



**HAL**  
open science

# Les doctrines françaises d'évaluations scientifique, médicale, et économique, et de fixation des prix appliquées aux thérapies géniques à visée curative

Younès Telali

► **To cite this version:**

Younès Telali. Les doctrines françaises d'évaluations scientifique, médicale, et économique, et de fixation des prix appliquées aux thérapies géniques à visée curative. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04439235

**HAL Id: dumas-04439235**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04439235>**

Submitted on 5 Feb 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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2023

**LES DOCTRINES FRANÇAISES D'ÉVALUATIONS SCIENTIFIQUE,  
MÉDICALE, ET ÉCONOMIQUE, ET DE FIXATION DES PRIX  
APPLIQUÉES AUX THÉRAPIES GÉNIQUES À VISÉE CURATIVE**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : INDUSTRIE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 30/11/2023

Par M. Younès TELALI

*[Données à caractère personnel]*

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Michel SÈVE

Membres :

M. le Pr Walid RACHIDI (tuteur universitaire)

Mme le Dr Laurence MOUILLET (directrice de thèse)

M. le Pr Lionel COLLET

M. le Dr Cyrille ISAAC-SIBILLE

Mme Laurence UNDREINER

M. Nicolas GIRAUD

Mme Anne-Lise BERTHIER

*L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

## ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2023 / 2024

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE  
Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS  
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÏT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCÈNE	LRB -INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	BENOÏT	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
PR	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
ATER	DETRAIT	MAXIMIN		
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
CDD	DURVILLE	SABINE		
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÉZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Émérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIE	MATTHIAS	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Émérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
AHU	IHL	CORDELIA		
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
MAST	LOGEROT	SOPHIE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
MCU-PH	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
ATER	PEYRONNEL	CÉLIAN		
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM – UMR 5063 CNRS	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS	

**AHU** : Assistant Hospitalo-Universitaire

**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

**BCI** : Biologie du Cancer et de l'Infection

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie

**CRI** : Centre de Recherche INSERM

**CNRS** : Centre National de Recherche Scientifique

**DCE** : Doctorants Contractuels Enseignement

**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire

**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

**IAB** : Institute for Advanced Biosciences

**IBS** : Institut de Biologie Structurale

**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine

**LPSS** : Laboratoire Parcours Santé Systémique

**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

**MAST** : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

**MCF** : Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel

**PRAG** : Professeur Agrégé

**PRCE** : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

**PU** : Professeur des Universités

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

**SyMMES** : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé

**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

**UMR** : Unité Mixte de Recherche

**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

## DEDICACES

*Je dédie cette thèse*

*A mes parents et mes grands-parents, pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises, vos sacrifices et votre amour.*

*A la mémoire de ma mère.*

## REMERCIEMENTS

### **Aux membres de mon jury :**

A Laurence Mouillet, ma directrice de thèse. Tu m'as accompagné tout le long et a été d'un soutien précieux. Au-delà de nile, je loue l'amitié indéfectible qui nous lie. J'ai trouvé en toi un mentor dont l'exemplarité et l'engagement en faveur des malades pousse au dépassement et force l'admiration. Merci pour ton écoute, ton humanité et ton amitié.

Au Professeur Walid Rachidi. Vous avez accepté sans hésitation d'être mon tuteur de thèse et m'avez offert la chance de suivre les enseignements du parcours « thérapies géniques, cellulaires et ingénierie tissulaire » qui a résolument nourri mon intérêt pour l'innovation en santé.

Au Professeur Michel Sève, doyen de la faculté de pharmacie de Grenoble. Malgré un parcours parsemé d'engagements, vous m'avez maintenu votre confiance. Vous me fête l'honneur de présider mon jury et je vous en remercie sincèrement.

Au Professeur Lionel Collet, Président de la Haute autorité de santé. Vous m'avez vu commencer mon parcours universitaire et m'engager. Je suis sincèrement heureux de vous voir présent à la clôture d'un chapitre de ma vie long de 10 ans que vous aurez définitivement marqué.

A Laurence Undreiner. La sincérité de ton engagement, ta détermination et ta pugnacité m'ont marqué dès notre première rencontre. C'est en partie grâce à toi que j'ai souhaité porter cette réflexion sur les thérapies géniques. Je suis ravi que tu en sois l'un des juges.

A Nicolas Giraud, président de l'Association Française des Hémophiles. Le monde de la santé ne saurait tourner sans l'action des associations de malades. Votre combat pour la solidarité et pour les malades m'inspire. Il n'était pas envisageable pour moi de soutenir mon travail sans vous, merci d'avoir accepté de participer au jury.

A Anne-Lise Berthier. Il était essentiel pour moi de présenter mon travail à un esprit aiguisé. Merci d'avoir accepté de participer à mon jury.

Cyrille Isaac-Sibille, député et médecin. Votre capacité à vous saisir de faits scientifiques pour en faire des moments politiques m'impressionne. Vous êtes un député essentiel au débat national. Vous me faites l'honneur de participer à mon jury. J'espère que ce travail saura nourrir vos réflexions sur l'innovation en santé et trouvera un écho auprès de vous. Je suis honoré de vous compter parmi les membres de mon jury.

**A ceux qui ont contribué à l'aboutissement de ma thèse :**

Au Professeur Gérard de Pourville, Professeur émérite d'économie à l'ESSEC Business School France. Vous avez pris le temps de répondre à mes questions. Au-delà de cette thèse, nos collaborations sont toujours sources d'inspiration pour le jeune consultant que je suis. J'espère de tout cœur que nos routes continueront de se croiser.

A Philippe Bouyoux, Président du Comité économique des produits de santé. Notre entretien a été d'une grande et précieuse richesse. Votre engagement au plus haut niveau de l'Etat en faveur des malades m'a permis de prendre de la hauteur et de trouver le bon équilibre dans la rédaction de ce travail. Je vous en remercie.

Au Professeur Marcel Goldberg, Professeur émérite d'épidémiologie et santé publique à l'Université Paris Cité. Votre pragmatisme et votre expérience m'a permis d'élargir le champ de mon étude.

**A ceux que j'ai la chance de côtoyer chaque jour :**

A mes amis les plus fidèles : Nassim, Vincent, Jimmy, Théo, Violette, Lina, Anthony et Pauline. Merci pour votre soutien inconditionnel, en toute circonstance.

A Olivier Mariotte et Laurence Perrier, les créateurs de Nile. J'ai trouvé en Nile un lieu où mes indignations ont toujours trouvé leur place. L'engagement de Nile pour les malades est exemplaire et j'ai trouvé en l'agence un cocon qui me permet de poursuivre mon combat pour eux.

A Angélique Sauvestre, Présidente de DEBRA France et Maëlle. Vous êtes le carburant de ma détermination. Je contemple chaque moment de votre combat ; j'ai souhaité à travers ce travail, rappeler à quel point la science n'est pas qu'un sujet politique, économique ou technique : elle

est une source d'espoir inaliénable pour les familles. Vous me montrez à quel point le fardeau d'une maladie, même s'il peut être difficile à porter, n'oblitére pas les moments de joie.

