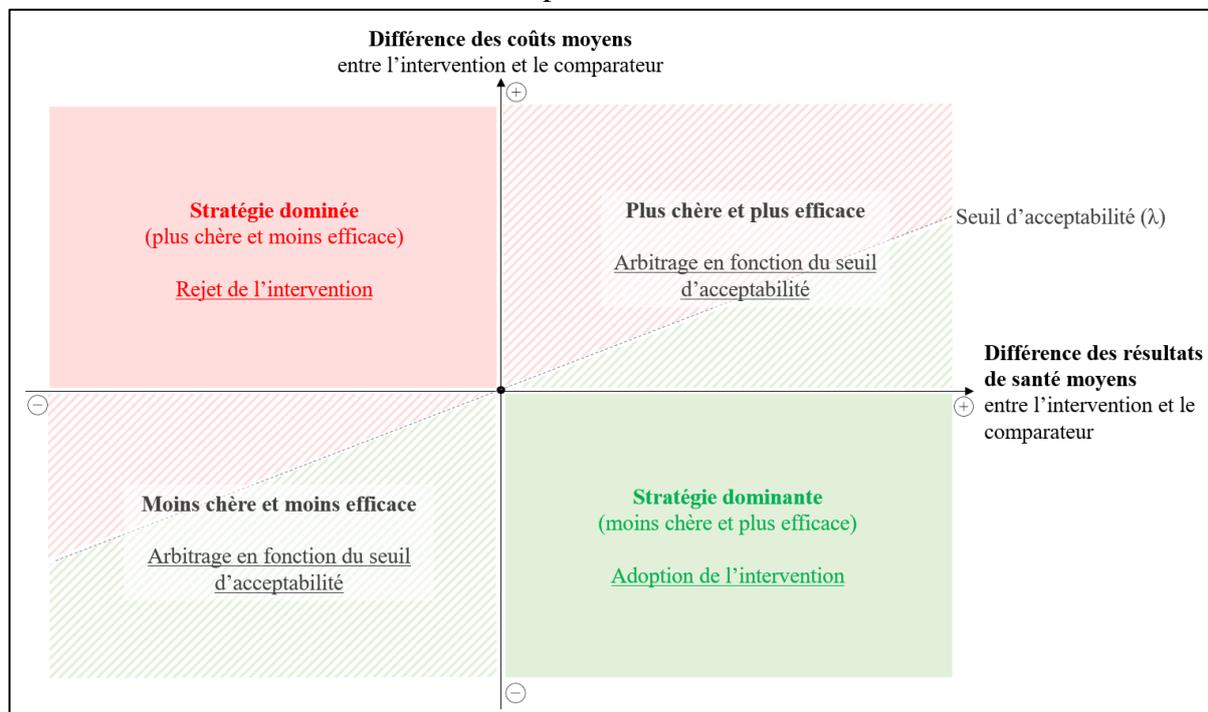


Figure 9. Le plan coût-efficacité et le seuil d'acceptabilité (Adapté de Black (1990) et Moatti *et al.* (2003) [116] [115]).

### 3.4.2 Types de modèles et structure

L'évaluation de l'efficacité est fondée sur les résultats de modèles médico-économiques. L'objectif d'un modèle vise à représenter la réalité de manière simplifiée en termes mathématiques. Les modèles médico-économiques décrivent l'évolution de la maladie

<sup>9</sup> Au sein d'une même juridiction, le seuil peut être réhaussé en fonction de certains facteurs. Par exemple l'agence d'ETS du Royaume-Uni, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), définit des seuils spécifiques pour les médicaments orphelins.

et la prise en charge du patient au cours du temps, cela à travers des états de santé ou des évènements auxquelles sont associés des coûts et des résultats de santé.

Il existe différents types de modèle, les plus couramment utilisés étant l'arbre décisionnel, le modèle de Markov, la microsimulation de Markov, les simulations à évènement discrets. Ces approches offrent des possibilités de modélisation différentes et sont plus ou moins adaptés en fonction des situations. Le choix du type de modèle doit être justifié, il prend en compte plus particulièrement les critères suivants :

- Durée de l'horizon temporel (maladie aiguë ou chronique)
- Progression du temps (continue ou discrète)
- Interaction entre les individus (modèle de cohorte ou individu centré)
- Interaction entre les paramètres
- Récurrence des évènements (aucune ou faible ou importante)
- Caractéristique des patients (homogène ou hétérogène)
- Valeur aléatoire des paramètres (modèle stochastique ou déterministe)

La structure du modèle repose sur les données disponibles dans la littérature et/ou des avis d'expert. Elle est définie par les états de santé ou des évènements et les connexions ou nœuds qui relie ces derniers.

### **3.4.3 Choix structurants**

La HAS définit dans son guide méthodologique les choix relatifs aux principaux paramètres structurant les évaluations [40]. On y retrouve notamment le choix de la méthode d'évaluation, de la perspective, de la population d'analyse, des interventions à comparer ou encore de l'horizon temporel.

#### **3.4.3.1 Perspective**

La perspective correspond au point de vue adopté par l'analyse, c'est-à-dire au périmètre des coûts et de résultats de santé générés par les stratégies pour les patients, les aidants et les institutions. Elle peut être :

- restreinte au système de santé,
- collective en intégrant notamment l'impact sur les aidants informels et le secteur médico-social,
- sociétale en incluant les coûts qui ne font pas partie du processus de production des soins, par exemple les coûts liés à la perte de productivité.

La HAS recommande une perspective collective [40].

#### 3.4.3.2 Horizon temporel

L'horizon temporel est le temps pendant lequel les coûts et les résultats de santé sont considérés dans les résultats de l'analyse. Il est identique pour toutes les stratégies comparées. Le choix de l'horizon temporel est généralement fondé sur la période pendant laquelle des différences de coûts ou de résultats de santé peuvent être observées entre les stratégies. En revanche, si l'incertitude est importante il est recommandé de raccourcir l'horizon.

#### 3.4.3.3 Actualisation des coûts et des résultats

Les coûts et résultats de santé d'une stratégie thérapeutique apparaissent à différents moments au cours de l'horizon temporel. Or, en théorie, un agent économique rationnel a une préférence :

- pour les bénéfices immédiats par rapport aux bénéfices futurs,
- pour les coûts futurs par rapport aux coûts présents, notamment du fait de l'anticipation d'une croissance économique.

L'actualisation permet de ramener les coûts et les résultats de santé des stratégies comparées au présent en réduisant les coûts et les gains futurs, respectivement. Les agences d'ETS définissent ainsi un taux d'actualisation spécifique pour chacune des deux dimensions.

Le taux d'actualisation est appliqué chaque année de l'horizon temporel en multipliant les coûts ou les résultats de santé par la formule suivante :

$$\frac{1}{(1 + a)^n}$$

où  $a$  est le taux d'actualisation et  $n$  correspond au nombre entier d'années écoulées de l'horizon temporel. Ainsi, les coûts et résultats de santé générés lors de la première année ( $n = 0$ ) ne sont pas actualisés.

En France, la HAS recommande de procéder à une actualisation des coûts et des résultats pour un horizon temporel supérieur à un an ; avec un taux d'actualisation identique pour les coûts et les résultats égal à 2,5% et qui décroît progressivement jusqu'à 1.5% au-delà d'un horizon temporel de 30 ans [40]. Avant juillet 2020, la HAS recommandait un taux d'actualisation de 4% avant 30 ans puis un déclin progressif jusqu'à 2% [117].

### 3.4.4 Source de données

Les sources de données utilisées dans les modèles médico-économiques sont nombreuses. Ainsi les données d'efficacité, de sécurité (effets indésirables), de coûts et de qualité de vie peuvent notamment être issues :

- d'études interventionnelles
- d'études observationnelles
- de comparaisons indirectes pour l'efficacité
- de revues de synthèse
- de méta-analyses
- d'avis d'expert

Le choix de la source est important et doit être justifié. En effet, toutes n'ont pas le même niveau de preuve scientifique en fonction de la qualité, de la puissance et du type d'étude utilisé (Tableau 3).

Tableau 3. Niveau de preuve scientifique selon le type d'étude et gradations utilisées par la HAS pour ses recommandations de bonne pratique [118].

| Grade des recommandations                 | Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature  |
|---|--|
| A<br>Preuve scientifique établie          | Niveau I<br>- essais comparatifs randomisés de forte puissance ;<br>- méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ;<br>- analyse de décision fondée sur des études bien menées.               |
| B<br>Présomption scientifique             | Niveau 2<br>- essais comparatifs randomisés de faible puissance ;<br>- études comparatives non randomisées bien menées ;<br>- études de cohortes.  |
| C<br>Faible niveau de preuve scientifique | Niveau 3<br>- études cas-témoins.  |
|   | Niveau 4<br>- études comparatives comportant des biais importants ;<br>- études rétrospectives ;<br>- séries de cas ;<br>- études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale). |

Les données de qualité de vie peuvent être obtenues à partir de méthodes d'élicitation directe des préférences, de questionnaires adaptés ou de données cliniques et de modèles de régression. Lors de l'absence de données, un algorithme de *mapping* peut permettre de relier

un score décrivant l'état clinique ou la qualité de vie du patient à un score d'utilité donné. L'utilisation de cette approche, la sélection de l'algorithme et sa validité doivent être étayées.

Aussi, il est souvent nécessaire d'extrapoler ses données sur un horizon temporel plus long que celui de l'étude. Les méthodes d'extrapolation et les critères de validation employés doivent donc être adaptés et justifiés afin de générer des résultats crédibles.

### 3.4.5 Analyses de sensibilité

Les choix structurants et méthodologiques effectués lors de la modélisation et les données exploitées sont entourés d'incertitude qui nécessite d'être explorée. C'est pourquoi, il est essentiel de réaliser trois types d'analyse :

- **Une analyse de scénarios**, qui consiste à évaluer l'effet d'un changement de choix structurant, de choix méthodologique ou d'hypothèse de modélisation sur les résultats. Par exemple en modifiant la perspective, la structure, une méthode d'extrapolation ou une source de données.
- **Une analyse de sensibilité déterministe**, qui permet d'identifier les paramètres auxquels les résultats sont les plus sensibles, appelés « *key drivers* », compte tenu de leur incertitude et de leur impact dans la modélisation. Par exemple, les paramètres quantitatifs sont généralement variés un à un entre une valeur minimale et maximale afin de générer un graphique en tornade (diagramme de Tornado).
- **Une analyse de sensibilité probabiliste**, qui s'appuie sur une simulation de Monte Carlo. Elle est représentée graphiquement par un nuage de points dans le plan coût-efficacité. Chaque point est le résultat d'une simulation dans laquelle les paramètres quantitatifs ont été variés simultanément en fonction d'une loi probabiliste et de bornes spécifiques. Ainsi, cette analyse tient compte de l'incertitude de paramètres cumulée.

## 4 Efficience des thérapies géniques en France

### 4.1 Analyse des avis d'efficience de la Haute Autorité de santé (HAS)

Dans cette partie nous analyserons les avis d'efficience publiés par la CEESP pour les thérapies géniques, telles que définies par l'EMA, entre le 15/01/2019, date du premier avis, et le 30/11/2021 (Tableau 4). Les réserves majeures et importantes (ci-après, regroupées sous l'appellation de « réserves principales ») seront exposées de façon synthétique et leurs liens avec une ou plusieurs des caractéristiques des thérapies géniques seront explicités. Par ailleurs, des recommandations pour la mitigation du risque seront formulées lorsque c'est possible. Enfin, s'ils sont disponibles et sous réserve d'interprétabilité, les principaux résultats et notamment les RDCR seront relevés.

Tableau 4. Thérapies géniques approuvées par la CE. Les lignes en gras correspondent aux produits ayant fait l'objet d'un avis d'efficience par la HAS au 31/11/2022.

| Nom commercial   | Dénomination commune internationale | Date du premier avis de la CEESP |
|------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| GLYBERA          | alipogène tiparvec                  |                                  |
| IMLYGIC          | talimogène laherparevec             |                                  |
| STRIMVELIS       | simoladagène autotemcel             |                                  |
| ZALMOXIS         | nalotimagène carmaleucel            |                                  |
| <b>KYMRIAH</b>   | <b>tisagenlecleucel-t</b>           | <b>15/01/2019</b>                |
| <b>YESCARTA</b>  | <b>axicabtagène ciloleucel</b>      | <b>15/01/2019</b>                |
| <b>LUXTURNA</b>  | <b>voretigène néparvec</b>          | <b>14/05/2019</b>                |
| <b>ZYNTEGLO</b>  | <b>bétibéglogène autotemcel</b>     | <b>11/02/2020</b>                |
| <b>ZOLGENSMA</b> | <b>onasemnogène abéparvove</b>      | <b>15/12/2020</b>                |
| <b>TECARTUS</b>  | <b>brexucabtagène autoleucel</b>    | <b>08/06/2021</b>                |
| LIBMELDY         | atidarsagène autotemcel             |                                  |
| <b>ABECMA</b>    | <b>idécabtagène vicleucel</b>       | <b>23/11/2021</b>                |
| SKYSONA          | elivaldogène autotemcel             |                                  |
| BREYANZI         | lisocabtagène maraleucel            |                                  |
| CARVYKTI         | ciltacabtagène autoleucel           |                                  |
| ROCTAVIAN        | valoctocogène roxaparvec            |                                  |

#### 4.1.1 KYMRIAH®

##### 4.1.1.1 Mécanisme d'action

Le tisagenlecleucel-t (KYMRIAH® ; CTL019) de Novartis est un médicament anticancéreux constitué de cellules CAR-T autologues ciblant les lymphocytes B via leur protéine de surface CD19. Dans un premier temps, les lymphocytes T du patient sont prélevés

par aphérèse dans un des 27 centres agréés en France puis envoyés dans un site de production spécialisé aux Etats-Unis ou en Europe. Un gène codant pour un récepteur antigénique chimérique CAR anti-CD19 est alors transfecté via un lentivirus dans les lymphocytes T. Celles-ci sont ensuite multipliées in vitro. Ce processus dure environ un mois. Après une chimiothérapie lymphodéplétive de 3 à 4 jours visant à réduire le nombre des lymphocytes T endogènes, les lymphocytes modifiés sont réinjectés au patient et ce dernier suivi pendant 2 à 3 semaines à l'hôpital.

#### 4.1.1.2 Indications de l'AMM

Il s'agit du premier médicament à base de cellules CAR-T ayant obtenu une AMM dans l'UE. Le 23 août 2018 il est en effet approuvé pour le traitement des :

- « *Enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.*
- *Adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.* »

Plus récemment, le 3 mai 2022, KYMRIAHA obtient une extension d'indication dans le traitement des adultes atteints de « *lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique* ».

#### 4.1.1.3 Evaluations par la HAS

KYMRIAHA a été évalué à deux reprises par la HAS pour chacune des indications, dans la LAL et dans le LDGCB : en 2018, lors de la primo-inscription puis en 2022 pour la réévaluation. Il a également reçu une AAP post-AMM pour son indication dans le lymphome folliculaire. KYMRIAHA a bénéficié d'une procédure d'évaluation anticipée (Tableau 5).

Tableau 5. Avis rendus par la HAS et dispositifs d'accès dérogatoire pour KYMRIAHA

| Date              | Indication            | Avis de la CT / ATU / AAP       | Date de l'avis de la CEESP |
|-------------------|-----------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 17/07/2018        | LAL / LDGCB           | ATUc                            |                            |
| <b>12/12/2018</b> | <b>LAL</b>            | <b>SMR important / ASMR III</b> | <b>15/01/2019</b>          |
| <b>12/12/2018</b> | <b>LDGCB</b>          | <b>SMR important / ASMR IV</b>  | <b>15/01/2019</b>          |
| 29/06/2021        | Lymphome folliculaire | ATUei                           |                            |
| 24/03/2021        | LAL (réévaluation)    | SMR important / ASMR III        |                            |
| 24/03/2021        | LDGCB (réévaluation)  | SMR important / ASMR IV         |                            |
| 23/06/2022        | Lymphome folliculaire | AAP post-AMM                    |                            |

AAP = Autorisation d'accès précoce ; AMM = Autorisation de mise sur le marché ; ASMR = Amélioration du service médical rendu ; ATU = Autorisation temporaire d'utilisation ; ATUc = ATU de cohorte ; ATUei = ATU d'extension d'indication ; CEESP = Commission évaluation économique et santé publique ; CT = Commission de la transparence ; LAL = leucémie aigüe lymphoblastique ; LDGCB = Lymphome diffus à grandes cellules B ; SMR = Service médical rendu.