## Table des matières

<b>I. Introduction .....</b>	<b>15</b>
<b>II. Partie I : de l'évaluation scientifique, médicale et économique des thérapies géniques à la détermination de leur valeur .....</b>	<b>20</b>
A. La doctrine d'évaluation médico-scientifique de la commission de la transparence ...	21
i. <i>L'évaluation de la qualité de la démonstration, le comparateur cliniquement pertinent et l'intérêt de santé publique .....</i>	<i>22</i>
ii. <i>L'évaluation de la qualité de vie .....</i>	<i>24</i>
iii. <i>L'évaluation du besoin médical .....</i>	<i>26</i>
iv. <i>L'évaluation de la quantité d'effet supplémentaire et de la pertinence clinique .....</i>	<i>27</i>
B. La doctrine d'évaluation médico-économique de la Commission d'évaluation économique et de santé publique .....	30
i. <i>Le positionnement de la Commission d'évaluation économique et de santé publique dans le processus d'évaluation des thérapies géniques .....</i>	<i>31</i>
ii. <i>La mesure de l'efficacité par le Ratio différentiel coût-résultat .....</i>	<i>34</i>
iii. <i>La définition d'une valeur de référence du Ratio différentiel coût-résultat : l'approche utilisant la valeur d'une vie statistique.....</i>	<i>35</i>
<b>III. Partie 2 : le cadre de la négociation du prix des thérapies géniques à visée curative</b>	<b>38</b>
A. Le cadre conventionnel .....	38
i. <i>L'accord-cadre entre Les entreprises du médicament et le Comité économique des produits de santé .....</i>	<i>38</i>
ii. <i>Le cas particulier des médicaments de technologie innovante .....</i>	<i>39</i>
B. La définition d'un cadre de négociation entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises .....	40
i. <i>Généralités sur le cadre de la négociation des prix des médicaments entre le laboratoire et le Comité économique des produits de santé .....</i>	<i>40</i>
ii. <i>La définition d'un cadre de négociation basé sur la valeur .....</i>	<i>44</i>
C. La définition de la doctrine du Comité économique des produits de santé.....	44

i.	<i>Les principes généraux de la doctrine du Comité économique des produits de santé</i>	
		45
ii.	<i>Le choix des comparateurs</i>	45
iii.	<i>Le cadre fixé par la Lettre d’Orientation Ministérielle</i>	46
iv.	<i>Les contraintes auxquelles le Comité économique des produits de santé est confronté</i>	47
<b>IV.</b>	<b>Partie 3 : étude de cas d’une thérapie génique : Zynteglo® (bétibéglogène autotemcel)</b>	<b>50</b>
A.	Évaluation médico-scientifique de Zynteglo®	50
i.	<i>État des données cliniques disponibles</i>	50
ii.	<i>La définition de l’Amélioration du Service Médical Rendu</i>	51
iii.	<i>Un bénéfice clinique très significatif pour les patients</i>	51
B.	Effet sur la qualité de vie et évaluation médico-économique de Zynteglo®	52
i.	<i>Un bouleversement de la vie</i>	52
ii.	<i>Un prix basé sur la valeur dans le temps</i>	53
iii.	<i>Une valeur validée par une analyse coût-efficacité</i>	53
C.	Les négociations entre le Comité économique des produits de santé et bluebird bio	54
i.	<i>Des modalités de paiement dans le temps, liées à la valeur</i>	54
ii.	<i>La conciliation de l’impact budgétaire et l’étalonnage de paiement</i>	55
iii.	<i>En conclusion, Zynteglo® un pilote sur l’accès à des thérapies géniques en France</i>	55
D.	Discussion	56
<b>V.</b>	<b>Partie 4 : discussion</b>	<b>59</b>
A.	La faisabilité de l’application d’une valeur seuil de référence du Ratio différentiel coût-résultat dans le champ des maladies rares	59
B.	L’absence d’outils de mesure des externalités positives	60
C.	La nécessité d’une programmation budgétaire pluriannuel	61
D.	Les limites de l’extrapolation des données en vie réelle sur une vie entière	62
E.	Inscrire la thérapie génique comme projet politique	63
F.	Des maladies rares aux maladies chroniques	65

G.	Proposition d'un modèle français d'accès aux thérapies géniques .....	66
i.	<i>Protocoliser, structurer et harmoniser la collecte des données de santé</i> .....	66
ii.	<i>Réformer l'évaluation médicale, scientifique et médico-économique des produits de santé dans les indications « maladies rares »</i> .....	67
iii.	<i>Définir un nouveau cadre budgétaire et concentrer les investissements</i> .....	68
<b>VI.</b>	<b>Conclusion</b> .....	<b>71</b>
<b>VII.</b>	<b>Bibliographie</b> .....	<b>75</b>
<b>VIII.</b>	<b>Annexes</b> .....	<b>80</b>
A.	Tableau 1 : critères de jugements et modalités d'appréciation utilisée par la CT dans l'évaluation d'un médicament .....	80
B.	Tableau 2 : synthèse des indicateurs pris en compte par la CT dans l'évaluation des thérapies géniques .....	81
C.	Tableau 3 : les différents types d'analyses médico-économiques(42).....	83
D.	Tableau 4 : comparaison des mesures des CSIS 2018 et 2021 .....	84
E.	Tableau 5 : évolution des lettres d'orientations ministérielles du CEPS de 2006 à 2021 90	
F.	Figure 1 : Contexte et enjeux autour d'un modèle de négociation .....	92
G.	Figure 2 : Nombre d'essais cliniques dans le monde par zone géographique.....	93
H.	Figure 3 : le processus de fixation du prix d'un médicament en France.....	94
I.	Figure 4 : proposition de matrice en vue de la rédaction du quatrième Plan national maladies rares.....	95

## Liste des abréviations

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

AAM : Autorisation de Mise sur le Marché

AAP : Autorisation d'Accès Précoce

ADN : Acide désoxyribonucléique

AIB : Analyse d'Impact Budgétaire

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASA : Amélioration du Service Attendu

ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BN : Bénéfice Net

BNDMR : Banque Nationale de Données Maladies Rares

CAE : Conseil d'Analyse Economique

CCP : Comparateur Cliniquement Pertinent

CE : Commission Européenne

CEESP : Commission d'évaluation économique et de santé publique

CEPS : Comité économique des produits de santé

CNEDiMITS : Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé

COMP : Committee for Orphan Medicinal Products

CPPC : Comité de Pilotage de la Politique Conventiionnelle

CRO : Contract Research Organization

CSH : Cellules Souches Hématopoïétique

CSIS : Conseil Stratégique des Industries de Santé

CT : Commission de la Transparence

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EI : Effet Indésirable

EMA : Agence Européenne du Médicament

EME : Evaluation Médico-Economique

ENCC : Etude Nationale de Coûts à méthodologie Commune

ETI : Entreprise de Taille Intermédiaire

GHS : Groupement Homogène de Séjour

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA : Hémoglobine A  
HDJ : Hospitalisation de Jour  
HLA : Antigène Leucocytaire Humain  
IHSI : International Horizon Scanning Initiative  
IMAGER : IMPact de trois MALadies GENétiques Rares  
INCa : Institut National du Cancer  
IRDES : Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé  
ISP : Intérêt de Santé Publique  
LEEM : Les entreprises du Médicament  
LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale  
MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapée  
MTI : Médicament de Thérapie Innovante  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
ONDAM : Objectif National de Dépenses de l'Assurance Maladie  
PECT : Prise En Charge Temporaire  
PIB : Produit Intérieur Brut  
PLFSS : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale  
PME : Petites et Moyennes Entreprises  
PREM : Patient-Reported Expérience Measures  
PROM : Patient-Reported Outcome Measures  
PNDS : Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins  
PUT-RD : Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil des Données  
QALY : Quality-Adjusted Life Year  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
RDCR : Ratio Différentiel Coût-Résultats  
RTU : Recommandation d'Utilisation Temporaire  
SEESP : Service d'Evaluation Economique et de Santé Publique  
SMR : Service Médical Rendu  
SNDS : Système National des Données de Santé  
TDT : Thalassémie Dépendante des Transfusions  
TPE : Très Petite Entreprise  
UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie  
VoLY : Value of a Life Year  
VSQ : Valeur Statistique d'un QALY

VVS : Valeur d'une Vie Statistique

## I. Introduction

L'accès au marché des médicaments de thérapies géniques à visée curative revêt des enjeux politiques, économiques et scientifiques qui se manifestent sous trois grandes thématiques qui ont fait l'objet d'investissements importants ces dernières années.

D'abord celle de la souveraineté. Avec la crise sanitaire, la bio-production et les biotechnologies ont été élevées parmi les secteurs d'intérêt pour le pays(1). Avec France Relance, puis les annonces du CSIS(2), et enfin le plan France Innovation 2030(3), l'ambition affichée est claire : replacer la France en pole position dans le secteur de l'industrie pharmaceutique. Plus concrètement, cela se matérialise par un investissement de 800 millions d'euros pour que d'ici à 2025, le nombre d'emplois dans les biotechnologies soit doublé, une licorne émerge, et cinq ETI voient le jour. Contre ces 800 millions d'euros d'investissements publics, on attend 2 milliards d'investissements privés. La France accuse aujourd'hui un retard par rapport à voisins européens, et se trouve à la 4<sup>ème</sup> place des producteurs pharmaceutiques en Europe selon France Biolead<sup>1</sup>. En outre, la France dépend à 95% des importations de biothérapies et a une forte dépendance sur l'ensemble de la chaîne de valeur de la bio-production (5 biothérapies sont produites en France contre 21 en Allemagne et 12 en Italie sur les 76 autorisées en Europe)<sup>2</sup>.