## Résultats et principales réserves de la CEESP dans la LAL [119]

Les résultats n'ont pas été reportés dans l'avis d'efficience du fait de la présence de réserves majeures. Au total, 8 réserves ont été émises dont 3 réserves majeures et 4 réserves importantes :

*Non-exhaustivité des sources de données sélectionnées pour estimer l'efficacité et la tolérance des comparateurs (étude de Kuhlen). (réserve importante)*

L'essai clinique de phase 3 de Kymriah (ELIANA) étant un essai mono-bras, une comparaison indirecte a été réalisée. Dans cette situation, il convient d'identifier, de présenter et d'explorer les différences sources d'efficacité disponibles pour le bras comparateur. Finalement, le choix des données sélectionnées pour l'analyse de référence doit être étayé.

*Méthode de comparaison des traitements : recours à une comparaison indirecte de type MAIC<sup>10</sup> pour comparer tisagenlecleucel aux chimiothérapies de sauvetage conduisant à une estimation incertaine de la quantité d'effet, a fortiori dans une situation d'essai clinique non comparatif. (réserve importante)*

L'attribution de cette réserve par la HAS semble discutable. En effet, il n'existe pas de méthode alternative permettant de diminuer l'incertitude compte tenu de la nature de l'essai ELIANA, un essai contrôlé randomisé ne pouvant pas être réalisé chez des patients atteints d'une maladie létale pour des raisons éthiques. Il s'agit donc d'une réserve relative au niveau d'incertitude sans remise en question de la méthodologie, jugée « acceptable ».

*Utilisation des résultats des comparaisons deux à deux pour permettre une interprétation des RDCR en frontière d'efficience alors que la comparabilité des populations, notamment celles des cinq essais cliniques portant sur les comparateurs, n'est pas démontrée. Ceci conduisant à ne discuter que les résultats du tisagenlecleucel versus le dernier comparateur non dominé sur la frontière. (réserve majeure)*

---

<sup>10</sup> Une comparaison indirecte ajustée par appariement, ou *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC), est une méthode utilisée pour comparer l'efficacité de deux stratégies lorsqu'il n'existe pas d'essai clinique commun. Elle consiste à ajuster les populations de deux études pour les rendre plus comparables.

L'incertitude liée aux méthodes de comparaison indirecte augmente avec le nombre de populations considérées dont les caractéristiques sont susceptibles d'être très différentes. Par ailleurs, la littérature et les données disponibles relatives aux maladies rares sont moins abondantes, ce qui limite le nombre de variables pouvant être ajustées. La faible prévalence de la maladie explique l'effectif faible de l'essai clinique. L'ajustement réduit davantage l'effectif et, en conséquence, augmente le niveau d'incertitude. L'interprétation de la frontière d'efficience doit donc être précédée :

- d'une analyse de la comparabilité des essais non comparés deux à deux,
- d'une discussion en cas de diminution importante de l'effectif après ajustement.

Aussi, il faut souligner que les analyses de sensibilité doivent être effectuées pour tous les comparateurs, et non pas seulement pour le dernier comparateur de la frontière d'efficience.

*Méthode de sélection des courbes de survie non conforme : comparaison au taux de mortalité à cinq ans de l'essai B2101J du tisagenlecleucel ne présentant des données que pour deux patients évaluable à 60 mois ; pas de description complète des critères AIC/BIC<sup>11</sup> ; sélection fondée sur l'avis d'un expert anonyme. (réserve majeure)*

La durée de l'essai au regard de l'efficacité relative sur le plus long terme avec l'utilisation de thérapie génique implique de faire des hypothèses mais devant être crédibles, validées par différentes méthodes, sinon conservatrices. D'après les commentaires de la HAS, dans le cas de l'extrapolation de l'efficacité via des fonctions de survie, les recommandations suivantes peuvent être formulées :

- L'utilisation de fonctions paramétriques différentes pour l'intervention et les comparateurs doit être justifiée ;
- Il convient de présenter la totalité des critères statistiques pour la sélection des fonctions ;
- Pour évaluer l'incertitude et la robustesse du choix des fonctions, il est nécessaire de conduire des analyses de sensibilité.

---

<sup>11</sup> Lors de la sélection de courbes de survie on sélectionne généralement celle(s) qui minimise(nt) le plus le critère d'information d'Akaike, ou Akaike Information Criterion (AIC), et le critère d'information bayésien, ou bayesian information criterion (BIC).

*Sources de données externes très hétérogènes ne permettant pas la comparaison avec les données de la population simulée. (réserve importante)*

La faible prévalence de la maladie limite la quantité de données disponibles, ce qui peut rendre difficile la validation du bras externe. Il est néanmoins nécessaire de présenter et discuter les différences observées.

*Seule la fonction pondérée par l'AIC a été testée en analyse de sensibilité déterministe, les paramètres de la fonction sélectionnée en analyse de référence n'ont pas été testés en analyse de sensibilité déterministe et probabiliste et l'utilisation des autres fonctions conventionnelles n'a pas été explorée : ne permet pas d'explorer l'incertitude autour des hypothèses de guérison. (réserve importante)*

La HAS recommande d'explorer et discuter l'incertitude générée par l'extrapolation en faisant varier les paramètres des fonctions et en testant les autres fonctions courantes. Ce travail d'analyse est d'autant plus important que dans le cas de Kymriah l'industriel a fait l'hypothèse forte qu'une partie des patients est guérie.

*Anonymat des deux experts cliniques sollicités indépendamment, l'un avant le dépôt du dossier d'évaluation et le second au cours de l'échange technique. (réserve majeure)*

Conformément à la notice de dépôt de la HAS, il est essentiel de fournir le nom, la spécialité et le lieu d'exercice des experts interrogés.

### **Résultats et principales réserves de la CEESP dans le LDGCB [120]**

Les résultats n'ont pas été reportés dans l'avis d'efficience du fait de la présence de réserves majeures. Au total, 7 réserves ont été émises dont 2 réserves majeures et 3 réserves importantes :

*Méthode de comparaison des traitements : en l'absence d'un essai comparatif direct, recours à une comparaison indirecte de type MAIC pour comparer tisagenlecleucel aux chimiothérapies de sauvetage conduisant à une estimation incertaine de la quantité d'effet. (réserve importante)*

Comme pour la LAL, en émettant cette réserve, la HAS souligne uniquement l'incertitude des comparaisons indirectes. A ce jour, il n'existe pas de méthode de comparaison indirecte permettant d'atteindre un niveau d'incertitude équivalent ou proche de celui d'un essai randomisé contrôlé.

*Méthode d'estimation des données de survie globale pour tisagenlecleucel : recalcul des données de survie globale avec modification du t0, en faveur de tisagenlecleucel, et méthode non explicitée. (réserve majeure)*

La définition de la survie globale (SG) pour l'essai pivot de Kymriah (JULIET) et l'étude du bras externe (CORAL) est initialement différente. La SG débute au moment de l'administration pour le bras Kymriah et au moment de la dernière rechute pour le bras comparateur. L'industriel a donc ajusté la SG de Kymriah pour comptabiliser la période entre la dernière rechute et l'administration. Cette modification étant non conservatrice et non étayée et complétée par des données (prise en compte et nombre de décès, durée moyenne ajoutée), une réserve a été formulée.

*Méthode d'estimation des données de survie sans progression pour tisagenlecleucel : recours à un facteur de proportionnalité, constant sur cinq ans, appliqué aux données de survie globale alors que la courbe de KM<sup>12</sup> de la SSP<sup>13</sup> est disponible dans l'étude pivot JULIET. (réserve majeure)*

L'ajustement de la SG par l'industriel a également conduit ce dernier à ne pas considérer la SPP de l'essai et à faire une hypothèse supplémentaire en intégrant un facteur de proportionnalité. Ceci a eu pour effet d'augmenter l'incertitude.

*Pour le bras chimiothérapie de sauvetage, la validation repose uniquement sur l'avis d'experts alors que des données de registre françaises sont disponibles (CHU de Lyon). (réserve importante)*

L'avis d'experts est le niveau de preuve le plus faible et doit donc être utilisé en l'absence ou en complément des données. Une revue de la littérature est donc nécessaire en amont.

*Seule la fonction pondérée par l'AIC a été testée en analyse de sensibilité déterministe, les paramètres des fonctions sélectionnées en analyse de référence n'ont pas été testés en analyse de sensibilité déterministe et probabiliste et l'utilisation des autres fonctions conventionnelles n'a pas été explorée. (réserve importante)*

---

<sup>12</sup> Une courbe de Kaplan-Meier (KM) permet de visualiser le temps jusqu'à un événement d'intérêt, ici la progression du lymphome, en tenant compte des observations censurées.

<sup>13</sup> Survie sans progression (SPP)

Compte tenu de l'incertitude d'effet sur le long terme, il est nécessaire d'explorer différentes hypothèses et donc de tester différentes fonctions et paramètres de ses fonctions en analyse de sensibilité.

## **4.1.2 YESCARTA®**

### 4.1.2.1 Mécanisme d'action

L'axicabtagène ciloleucel (YESCARTA® ; Axi-cel ; KTE-C19) de Gilead est le deuxième traitement par cellules CAR-T approuvé dans l'UE. Comme YESCARTA, elle repose sur des lymphocytes T autologues transfectés par un virus, dans ce cas un gamma-rétrovirus, contenant un gène codant pour un récepteur CAR anti-CD19. Elle cible donc également les lymphocytes B et est produite et administrée dans les mêmes conditions précédemment évoquées.

### 4.1.2.2 Indications de l'AMM

Le 23 août 2018, la CE délivre l'AMM de YESCARTA pour le traitement des patients adultes atteints de « *lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique* ». Le 21 juin 2022, la thérapie est également approuvée pour le traitement des patients adultes atteints de « *lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique* ».

### 4.1.2.3 Evaluations par la HAS

La HAS a évalué et réévalué YESCARTA dans le LDGCB et le LMPGCB en 2018 et 2021 respectivement. Une AAP pré-AMM a également été octroyée dans le cadre de son indication dans le lymphome folliculaire et dans le traitement des patients adultes atteints de « *LDGCB, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques* » (Tableau 6).

Tableau 6. Avis rendus par la HAS et dispositifs d'accès dérogatoire pour YESCARTA

| Date              | Indication   | Avis de la CT / ATU / AAP       | Date si avis CEESP |
|-------------------|--|---------------------------------|--------------------|
| 17/07/2018        | LDGCB / LMPGCB   | ATUc                            |                    |
| <b>05/12/2018</b> | <b>LDGCB / LMPGCB</b>                                  | <b>SMR important / ASMR III</b> | <b>15/01/2019</b>  |
| 24/03/2021        | LDGCB / LMPGCB (réévaluation)                          | SMR important / ASMR III        |                    |
| 14/04/2022        | Lymphome folliculaire                                  | AAP pré-AMM                     |                    |
| 13/07/2022        | LDGCB (dans les 12 mois après la fin d'une 1ère ligne) | AAP pré-AMM                     |                    |

AAP = Autorisation d'accès précoce ; AMM = Autorisation de mise sur le marché ; ASMR = Amélioration du service médical rendu ; ATU = Autorisation temporaire d'utilisation ; ATUc = ATU de cohorte ; CEESP = Commission évaluation économique et santé publique ; CT = Commission de la transparence ; LDGCB = Lymphome diffus à grandes cellules B ; LMPGCB = Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B ; SMR = Service médical rendu.

### Résultats et principales réserves de la CEESP [121]

L'analyse de référence retenue par la CEESP estime le RDCR de Yescarta à 114 509 € par QALY gagné sur un horizon temporel de 20 ans<sup>14</sup>. Le coût additionnel total est de 353 833 € pour un gain de 3,09 QALYs. La HAS souligne le haut niveau d'incertitude relative à l'efficacité, un scénario modifiant la méthode d'extrapolation de celle-ci pouvait ainsi générer un RDCR de 372 081 €. De même, d'après le diagramme de Tornado présenté, les trois principaux key drivers de l'analyse sont les fonctions paramétriques utilisées pour l'extrapolation.

Au total, 6 réserves ont été émises dont 4 réserves importantes :

*En l'absence d'essai comparatif direct, analyse du score de propension pour estimer l'efficacité relative d'Axi-cel (SG) par rapport au comparateur : biais qui génèrent de l'incertitude sur la quantité d'effet estimée dans le modèle, l'impact sur les résultats n'est pas quantifiable. (réserve importante)*

Tout comme pour Kymriah, la HAS formule une réserve importante du fait du manque de robustesse des comparaisons indirectes par rapport au *gold standard* que sont les essais contrôlés randomisés. Il est précisé également que les biais relatifs à la comparaison indirecte doivent être discutés ou documentés.

<sup>14</sup> Dans l'analyse de référence de l'industriel, le RDCR s'élevait à 84 766 € et 97 015 €, respectivement avant et après l'échange technique.

*Extrapolation des données de SG et de SSP pour Axi-cel : les deux méthodes testées reposent sur des hypothèses fortes (extrapolation indépendante de la SG et de la SSP et modélisation d'une proportion de patients guéris), les données cliniques disponibles ne permettent pas d'en privilégier une, et l'impact sur les résultats est important. (réserve importante)*

Lors de l'extrapolation de la SG et de la SPP, il est préférable de choisir une hypothèse simple et conservatrice. En considérant qu'une partie des patients reste en rémission jusqu'à la fin de l'horizon temporel de 34 ans (vie entière), une quantité importante de QALYs est cumulée dans le bras de Yescarta. Par déduction, la HAS attendait une extrapolation conjointe de la SG et de la SPP.

*Données d'utilité calculées à partir d'un effectif de patients restreint (N=34) avec une durée de suivi faible (médiane 5,1 mois) et sur une cohorte différente de celle dont sont issues les données d'efficacité et de tolérance (transposabilité non assurée, en particulier pour le bras comparateur dont le mécanisme d'action diffère). Impact attendu a priori modéré compte tenu des données disponibles dans la littérature et testées en analyse de sensibilité. (réserve importante)*

Compte tenu de la taille de la cohorte issue de l'essai ZUMA-1, une estimation de l'utilité à partir d'une cohorte plus large ou identique à celle exploitée pour l'efficacité était attendue.

*Hypothèse de prise en charge de l'hypogammaglobulinémie sur 12 mois uniquement insuffisamment explorée en l'absence de donnée disponible et compte tenu de son impact en termes de coûts. (réserve importante)*

Avec l'arrivée de cette nouvelle classe thérapeutique des CAR-T cells apparaît une incertitude quant à la durée de l'hypogammaglobulinémie iatrogène, syndrome caractérisé par un niveau anormalement bas d'immunoglobuline. Le cout total de cet effet indésirable (EI) étant relativement élevé (2,565€ par an), il convenait de mener des analyses de sensibilité sur la durée.

### **4.1.3 LUXTURNA®**

#### **4.1.3.1 Mécanisme d'action**

Le voretigène néparvovec (LUXTURNA® ; AAV2-hRPE65v2 ; VN) est une thérapie génique in vivo développée par Spark Therapeutics, désormais filiale de Roche, et commercialisée par Novartis en dehors des Etats-Unis. Elle est constituée de capsides d'un

virus adénoassocié de sérotype 2 renfermant l'ADN complémentaire de la protéine de l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE65) humain. LUXTURNA permet de traiter des dystrophies rétiniennes causées par des mutations du gène RPE65.

#### 4.1.3.2 Indication de l'AMM

LUXTURNA est indiqué chez les « *adultes et des enfants présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules rétiniennes viables* » selon son AMM européenne délivrée le 22 novembre 2018. Ce syndrome regroupe deux phénotypes avec un pronostic différent : l'amaurose congénitale de Leber (ACL), congénitale et d'évolution rapide, et la rétinite pigmentaire (RP) d'apparition plus tardive et entraînant une perte visuelle moins sévère. Le traitement nécessite une seule injection sous la rétine pour chaque œil.

#### 4.1.3.3 Evaluation par la HAS

L'évaluation par la HAS pour l'accès au remboursement a été réalisée l'année suivante dans la même indication (Tableau 7). La taille de la population cible de LUXTURNA en France serait comprise entre 34 et 171 patients [122].

Tableau 7. Avis rendus par la HAS et dispositif d'accès dérogatoire pour LUXTURNA

| Date              | Indication  | Avis de la CT / ATU / AAP      | Date si avis CEESP |
|-------------------|---|--------------------------------|--------------------|
| 19/10/2018        | Dystrophie rétinienne (< 20 ans de phénotype ACL) | ATUc                           |                    |
| <b>03/04/2019</b> | <b>Dystrophie rétinienne</b>                      | <b>SMR important / ASMR II</b> | <b>14/05/2019</b>  |

AAP = Autorisation d'accès précoce ; ASMR = Amélioration du service médical rendu ; ATU = Autorisation temporaire d'utilisation ; ATUc = ATU de cohorte ; CEESP = Commission évaluation économique et santé publique ; CT = Commission de la transparence ; LAL = leucémie aigüe lymphoblastique ; SMR = Service médical rendu.

#### **Résultats et principales réserves de la CEESP [123]**

Les résultats n'ont pas été reportés dans l'avis d'efficience du fait de la présence d'une réserve majeure. Au total, 8 réserves ont été émises dont 1 réserve majeure et 6 réserves importantes :

*Absence de discussion portant sur l'évaluation de l'efficience du VN chez les patients atteints de RP, qui représentent entre 50% et 80% de la population de remboursement suivant les sources de données. Les 2 populations (ACL et RP) peuvent se distinguer en fonction de l'âge au diagnostic, de la rapidité d'évolution de la maladie et de la mémoire*

*visuelle, ce qui pourrait avoir un impact Sur l'efficience (p.ex. horizon temporel, ressources consommées, utilité, etc.). (réserve importante)*

La population de l'essai clinique de Luxturna, l'étude 301, ne contient pas de patients atteints de RP et n'est donc pas représentative de l'ensemble de la population de remboursement. La progression de la maladie étant plus lente chez les patients atteints de RP il était sans doute nécessaire de patienter beaucoup plus longtemps avant d'obtenir des données d'efficacité pertinentes. Lorsque des patients avec certains phénotypes ou, plus largement, avec certaines caractéristiques cliniques ne sont pas intégrés dans les essais, la HAS attend une discussion ou une exploration permettant d'appréhender l'impact sur les résultats de l'analyse d'efficience.

*Distribution des patients à l'entrée du modèle : choix d'une approche non conservatrice et non justifiée : choix entre les données des patients de l'essai 301 (31 patients, dont 0 français) v.s. celles de l'étude de l'histoire naturelle de la maladie (70 patients, dont 6 français). (réserve importante)*

L'histoire naturelle de la maladie est une étude en vie réelle réalisée par Spark Therapeutics qui comprend environ deux fois plus de patients et des patients français par rapport à l'étude 301. Dans le modèle, la distribution des patients dans les états de santé lors de l'initiation du traitement doit représenter au mieux celle de la population de remboursement en France, or la distribution de l'étude 301 a été utilisée en analyse de référence.

*Construction des états de santé les plus sévères du modèle : choix d'une approche non conservatrice, non justifiée aux vues des définitions présentées par les instances compétentes (AMA<sup>15</sup>, OMS<sup>16</sup>) qui utilisent la perception de la lumière comme critère distinctif. Pas de présentation d'un scénario reprenant cette définition. (réserve importante)*

Lors de l'établissement de la structure d'un modèle reposant sur des états de santé cliniques définis par un organisme de référence, il est préférable de conserver leur définition. Toute modification non conservatrice doit être étayée.

---

<sup>15</sup> American Medical Association (AMA), ou Association médicale américaine.

<sup>16</sup> Organisation mondiale de la Santé (OMS)

*Probabilités de transition dans l'état HS5<sup>17</sup> : choix d'une approche non conservatrice et non cliniquement justifiée pour calculer les transitions non observées dans l'essai. (réserve importante)*

En raison du faible effectif de l'essai il n'a pas été possible de calculer des probabilités de transition pour les patients dans l'état de santé 5 correspondant à la cécité totale. L'industriel a donc choisi d'appliquer les probabilités de transition dans l'état de santé 4 (cécité presque totale) en analyse de référence. Les patients pouvant transiter vers un état plus ou moins sévère, avec cette hypothèse, les patients dans l'état de santé 5 ont la même probabilité de rejoindre l'état de santé 4 que ceux dans l'état de santé 4 vers l'état de santé 3 (déficience visuelle profonde). En l'absence de donnée, une approche plus conservatrice étudiée en analyse de scénario était préférée par la HAS. Elle consistait à transformer l'état de santé 5 en état absorbant, c'est-à-dire que les patients ne pouvaient pas voir leur état s'améliorer et retourner dans l'état de santé 4.

*Effets indésirables : choix d'une approche non conservatrice et non justifiée : la durée de certains EI est sous-estimée en analyse de référence. Les analyses de sensibilité ont montré un impact important sur le RDCR lorsque leur durée était augmentée individuellement en utilisant une hypothèse plus réaliste (+10%). (réserve importante)*

L'industriel n'a pas utilisé une approche conservatrice concernant les EI et notamment la durée de la prise en charge de la cataracte.

*Méthode de mesure et de valorisation de la qualité de vie des patients atteints d'ACL non acceptable : utilisation des résultats d'une étude de vignettes valorisées par 6 cliniciens experts de la rétine, dont la pertinence clinique ne peut être vérifiée ni validée. Le codage des valeurs d'utilité par les professionnels de santé peut être source d'un biais majeur pour la pathologie ciblée. (réserve majeure)*

L'estimation des valeurs d'utilité doit, dans la mesure du possible, refléter directement les préférences et les perceptions des patients eux-mêmes. Or, la construction et la valorisation des vignettes ont été réalisées par des cliniciens alors que des patients atteints de dystrophie rétinienne auraient pu répondre aux questionnaires avec l'aide d'un professionnel. Les choix

---

<sup>17</sup> Health State (HS), ou état de santé.

méthodologiques questionnent la transposabilité de ces utilités à la population de l'indication et induisent donc une incertitude majeure sur l'efficacité.

*Absence de discussion portant sur la validation du modèle concernant : l'évolution de la distribution par état de santé des cohortes dans le modèle, l'évolution de l'AC<sup>18</sup> et du CV<sup>19</sup> des données simulées par le modèle par rapport à celles observées en vie réelle, la cohérence des données d'utilités utilisées par rapport celles de la littérature, et la comparaison avec des résultats en termes d'AVSC<sup>20</sup> par rapport à la littérature.*  
(réserve importante)

La validation externe du modèle n'a été réalisée que partiellement par l'industriel. Ce travail consiste à confronter les résultats de l'analyse aux données d'autres études et de discuter des différences.

#### **4.1.4 ZYNTGLO®**

##### **4.1.4.1 Mécanisme d'action**

Le bétibéglogène autotemcel (ZYNTGLO® ; beti-cel) est une thérapie génique ex vivo de bluebird bio. Elle est produite en transduisant le gène  $\beta$ A-T87Q-globin dans des cellules souches hématopoïétiques CD34+ autologues via un lentivirus.

##### **4.1.4.2 Indication de l'AMM**

ZYNTGLO a reçu une AMM conditionnelle d'un an le 29 mai 2019 pour le traitement des patients atteints de «  *$\beta$ -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), âgés de 12 ans et plus, qui n'ont pas de génotype  $\beta$ 0/ $\beta$ 0, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible ». L'AMM conditionnelle a été reconduite deux fois, en 2020 et 2021, pour une période d'un an.*

Le 24 mars 2022, l'AMM de ZYNTGLO est retirée pour des raisons commerciales à la demande de bluebird bio. En effet, la société de biotechnologie n'a pas réussi à trouver un accord avec les régulateurs nationaux lors de l'accès au marché. Par exemple, lors des négociations en Allemagne, alors que bluebird bio valorisait sa thérapie à 1,6 million euros, le

---

<sup>18</sup> L'acronyme correct est AV pour acuité visuelle.

<sup>19</sup> Champ visuel (CV)

<sup>20</sup> Acuité visuelle sans cécité (AVSC)

prix proposé était de 630 000 euros. Or, selon son directeur général, ce prix ne permettait pas de compenser les coûts de fabrication et d'administration du traitement [124].

#### 4.1.4.3 Evaluation par la HAS

Avant son retrait, ZYNTEGLO a bénéficié d'une PECT dès 2020 et a été évalué par la HAS en vue de son inscription au remboursement (Tableau 8) [125].

Tableau 8. Avis rendus par la HAS et dispositif d'accès dérogatoire pour ZYNTEGLO

| Date              | Indication                                       | Avis de la CT / ATU / AAP                                      | Date si avis CEESP |
|-------------------|--|--|--------------------|
| 22/01/2020        | β-thalassémie dépendante des transfusions        | PECT   |                    |
| <b>18/03/2020</b> | <b>β-thalassémie dépendante des transfusions</b> | <b>SMR important / ASMR III (&lt; 35 ans), SMRi (≥ 35 ans)</b> | <b>11/02/2020</b>  |

AAP = Autorisation d'accès précoce ; ASMR = Amélioration du service médical rendu ; ATU = Autorisation temporaire d'utilisation ; CEESP = Commission évaluation économique et santé publique ; CT = Commission de la transparence ; PECT = Prise en charge temporaire ; SMR = Service médical rendu ; SMRi = SMR insuffisant.

#### **Résultats et principales réserves de la CEESP [126]**

L'analyse de référence retenue par la CEESP estime le RDCR de ZynTelgo à 151 003 € par QALY gagné sur un horizon temporel vie entière, soit d'environ 58 ans. Le coût additionnel total est de 659 559 € pour un gain de 4,37 QALYs. Les résultats sont fortement impactés par le choix de l'horizon temporel, les taux d'actualisation, les taux de complications et la perspective. Par ailleurs, la CEESP note également qu'une baisse de prix de 15% permet d'abaisser le RDCR d'environ 30%, pour atteindre 106 175 € par QALY gagné. En partant du prix publiquement revendiqué de 1 575 000 €, cela consisterait à utiliser un prix d'environ 1 339 000 €. Le diagramme de Tornado nous renseigne également sur deux autres key drivers du modèle que sont la désutilité chez les patients transfusion dépendant et l'utilité de la population générale. Finalement, dans la conclusion de l'avis, la HAS recommande de tenir compte de l'analyse en scénario utilisant une durée de 30 ans du fait de l'incertitude. Ce dernier scénario présente un RDCR de 351 511 €, soit 132% plus élevé que celui de l'analyse de référence.

Au total, 9 réserves ont été émises dont 4 réserves importantes :

*Durée de simulation trop longue au regard de l'incertitude générée par l'extrapolation et par les hypothèses concernant les coefficients de surmortalité (avec une durée de simulation vie entière, l'espérance de vie paraît trop importante par rapport aux données disponibles en vie réelle). (réserve importante)*

L'industriel a fait le choix d'un horizon temporel vie entière en analyse de référence, soit de 58 ans, la  $\beta$ -thalassémie étant une maladie chronique. Au moment de l'analyse, les deux essais mono-bras évaluant Zynteglo, HGB-204 et HGB-205, avaient un recul d'environ 4 ans. Ainsi, même si le mécanisme d'action du traitement laisse supposer un maintien de l'effet traitement sur le long terme, la HAS recommandait une approche conservatrice et un horizon temporel plus court de 15 ans lors des échanges techniques avec l'industriel.

*Prise en compte d'un taux d'infertilité associée aux complications endocriniennes, en lien avec la maladie dans le seul bras soins de support, non justifiée. (réserve importante)*

L'industriel a utilisé une approche non conservatrice en considérant une complication de la  $\beta$ -thalassémie dans le bras comparateur seulement.

*Estimation des taux de complications, paramètre clé du modèle, fragile : Fondée sur une seule source par type de complications dont l'objectif 1er n'est pas de déterminer le taux de complications par niveau de fer et sur des populations potentiellement différentes de celle analysée ; Non validée par des données de vie réelle. (réserve importante)*

Tout comme pour l'efficacité, il est préférable d'utiliser des données issues de populations comparables entre elles pour les différentes complications, ou d'utiliser une unique étude, et comparables à la population des essais HGB-204 et HGB-205. L'idéal aurait donc été de mener une étude en vie réelle pour estimer les taux ou, comme l'évoque la HAS, pour valider les données issues de la littérature.

*Application d'une désutilité obtenue à partir de données portant sur des patients greffés à distance de la greffe dès l'obtention de l'indépendance transfusionnelle alors que les patients ne sont pas normalisés. (réserve importante)*

L'industriel a utilisée une hypothèse non conservatrice en appliquant une faible désutilité de 0,02 dès l'obtention de l'indépendance transfusionnel alors que les patients continuent à recevoir une chélation les premières années, ce qui favorise Zynteglo.

#### **4.1.5 ZOLGENSMA®**

##### **4.1.5.1 Mécanisme d'action**

L'onasemnogène abéparvovec (ZOLGENSMA® ; AVXS-101) de Novartis est une thérapie génique in vivo constituée de capsides d'un virus adénoassocié de sérotype 9 non

réplicatif renfermant l'ADN complémentaire SMN1 qui permet la production de la protéine de survie des motoneurones.

#### 4.1.5.2 Indication de l'AMM

ZOLGENSMA a obtenu une AMM conditionnelle le 18 mai 2020 pour le traitement des patients atteints « *d'amyotrophie spinale 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1* » et ayant :

- un diagnostic clinique de SMA de type 1,
- ou jusqu'à trois copies du gène SMN.

La SMA est une maladie rare affectant environ 1 personne sur 30 000 et qui peut prendre 4 formes (type 1 à 4) en fonction de l'âge et la sévérité [127]. Le type 1 est la forme la plus sévère. Elle débute avant l'âge de 6 mois et est souvent mortelle avant l'âge de deux ans. La maladie est caractérisée par une faiblesse musculaire qui touche la motricité et la respiration.

#### 4.1.5.3 Evaluation par la HAS

ZOLGENSMA a été évalué une première fois par la HAS en 2020. En raison des risques graves de microangiopathie thrombotique et d'atteintes hépatiques, la CT a entrepris une réévaluation et a rendu un second avis moins d'un an plus tard. Celui-ci confirmera les niveaux précédents de SMR et d'ASMR (Tableau 9).

Tableau 9. Avis rendus par la HAS et dispositif d'accès dérogatoire pour ZOLGENSMA

| Date       | Indication  | Avis de la CT / ATU / AAP  | Date si avis CEESP |
|------------|---|--|--------------------|
| 15/05/2020 | SMA 5q de type I ou jusqu'à 3 copies du gène SMN2   | ATUc   |                    |
| 16/12/2020 | <b>SMA 5q de type I, II ou pré-symptomatiques (PS) avec jusqu'à 3 copies du gène SMN2.</b>        | <b>SMR important / ASMR III (type I ou PS avec 1 ou 2 copies) / ASMR V (type II ou PS avec 3 copies)</b> | 15/12/2020         |
|            | <b>SMA 5q de type III</b>   | <b>SMRi</b>  |                    |
| 08/09/2021 | SMA 5q de type I, II ou pré-symptomatiques (PS) avec jusqu'à 3 copies du gène SMN2 (réévaluation) | SMR important<br>ASMR III (type I ou PS avec 1 ou 2 copies)<br>ASMR V (type II ou PS avec 3 copies)      |                    |

AAP = Autorisation d'accès précoce ; ASMR = Amélioration du service médical rendu ; ATU = Autorisation temporaire d'utilisation ; ATUc = ATU de cohorte ; CEESP = Commission évaluation économique et santé publique ; CT = Commission de la transparence ; SMA = Amyotrophie spinale ; SMR = Service médical rendu ; SMRi = SMR insuffisant.