Puis celle de l'attractivité. Tout investisseur a besoin d'une boussole. Le CEPS manipule et ordonne une grande quantité de données. Pour autant, il n'utilise pas les données d'investissements ; si l'accord cadre le permet(5), la mise en œuvre n'est pas en vigueur. Si l'intérêt des investissements lors de la négociation ne se trouve qu'à travers la production réalisée en France et la recherche et développement, cela n'est pas à la portée de toutes les entreprises. Nous verrons plus loin la stratification des entreprises qui développent des thérapies géniques. Pour avoir une prospective des développements cliniques et entreprises dans les maladies rares, l'*Horizon Scanning* permet d'avoir une vision des pipelines et médicaments à venir sur le marché. Lancée en 2019, l'*International Horizon Scanning Initiative* (IHSI) a pour but de mettre en commun les ressources de plusieurs pays pour collecter à grande échelle des données sur les médicaments à venir. L'initiative est la clé de voûte pour la collaboration future

---

<sup>1</sup> <https://irp.cdn-website.com/7e61140f/files/uploaded/Dossier%20de%20presse%20France%20BioLead.pdf>

<sup>2</sup> [https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/05/dc\\_csf\\_bioproduction-rapport\\_final\\_publication.pdf](https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/05/dc_csf_bioproduction-rapport_final_publication.pdf) p5

entre les pays en matière de planification stratégique pour les médicaments et les technologies, y compris en matière de tarification et de remboursement, d'utilisation appropriée, et de préparation des systèmes de soins de santé. La base de données sera aussi un instrument clé pour fixer des priorités, en permettant d'identifier et d'évaluer très tôt les médicaments innovants prometteurs. Cette démarche a été inspirée d'une initiation lancée par l'INCa dès 2018, pour les traitements anticancéreux.

Et enfin celui de l'accès des malades à une solution thérapeutique quand celle-ci existe. La visée curative se pose pour l'heure pour des indications dans des maladies rares et/ou orphelines. Des développements existent toutefois pour des maladies à la prévalence plus importantes, comme l'hypertension artérielle(6), l'insuffisance cardiaque(7) ou la drépanocytose(8). L'absence d'un modèle de financement pour les thérapies géniques à visée curative, pourrait passer d'un sujet de niche, à un problème de santé publique dans la prochaine décennie(9).

Les thérapies géniques se caractérisent par des traitements administrés généralement en une seule fois, avec un effet durable et à long terme, pouvant changer les parcours de soins des patients atteints de pathologies souvent rares, sans alternative thérapeutique, pour lesquelles les traitements actuels peuvent être insuffisants, continus ou palliatifs.

Ces innovations s'inscrivent dans un parcours long, risqué et coûteux. Elles sont sophistiquées et s'accompagnent d'un développement de recherche clinique et de développement technologique plus complexe que les molécules traditionnelles. Les coûts de développement et de production des thérapies géniques sont plus importants que ceux des médicaments traditionnels, en raison également des méthodes de production qui font appel à des technologies de pointe.

Actuellement, le système de soins en France est particulièrement centré autour des traitements chroniques fournissant des soins continus ou palliatifs tout au long de la vie du patient. En conséquence, l'arrivée des thérapies géniques nécessite des adaptations de notre système de santé à ces spécificités.

Il convient que l'ensemble des parties impliquées dans la mise à disposition de ces nouveaux traitements contribuent et continuent à réfléchir collectivement à assurer leur accès à tous les patients, avec une adaptation de l'organisation des soins, de nouveaux modèles de financement

de ces innovations, dans des conditions soutenables pour le système de santé et pour la poursuite des activités de recherche et développement.

Il convient, avant d'étudier plus spécifiquement les doctrines d'évaluation, de présenter succinctement le cadre réglementaire(10) au sein duquel ces doctrines s'appliquent la plupart du temps. La Loi de financement de la sécurité sociale pour 2021(11) a fusionné plusieurs dispositifs qui permettaient aux patients d'accéder à une spécialité avant l'obtention d'une AMM. Ainsi l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte, l'ATU extension d'indication, les post ATU et les Prise En Charge Temporaire (PECT) ont été remplacées par l'autorisation d'accès précoce (AAP). Les ATU nominatives et les Recommandations d'Utilisation Temporaire (RTU) sont remplacées par l'autorisation d'accès compassionnel (AAC). Ces nouveaux dispositifs ainsi que les délais réglementaires applicables(12) sont précisés par décrets(13). Les régimes de remises et de majorations sont fixés par arrêtés(14–17).

L'accès précoce permet la prise en charge d'un médicament pour un besoin médical non couvert, avant que la décision d'inscription au droit commun (le remboursement) ne soit rendue, ou que l'AMM ne soit obtenue, en vue de la commercialisation de ce médicament. La demande d'AAP est donc à l'initiative de l'entreprise, et fait l'objet d'une double évaluation, ; par l'ANSM sur le plan de l'efficacité et de la sécurité présumée de la molécule ; par la HAS pour évaluer le caractère grave, rare ou invalidante de la maladie, l'impossibilité de différer le traitement, l'absence de traitement approprié et le caractère présumé innovant au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent. En contrepartie, le laboratoire s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai maximum de deux ans(18) et une demande d'inscription au remboursement dans le mois qui suit l'obtention de l'AMM. En outre, l'obtention d'une AAP impose aux professionnels de santé de respecter le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil des Données (PUT-RD). Une convention(19) est signée entre le laboratoire et l'établissement, fixant le dédommagement des professionnels de santé. Enfin, le médicament est pris en charge sans reste à charge pour le patient, sur la base d'une indemnité tarifaire fixée librement par le laboratoire et pris sur la liste en sus de l'établissement de santé, donc hors Groupement Homogène de Séjour (GHS) : en somme, l'estimation de la valeur de la thérapie doit être la plus juste possible dès cette étape pour éviter un différentiel trop important entre le prix négocié avec le CEPS et l'indemnité sus-citée.

L'accès compassionnel vise à autoriser ou sécuriser une pratique de prescription et prendre en charge des médicaments prescrits hors AMM ou sans AMM. Il existe toutefois le cas très particulier de l'AAC pré-précoce ou très précoce, nous y reviendrons. Il concerne les médicaments qui n'ont pas vocation à être commercialisés par un laboratoire et est à l'initiative des acteurs du système de santé (professionnels de santé, agences, ministères, associations) et l'autorisation est délivrée nominativement et pour une durée maximale d'un an (renouvelable). L'AAC est différente du cadre de prescription compassionnel dont l'autorisation est accordée pour une durée de 3 ans renouvelable et qui permet de sécuriser une pratique de prescription non conforme à l'AMM. Les conditions de recueil des données sont les mêmes que pour l'accès précoce avec l'obligation de fournir un PUT-RD et de contractualiser(20) avec l'établissement de santé pour la rétribution des professionnels de santé qui s'engagent à récolter les données de sécurité et de qualité de vie des malades. Excepté le cas d'un médicament bénéficiant d'un prix administré (c'est-à-dire les médicaments déjà pris en charge par l'Assurance maladie), une indemnité est fixée librement par le laboratoire. Un appel de remise est alors appliqué en fonction du chiffre d'affaires hors taxe dans l'indication et sur la base d'un barème.

Nous évoquons l'AAC pré-précoce ou très précoce. Il s'agit du seul cas de figure où l'accès compassionnel peut concerner un médicament qui fait l'objet d'essais cliniques et pour lequel un laboratoire souhaite déposer une demande d'AMM. Dans ce cas, le laboratoire s'engage à déposer une demande d'accès précoce dans un délais de 12 à 18 mois (pour les maladies rares). Les conditions d'octroi d'une AAC pré-précoce ou très précoce sont les mêmes que pour l'accès précoce.