## **Résultats et principales réserves de la CEESP [128]**

La population d'analyse est constituée des patients atteints de SMA de type I seulement, donc plus restrictive que la population de remboursement ; les données des patients pré-symptomatiques n'étant pas assez matures. Une analyse de type cout-utilité n'était pas envisageable en analyse de référence, la récolte de données de qualité de vie chez des patients aussi jeunes étant très complexe et source d'incertitude. Ceci a été jugé acceptable par la HAS mais l'agence souligne la nécessité de réaliser une étude coût-utilité permettant de capturer l'impact sur la qualité de vie des patients, majeur dans la SMA. En effet, si le traitement permet de prolonger la vie, la quasi-totalité des patients (98%) le déficit moteur ne régresse pas. En comparaison des soins de support, l'analyse de référence retenue par la commission estime le RDCR de Zolgensma à 511 945 € par année de vie gagnée sur un horizon temporel de 10 ans. Le coût additionnel total est de 1 955 848 € pour un gain de 3,82 années de vie. D'après l'analyse, toujours en comparaison des soins de support, le RDCR du nusinersen (SPINRAZA®), un MTI déjà pris en charge par la collectivité et donc inclus comme comparateur, est d'environ 860 000 €. Or, Spinraza génère également moins de QALYs, il n'existe donc aucune valeur seuil rendant ce produit préférable à Zolgensma. Spinraza sort donc de la frontière d'efficience et on parle de dominance généralisée (Figure 10). Les principales sources d'incertitude étaient la durée de l'horizon temporel et le prix. Une analyse de type coût-utilité a également été présentée en analyse de scénario et confirme l'incertitude évoquée plus haut. En fonction de la source d'utilité, le RDCR varie ainsi entre 576 060 € et 2 661 939 € par année de vie gagnée.

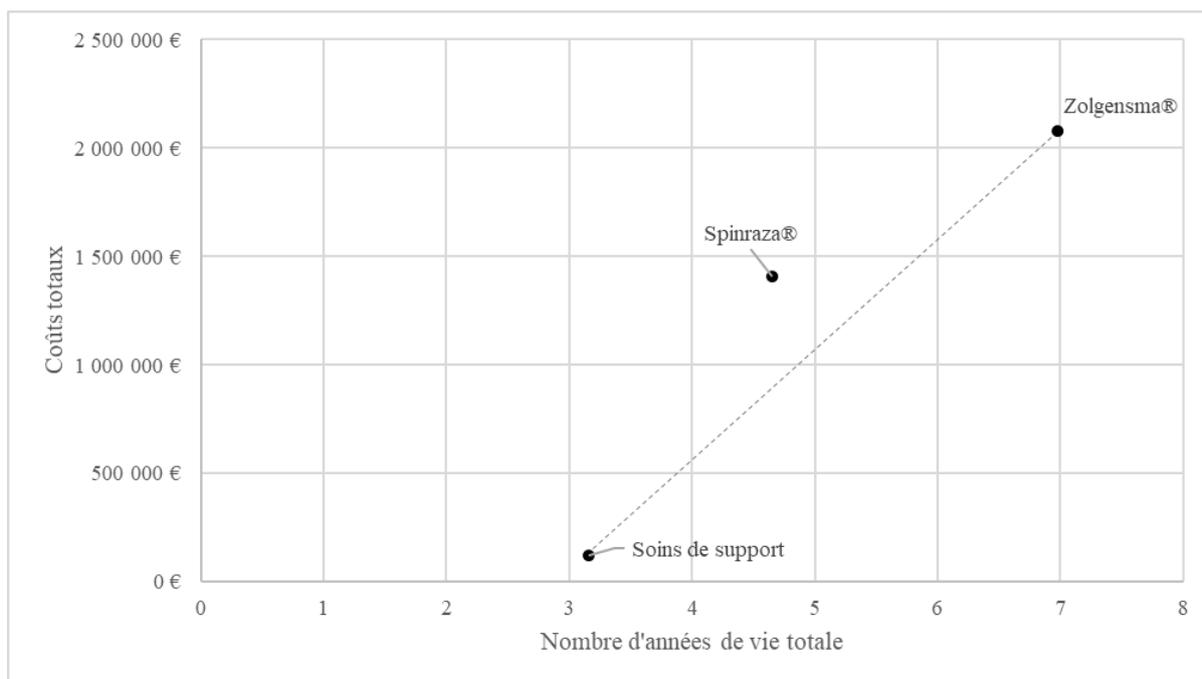


Figure 10. Frontière d'efficacité avec l'introduction de Zolgensma (D'après l'avis d'efficacité de Zolgensma [128])

Au total, 11 réserves ont été émises dont 4 réserves importantes :

*Manque de représentativité de la population simulée par rapport à population française (données des essais sur population américaine avec diagnostic et début de traitement plus précoces que la population française de l'ATU) avec un impact inconnu sur le résultat. (réserve importante)*

Lorsque des différences sont observées entre la population d'analyse et la population de remboursement en France, il est nécessaire d'investiguer la cause et de tester l'impact de ces différences. Dans la situation présente, la HAS évoque une divergence importante en matière de parcours de soins : la présence de test néonatal aux Etats-Unis pourrait expliquer une partie des différences observées entre la population de l'ATU et la population d'analyse fondée sur les études américaines START et STRIVE-US.

*L'estimation des probabilités de décès dans l'état « Non assis » pour nusinersen et onasemnogene abeparvovec se fonde sur les extrapolations des données de survie globale des essais cliniques des produits, sans censure des patients transitant dans l'état « Assis ». L'impact est jugé mineur par l'industriel sans qu'aucun élément justificatif ne soit présenté pour argumenter cette conclusion. (réserve importante)*

L'industriel a utilisé une approche non conservatrice.

*Justification insuffisante de la non prise en compte des effets indésirables. Ce choix est potentiellement en faveur d'onasemnogene abeparvovec, mais l'impact reste inconnu en l'absence d'analyse de sensibilité. (réserve importante)*

Selon l'industriel, seul 5 EI ont été observé chez 4 patients dans les essais cliniques. Celui-ci a donc fait le choix de ne pas les intégrer. En vie réelle, avec plus de patients et dans un contexte moins contrôlé, il est possible de constater une différence non négligeable. Les données liées aux EI sont donc incertaines et la HAS attendait à minima une analyse de sensibilité.

*Manque de validation des résultats du modèle par rapport aux données existantes. (réserve importante)*

La validation externe de l'analyse n'a pas été complètement réalisée. En effet, des études pertinentes ont été identifiées et présentées mais n'ont pas été comparées aux résultats du modèles.

#### **4.1.6 TECARTUS®**

##### 4.1.6.1 Mécanisme d'action

Le brexucabtagène autoleucel (TECARTUS® ; KTE-X19) est une thérapie ex vivo par cellules CAR-T de Kite Pharma, filiale de Gilead. Comme ses prédécesseurs du même type, elle est produite à partir de lymphocytes T autologues et cible l'antigène CD19.

##### 4.1.6.2 Indication de l'AMM

TECARTUS a reçu une AMM conditionnelle le 14 décembre 2020 pour le traitement des « *adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique, dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK)* ». Le LCM est une forme rare du lymphome non hodgkinien (LNH) à lymphocytes B qui touche 1 personne sur 25 000 [129].

##### 4.1.6.3 Evaluation par la HAS

La HAS a évalué TECARTUS dans l'indication de son AMM initiale, le LCM, en 2021 (Tableau 10).

Tableau 10. Avis rendus par la HAS et dispositif d'accès dérogatoire pour TECARTUS

| Date              | Indication | Avis de la CT / ATU / AAP       | Date si avis CEESP |
|-------------------|------------|---------------------------------|--------------------|
| 05/11/2020        | LCM        | ATUc                            |                    |
| <b>21/04/2021</b> | <b>LCM</b> | <b>SMR important / ASMR III</b> | <b>08/06/2021</b>  |

AAP = Autorisation d'accès précoce ; ASMR = Amélioration du service médical rendu ; ATU = Autorisation temporaire d'utilisation ; ATUc = ATU de cohorte ; CEESP = Commission évaluation économique et santé publique ; CT = Commission de la transparence ; LCM = Lymphome à cellules du manteau ; SMR = Service médical rendu.

## Résultats et principales réserves de la CEESP [130]

L'analyse de référence finale n'a pas été retenue par la CEESP en raison d'une incertitude globale majeure mais les résultats ont néanmoins été présentés. Ainsi, le RDCR de Tecartus est estimé à 111 649 € par QALY gagné sur un horizon temporel de 15 ans. Le coût additionnel total est de 375 460 € pour un gain de 3,36 QALYs. D'après le diagramme de Tornado, les principaux drivers sont les paramètres de la fonction de la SG de Tecartus, l'utilité des états de santé. D'après l'analyse de scénario, le RDCR est également fortement impacté par l'horizon temporel, la survie globale du bras du SoC et par le coût d'acquisition de Tecartus. Ainsi, en réduisant l'horizon temporel de 15 à 10 ans, celui augmente de 37,31%.

Au total, 16 réserves ont été émises dont 9 réserves importantes soulignant les différentes sources d'incertitude :

*Horizon temporel trop long au regard des taux de survie dans l'indication, des données disponibles et de l'incertitude générée par l'extrapolation. L'incertitude générée par l'allongement de la simulation est favorable au produit évalué. (Réserve importante)*

A mesure que le temps s'écoule dans le modèle, l'incertitude se cumule du fait de l'extrapolation des effets au-delà de la durée des études. Cette incertitude est accentuée lorsque le produit a un effet sur la mortalité comme c'est le cas en oncologie. Les fonctions utilisées pour l'extrapolation peuvent maintenir une proportion de patients en vie beaucoup plus longtemps dans le bras de l'intervention que dans le bras comparateur. Par ailleurs, dans le cadre d'une thérapie génique, les coûts sont principalement générés à l'initiation du traitement du fait des coûts d'acquisition *one shot* et l'augmentation de la durée de l'horizon temporel favorise donc l'intervention en cumulant principalement plus de QALYs. Dans l'analyse d'efficacité de Tecartus, l'industriel a fait le choix d'un horizon temporel de 15 ans en analyse de référence alors que la médiane de survie dans l'essai est de 16,8 mois. La HAS note qu'à 10 ans, seulement 2% des patients sont en vie dans le bras comparateur (SoC) alors que 42% le sont toujours dans le bras de Tecartus. Ainsi, la CEESP recommande de tenir compte de la proportion de patients en vie pour la sélection de l'horizon temporel et suggérerait une durée de

10 ans. Selon les analyses de sensibilité, ce dernier scénario augmentait le RDCR de près de 40%.

*Représentativité de la population simulée par rapport à la population française non garantie (données provenant d'essais cliniques et comportant très peu de patients français), et avec un impact inconnu sur le résultat. (réserve importante)*

Comme c'est fréquemment le cas, l'étude clinique de phase II de Tecartus (ZUMA-2) est une étude multicentrique conduite dans différents pays avec des critères d'exclusion et d'inclusion. La comparaison des caractéristiques des patients à l'entrée de ZUMA-2 avec celles des patients d'études cliniques réalisées en France a montré une divergence d'âge moyen, du sexe-ratio, du score ECOG<sup>21</sup> et de la proportion de patients en rechute depuis le dernier traitement. Dans la cette situation, il est recommandé de discuter l'impact de telles différences sur les résultats de l'analyse d'efficacité et si possible de les quantifier à travers une analyse en sous groupe sur une population similaire aux études représentatives de la population de remboursement.

*Manque de robustesse de la comparaison indirecte permettant d'estimer l'efficacité relative des traitements. Les effectifs après ajustement sont faibles, le choix des covariables est discutable et l'industriel n'a pas présenté la composition du bras « SoC<sup>22</sup> » après ajustement. (réserve importante)*

Les données individuelles de l'étude en vie réelle SCHOLAR-2, incluant 37 patients, ont été utilisées pour modéliser l'efficacité du bras comparateur. Après ajustement à l'essai ZUMA-2, la taille de la population était d'environ 29 patients. La HAS a questionné le choix des covariables pour l'ajustement dont la sélection doit être argumentée. Il convient également de présenter les caractéristiques des patients dans la population ajustée, y compris les traitements lorsque la pratique courante est composée d'un panier de traitements. Cette réserve met à nouveau en lumière l'incertitude liée aux faibles effectifs des essais dans les maladies rares. Idéalement, le bras comparateur devrait être fondé sur une population assez grande pour permettre un ajustement robuste et/ou similaire à la population du bras de l'intervention, sous réserve d'être représentatif de la population de remboursement.

---

<sup>21</sup> L'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) est une échelle mesurant la capacité fonctionnelle d'un patient qui varie de 0 (activité normale) à 5 (décès).

<sup>22</sup> Le Standard of Care (SoC), ou norme de soins, correspond au traitement ou à un ensemble de traitements utilisés en pratique courante.

*Ratio SSP/SG extrait d'une méta-analyse et appliqué aux données de SG du bras « SoC » de l'étude SCHOLAR-2, sans analyser la comparabilité de ces deux populations.*  
(réserve importante)

La SSP n'ayant pas été recueillie dans SCHOLAR-2, l'industriel a estimé celle-ci en multipliant la SG par un facteur de proportionnalité. Ce facteur de proportionnalité est issu d'une méta-analyse comprenant trois études pour la SG et une seule étude de 36 patients pour la SSP. Outre l'incertitude liée à cette méthode et le faible effectif de cette dernière étude, la HAS attendait une discussion ou une analyse relative à la comparabilité entre la population de SCHOLAR-2 et celle de la méta-analyse.

*Application de la loi Gamma-généralisée pour l'extrapolation des données de SG et de SSP pour le bras Tecartus. Il ne s'agit pas de la distribution théorique la plus appropriée, et elle est favorable au produit évalué. L'application de la loi log-normale (celle qui minimise l'AIC de la SG et l'AIC/BIC de la SSP) augmente le RDCR de 18%.*  
(réserve importante)

L'impact du choix de la fonction pour l'extrapolation sur les résultats étant généralement important, il est préférable de choisir parmi celles qui minimisent le plus l'AIC et le BIC tout en évitant toute hypothèse forte et non conservatrice, telle que guérison d'une partie des patients. Dans le cas présent, la fonction gamma-généralisée utilisée pour extrapoler l'efficacité de Tecartus ne remplit pas ces conditions.

*Transposabilité des estimations des scores d'utilité liés à l'état post-progression à partir des essais clinique RAY et SPARK évaluant l'ibrutinib non garantie ».* (réserve importante)

La structure du modèle repose sur les 3 états de santé suivant : « survie sans progression », « survie post-progression » et « décès ». La durée de l'essai clinique n'a permis de récolter le questionnaire EQ5D-5L que lors de 3 observations pour l'état post-progression contre 65 patients pour l'état de survie sans progression. L'industriel a donc multiplié l'utilité moyenne de l'état survie sans progression par un ratio de proportionnalité pour estimer celle de l'état survie post-progression. Ce ratio a été calculé à partir des utilités des deux états similaires disponibles dans l'évaluation par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>23</sup> de l'ibrutinib, traitement de deuxième ligne dans le LCM, et issus des essais RAY et SPARK.

---

<sup>23</sup> Le NICE est l'agence d'évaluation des technologies de santé anglaise.

Compte tenu de la différence de traitement et de positionnement, Tecartus étant indiqué après au moins deuxième ligne de traitement, la HAS s'interroge sur la transposabilité du ratio à l'essai ZUMA-2.

*Absence de prise en compte de coûts de suivi en post-progression. Choix non discuté par l'industriel, favorable au produit évalué et pour lequel l'incertitude n'est pas explorée. (réserve importante)*

Les autres CAR-T cells n'ayant auparavant pas été indiqués dans le LCM, aucun coût post-suivi similaire n'était probablement disponible dans la littérature. Afin de rester conservateur, il convenait cependant de les intégrer en prenant une hypothèse et/ou en sollicitant l'avis d'expert.

*Probable sous-estimation des coûts associés à Tecartus, liée à une incertitude sur les postes de coûts spécifiques au parcours patients (exemple : non intégration des coûts de la phase pré-aphérèse, surveillance post-administration, transports domicile-centre qualifié). (réserve importante)*

Le traitement des patients par CAR-T cells requiert une prise en charge spécialisée par un des centres référents en France. Le parcours de soins est composé de différentes phases [131] :

- Phase d'éligibilité du patient, constituée principalement d'examen médicaux et de consultations avec un médecin du centre ainsi qu'un(e) infirmier(e) de coordination.
- Phase de fabrication (environ 1 mois), comprenant une leucaphérèse<sup>24</sup>, la modification des cellules T et, parallèlement, l'administration d'un traitement d'attente pour contrôler la maladie si nécessaire.
- Phase d'hospitalisation (environ 3 semaines), débutant si besoin par une chimiothérapie lymphodéplétive<sup>25</sup> quelques jours avant l'administration des cellules CAR-T. Une fois l'administration réalisée, le patient reste surveillé à l'hôpital pendant une période d'au moins 2 semaines.
- Phase post-CAR-T, consistant à surveiller régulièrement l'état clinique du patient.

Ces différentes phases sont consommatrices de ressources et génèrent donc des coûts qui doivent être intégrés à l'évaluation médico-économique (coûts de formation des centres,

---

<sup>24</sup> Procédure qui consiste à collecter des leucocytes à partir du sang du patient.

<sup>25</sup> Traitement médical permettant de réduire le nombre de lymphocytes afin de favoriser le développement des cellules CAR-T

d'administration, d'hospitalisation, de transports entre le domicile du patient et le centre, etc.). Dans le cas de l'évaluation de l'efficacité de Tecartus, la phase d'éligibilité n'a pas été prise en compte par l'industriel et la HAS estime que la période de surveillance à l'hôpital a été sous-valorisée. Bien que les cellules CAR-T soient encore une nouvelle classe récente de traitement en oncologie, l'agence constate que l'utilisation de Yescarta et Kymriah aurait pu être informative.

*Méta-analyse non robuste, ne permettant pas de tester l'incertitude des données d'efficacité du bras « SoC » intégrées dans la modélisation. (réserve importante)*

En analyses de sensibilité, la population de l'essai ZUMA-2 a été ajustée à celle des données d'une méta-analyse utilisée pour modéliser le bras SoC, comme alternative à SCHOLAR-2. Or, comme dans l'analyse de référence, l'ajustement conduit à réduire considérablement les effectifs de ZUMA-2 avec 38,5 patients pour la SG et 16,3 pour la SSP. De plus, selon la HAS, souligne qu'il aurait été préférable d'utiliser les mêmes variables d'ajustement pour les deux analyses.

#### **4.1.7 ABECMA®**

##### **4.1.7.1 Mécanisme d'action**

L'idécabtagène vicleucel (ABECMA® ; bb2121 ; ide-cel) est une thérapie ex vivo par cellules CAR-T de bluebird bio. Elle a la particularité d'utiliser des lymphocytes T autologues portant un récepteur CAR anti-BCMA, c'est-à-dire ciblant l'antigène de maturation des lymphocytes B présent sur les plasmocytes<sup>26</sup>.

##### **4.1.7.2 Indication de l'AMM**

ABECMA a reçu une AMM conditionnelle le 18 août 2021 pour le « *traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement* ».

##### **4.1.7.3 Evaluation par la HAS**

---

<sup>26</sup> Les plasmocytes sont des lymphocytes B activés responsables de la production des anticorps.

ABECMA a été évalué dans l'indication de l'AMM initiale, le myélome multiple, en 2021 (Tableau 11).

Tableau 11. Avis rendus par la HAS et dispositifs d'accès dérogatoire mis en place pour ABECMA

| Date              | Indication              | Avis de la CT / ATU / AAP     | Date si avis CEESP |
|-------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------|
| 29/04/2021        | Myélome multiple        | ATUc                          |                    |
| 02/12/2021        | Myélome multiple        | AAP post-AMM                  |                    |
| <b>15/12/2021</b> | <b>Myélome multiple</b> | <b>SMR important / ASMR V</b> | <b>23/11/2021</b>  |

AAP = Autorisation d'accès précoce ; AMM = Autorisation de mise sur le marché ; ASMR = Amélioration du service médical rendu ; ATU = Autorisation temporaire d'utilisation ; ATUc = ATU de cohorte ; CEESP = Commission évaluation économique et santé publique ; CT = Commission de la transparence ; SMR = Service médical rendu.

### Résultats et principales réserves de la CEESP [132]

L'analyse de référence retenue par la CEESP estime le RDCR de Abecma à 379 317 € par QALY gagné sur un horizon temporel de 8 ans. Le coût additionnel total est de 349 313 € pour un gain de 0,92 QALY. Les principaux key drivers sont le prix d'Abecma, son efficacité sur la SG et la durée de la simulation. L'analyse de scénario met également en évidence l'impact important du choix de la population à analyser. Néanmoins, dans les CAR-T cells ce choix doit se porter sur la population en intention de traiter ou *intention-to-treat* (ITT), choisie ici en analyse de référence, plutôt que les population ITT modifiées ne prenant en compte que les patients effectivement traités ou à une certaine dose évoquée dans l'AMM. En effet, il convient de prendre en compte les coûts engendrés par la phase d'éligibilité et la phase de fabrication même si elles ne sont pas suivies de l'administration du CAR-T cells. Un autre driver majeur du modèle est le questionnaire utilisé pour calculer l'utilité, la sélection de l'EQ-5D-3L plutôt que l'EQ-5D-5L augmente ainsi le RDCR de 33,4%<sup>27</sup>.

Au total, 5 réserves ont été émises dont 3 réserves importantes :

*Les résultats de la comparaison indirecte sont peu robustes amenant à une incertitude difficilement quantifiable sur l'estimation de l'efficacité relative d'ide-cel versus les traitements usuels en raison : de l'absence de justification solide sur la sélection des facteurs pronostiques conduisant à l'exclusion de certains facteurs potentiellement d'intérêts (ex : ECOG, anomalie cytogénétique...); de nombreuses données*

<sup>27</sup> Les questionnaires EQ-5D-3L et l'EQ-5D-5L sont composés de 5 items avec 3 et 5 niveaux de réponse respectivement.

*manquantes dans l'étude KarMMa-RW et de l'absence de traitement des paramètres avec plus de 30% de données manquantes, pouvant impacter les résultats (ex : score ECOG, anomalie cytogénétique). (réserve importante)*

Afin de rendre comparables les caractéristiques des patients entre la population de l'essai clinique de Abecma (KarMMa, essai de phase II) et la population de l'étude rétrospective conduite pour modéliser le bras comparateur (KarMMa-RW, étude ad hoc composée d'un mix de traitements utilisés hors-AMM dans le myélome multiple), une méthode d'ajustement par pondération a été utilisée. Le choix des covariables à inclure dans le modèle reposait sur l'avis d'experts or la sélection doit en premier lieu être fondée sur le plus haut niveau de preuve possible. Il convenait donc de réaliser une revue de la littérature et, si possible, une méta-analyse.

*La méthode de valorisation des coûts de suivi conduit à une incertitude difficilement quantifiable : les coûts sont repris d'une étude datant de 2015, dans un contexte où la prise en charge du MM<sup>28</sup> évolue rapidement, questionnant la transposabilité des résultats à la pratique actuelle ; certains coûts de cette étude ne sont pas valorisés dans la perspective de l'analyse de l'efficacité, amenant l'industriel calculer un coefficient afin de rectifier les valeurs de la publication. La méthode de calcul de ce coefficient ne permet pas d'assurer de sa validité et donc de la robustesse des coûts obtenus. (réserve importante)*

Compte tenu de l'absence de données robustes et récentes relatives aux coûts de suivi, la HAS souligne le fait que la conduite d'une étude médico-administrative ad hoc aurait évité cette incertitude.

*La validation externe des sorties du modèle est insuffisante pour venir conforter les hypothèses d'extrapolation au-delà de la période d'observation pour le bras comparateur. Sans précision si une revue exhaustive de la littérature a été conduite pour obtenir des données, dans un contexte où de nombreux registres et études existent sur la pathologie, il n'est pas possible de savoir si d'autres données auraient pu être mobilisées. (réserve importante)*

---

<sup>28</sup> Myélome multiple (MM)

La période de suivi de l'étude KarMMa-RW étant limitée à 2 ans, l'extrapolation de la SG et de la SSP dans le bras comparateur sur le reste de l'horizon temporel doit être confrontée dans la mesure du possible aux données disponibles dans la littérature. Sur les 4 études présentées, 3 contiennent des données d'efficacité jusqu'à 18 mois et une autre présente des données à 24 mois, ce qui ne permet pas de vérifier la crédibilité de l'extrapolation. La HAS attendait donc des précisions relatives à la réalisation d'une revue systémique de la littérature.

## 4.2 Synthèse des résultats et principales limites des analyses

Au total, huit indications correspondant aux sept thérapies géniques différentes ont été étudiées. Le Tableau 12 résumé les principales informations et résultats relatifs à ces indications. L'ASMR obtenu pour chacune des indications varie du niveau II à V, Luxturna est la seule thérapie génique analysée ayant obtenu une ASMR de niveau II.

Tableau 12. Principales informations et résultats relatifs aux thérapies géniques évaluées par la HAS

|                              | Kymriah                   |                           | Yescarta | Luxturna                | Zynteglo* | Zolgensma†      | Tecartus‡ | Abecma        |
|------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------|-------------------------|-----------|-----------------|-----------|---------------|
|                              | LAL                       | LDGCB                     |          |                         |           |                 |           |               |
| Niveau de l'ASMR obtenu      | III                       | IV                        | III      | II                      | III       | III / V         | III       | V             |
| Prix facial ou indemnité (€) | 297 666                   |                           | 327 000  | 290 000 par œil         | Retrait   | 1 945 000 (ATU) | 360 000   | 350 000 (AAP) |
| Nombre de réserves           | 8                         | 7                         | 6        | 8                       | 9         | 11              | 9         | 5             |
| Horizon temporel             | 10 ans                    | 10 ans                    | 20 ans   | VE                      | VE        | 10 ans          | 15 ans    | 8 ans         |
| <b>Résultats retenus</b>     |                           |                           |          |                         |           |                 |           |               |
| RDCR (€ par QALY gagné)      | NR<br>3 réserves majeures | NR<br>2 réserves majeures | 114 509  | NR<br>1 réserve majeure | 151 003   | 511 945         | 111 649   | 379 317       |
| Coût de l'intervention (€)   |                           |                           | NR       |                         | 1 620 378 | 2 075 626       | 398 715   | 554 713       |
| Coût du comparateur (€)      |                           |                           | NR       |                         | 960 819   | 119 778         | 23 254    | 205 400       |
| Différence de coût (€)       |                           |                           | 353 833  |                         | 659 559   | 1 955 848       | 375 460   | 349 312       |
| QALY de l'intervention       |                           |                           | 5,22     |                         | 15,93     | 6,98            | 4,74      | 2,26          |
| QALY du comparateur          |                           |                           | 2,13     |                         | 11,56     | 3,16            | 1,37      | 1,34          |
| Différence de QALY           | 3,09                      | 4,37                      | 3,82     | 3,36                    | 0,92      |                 |           |               |

ASMR = Amélioration du service médical rendu ; AAP = Autorisation d'accès précoce ; ATU = Autorisation temporaire d'utilisation ; LAL = Leucémie aigüe lymphoblastique ; LDGCB = Lymphome diffus à grandes cellules B ; NR = Non reporté ; QALY = Année de vie pondérée par la qualité – *Quality-adjusted life year* ; RDCR = Ratio différentiel coût-résultat ; VE = Vie entière.

\*La CEESP recommandait néanmoins de tenir également compte du RDCR de 351 511 € avec un horizon temporel de 30 ans.

†Résultats en années de vie gagnées.

‡Résultats non retenus par la CEESP du fait d'une incertitude globale majeure.

Concernant l'analyse d'efficacité, les résultats n'ont pas été présentés dans les deux indications de Kymriah, la LAL et le LDGCB et dans celle de Luxturna, la dystrophie rétinienne, du fait de la présence de réserves majeures. Pour les cinq autres thérapies et

indications, on constate que toutes sont plus chères et plus efficaces que leur(s) comparateur(s) avec :

- Un cout total additionnel compris entre 349 312 et 1 955 848 euros
- Un nombre de QALYs total gagnés compris entre 0,92 et 4,37 et de 3,82 années de vie pour Zolgensma

Il en résulte un RDCR moyen compris entre 114 509 et 379 317 euros par QALY gagné et 511 945 euros par année de vie gagnée pour Zolgensma. Parmi les trois CAR-T cells pour lesquels les résultats étaient disponibles, soit Yescarta, Tecartus et Abecma, tous ont un coût total additionnel similaire – compris entre 375 460 à 349 312 euros – malgré des horizons temporels différents. Ceci peut s’expliquer en partie par des coûts d’acquisition de traitement et médicaux proches et surtout présents en début d’horizon temporel du fait de la survie dans ces indications. En revanche, alors que Yescarta et Tecartus ont un gain de QALY relativement équivalent, de 3,09 et 3,36 QALYs respectivement, le gain généré avec Abecma est plus de trois fois moindre avec 0,92 QALY. Ceci coïncide avec l’octroi d’une ASMR de niveau III pour Yescarta et Tecartus et d’une ASMR de niveau V pour Abecma. Il faut cependant rappeler que les résultats de l’analyse d’efficacité de Tecartus n’ont pas été retenus par la CEESP du fait d’une incertitude majeure.

Afin de discuter de l’efficacité en tant que telle, il est nécessaire de les comparer à une valeur seuil d’acceptabilité sociale en dessous de laquelle une stratégie serait considérée comme efficace, ce qui justifierait sa prise en charge. Au Royaume-Uni, le seuil d’acceptabilité varie entre 20 000 et 30 000 livres par QALY gagné en fonction de certains facteurs<sup>29</sup>. Cependant le NICE a introduit certaine une flexibilité en considérant des valeurs seuils plus élevées dans le cas de traitement dans les maladies graves, où celles-ci peuvent être comprises entre 36 000 à 50 000 livres, ou dans les maladies « ultra-rares » lorsque certains critères sont remplis<sup>30</sup> [133] [134]. Dans ce dernier cas, le seuil peut atteindre jusqu’à 300 000 livres si le gain total de QALY est supérieur ou égal à 30 en considérant un horizon temporel vie entière. En France, comme évoqué précédemment, il n’existe pas de valeur seuil formelle.

---

<sup>29</sup> Les facteurs sont les suivants : le degré de certitude ou d’incertitude du RDCR, la capture insuffisante de l’amélioration de qualité de vie ou d’autres avantages liés directement à la santé ou non [133].

<sup>30</sup> Parmi les critères à remplir on retrouve les suivants : le groupe de patients ciblé par le produit dans son indication approuvée est si petit que le traitement sera généralement concentré dans très peu de centres du service national de santé ; maladie chronique et sévèrement handicapante ; produit susceptible d’avoir un coût d’acquisition très élevé ; utilisation potentiel du produit sur toute la vie du patient [134].

Néanmoins, cette lacune a incité Tehard *et al* à entreprendre un travail pour approcher la valeur du QALY dans le contexte français, finalement estimée comprise entre 147 093 et 201 398 euros [135]. L'approche utilisée est fondée sur la valeur statistique de la vie en France estimée par le Commissariat général à la stratégie et à la prospective. Cette approche donne des valeurs élevées comparativement à celles utilisées officiellement par le Royaume-Uni ou d'autres pays du monde. En effet, ces valeurs sont généralement déterminées à partir des contraintes budgétaires ou d'autres méthodes plutôt que par le consentement à payer. En définitive, si l'on considérait une valeur seuil déterminée à partir de la borne haute de la valeur suggérée du QALY en France, c'est-à-dire 201 398 euros, et le RDCR moyen des thérapies géniques présentés dans les avis en analyse de référence, qu'ils aient été retenus ou non, on constate qu'au prix revendiqué :

- Zolgensma, dans l'amyotrophie spinale, et Abecma, dans le myélome multiple, ne seraient pas efficaces<sup>31</sup> ;
- Yescarta, Zynteglo, Tecartus seraient des stratégies efficaces dans leur indication correspondante.