Cette thèse décrit, analyse, et quand cela est possible, discute les doctrines d'évaluation de la Commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP), et du Comité économique des produits de santé (CEPS), dans le cadre très particulier des thérapies géniques à visée à effet durable à long terme curative, dites « one shot », par une seule injection<sup>3</sup>. La description du cadre réglementaire sort de l'objet de notre étude. Une doctrine est ici définie comme « une position ou une tendance sur laquelle s'appuie une autorité pour indiquer l'orientation et le sens de son action »(21).

---

<sup>3</sup> Le traitement qui s'administre en une seule fois dit en « *one shot* ». Le traitement par thérapie génique ne nécessite qu'une seule et unique administration et permet actuellement d'atteindre un effet long terme, voire curatif

Dans la première partie nous décrirons la doctrine de la CT et de la CEESP. Nous verrons en quoi la visée à effet durable à long terme, voire curative, de certaines thérapies géniques est un défi pour la Haute autorité de santé (HAS) et en quoi l'évaluation médico-scientifique et l'évaluation médico-économique sont liées. Nous étudierons les limites du modèle d'évaluation actuel et explorerons les évolutions possibles, en particulier dans le cadre de l'évaluation médico-économique avec la définition d'une valeur seuil de référence, impliquant nécessairement la définition d'une valeur de l'année de vie en bonne santé.

Dans la deuxième partie nous étudierons la doctrine du CEPS. Nous verrons notamment que cette doctrine n'est pas clairement établie, et que le CEPS est confronté à deux problématiques. Premièrement l'absence de définition commune avec les entreprises, de la notion de « valeur », à l'origine de ce qu'une équipe de chercheur a appelé un « gap de négociation » : le prix revendiqué par l'entreprise et le prix sur lequel le CEPS est prêt à s'engager sont tellement éloignés, qu'il est presque impossible d'aboutir à un accord. Deuxièmement, le système de remise tel qu'appliqué pour les thérapies innovantes (en fonction des prix européens), ne permet pas d'avoir une vision réaliste des prix pratiqués en Europe, et donc d'avoir une base de comparaison fiable pour les négociations entre le CEPS et l'entreprise.

Dans la troisième partie nous étudierons le cas très particulier de Zynteglo®, une thérapie génique à visée curative indiquée dans le traitement de la  $\beta$ -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), 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. Ce cas est particulièrement intéressant en ce que les essais cliniques laissaient présager une efficacité encore jamais obtenue dans le traitement de cette maladie orpheline : les études les plus longues montraient l'absence de besoin d'une transfusion sanguine pour la quasi-totalité des personnes ayant reçu Zynteglo®. En outre, l'étude du cas Zynteglo® permet de mieux cerner les trois enjeux évoqués dans l'introduction (souveraineté, attractivité, accès aux soins), bluebird bio, la biotech développant Zynteglo®, ayant fait le choix de fermer sa filiale européenne faute de trésorerie. L'étude de ce cas est d'autant plus intéressante lorsque nous savons que la technologie ayant permis le développement de cette thérapie génique est en partie issue de la recherche française.

## **II. Partie I : de l'évaluation scientifique, médicale et économique des thérapies géniques à la détermination de leur valeur**

En 2017, l'industrie pharmaceutique pesait 90 milliards d'euros de chiffre d'affaires en France(22). Le secteur de l'industrie pharmaceutique était à l'excédent (3,3 milliards d'euros)(23), et nous comptons près de 400 sites de production sur le territoire, médicaments et dispositifs médicaux compris(24). Dans le champ de la recherche et développement, les chiffres sont éloquentes : 30 000 personnes dédiées aux activités de recherche, et nous estimions à 7 milliards d'euros l'investissement privé dans la recherche et développement (20% des dépenses totales). Toujours en 2017, la France était le 3<sup>ème</sup> pays européen(25) en termes de nombre de biotech, et 2<sup>ème</sup> en termes(26) de nombre de biotechnologie en développement. Pourtant, sur les 92 nouveaux médicaments autorisés par l'EMA en 2021 (tous médicaments confondus)(27), 6 étaient enregistrés pour le compte de sites français (Allemagne : 19 ; Royaume-Uni : 16 ; Espagne : 10). Comment interpréter ce gap entre le tissu industriel présent sur le territoire et les moyens déployés dans la recherche, et le faible nombre de demandes d'autorisations auprès de l'EMA émanant d'entreprises françaises ?

Trois hypothèses, non exclusives, sont posées :

- Les entreprises françaises ne sont pas suffisamment matures pour mener jusqu'à la demande d'autorisation de mise sur le marché leurs produits.
- Les entreprises françaises manquent de visibilité : elles ne peuvent pas se projeter sur le marché français par manque de lisibilité de la politique industrielle du pays.
- Les entreprises porteuses d'innovations sont fragilisées, en perte financières et les investisseurs qui se retirent

Un fort investissement dans la recherche, qui ne se traduit donc pas en clinique. Le CSIS 2021 a vu la crise sanitaire. Celle-ci a confirmé le fait que l'industrie pharmaceutique française, n'est pas (ou plus) suffisamment mature pour mener à terme le développement d'un produit. Elle a démontré que la recherche était créatrice de valeur (la connaissance scientifique) et d'emplois. La stratégie « Innovation en santé 2030 » replace donc l'industrie pharmaceutique comme un secteur stratégique à conquérir (tableau 4 : comparaisons des stratégies en matière d'innovation par suite des travaux des CSIS 2018 et 2021).

Dans la suite de cette thèse nous définirons un médicament de thérapie innovante (MTI)(28) comme « tout médicament à usage humain basé sur des gènes, des cellules ou des tissus. Ils sont classés en trois types : les médicaments de thérapie génique, les médicaments de thérapie cellulaire, et les médicaments d'ingénierie tissulaire »(29).

Nous définirons un médicament de thérapie génique comme « tout médicament contenant des gènes à visée thérapeutique, prophylactique ou diagnostique. Ils fonctionnent par l'insertion de gènes recombinant dans l'organisme, pour traiter diverses maladies, notamment des troubles génétiques, des cancers ou des maladies de longue durée »(29).

#### **A. La doctrine d'évaluation médico-scientifique de la commission de la transparence**

Le renouvellement de la doctrine de la HAS faisait partie de la feuille de route issue des travaux du CSIS 2018. La commission de la transparence a adopté le 2 décembre 2020 sa nouvelle doctrine(30). L'analyse des CSIS 2018 et 2021 (annexe : tableau 4) permet d'identifier 5 axes de travail qui permettrait une arrivée simplifiée des innovations sur le marché français et leur production : la simplification administrative des régimes d'autorisation, le dispositif réglementaire et législatif de l'accès précoce, la recherche translationnelle et les partenariats public-privé, le développement de la filière des médicaments de thérapie innovante et le financement.

Les missions de la HAS sont définies dans l'article L-161-37 du code de la santé publique. Dans le cadre de ses missions, la définition de la doctrine de la CT, chargée de l'évaluation des médicaments, entres-en résonance avec l'ensemble des axes de travail identifiés à travers les CSIS (hors financement) ; l'ASMR, le SMR, la population cible, les études en vie réelle et les organisations des parcours autour des MTI sont les éléments qui structurent la doctrine de la CT.

L'ASMR relève d'une « appréciation globale du progrès apporté par le médicament par rapport aux stratégies thérapeutiques existantes »<sup>4</sup>. Il est évalué de I (amélioration majeure) à V (absence d'amélioration), et prédétermine le cadre dans lequel les négociations de prix s'effectueront avec le CEPS. Ainsi la CT expose les quatre champs de son évaluation permettant

---

<sup>4</sup> Doctrine de la Commission de la transparence de la HAS de 2021, page 5

de caractériser l'ASMR d'un médicament : la qualité de la démonstration, en particulier le choix du comparateur cliniquement pertinent, la quantité d'effet supplémentaire et pertinence clinique, la qualité de vie et le besoin médical.