Il faut cependant noter que la CEESP a également appelé à considérer un horizon temporel plus court pour Zynteglo conduisant à un RDCR supérieur à ce seuil. Une incertitude globale majeure a également été signifiée pour Tecartus.

Parmi les drivers des analyses, on retrouve principalement le prix d'acquisition de la thérapie génique, l'efficacité relative et l'horizon temporel. Pour les cinq indications des CAR-T cells, la durée de l'horizon temporel retenue dans l'analyse de référence finale est comprise entre 8 et 20 ans. Concernant les thérapies géniques de remplacement on observe un horizon temporel vie entière pour deux indications et un autre d'une durée de 10 ans. Etant donné l'incertitude entourant les risques de récurrences en oncologie, il n'est pas surprenant de voir des horizons temporels moins long pour les CAR-T cells. Par ailleurs, dans l'analyse d'efficacité de quatre indications la durée de l'analyse de référence finale diverge de celle suggérée par la HAS lors de l'échange technique mais seuls deux d'entre elles ont fait l'objet d'une réserve importante à ce sujet (Tableau 13). Le niveau de divergence seul n'explique pas l'octroi d'une réserve. Par exemple, pour les indications de Yescarta et Tecartus, le niveau de divergence était plus faible pour celle de Tecartus qui s'est pourtant vu octroyer une réserve importante. Ceci

---

<sup>31</sup> Le RDCR de Zolgensma, calculé en année de vie, est supérieur aux valeurs d'une année de vie estimées dans l'analyse de référence de l'étude de Tehard *et al*, c'est-à-dire à 120 185 et 166 205 euros [135].

dénote de la difficulté à obtenir un consensus ou une méthode pour définir un horizon temporel plus ou moins précis en analyse de référence. Ainsi, pour Abecma, l'analyse de référence finale utilise un horizon de 8 ans mais la HAS souligne qu'une durée de 5 ans aurait été « *tout aussi* » adaptée. Cette modification a pourtant un impact important, avec une augmentation de 21,8% du RDCR. Il faut aussi noter que certaines modifications appliquées aux modèles et la prise de connaissance d'autres éléments lors de des évaluations ont pu également changer l'appréciation de la HAS.

Tableau 13. Divergence entre l'horizon temporel suggéré par la HAS et celui de l'analyse de référence finale

| Horizon temporel         | Cellules CAR-T |           |             |          |            | Autres thérapies géniques |             |            |
|--------------------------|----------------|-----------|-------------|----------|------------|---------------------------|-------------|------------|
|                          | Kymriah        |           | Yescarta    | Tecartus | Abecma     | Luxturna                  | Zynteglo    | Zolgensma  |
|                          | LAL            | LDGCB     |             |          |            |                           |             |            |
| Analyse de réf. initiale | VE             | VE        | VE (34 ans) | 15       | 10 ans     | VE (55 ans)               | VE (58 ans) | VE         |
| Suggéré par la HAS       | 10 ans         | 10 ans    | 10 ans      | 10 ans   | Plus court | 20 ans                    | 15 ans      | Très court |
| Analyse de réf. finale   | 10 ans         | 10 ans    | 20 ans      | 15 ans   | 8 ans      | VE                        | VE          | 10 ans     |
| Analyse de sensibilité   | 5, 20, VE      | 5, 20, VE | NR          | 10, VE   | 5, 10, 15  | 10, 20, VE                | 30, 40      | 20, VE     |
| Réserve si divergence    | N/A            | N/A       | Non         | Oui      | N/A        | Non                       | Oui         | N/A        |

HAS = Haute Autorité de santé ; LAL = Leucémie aigüe lymphoblastique ; LDGCB = Lymphome diffus à grandes cellules B ; N/A = Non applicable ; NR = Non reporté ; Réf. = Référence ; VE = Vie entière

Concernant les réserves, leur nombre varie de 5 à 11 selon les produits et indications, soit un total de 63 réserves. Parmi elle, 37 réserves importantes et 6 réserves majeures ont été émises. En classifiant ces réserves importantes et majeures par thématique, on observe que 15 (35%) d'entre elles concernent la modélisation de l'efficacité des traitements (Tableau 14). Plus précisément, l'efficacité relative entre les thérapies géniques et leur comparateur ainsi que l'extrapolation représentent la principale source réserve et expliquent 4 (67%) des 6 réserves majeures. D'autre part, les trois réserves importantes liées aux analyses de sensibilité concernent également l'efficacité. Parmi les autres catégories de réserves notables, on retrouve la validation de la modélisation (6 réserves, 14%) puis l'utilité, les coûts et la population simulée avec 4 réserves chacune (9%). Pour la validation, 3 des 6 réserves concernent l'efficacité et l'extrapolation de celle-ci pour le bras comparateur. Par ailleurs, les réserves relatives à la population simulée évoquent un manque de représentativité vis-à-vis de la population de remboursement.

Tableau 14. Nombre de réserves par thématique

| Catégorie et sous catégorie                            | Nombre de réserves importantes et majeures | Dont réserve majeure |
|--|--|----------------------|
| <b>Efficacité</b>                                      | <b>15</b>                                  | <b>4</b>             |
| Efficacité relative                                    | 9  | 3                    |
| Extrapolation  | 3  | 1                    |
| Probabilité de décès                                   | 1  |                      |
| Probabilités de transition                             | 1  |                      |
| Source d'efficacité alternative pour le comparateur    | 1  |                      |
| <b>Validation</b>                                      | <b>6</b>                                   | <b>1</b>             |
| Bras comparateur par rapport à la littérature          | 2  |                      |
| Extrapolation du comparateur                           | 1  |                      |
| Générale par rapport à la littérature                  | 2  |                      |
| Anonymat des experts                                   | 1  | 1                    |
| <b>Utilité</b>   | <b>4</b>                                   | <b>1</b>             |
| Désutilité   | 1  |                      |
| Etats de santé   | 3  | 1                    |
| <b>Coûts</b>   | <b>4</b>                                   |                      |
| Coûts de suivi   | 1  |                      |
| Coûts initiaux   | 1  |                      |
| Coûts post-progression                                 | 1  |                      |
| EI   | 1  |                      |
| <b>Population simulée</b>                              | <b>4</b>                                   |                      |
| Représentativité vis-à-vis de la pop. de remboursement | 4  |                      |
| <b>Analyses de sensibilité</b>                         | <b>3</b>                                   |                      |
| Extrapolation  | 2  |                      |
| Source d'efficacité alternative pour le comparateur    | 1  |                      |
| <b>Evènements</b>                                      | <b>2</b>                                   |                      |
| Complications  | 2  |                      |
| <b>Horizon temporel</b>                                | <b>2</b>                                   |                      |
| Durée  | 2  |                      |
| <b>Sécurité</b>  | <b>2</b>                                   |                      |
| Durée des EI   | 1  |                      |
| Intégration des EI                                     | 1  |                      |
| <b>Structure</b>                                       | <b>1</b>                                   |                      |
| Etats de santé   | 1  |                      |
| <b>Total</b>   | <b>43</b>                                  | <b>6</b>             |

EI = Effet indésirable ; Pop. = Population.

Plus des deux tiers (72%) des réserves importantes et majeures émises peuvent être corrélés à au moins une des caractéristiques suivantes des thérapies géniques :

- Durée courte des essais au regard des effets supposés ou revendiqués sur le long terme générant de l'incertitude sur l'efficacité et les effets indésirables au-delà des périodes d'observation ;
- Recours à des essais mono-bras impliquant la modélisation d'un bras externe entraînant des biais liés à la comparabilité des populations et donc de l'incertitude sur l'efficacité relative ;
- Faible prévalence de la maladie ou positionnement dans une petite population cible (maladie rare voire ultra-rare<sup>32</sup>). Les essais cliniques ont donc de petits effectifs, ce qui génère des problèmes de représentativité avec la population de remboursement, des populations de très petite taille post-ajustement, et finalement augmente également l'incertitude sur l'efficacité. Aussi, la littérature disponible est donc souvent peu fournie, notamment dans les maladies monogéniques.
- Nouvelle classe thérapeutique des CAR-T cells responsable d'un nouveau parcours de soins spécialisé et d'EI iatrogènes nouveaux.

Le Tableau 15 reprend ces caractéristiques et les sous catégories de réserves identifiées qui peuvent être associées à elles.

---

<sup>32</sup> Dans l'UE, une maladie est désignée comme rare lorsqu'elle touche moins de 1 personne sur 2 000 [138]. Une maladie est souvent dite « ultra-rare » lorsqu'elle touche moins de 1 personne sur 50 000 [137].

Tableau 15. Corrélation entre les caractéristiques des thérapies géniques et les réserves émises

| Caractéristique des thérapies géniques  |   | Sous catégorie de réserve  |
|---|---|--|
| <b>Durée courte de l'essai au regard de l'impact potentiel sur le long terme</b>              |   | Durée de l'horizon temporel  |
|   |   | Extrapolation de l'efficacité dans l'analyse de référence ou de sensibilité  |
|   |   | Coûts des EI de longue durée   |
|   |   | Utilité de certains états de santé apparaissant tardivement  |
|   |   | Probabilité de transition de certains états de santé apparaissant tardivement  |
| <b>Essai mono-bras impliquant l'utilisation d'un bras externe</b>                             |   | Estimation de l'efficacité relative à partir de populations potentiellement non comparables en analyse de référence ou de scénario |
|   |   | Transposabilité au bras comparateur des utilités des états de santé estimé à partir de l'essai                                     |
| <b>Faible prévalence de la maladie ou au positionnement dans une population cible réduite</b> | Faible effectif de l'essai                                  | Représentativité vis-à-vis de la population de remboursement   |
|   |   | Estimation de l'efficacité relative à partir d'un effectif de patient encore plus faible après ajustement à un bras externe        |
|   |   | Utilité de certains états de santé apparaissant tardivement et/ou moins représentés  |
|   | Données rarement disponibles ou difficilement transposables | Taux de complications  |
| <b>Nouvelle classe thérapeutique des CAR-T cells</b>  | Données non disponibles                                     | Validation de la modélisation du bras comparateur  |
|   |   | Coûts initiaux (éligibilité, leucaphérèse, etc.)   |
|   |   | Coûts de la prise en charge de certains EI   |

EI = Effet indésirable

## 5 Conclusion

Les thérapies géniques font l'objet de grands espoirs en matière de résultats de santé mais aussi de préoccupations financières importantes. D'une part, nous avons vu que la taille du marché est en constante augmentation, ceci à la fois du fait du nombre conséquent de maladies rares, pour lesquelles les besoins médicaux sont souvent non satisfaits, et aussi du fait des progrès scientifiques réalisés ces dernières décennies. D'autre part, nous avons pu constater des prix négociés publics ou revendiqués particulièrement élevés, pouvant largement dépasser le million d'euros en France.

En ce qui concerne l'efficacité des thérapies géniques en France à partir de l'analyse des avis de la CEESP, nous avons dû tenir compte d'un seuil fondé sur la valeur d'une année de vie en parfaite santé issue de la littérature et s'élevant à 201 398 euros. Parmi les huit analyses étudiées, dont cinq incluant les RDCR, seule celle de Yescarta dans le LDGCB et le LMPGCB suggère l'efficacité du produit dans ses indications. Les RDCR de Zynteglo (dans la  $\beta$ -thalassémie dépendante des transfusions) et de Tecartus (dans le LCM) en analyse de référence sont également inférieurs à ce seuil mais la HAS a également évoqué un scénario alternatif avec un RDCR plus élevé et une incertitude majeure globale respectivement pour ces deux thérapies. Concernant les principales sources de réserves, 67% des réserves majeures et 35% des réserves importantes étaient liées à l'efficacité relative des thérapies géniques par rapport à leur(s) comparateur(s). Il pouvait s'agir de l'efficacité à court terme, estimée à partir d'essais mono-bras ou, à plus long terme, fondée sur des méthodes d'extrapolation. Ces réserves étaient intimement liées aux caractéristiques des thérapies géniques. L'incertitude se cumulant tout au long de la simulation, la durée de l'horizon temporel et l'efficacité relative étaient régulièrement les deux éléments les plus impactant sur les résultats.

Ce travail souligne la difficulté de conclure sur l'efficacité des thérapies géniques évaluées en France pour de multiples raisons. Premièrement, il n'existe pas, en France, de valeur seuil explicite pour l'évaluation médico-économique en général qui permettrait de définir l'efficacité. Deuxièmement, les résultats des analyses étaient soit non disponibles du fait de réserves méthodologiques majeures, soit très incertains et sensibles aux données et hypothèses choisies. De même, les revendications d'effet sur le long terme ne sont souvent que partiellement prises en compte du fait de l'incertitude. L'estimation des RDCR est donc susceptible d'évoluer de manière notable après quelques années de commercialisation, notamment après la génération de données en vie réelle et plus long terme permettant

également de considérer un horizon temporel plus long. Aussi, les résultats reportés étaient issus des analyses de référence et dans une perspective collective conformément au guide méthodologique de la HAS. Les maladies traitées par les thérapies géniques étant particulièrement sévères ou handicapantes, une grande partie de la valeur de ces produits n'est pas capturée dans une telle perspective. Une perspective sociétale nécessite en revanche des preuves additionnelles qui ne sont pas toujours disponibles ou assez robustes.

Plus généralement, certains experts évoquent la nécessité de développer un cadre méthodologique qui tiennent compte des spécificités de l'évaluation de l'efficacité des thérapies géniques. La HAS évoquait elle aussi les questions récurrentes posées par l'évaluation des MTI. Parmi elles, le choix des approches d'extrapolation, notamment l'utilisation de *mixture-cure model* utilisés pour modéliser la guérison d'une partie de la cohorte, et des scénarios à explorer. Mais aussi celle relative aux possibilités de retraitement souvent exclues de l'analyse de référence pour ces traitements souvent considérés avec une prise unique dans la vie du patient.

Outre le cadre méthodologique, compte tenu de l'évolution du marché et des prix des thérapies géniques, il semble nécessaire de se diriger vers une demande accrue d'analyses d'efficacité tout en clarifiant leur prise en compte voire en établissant une ou plusieurs valeurs de référence. Une mesure allant en ce sens est l'évaluation désormais systématique de l'efficacité des MTI lorsque l'industriel revendique un ASMR I, II ou III, quelque soit le chiffre d'affaires projeté. Un second objectif important est la réduction rapide de l'incertitude. Elle est possible en facilitant la récolte de données en vie réelle pour actualiser les analyses et rendre pertinent l'utilisation du paiement à la performance. Ainsi, la CEESP incite au recueil de données complémentaires à travers la mise en place de registres ou de la réalisation d'études en vie réelle dans l'ensemble des avis analysés. Parfois, elle propose d'inclure la réalisation de ces études dans les accords avec le CEPS. Ce dernier mettra également bientôt en place un paiement à la performance spécifique aux MTI. L'accès aux données de vie réelle est donc un enjeu central pour le futur de l'évaluation économique et la fixation du prix des thérapies géniques, et plus généralement des MTI. La France dispose d'un atout majeur en la matière avec la création du Health Data Hub ouvre la voie à une exploitation plus efficace de ces données.