**i. L'évaluation de la qualité de la démonstration, le comparateur cliniquement pertinent et l'intérêt de santé publique**

La notion de comparateur cliniquement pertinent<sup>(31)</sup> est centrale dans l'évaluation d'un médicament par la CT. Elle est le préalable à la comparaison entre la thérapie génique évaluée et l'existant, même s'il est parfois possible de procéder à des comparaisons indirectes. Plusieurs critères interviennent dans la définition d'un ASMR : l'effet du médicament, l'effet sur la qualité de vie des patients, le besoin médical dans l'indication évaluée. Enfin, les médicaments innovants peuvent faire l'objet de procédures administratives différentes du droit commun. La HAS est alors chargée d'évaluer le caractère innovant de ces médicaments. Ainsi, elle définit le caractère innovant<sup>5</sup> d'un produit de santé selon les trois conditions cumulatives suivantes : la nouveauté du mécanisme d'action dans l'indication concernée ; l'existence d'un besoin médical insuffisamment couvert et la réponse au besoin médical.

La HAS définit un comparateur cliniquement pertinent comme pouvant être « un médicament actif ou placebo, avec ou sans AMM), un dispositif médical, un acte ou toute autre thérapie (ou méthode diagnostique) non médicamenteuse. Il se situe au même niveau de la stratégie thérapeutique que le nouveau médicament et est destiné aux mêmes patients »<sup>6</sup>. En décomposant cette définition nous apprenons à travers la doctrine de la CT que le comparateur, s'il s'agit d'un médicament, peut ne pas avoir d'AMM, et que les comparateurs comprennent tout produit ou actes utilisés dans l'indication cible. Il est question ici de « stratégie thérapeutique ».

Les thérapies géniques sont souvent qualifiées de « médicaments orphelins » car elles concernent des maladies rares (incidence inférieure à 5/10.000). C'est la commission européenne qui définit le « médicament orphelin » dans le règlement (CE) n°141/2000<sup>(32)</sup>. Un médicament peut être considéré s'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement

---

<sup>5</sup> Doctrine de la Commission de la transparence de la HAS de 2021, page 12

<sup>6</sup> Doctrine de la Commission de la transparence de la HAS de 2021, page 6

d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de 5 personnes sur 10.000 dans la Communauté et il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire et s'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisé dans la Communauté.

Un médicament n'est pas d'emblée qualifié d'orphelin. Le laboratoire peut en faire la demande à tout moment de son développement. Le dossier est examiné par le COMP de l'EMA, qui transmet son avis à la Commission européenne.

Le statut de médicament orphelin protège pendant toute la durée du brevet du produit sa mise sur le marché, son accessibilité doit être permise aux malades éligibles.

Nous posons ici la problématique suivante : au regard de la qualification de « médicament orphelin » d'une thérapie génique, comment assurer la qualité de la démonstration de l'efficacité et de l'efficience de ladite thérapie génique, considérant la doctrine de la HAS ?

C'est pour répondre à ce paradoxe que la HAS a publié le 27 janvier 2020 son « plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants »<sup>(33)</sup>, car ces thérapies sont « essentiellement testées selon des modèles nouveaux, rapides et non conventionnels, principalement dans des études non comparatives et sur de petits effectifs »<sup>7</sup>. Dans ce plan d'action, la HAS pose 3 enjeux pour l'évaluation des MTI et des besoins médicaux non couverts : suivre l'efficacité en vie réelle de ces médicaments, déplaçant l'évaluation de la preuve sur la phase post-AMM. Cela introduit une incertitude, et donc un risque financier ; comprendre et anticiper les toxicités ; accompagner les changements organisationnels.

Ce plan d'action se traduit dans la doctrine d'évaluation de la commission de la transparence à travers « l'intérêt de santé publique » (ISP), évalué en fonction de la gravité de la maladie et de la prévalence, lorsque que le besoin est partiellement couvert ou non couvert. L'ISP a pour objectif « d'appréhender le bénéfice apporté par le médicament à la collectivité, en termes de santé publique, eu égard à celui des alternatives »<sup>8</sup>. La CT considère ainsi qu'un médicament

---

<sup>7</sup> Plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants de la HAS du 27 janvier 2020, page 3

<sup>8</sup> Doctrine de la Commission de la transparence de la HAS de 2021, page 13

est « susceptible d'avoir un ISP lorsqu'il rend un service à la collectivité, soit parce qu'il contribue à améliorer notablement l'état de santé d'une population, soit parce qu'il répond à un besoin de santé publique, soit parce qu'il permet de réduire la consommation de ressources ». (peu de données patients, AMM conditionnelle, ASMR conditionnelle)

## ii. L'évaluation de la qualité de vie

Ainsi l'ISP et le comparateur cliniquement pertinent amènent à la question suivante : une stratégie alternative thérapeutique peut-elle toujours être considérée comme un comparateur cliniquement pertinent ? Cela nous amène à discuter du 2<sup>ème</sup> champ de l'évaluation des thérapies géniques par la CT : la qualité de vie des malades. Nous étudierons dans un premier temps la manière dont la qualité de vie, et l'amélioration de la qualité de vie, peuvent être évaluées, avant d'aborder la manière dont cette évaluation transparaît dans la doctrine de la CT.

La qualité de vie a été définie par l'OMS comme étant « la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Elle est influencée par la santé physique, psychologique et le niveau d'indépendance, les relations sociales et la relation aux éléments essentiels de son environnement »(34).

La HAS a mis en ligne en 2018 la note de synthèse « évaluation des technologies de santé à la HAS : place de la qualité de vie »(35). Elle décrit deux approches de l'évaluation de la qualité de vie : une approche clinique et une approche économique<sup>9</sup>. Nous aborderons ici l'approche clinique, correspondant au périmètre d'action de la CT, l'approche économique sera discutée dans la partie concernant la doctrine de la CEESP.

Dans l'approche clinique (et il en sera de même pour l'approche économique) de la qualité de vie, la méthode d'appréciation de la qualité de vie se fait en deux étapes<sup>10</sup> :

- étape 1 : détermination de la qualité de vie générale du malade. Il s'agit ici de mener un entretien avec le malade, ou un tiers. C'est une évaluation multidimensionnelle.

---

<sup>9</sup> Note de synthèse « évaluation des technologies de santé à la HAS : place de la qualité de vie », page 1

<sup>10</sup> Note de synthèse « évaluation des technologies de santé à la HAS : place de la qualité de vie », page 2

- étape 2 : utiliser un outil d'évaluation psychométrique pour obtenir un score (une mesure standardisée) de la qualité de vie du malade. Ces outils psychométriques sont spécifiques à chaque population cible. C'est une évaluation sur une seule dimension qui se matérialise par des questionnaires.

Il existe 7.000 maladies rares différentes. En s'en tenant à cette stricte méthodologie, il serait nécessaire de réaliser 7.000 questionnaires différents.

Une équipe de recherche lilloise, suite à un appel à projets de recherche lancé par l'Alliance maladies rares, a étudié trois maladies héréditaires rares (maladie de Rendu-Osler, Syndrome Nail Patella et syndrome Holt Oram) afin « d'analyser le vécu des patients et évaluer leur qualité de vie afin d'améliorer les connaissances sur ces affections et, en les comparant, dégager les éléments impactant le plus le vécu et évaluer pour chacune, les représentations qu'ont les patients de leur maladie, de son histoire naturelle et des modalités de surveillance (suivi du parcours de soin) » (IMAGER)(36). C'est une étude observationnelle et comparative transversale qui a duré 24 mois. L'étude identifie plusieurs difficultés psychologiques et émotionnelles chez ces patients : impuissance, frustration, sentiment d'incapacité de mal-être, faible estime de soi<sup>11</sup>. Cette étude révèle que les patients, dans les premiers temps après le diagnostic, ont tendance à négliger leur prise en charge<sup>12</sup>. Enfin, la question de la transmission<sup>13</sup> de la maladie à la descendance fait partie des principales préoccupations.

Ces données collectées permettraient de construire un modèle d'évaluation du vécu des malades dans d'autres maladies rares qui seraient utiles dans l'évaluation par la CT des stratégies thérapeutiques s'appuyant sur une thérapie génique<sup>14</sup>. Pour pallier ce manque de donnée, la HAS permet aux associations de malades de déposer des contributions visant à éclairer la CT et permettre à la HAS de prendre en compte le point de vue des malades. Ces contributions prennent la forme de questionnaires qui permettent de comparer le ressenti des patients au regard de différentes stratégies thérapeutiques.

---

<sup>11</sup> Impact de trois MALadies GENétiques Rares : Recherche psychosociale exploratoire et comparative (IMAGER), page 9

<sup>12</sup> Impact de trois MALadies GENétiques Rares : Recherche psychosociale exploratoire et comparative (IMAGER), page 14

<sup>13</sup> Impact de trois MALadies GENétiques Rares : Recherche psychosociale exploratoire et comparative (IMAGER), page 24

<sup>14</sup> Impact de trois MALadies GENétiques Rares : Recherche psychosociale exploratoire et comparative (IMAGER), page 17

Ainsi, deux conclusions peuvent être portées ici :

- il n'existe pas de modélisation universelle permettant d'évaluer la qualité de vie des patients atteints d'une maladie rare. De plus en plus de données issues de la sociologie sont en revanche disponibles pour faciliter la construction de ces modèles d'évaluation propres à chaque population cible
- pour pallier la difficulté à récolter des données par les cliniciens et donner une voix plus importante aux patients tout en maintenant une exigence méthodologique importante, la HAS donne la possibilité aux associations de patients de déposer des contributions et de se faire auditionner.

La CT aborde la qualité de vie dans sa doctrine d'abord par le biais de la robustesse de la méthode d'évaluation, en considérant favorablement, dans l'établissement de l'ASMR, l'utilisation d'échelles validées et adaptées à l'objectif de la stratégie thérapeutique<sup>15</sup>. Il est donc question pour l'entreprise et le clinicien de définir un modèle spécifique à la population cible ; une évaluation à une seule dimension donc. L'évaluation multidimensionnelle est quant à elle satisfaite par le questionnaire, voire par l'audition des associations de patients.

### **iii. L'évaluation du besoin médical**

La DREES définit les besoins de santé comme l'écart entre un état de santé constaté et un état de santé souhaité par la collectivité ou les pouvoirs publics(37). Pour une population cible donnée, nous pourrions donc proposer la définition suivante du besoin médical : l'écart entre le niveau de prise en charge d'une population cible par une stratégie thérapeutique de référence et le niveau de prise en charge souhaité par la collectivité ou les pouvoirs publics au sein de cette même population cible.

Pour définir comment évaluer l'état de santé d'une population, nous nous appuyerons sur le rapport de la DREES publié en 2017 sur l'état de santé de la population française(38). Pour se faire, elle a fait appel à plusieurs sources de données : les statistiques d'état civil pour mesurer l'espérance de vie d'une population ; les certificats de décès pour identifier les causes de décès et mesurer le fardeau des différentes causes de décès (les indicateurs de mortalité sont

---

<sup>15</sup> Doctrine de la Commission de la transparence de la HAS de 2021, pages 9-10

l'incidence de l'évènement de santé à l'origine du décès et la qualité de la prise en charge) ; les registres de pathologies, permettant le recueil de données sur une population d'intérêt ; les enquêtes de santé par interview, permettant de situer la position socio-économique, les habitudes de vie et les facteurs de risque ; les enquêtes avec examen de santé ; les données de recours au système de soins et de consommation de soins.

Ce rapport n'établit pas un score de l'état de santé d'une population. Il fait état de tendances qu'il replace dans un contexte social, économique et culturel.

La doctrine de la CT présente le besoin médical, couvert, mal couvert ou non couvert, selon l'existence ou l'absence d'un comparateur cliniquement pertinent<sup>16</sup>. Il s'agit donc d'une appréciation binaire dont la méthodologie renvoie à celle utilisée pour déterminer le comparateur cliniquement pertinent. Il existe une limite à la comparaison des méthodes de « quantification » de la DREES et de la CT, la première évaluant un besoin de « santé », la seconde un besoin « médical ».

En outre, nous avons vu que les thérapies géniques couvraient des maladies rares, et étaient désignées comme « médicaments orphelins », dès lors que le Comité des médicaments orphelins (COMP) a examiné la demande, et la Commission européenne, rendu sa décision. Dans ces conditions (le médicament évalué est un médicament désigné orphelin), la CT peut-elle admettre un comparateur cliniquement pertinent et estimer le besoin médical comme étant couvert ou partiellement couvert ?

#### **iv. L'évaluation de la quantité d'effet supplémentaire et de la pertinence clinique**

La doctrine de la CT indique que « la quantité d'effet mesure l'importance de l'effet du médicament par rapport au comparateur cliniquement pertinent, le plus souvent en termes de morbi-mortalité, qualité de vie et tolérance »<sup>17</sup>. Elle ajoute que « la pertinence clinique correspond au caractère substantiel de l'effet apporté aux patients (une différence statistiquement significative seule pouvant ne pas être cliniquement pertinente) ». L'évaluation

---

<sup>16</sup> Doctrine de la Commission de la transparence de la HAS de 2021, pages 14

<sup>17</sup> Doctrine de la Commission de la transparence de la HAS de 2021, pages 9

de ces deux critères est dépendante de la tolérance au médicament, la rendant complexe au regard du faible recul qui ne permet pas à la CT de se prononcer au moment où elle est saisie.

Si la pertinence clinique est appréciée au cas par cas par la CT sans seuil prédéfini, il existe quatre modalités d'appréciation de la quantité d'effet supplémentaire qui dépendent du choix du critère de jugement :

Tableau 1 : critères de jugements et modalités d'appréciation utilisée par la CT dans l'évaluation d'un médicament

Critères de jugement	Modalités d'appréciation
Variable qualitative dichotomique	Réduction absolue du risque
Variable de type délai d'apparition d'un évènement	Différence des médianes de durée de survenue
Variable quantitative distribuée selon la loi normale	Différence des moyennes
Variable quantitative non distribuée selon la loi normale	Différence des médianes

*En fonction des données dont la CT dispose et des critères de jugement retenus dans les études, la CT appréciera la quantité d'effet selon différentes méthodes. Les variables qualitatives dichotomiques sont des variables catégorielles binaires (exemple : homme/femme). La variable de type délai d'apparition d'un évènement est une variable dite censurée (exemple : comparaison du délai de survenue du décès chez des patients ayant reçu un traitement par rapport à ceux ayant reçu un comparateur cliniquement pertinent). Pour les autres variables, la quantité d'effet est appréciée par la différence des moyennes ou des médianes, selon qu'elles sont distribuées ou pas selon la loi normale. De manière générale, la quantité d'effet est mesurée en termes de morbi-mortalité, qualité de vie et tolérance.*

La lecture de la doctrine de la commission de la transparence permet d'identifier 3 difficultés pour l'évaluation des thérapies géniques : la nécessité d'avoir des études randomisées en double aveugle avec un bras comparateur sur des indications concernant des populations cibles de taille réduite ; le besoin d'avoir le recul suffisant pour évaluer la toxicité des molécules sur le long

terme, faisant émerger l'enjeu des données en vie réelle ; la place de la thérapie génique à visée curative (ou améliorant considérablement et/ou durablement la qualité de vie des patients) dans les stratégies thérapeutiques.

Tableau 2 : synthèse des indicateurs pris en compte par la CT dans l'évaluation des thérapies géniques

<b>Évaluation</b>	<b>Définition</b>	<b>Indicateurs et outils</b>
Comparateur cliniquement pertinent	Médicament actif ou placebo, avec ou sans AMM), un dispositif médical, un acte ou toute autre thérapie (ou méthode diagnostique) non médicamenteuse. Il se situe au même niveau de la stratégie thérapeutique que le nouveau médicament et est destiné aux mêmes patients	CCP ISP Registres
Qualité de vie	La perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Elle est influencée par la santé physique, psychologique et le niveau d'indépendance, les relations sociales et la relation aux éléments essentiels de son environnement	Questionnaires et audits des associations de patients Revue de la littérature PNDS
Besoin médical	L'écart entre le niveau de prise en charge d'une population cible par une stratégie thérapeutique de référence et le niveau de prise en charge souhaité par la collectivité ou les pouvoirs publics au sein de cette même population cible	Présence ou non d'un CCP
Quantité d'effet supplémentaire et pertinence clinique	La quantité d'effet mesure l'importance de l'effet du médicament par rapport au comparateur cliniquement pertinent, le plus souvent en termes de morbi-mortalité, qualité de vie et tolérance. La pertinence clinique correspond au caractère substantiel de l'effet apporté aux patients.	