## Références bibliographiques

- [1] W. Pinxten. **Crowd Funding for Orphan Drugs: The Case of Baby Pia.** *Frontiers in pharmacology*.2021; 12:787342.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.787342>
- [2] O. T. Avery et al. **Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types : Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III.** *The Journal of experimental medicine*.1944; 79(2):137–158.  
<https://doi.org/10.1084/jem.79.2.137>
- [3] A. D. Hershey et M. Chase. **Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage.** *Journal of General Physiology*.1952; 36(1):39-56.  
<https://doi.org/10.1085/jgp.36.1.39>
- [4] L. M. Kraus. **Formation of different hæmoglobins in tissue culture of human bone marrow treated with human deoxyribonucleic acid.** *Nature*.1961; 192:1055-1057.  
<https://doi.org/10.1038/1921055a0>
- [5] J. Lederberg. **Biological future of man.** *MAN and his FUTURE*, G. Wolstenholme (Ed.).1963.  
<https://doi.org/10.1002/9780470715291.ch17>
- [6] E. L. Tatum. **Molecular biology, nucleic acids, and the future of medicine.** *Perspectives in biology and medicine*.1966; 10(1):19-32.  
<https://doi.org/10.1353/pbm.1966.0027>
- [7] S. Rogers. **Shope papilloma virus: a passenger in man and its significance to the potential control of the host genome.** *Nature*.1966; 212:1220-1222.  
<https://doi.org/10.1038/2121220a0>
- [8] H. Terheggen et al. **Unsuccessful trial of gene replacement in arginase deficiency.** *European Journal of Pediatrics volume*.1975; 119:1-3.  
<https://doi.org/10.1007/BF00464689>
- [9] T. Friedmann. **Insights into virus vectors and failure of an early gene therapy model.** *Molecular Therapy*.2001; 4(4):285-288.  
<https://doi.org/10.1006/mthe.2001.0454>
- [10] E. Beutler. **The cline affair.** *Molecular Therapy*.2001; 4(5):396-397.  
<https://doi.org/10.1006/mthe.2001.0486>
- [11] J. McCain. **The Future of Gene Therapy.** *Biotechnology healthcare*.2005; 2(3):52-60.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3564347/>

- [12] Genetic Engineering & Biotechnology News. **Making History with the 1990 Gene Therapy Trial**. 2016. [En ligne]

<https://www.genengnews.com/magazine/269/making-history-with-the-1990-gene-therapy-trial/>

- [13] R. M. Blaese et al. **T lymphocyte-directed gene therapy for ADA- SCID: initial trial results after 4 years**. *Science*.1995; 270(5235):475-480.

<https://doi.org/10.1126/science.270.5235.475>

- [14] C. Dunbar et al. **Gene therapy comes of age**. 2018; 359(6372):eaan4672.

<https://doi.org/10.1126/science.aan4672>

- [15] J. M. Wilson. **Lessons learned from the gene therapy trial for ornithine transcarbamylase deficiency**. *Molecular genetics and metabolism*.2009; 4(151–157):96.

<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.12.016>

- [16] E. Check. **A tragic setback**. *Nature*.2002; 420(6912):116–118.

<https://doi.org/10.1038/420116a>

- [17] J. W. Bainbridge et al. **Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis**. *The New England journal of medicine*.2008; 358(21):2231-2239.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802268>

- [18] N. Cartier et al. **Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy**. *Science*.2009; 326(5954):818–823.

<https://doi.org/10.1126/science.1171242>

- [19] M. Cavazzana-Calvo et al. **Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human  $\beta$ -thalassaemia..** *Nature*.2010; 467:318–322.

<https://doi.org/10.1038/nature09328>

- [20] European Medicines Agency (EMA). **Guidelines relevant for advanced therapy medicinal products**. [En ligne]

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/advanced-therapies/guidelines-relevant-advanced-therapy-medicinal-products>

- [21] EUR-Lex. **Règlement européen CE No 1394/2007 du 13 novembre 2007 (Document 32007R1394)**. [En ligne]

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:02007R1394-20120702>

- [22] ATMP Sweden. **ATMP - What are ATMPs?**. 2022. [En ligne]

<https://atmpsweden.se/about-atmps/what-are-atmps/>

- [23] EUR-Lex. **Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 (Document 02001L0083-20220101)**. [En ligne]

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:02001L0083-20220101>

- [24] Committee for Advanced Therapies (European Medicines Agency). **Reflection paper on classification of advanced therapy (EMA/CAT/600280/2010 rev.1)**. 2015. [En ligne]

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products_en-0.pdf)

- [25] C. Iglesias-López et al. **Regulatory Framework for Advanced Therapy Medicinal Products in Europe and United States**. *Frontiers in Pharmacology*.2019; 10:921.

<https://doi.org/10.3389/FPHAR.2019.00921>

- [26] B. D. Lichty et al. **Going viral with cancer immunotherapy**. *Nature reviews Cancer*.2014; 14(8):559–567.

<https://doi.org/10.1038/nrc3770>

- [27] A. M. Yu et M. J. Tu. **Deliver the promise: RNAs as a new class of molecular entities for therapy and vaccination**. *Pharmacology & therapeutics*.2022; 230:107967.

<https://doi.org/10.1016%2Fj.pharmthera.2021.107967>

- [28] R. Janet. **Gene editing in human development: ethical concerns and practical applications**. *Development (2018)* .2018; 145(16):dev150888.

<https://doi.org/10.1242/dev.150888>

- [29] J. T. Bulcha et al. **Viral vector platforms within the gene therapy landscape**. *Signal Transduction and Targeted Therapy*.2021; 6(1):53.

<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00487-6>

- [30] M. Ramamoorth et A. Narvekar. **Non Viral Vectors in Gene Therapy- An Overview**. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*.2015; 9(1):GE01–GE06.

<https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/10443.5394>

- [31] P. Celec et R. Gardlik. **Gene therapy using bacterial vectors**. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*.2017; 22(1):81-95.

<https://doi.org/10.2741/4473>

- [32] EUR-Lex. **Règlement (CE) No 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 (Document 02004R0726-20220128)**. [En ligne]

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:02004R0726-20220128>

- [33] EUR-Lex. **Règlement (CE) No 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 (Document 32007R1394)**. [En ligne]
- <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX:32007R1394>
- [34] EUR-Lex. **Règlement (CE) No 507/2006 de la Commission du 29 mars 2006 (Document 32006R0507)**. [En ligne]
- <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32006R0507>
- [35] M. Abou-El-Enein et S. P. Hey. **Cell and Gene Therapy Trials: Are We Facing an 'Evidence Crisis'?**. *eClinicalMedicine*. 2019; 7:13-14.
- <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.01.015>
- [36] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). **Avis aux demandeurs de « blue box » - AMM centralisées**. [En ligne]
- <https://ansm.sante.fr/page/avis-aux-demandeurs-de-blue-box-amm-centralisees>
- [37] Légifrance. **Article R163-3 [Version en vigueur depuis le 07 août 2021]**. [En ligne]
- [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043912140](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043912140)
- [38] Légifrance. **Article R161-71-3 (Version en vigueur depuis le 28 août 2020)**. [En ligne]
- [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000042270724/2020-08-28/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042270724/2020-08-28/)
- [39] Haute Autorité de Santé (HAS). **Décision n°2022.0212/DC/SED/SEM du 23 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé**. 2023. [En ligne]
- [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](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)
- [40] Haute Autorité de Santé (HAS). **Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS**. 2020. [En ligne]
- [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide\\_methodologique\\_evaluation\\_economique\\_has\\_2020\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide_methodologique_evaluation_economique_has_2020_vf.pdf)
- [41] Haute Autorité de Santé (HAS). **Doctrine de la Commission d'évaluation économique et de santé publique**. 2021. [En ligne]
- [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/doctrine\\_de\\_la\\_ccesp.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/doctrine_de_la_ccesp.pdf)
- [42] Comité économique des produits de santé (CEPS), les entreprises du médicament (Leem). **Accord-cadre du 05/03/2021**. 2021. [En ligne]
- [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord\\_cadre\\_21-24\\_signe.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf)

- [43] Haute Autorité de Santé (HAS). **Déposer un dossier d'évaluation d'un médicament**. 2022. [En ligne]  
[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1046750/en/deposer-un-dossier-d-evaluation-d-un-medicament](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1046750/en/deposer-un-dossier-d-evaluation-d-un-medicament)
- [44] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). **Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? (Archive)**. [En ligne]  
<https://archiveansm.integra.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/>
- [45] Légifrance. **Article L162-16-5-1 (Version en vigueur du 28 décembre 2019 au 01 juillet 2021)**. [En ligne]  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000041397479/2019-12-28/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397479/2019-12-28/)
- [46] Légifrance. **Article L5121-12 (Version en vigueur depuis le 01 juillet 2021)**. [En ligne]  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000041721215/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721215/)
- [47] Légifrance. **Article R5121-69-2 (Version en vigueur depuis le 13 février 2022)**. [En ligne]  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045166687](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045166687)
- [48] Légifrance. **Article L162-16-5-1-1 (Version en vigueur depuis le 01 juillet 2021)**. [En ligne]  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000042685882](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042685882)
- [49] Cour des comptes. **Rapport Sécurité Sociale 2017**. 2017. [En ligne]  
<https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2017-09/20170920-rapport-securite-sociale-2017-fixation-prix-medicaments.pdf>
- [50] Légifrance. **Article 54 - LOI n° 2022-1616 du 23 décembre 2022 de financement de la sécurité sociale pour 2023 (1)**. [En ligne]  
[https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000046791841](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000046791841)
- [51] SKC Beratungsgesellschaft. **White Paper - Successful market access for gene therapies - strategic challenges and possible solutions**. 2020. [En ligne]  
[https://skc-beratung.de/whitepaper/GentherapieWhitepaper\\_ENG.pdf](https://skc-beratung.de/whitepaper/GentherapieWhitepaper_ENG.pdf)
- [52] British National Formulary. **Talimogene laherparepvec**. [En ligne]  
<https://bnf.nice.org.uk/drugs/talimogene-laherparepvec/> ( Accès le 15 / 11 / 2022 )
- [53] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). **Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale per uso umano «Strimvelis» (Determina n. 1028/2016)**. 2016. [En ligne]  
[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241028/Determina\\_n.\\_1028-2016\\_del\\_26.07.2016.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241028/Determina_n._1028-2016_del_26.07.2016.pdf)

- [54] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). **Evaluation consultation document - Strimvelis for treating adenosine deaminase deficiency–severe combined immunodeficiency**. 2017. [En ligne]
- <https://www.nice.org.uk/guidance/hst7/documents/evaluation-consultation-document>
- [55] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). **Regime di rimborsabilita' e prezzo del medicinale per uso umano «Zalmoxis» (Determina n. 139/2018)**. 2018. [En ligne]
- [https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Zalmoxis\\_GUn.37\\_14-2-2018.pdf](https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Zalmoxis_GUn.37_14-2-2018.pdf)
- [56] Assobiotec. **MolMed: Germany confirms the reimbursement of Zalmoxis® at a price of 130,000 Euro per infusion**. 2019. [En ligne]
- <https://assobiotec.federchimica.it/en/news/detail/2019/02/13/molmed-germany-confirms-the-reimbursement-of-zalmoxis-at-a-price-of-130-000-euro-per-infusion>
- [57] Comité économique des produits de santé (CEPS). **ATU - Tableau des indemnités maximales (version du 22/08/2022)**. [En ligne]
- <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/atu-autorisations-temporaires-d-utilisation> ( Accès le 15 / 11 / 2022 )
- [58] Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). **Unités communes de dispensation prises en charge en sus - Fichier "Historique liste UCD en sus"**. [En ligne]
- <https://www.atih.sante.fr/unites-communes-de-dispensation-prises-en-charge-en-sus> ( Accès le 15 / 11 / 2022 )
- [59] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). **Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie) - Dossierbewertung**. 2018. [En ligne]
- [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2569/2018-09-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Tisagenlecleucel-ALL-D-376.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2569/2018-09-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Tisagenlecleucel-ALL-D-376.pdf)
- [60] Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). **Anlage XII - Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)**. 2020. [En ligne]
- [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel\\_DLBCL\\_D-530\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_BAnz.pdf)
- [61] Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Tisagenlecleucel (Kymriah) - Modul 3 A**. 2022. [En ligne]
- [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5819/2022\\_05\\_25\\_Modul3A\\_Tisagenlecleucel.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5819/2022_05_25_Modul3A_Tisagenlecleucel.pdf)
- [62] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). **Regime di rimborsabilita' e prezzo del medicinale per uso umano «Kymriah» (Determina n. 1264/2019)**. 2019. [En ligne]
- [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847786/Determina\\_1264-2019\\_Kymriah.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847786/Determina_1264-2019_Kymriah.pdf)

- [63] Ministerio de Sanidad. **NOTA INFORMATIVA DE LA REUNIÓN DE LA COMISIÓN INTERMINISTERIAL DE PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS (SESIÓN 187 DE 30 DE NOVIEMBRE DE 2018)**. 2018. [En ligne]
- [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/NOTA\\_INFORMATIVA\\_DE\\_LA\\_CIPM\\_187\\_web.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/NOTA_INFORMATIVA_DE_LA_CIPM_187_web.pdf)
- [64] Civio. **Spanish public hospitals pay 307,200 euros for each personalised childhood leukaemia treatment**. 2019. [En ligne]
- <https://civio.es/medicamentalia/2019/10/29/car-t-therapies-cost-price-kymriah-yescarta/>
- [65] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). **Technology appraisal guidance - Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years**. 2018. [En ligne]
- <https://www.nice.org.uk/guidance/ta554/resources/tisagenlecleucel-for-treating-relapsed-or-refractory-bcell-acute-lymphoblastic-leukaemia-in-people-aged-up-to-25-years-pdf-82607021872837>
- [66] Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). **Anlage XII - Axicabtagen-Ciloleucel**. 2019. [En ligne]
- [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5742/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-406\\_D-416\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5742/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf)
- [67] Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta) - Modul 3 A**. 2022. [En ligne]
- [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5747/2022\\_05\\_13\\_Modul3A\\_Axicabtagen\\_Ciloleucel.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5747/2022_05_13_Modul3A_Axicabtagen_Ciloleucel.pdf)
- [68] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). **Regime di rimborsabilita' e prezzo del medicinale per uso umano «Yescarta» (Determina n. DG/1643/2019)**. 2019. [En ligne]
- [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina\\_DG-1643-2019\\_Yescarta.pdf/26464c52-5e7b-e97d-74d5-f66f69039fa0](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_DG-1643-2019_Yescarta.pdf/26464c52-5e7b-e97d-74d5-f66f69039fa0)
- [69] Ministerio de Sanidad. **NOTA INFORMATIVA DE LA REUNIÓN DE LA COMISIÓN INTERMINISTERIAL DE PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS (SESIÓN 189 DE 18 DE MARZO DE 2019)**. 2019. [En ligne]
- [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/NOTA\\_INFORMATIVA\\_DE\\_LA\\_CIPM\\_189\\_web.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/NOTA_INFORMATIVA_DE_LA_CIPM_189_web.pdf)
- [70] NHS England. **NHS England strikes deal for ground breaking cancer treatment in a new European first**. 2018. [En ligne]
- <https://www.england.nhs.uk/2018/10/nhs-england-strikes-deal-for-ground-breaking-cancer-treatment-in-a-new-european-first/>
- [71] Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). **Annex XII - Voretigene Neparvovec**. 2019. [En ligne]

[https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-6053/2019-10-17\\_AM-RL-XII\\_Voretigen%20Neparvovec\\_D-436\\_TrG\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-6053/2019-10-17_AM-RL-XII_Voretigen%20Neparvovec_D-436_TrG_EN.pdf)

- [72] Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Voretigen Neparvovec (Luxturna) - Modul 3 A**. 2022. [En ligne]

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5606/2022\\_03\\_30\\_Modul3\\_Voretigen\\_Neparvovec.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5606/2022_03_30_Modul3_Voretigen_Neparvovec.pdf)

- [73] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). **Riclassificazione del medicinale per uso umano «Luxturna» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537 (Determina DG/1344/2020)**. 2020. [En ligne]

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina\\_DG-1344-2020\\_Luxturna.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_DG-1344-2020_Luxturna.pdf)

- [74] Ministerio de Sanidad. **ACUERDOS DE LA REUNIÓN DE LA COMISIÓN INTERMINISTERIAL DE PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS (SESIÓN 208 DE 17 DE DICIEMBRE DE 2020)**. 2020. [En ligne]