*L'évaluation par la CT se fait systématiquement par rapport à un Comparateur cliniquement pertinent (CCP). Cette notion est centrale dans toutes les doctrines de la HAS, tant sur le plan clinique qu'économique. La définition du CCP se fait sur la base de données issues de registres géré par des Centres de Référence Maladies Rares. La capacité de la CT à évaluer une thérapie génique dépend de la qualité des données dont elle dispose. La mesure de la quantité d'effet passe également par l'évaluation de l'amélioration de la qualité de vie perçue par les patients. Il existe en effet des situations où l'on observe une amélioration de l'état clinique d'un patient (amélioration des constantes biologiques) et une détérioration de la qualité de vie (par exemple la persistance d'un état grabataire). Cette situation est courante dans la prise en charge de certains cancers rares comme le glioblastome (la chimiothérapie permet une diminution de la masse tumorale mais un syndrome dépressif persiste voire s'aggrave chez les patients). Enfin, le besoin médical est évalué selon la présence ou non d'un CCP.*

## **B. La doctrine d'évaluation médico-économique de la Commission d'évaluation économique et de santé publique**

Les technologies de santé peuvent avoir des impacts qui dépassent le strict bénéfice thérapeutique, notamment quand elles affectent l'organisation globale des soins. L'objectif de la cartographie de la HAS est de structurer la manière dont les impacts organisationnels peuvent être identifiés et définis, en fonction des différents acteurs(39). Elle doit aussi aider à les objectiver.

La cartographie de la HAS indique « lors du dépôt de dossier de demande d'avis économique auprès de la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP), l'industriel a la possibilité de formuler des revendications en matière d'impacts du produit de santé sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades. De telles revendications conduisent le Collège de la HAS à se prononcer en faveur de l'éligibilité du produit de santé à une évaluation économique par la CEESP dès lors que le produit est susceptible de représenter une amélioration thérapeutique (ASMR ou ASA I, II ou III). Si, pour de nombreux produits, des impacts sont revendiqués pour au moins une des trois dimensions, ils ne sont que très rarement documentés ou difficilement perceptibles dans l'évaluation économique ou l'analyse de l'impact budgétaire. »<sup>18</sup>

---

<sup>18</sup> Cartographie des impacts organisationnels pour l'évaluation des produits de santé de la HAS, page 9

Dans la note de cadrage datant du 30 mars 2021 sur la cartographie de l'impact organisationnel il est en effet précisé que : « Afin que l'impact organisationnel puisse être documenté lors d'un dépôt de dossier d'évaluation d'un produit de santé, la Haute autorité de santé (HAS) a publié une cartographie qui vise à la fois à définir ces impacts organisationnels et à proposer des critères permettant d'en mesurer les effets ou de les argumenter, au travers d'un guide méthodologique. La cartographie élaborée ne présage pas de la façon dont l'évaluation des impacts organisationnels d'une technologie de santé sera prise en compte au sein de chaque commission de la HAS (CNEDiMTS, CEESP, CT) et par le Collège. La CNEDiMTS s'est donc auto-saisie<sup>19</sup> afin d'intégrer cette cartographie des impacts organisationnels dans ses évaluations »(40).

**i. Le positionnement de la Commission d'évaluation économique et de santé publique dans le processus d'évaluation des thérapies géniques**

La décision n°2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013(41) définit les conditions dans lesquelles la CEESP est saisie pour effectuer une évaluation médico-économique. Elle permet d'appréhender les revendications de l'industriel « en termes d'incidence du produit sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et prend en compte le chiffre d'affaires prévisionnel de ce produit, toutes indications confondues »<sup>20</sup>. Cette évaluation ne peut concerner que les produits ayant obtenu une ASMR I, II ou III et est obligatoire dès lors que le chiffre d'affaires prévisionnel dépasse le seuil de 20 millions d'euros par an. La CEESP se prononce sur la méthodologie utilisée par l'entreprise pour fournir les analyses suivantes : coût-résultats sur le critère d'efficience (calcul du RDCR) : étude coût-efficacité ; d'impact budgétaire (calcul du bénéfice net incrémental) ; sur l'utilité du produit (gain pour la collectivité en fonction de la valeur de l'année de vie ou QALY)

En complément et à noter qu'une analyse médico-économique structurée reposant sur des faits scientifiquement documentés et une dimension de type projection permet *in fine* d'articuler la mesure des résultats avec celle des besoins et des capacités de financement.

---

<sup>19</sup> Se reporter à l'Annexe 8. Argumentaire d'impact organisationnel du document de 2016 mis à jour le 15 avril 2022 page 68, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-01/guide\\_fabricant\\_2016\\_01\\_11\\_cnedimts\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-01/guide_fabricant_2016_01_11_cnedimts_vd.pdf)

<sup>20</sup> Décision n°2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013 du collège de la Haute Autorité de santé, article 1<sup>er</sup>

L'évaluation médico-économique (EME) permet de poser un raisonnement comparatif par la prise en compte simultanée des coûts et conséquences des traitements. Se basant sur un triple impératif de justification, de validation et d'exploration de l'incertitude (en application du guide méthodologique de l'évaluation économique à la HAS), elle permet d'éclairer les décisions et de caractériser l'efficacité.

Sur la base de ces analyses, la CEESP effectue des recommandations pour améliorer les données et/ou informations permettant de démontrer l'efficacité du produit de santé en agissant sur la fixation du prix, les mécanismes de régulation du prix, la population de remboursement, la place dans la stratégie thérapeutique, les conditions de prescription ou le suivi en vie réelle des bénéficiaires du produit en termes d'efficacité et de qualité de vie et des coûts. Elle peut aller jusqu'à l'identification d'un prix pour lequel le niveau RDCR/BN<sup>21</sup> est optimal. Une analyse médico-économique structurée reposant sur des faits scientifiquement documentés et des projections permet d'articuler la mesure des résultats avec celle des besoins et des capacités de financement.

Le positionnement de la CEESP, entre l'évaluation scientifique par la CT et la fixation du prix par le CEPS est déterminant. Elle peut estimer qu'une baisse importante du prix revendiqué est nécessaire, en particulier lorsque les méthodes d'évaluations économiques ne sont pas suffisamment robustes, recommander un prix similaire à celui des comparateurs quand il n'y a pas d'études comparatives disponibles ou des données à la force insuffisante et réduire la taille de la population cible, en particulier quand elle estime que l'efficacité du produit dans une sous-population n'est pas transposable à une population plus large.

Le système de santé a des ressources limitées alors que les besoins de santé sont quasi illimités. Dès lors, comment se positionnent les analyses médico-économiques et quand avons-nous besoin de réaliser une analyse ? Il existe 3 scénarios dépendants de l'impact sur les coûts ( $\Delta C$ ) et de l'impact sur la prise en charge ( $\Delta E$ ) :

- $\Delta C$  est positif et  $\Delta E$  négatif : le prix revendiqué est supérieur à celui de la stratégie de référence pour une efficacité inférieure

---

<sup>21</sup> BN : Bénéfice Net

- $\Delta C$  est négatif et  $\Delta E$  positif : le prix revendiqué est inférieur à celui de la stratégie de référence pour une efficacité supérieure
- $\Delta C$  et  $\Delta E$  sont positifs : une analyse est nécessaire (coût-efficacité, coût-utilité, coût-bénéfice)

Tableau 3 : les différents types d'analyses médico-économiques(42)

Type d'étude	Effets de santé mesurés	Exemples
Coût-efficacité	Unité de santé : nombre d'années de vie, hospitalisations évitées, guérisons	Comparaison de Zynteglo® avec une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou transfusion + chélateurs du fer
Coût-utilité	Utilité ou QALY	Comparaison de la qualité de vie d'un patient ayant reçu Zynteglo® à celle d'un patient greffé ou transfusé + chélateurs du fer
Coût-bénéfice	QALY converti en unités monétaires	Comparaison du coût de la stratégie thérapeutique « Zynteglo® » à la stratégie thérapeutique de référence