[https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Acuerdos\\_CIPM\\_208\\_de\\_17\\_de\\_DICIEMBRE\\_web.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Acuerdos_CIPM_208_de_17_de_DICIEMBRE_web.pdf)

- [75] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). **Final evaluation document - Voretigene neparvovec for treating inherited retinal dystrophies caused by RPE65 gene mutations**. 2019. [En ligne]

<https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/documents/final-evaluation-determination-document-2>

- [76] bluebird bio. **EHA Data Review & ZYNTEGLO Approval Webcast**. 2019. [En ligne]

<https://investor.bluebirdbio.com/static-files/6ae24206-fb80-447e-b01a-b01d3e7b6c60>

- [77] Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA) - Modul 3 A**. 2020. [En ligne]

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3822/2020-06-25\\_Modul3A\\_Onasemnogen-Abeparvovec.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3822/2020-06-25_Modul3A_Onasemnogen-Abeparvovec.pdf)

- [78] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). **Regime di rimborsabilita' e prezzo del medicinale per uso umano «Zolgensma» (Determina n. DG/277/2021)**. 2021. [En ligne]

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina\\_DG-277-2021\\_Zolgensma.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_DG-277-2021_Zolgensma.pdf)

- [79] Ministerio di Sanidad. **ACUERDOS DE LA REUNIÓN DE LA COMISIÓN INTERMINISTERIAL DE PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS (SESIÓN 211 DE 7 DE ABRIL DE 2021)**. 2021. [En ligne]

[https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/ACUERDOS\\_DE\\_LA\\_CIPM\\_2112\\_web.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/ACUERDOS_DE_LA_CIPM_2112_web.pdf)

- [80] Légifrance. **JORF n°0183 du 9 août 2022 - Texte n° 87**. 2022. [En ligne]

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046161266>

- [81] Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). **Anlage XII - Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten)**. 2021. [En ligne]

[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7740/2021-08-05\\_AM-RL-XII\\_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen\\_D-633\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7740/2021-08-05_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633_TrG.pdf)

- [82] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). **Riclassificazione del medicinale per uso umano «Tecartus», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537 (Determina n. 196/2022)**. 2022. [En ligne]

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina\\_196-2022\\_Tecartus.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_196-2022_Tecartus.pdf)

- [83] Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). **Anlage XII - Atidarsagen autotemcel (Metachromatische Leukodystrophie mit biallelischer Mutation im ARSA-Gen)**. 2021. [En ligne]

[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5103/2021-11-04\\_AM-RL-XII\\_Atidarsagen-autotemcel\\_D-678.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5103/2021-11-04_AM-RL-XII_Atidarsagen-autotemcel_D-678.pdf)

- [84] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). **Riclassificazione del medicinale per uso umano «Libmeldy», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537 (Determina n. 246/2022)**. 2022. [En ligne]

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina\\_246-2022\\_Libmeldy.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_246-2022_Libmeldy.pdf)

- [85] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). **Evaluation consultation document - OTL-200 for treating metachromatic**. 2021. [En ligne]

<https://www.nice.org.uk/guidance/hst18/documents/evaluation-consultation-document>

- [86] Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). **Annex XII - Idecabtagen vicleucel (multiple myeloma, at least 3 prior therapies)**. 2022. [En ligne]

[https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5470/2022-06-16\\_AM-RL-XII\\_Idecabtagen-vicleucel\\_D-779\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5470/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen-vicleucel_D-779_EN.pdf)

- [87] Comité économique des produits de santé (CEPS). **ATU - Tableau des indemnités maximales (version du 10/09/2023)**. [En ligne]

<https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/atu-autorisations-temporaires-d-utilisation> ( Accès le 10 / 09 / 2023 )

- [88] Fierce Pharma. **Approval, check. Now, can BioMarin make a commercial success of its hemophilia A gene therapy in Europe?**. 2022. [En ligne]

<https://www.fiercepharma.com/pharma/epic-accomplishment-biomarins-roctavian-becomes-europes-1st-hemophilia-gene-therapy-us>

- [89] Scrip. **How much? Eyes water as first gene therapy Glybera approaches the market**. 2014. [En ligne]

<https://scrip.pharmaintelligence.informa.com/SC027065/How-much-Eyes-water-as-first-gene-therapy-Glybera-approaches-the-market>

- [90] Institut Imagine. **Qu'est-ce qu'une maladie génétique ?**. [En ligne]

<https://www.institutimagine.org/fr/quest-ce-quune-maladie-genetique-143> [Accès le 2023]

- [91] Economist Impact. **Cell and Gene Therapies - Health system progress in moving from cutting edge to common practice - Technical Report**. 2022. [En ligne]

<https://impact.economist.com/perspectives/health/cell-and-gene-therapies-health-system-progress-moving-cutting-edge-common-practice>

- [92] MarketsandMarkets. **Gene Therapy Market**. 2023. [En ligne]

<https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/gene-therapy-market-122857962.html>

- [93] A. Mulcahy. **International Prescription Drug Price Comparisons: Current Empirical Estimates and Comparisons With Previous Studies**. *RAND Corp.* 2021.

<https://doi.org/10.7249/RR2956>

- [94] Y. Labrie. **Evidence that regulating pharmaceutical prices negatively affects R&D and access to new medicines**. *Canadian Health Policy*. 2020.

<https://www.canadianhealthpolicy.com/product/evidence-that-regulating-pharmaceutical-prices-negatively-affects-r-d-and-access-to-new-medicines-2/>

- [95] Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). **Pharmaceutical research and development - Health at a Glance 2021 : OECD Indicators**. *Éditions OCDE*. 2021.

<https://doi.org/10.1787/6e38c622-en>

- [96] M. Shaikh. **Revisiting the Relationship Between Price Regulation and Pharmaceutical R&D Investment**. *Applied health economics and health policy*. 2021; 19(2):217-229.

<https://doi.org/10.1007%2Fs40258-020-00601-9>

- [97] C. Uyl-de Groot. **Unequal Access to Newly Registered Cancer Drugs Leads to Potential Loss of Life-Years in Europe**. *Cancers*. 2020.

<https://doi.org/10.3390/cancers12082313>

- [98] R. Cohen. **Strategies used by adults aged 18–64 to reduce their prescription drug costs, 2017**. *NCHS Data Brief*. 2019. (333).

<https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db333-h.pdf>

- [99] World Health Organization (WHO). **WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies**. 2020.

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240011878>

- [100] BIO, QLS Advisors, Informa UK Ltd. **Clinical Development Success Rates and Contributing Factors 2011-2020**. 2021. [En ligne]

[https://go.bio.org/rs/490-EHZ-999/images/ClinicalDevelopmentSuccessRates2011\\_2020.pdf](https://go.bio.org/rs/490-EHZ-999/images/ClinicalDevelopmentSuccessRates2011_2020.pdf)

- [101] D. Sun. **Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it?**. *Acta pharmaceutica Sinica. B*.2022; 12(7):3049–3062.

<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.02.002>

- [102] IQVIA. **Global Trends in R&D 2022 - Overview through 2021**. 2022. [En ligne]

<https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/global-trends-in-r-and-d-2022>

- [103] CenterWatch. **Trend of Longer Trial Timelines is Likely to Continue**. 2020. [En ligne]

<https://www.centerwatch.com/articles/25033-trend-of-longer-trial-timelines-is-likely-to-continue>

- [104] Clinical Leader. **Clinical Trial Duration Trends- the Studies Closeout Gap**. 2022. [En ligne]

<https://www.clinicalleader.com/doc/clinical-trial-duration-trends-the-study-closeout-gap-0001>

- [105] L. Birg. **External Reference Pricing and the Choice of Country Baskets and Pricing Rules**. *Center for European, Governance and Economic Development Research*.2016.

<https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.2736873>

- [106] European Medicines Agency (EMA). **Public statement on Glybera: Expiry of the marketing authorisation in the European Union**. 2017. [En ligne]

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-glybera-expiry-marketing-authorisation-european-union\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-glybera-expiry-marketing-authorisation-european-union_en.pdf)

- [107] MIT Technology Review. **The World's Most Expensive Medicine Is a Bust**. 2016. [En ligne]

<https://www.technologyreview.com/2016/05/04/245988/the-worlds-most-expensive-medicine-is-a-bust/>

- [108] E. Papanikolaou. **The Promise and the Hope of Gene Therapy**. *Frontiers in genome editing*.2021; 3:618346.

<https://doi.org/10.3389/fgeed.2021.618346>

- [109] L. Bryant. **Lessons learned from the clinical development and market authorization of Glybera**. *Human gene therapy. Clinical development*.2013; 24(2):55–64.

<https://doi.org/10.1089/humc.2013.087>

- [110] S. Ylä-Herttua. **Glybera's Second Act: The Curtain Rises on the High Cost of Therapy.** *Molecular Therapy*.2015; 23(2).
- <https://doi.org/10.1038/mt.2014.248>
- [111] Pharmaphorum. **Glybera, the most expensive drug in the world, to be withdrawn after commercial flop.** 2017. [En ligne]
- <https://pharmaphorum.com/news/glybera-expensive-drug-world-withdrawn-commercial-flop>
- [112] A. Schuhmacher. **Analysis of pharma R&D productivity – a new perspective needed.** *Drug discovery today*.2023; 28(10):103726.
- <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103726>
- [113] D. Korchagina, A. Millier, A. Vataire, S. Aballea, B. Falissard et M. Toumi. **Determinants of orphan drugs prices in France: a regression analysis.** *Orphanet journal of rare diseases*.2017; 12(1):75.
- <https://doi.org/10.1186%2Fs13023-016-0561-5>
- [114] Jmarchn.**QALY graph-en.svg (sous licence CC BY-SA 3.0).** 2018. [En ligne]
- [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:QALY\\_graph-en.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:QALY_graph-en.svg)
- [115] J. P. Moatti. **Le Plan Cancer en France : une réflexion d'économistes.** *Bulletin du Cancer*.2003; 90:1010-1015.
- [https://www.researchgate.net/publication/235899564\\_Le\\_Plan\\_Cancer\\_en\\_France\\_un\\_e\\_reflexion\\_d%27economistes](https://www.researchgate.net/publication/235899564_Le_Plan_Cancer_en_France_un_e_reflexion_d%27economistes)
- [116] W. C. Black. **The CE Plane: A Graphic Representation of Cost-Effectiveness.** *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*.1990; 10(3):212–214.
- <https://doi.org/10.1177/0272989X9001000308>
- [117] Haute Autorité de Santé (HAS). **Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS.** 2011. [En ligne]
- [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)
- [118] Haute Autorité de Santé (HAS). **Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique.** 2013. [En ligne]
- [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)
- [119] Haute Autorité de Santé (HAS). **Avis d'efficience - KYMRIA (tisagenlecleucel) - Leucémie aigue lymphoblastique.** 2019. [En ligne]
- [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/kymriah\\_lal\\_15012019\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/kymriah_lal_15012019_avis_efficience.pdf)

- [120] Haute Autorité de Santé (HAS). **Avis d'efficience - KYMRIA (tisagenlecleucel) - Lymphome diffus à grandes cellules B**. 2019. [En ligne]
- [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/kymriah\\_ldgcb\\_15012019\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/kymriah_ldgcb_15012019_avis_efficience.pdf)
- [121] Haute Autorité de Santé (HAS). **Avis d'efficience - YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) - LDGCB et LMPGCB**. 2019. [En ligne]
- [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/yescarta\\_20190225\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/yescarta_20190225_avis_efficience.pdf)
- [122] Haute Autorité de Santé (HAS). **Avis de la Commission de la Transparence - LUXTURNA (voretigene neparvovec)**. 2019. [En ligne]
- [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17535\\_LUXTURNA\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT17535.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17535_LUXTURNA_PIC_INS_Avis2_CT17535.pdf)
- [123] Haute Autorité de Santé (HAS). **Avis d'efficience - LUXTURNA (voretigene neparvovec) - Dystrophie rétinienne héréditaire**. 2019. [En ligne]
- [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/luxturna\\_14052019\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/luxturna_14052019_avis_efficience.pdf)
- [124] Fierce Pharma. **JPM 2022: Bluebird CEO sees "unfinished business" with Zynteglo in Europe, but scale-up needed first**. 2022. [En ligne]
- <https://www.fiercepharma.com/pharma/unfinished-business-bluebird-bio-ceo-wants-zynteglo-back-european-market>
- [125] Haute Autorité de Santé (HAS). **Avis de la commission de la Transparence - ZYNTEGLO - Prise en charge temporaire**. 2020. [En ligne]
- [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18334\\_ZYNTEGLO\\_PECT\\_AvisDef\\_CT18334.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18334_ZYNTEGLO_PECT_AvisDef_CT18334.pdf)
- [126] Haute Autorité de Santé (HAS). **Avis d'efficience - ZYNTEGLO -  $\beta$ -thalassémie**. 2020. [En ligne]
- [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/zynteglo\\_11022020\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/zynteglo_11022020_avis_efficience.pdf)
- [127] Orphanet. **Amyotrophie spinale proximale**. [En ligne]
- [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=70](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=70) ( Accès le 01 / 02 / 2023 )
- [128] Haute Autorité de Santé (HAS). **Avis d'efficience - ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) - Amyotrophie spinale**. 2020. [En ligne]
- [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/zolgensma\\_15122020\\_avis\\_economique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/zolgensma_15122020_avis_economique.pdf)
- [129] Orphanet. **Lymphome à cellules du manteau**. [En ligne]

[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=52416&lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=52416&lng=FR) ( Accès le 01 / 02 / 2023 )

- [130] Haute Autorité de Santé (HAS). **Avis d'efficience - TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) - Lymphome à cellules du manteau (LCM)**. 2021. [En ligne]

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/tecartus\\_08062021\\_avis\\_economique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/tecartus_08062021_avis_economique.pdf)

- [131] D. Beauvais. **Le parcours de soins du patient dans le cadre des CAR T-cell : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)**. *Bulletin du Cancer*.2020; 107(12):S170-S177.

<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.05.014>

- [132] Haute Autorité de Santé (HAS). **Avis d'efficience - ABECMA (Idcabtagene vicleucel) - Myélome multiple**. 2021. [En ligne]

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/abecma\\_23112021\\_avis\\_economique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/abecma_23112021_avis_economique.pdf)

- [133] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). **NICE health technology evaluations: the manual**. 2022. [En ligne]

<https://www.nice.org.uk/process/pmg36/resources/nice-health-technology-evaluations-the-manual-pdf-72286779244741>

- [134] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). **Interim Process and Methods of the Highly Specialised Technologies Programme - Updated to reflect 2017 changes**. 2017. [En ligne]

<https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-highly-specialised-technologies-guidance/HST-interim-methods-process-guide-may-17.pdf>

- [135] B. Téhard. **Value of a QALY for France: A New Approach to Propose Acceptable Reference Values**. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*.2020; 23(8):985–993.

<https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.04.001>

- [136] K. Yeung. **Value-Based Pricing of US Prescription Drugs: Estimated Savings Using Reports From the Institute for Clinical and Economic Review**. *AMA Health Forum*.2022; 3(12):e224631.

<https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2022.4631>

- [137] EUR-Lex. **Règlement (UE) n ° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE**. [En ligne]

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1698712163256>

[138] EUR-Lex. **RÈGLEMENT (CE) No 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins.** [En ligne]

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:02000R0141-20190726>

[139] Charles River Associates (CRA). **What is the relationship between price and prevalence.** 2019. [En ligne]

<https://media.crai.com/sites/default/files/publications/Price%20vs%20prevalence%20article1.pdf>

[140] G. Medic, D. Korchagina, K. Young et M. Toumi. **Do payers value rarity? An analysis of the relationship between disease rarity and orphan drug prices in Europe.** *Journal of Market Access & Health Policy.* 2017; 5:1.

<https://doi.org/10.1080/20016689.2017.1299665>

[141] APICCS. **Produits de santé à l'heure des comptes.** 2023. [En ligne]

<https://www.apiccs.com/wp-content/uploads/Bulletin-API-Heure-des-Comptes-6-fevrier-2023.pdf>

## SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.