*Le choix pour Zynteglo® a été de faire une étude médico-économique (EME). Les éléments entrant dans la description des interventions à comparer ont été listé en fonction de l'indication et la pratique clinique. La quantification de ces éléments intègre d'une part les effets directs (efficacité, effets indésirables, qualité de vie) et indirects (apparition ou disparition de complication par exemple), et d'autre part, les coûts directs (acquisition du traitement, traitements de support, hospitalisations). L'EME considère d'emblée la notion d'incertitude, car il est exigé de tester l'impact des variables sur les résultats pour augmenter la robustesse et la confiance en ces derniers. Les valeurs de référence étant soumises à des incertitudes, l'analyse porte uniquement sur les variables qui pourraient influencer le RDCR.*

L'évaluation économique met en jeu des valeurs implicite que le document de travail « valeur de références pour l'évaluation économique en santé » de la HAS détaille. Ces valeurs permettent de rendre compte de l'efficience d'une intervention, c'est-à-dire de son efficacité

dans un contexte de ressources limitées. Cette évaluation répond très concrètement à l'expression de la valeur qu'accorde la collectivité à une unité de gain de santé. Il n'existe pas de telle valeur en France ; il est ainsi possible de mesurer le coût du gain en santé mais pas d'exprimer son acceptabilité financière.

## **ii. La mesure de l'efficacité par le Ratio différentiel coût-résultat**

Le coût du gain en santé est défini par le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) qui se matérialise par la formule  $RDCR = \Delta C / \Delta E$ .  $\Delta C$  intègre le coût du traitement, le coût des complications liées au traitement et le coût des complications liées à la maladie(43).

Le calcul du RDCR constitue la mesure de référence de l'efficacité pour la HAS, sans qu'elle ne préjuge pour autant de la capacité à payer. Il s'agit d'une valeur macro-économique calculé sur la base de moyennes nationales, sans prendre en compte les particularités locales, à l'échelle d'un établissement de santé par exemple. Ainsi, une thérapie génique jugée rentable au niveau macro-économique, peut ne pas l'être à l'échelle d'un établissement.

La variation du RDCR se calcule en fonction de la variation de chacune des variables prises isolément via des analyses déterministes unidimensionnelles ou de scénarios. Elles permettent d'affecter chaque paramètre et les valeurs extrêmes de leurs bornes de variation. En conditions réelle d'usage, les patients « comportent » plusieurs variables spécifiques qui diffèrent d'un patient à l'autre. La méthode de micro-simulation ou de Monte-Carlo simule une cohorte d'individus fictifs, de profils différents à l'entrée dans le modèle, et dont l'évolution dans le modèle diffère également (évolution vers différents états de la pathologie). Chaque itération est légèrement différente de la précédente, et plus le nombre d'itérations est grand, plus la valeur empirique est proche de la valeur théorique. Enfin, partant d'une distribution empirique de la cohorte à traiter, la probabilité en proportion de patients pour laquelle le RDCR est acceptable pour un niveau de valeur de la disposition à payer est recherchée. La proportion s'élève donc quand le seuil d'acceptabilité augmente.

C'est pourquoi, la mesure de l'efficacité est complétée par l'analyse d'impact budgétaire (AIB) mesurant la solvabilité du payeur. La HAS définit l'AIB comme « un outil qui fournit à un décideur budgétaire des précisions sur le différentiel des coûts associés à l'introduction et à la diffusion des interventions de santé, selon un horizon de planification budgétaire déterminé ».

Nujiten *et al.* (2011) définit trois types de modèles : les modèles à cohortes incidentes (maladies aiguës et infectieuses), les modèles à cohortes prévalentes (maladies chroniques) et les modèles mixtes.

Une analyse d'impact budgétaire est réellement pertinente dans le cas très particulier des thérapies géniques. En effet, le changement de paradigme est constitué par une thérapie à administration unique avec un espoir de guérison pour les patients traités, une population réduite à traiter et qui peut l'être avec un espoir de guérison sur une période très courte, un coût de traitement concentré comparé à un traitement pris de manière chronique et un traitement à effet attendu curatif en remplacement d'une prise en charge symptomatique.

Elle permet de prendre en compte la question de l'équité d'accès au traitement et de la soutenabilité. En effet, lorsque l'impact financier de la population à traiter est soutenable, et ce d'autant plus qu'il peut être étalé sur une période de moyen terme, il n'est pas nécessaire pour les autorités de hiérarchiser l'accès aux soins aux patients dans le temps

Ainsi interpréter le RDCR nécessite un jugement de valeur sur l'acceptabilité de la dépense et donc, de définir une valeur de référence notée  $\lambda$  ; il s'agit du montant maximum par unité de vie gagnée que la collectivité est prête à engager.

### **iii. La définition d'une valeur de référence du Ratio différentiel coût-résultat : l'approche utilisant la valeur d'une vie statistique**

Il n'existe pas de valeur seuil clairement établie en France et l'évaluation se fait au cas par cas. La définition d'une valeur seuil permettrait de qualifier les RDCR et d'en faire un outil d'aide à la décision plus abouti(44). Dans sa revue de la littérature de 2014, la HAS a présenté 4 approches utilisées dans des pays voisins pour définir une valeur seuil de référence :

- l'approche du budget contraint où le seuil est défini comme le coût marginal d'un QALY acceptable
- l'approche par la disposition à payer pour un QALY supplémentaire (*willingness to pay*) où la valeur d'un QALY est dérivée directement des préférences individuelles
- l'approche basée sur l'analyse de décisions de prix antérieures où les seuils sont définis a posteriori à partir des RDCR obtenus après publication des prix

- l'approche utilisant la valeur d'une vie statistique (VVS) où la valeur monétaire d'un QALY est indirectement estimée à partir d'une estimation de la VVS.

Une équipe de recherche française a étudié l'approche basée sur la VVS pour définir une valeur de référence. Partant de l'estimation faite de la VVS par le commissariat de la stratégie et de la prospective en 2013, 3 millions d'euros pour la population française, les auteurs ont estimé la valeur d'une année de vie et la valeur statistique du QALY à partir des données françaises disponibles. Pour ce faire, ils ont dans un premier temps estimé la valeur d'une année de vie (VoLY) par catégorie d'âge. Ils ont ensuite estimé la valeur statistique d'un QALY en rapportant les VoLYs aux données démographiques de la France et aux résultats français du questionnaire EQ-5D-3L.

L'interprétation de ces résultats nécessite de définir quelques notions.

La valeur estimée d'une année de vie (VoLY) est une valeur économique permettant de quantifier l'avantage d'éviter un décès. Il s'agit d'une constante donnée à un âge donné de la vie ( $a$ ) ; VVS étant une constante, cela signifie qu'à un âge donné, chaque année de vie restante à la même valeur. En France VVS vaut 3 millions d'€. La VoLY est estimée par la formule suivante :

$$VoLY(a) = \frac{VLS}{\sum_{i=0}^{T(a)} (1+\delta)^{-i}}$$

La valeur statistique d'un QALY (VSQ). Le QALY est la mesure de l'utilité perçue par le patient d'une intervention médicale qui correspond à une année de vie gagnée. Le QALY lie l'espérance de vie et la qualité de vie et est comprise entre 0 et 1. Il est possible de relier la valeur statistique d'un QALY (VSQ) à un âge donné à la valeur de la vie statistique (VVS) par l'égalité ci-dessous.

$$VSQ(a) = \frac{VSL}{\sum_{i=0}^{T(a)} u(a+i) * (1+\delta)^{-i}}$$

Le taux d'actualisation correspond à la valorisation des résultats futurs d'une stratégie par rapport à la stratégie présente.

Ainsi, la VoLY et la VSQ augmentent avec l'âge ; autrement dit, plus l'espérance de vie est faible, plus les valeurs d'une année de vie et d'un QALY augmentent. Or, il n'est pas possible dans notre société d'adopter une différence de traitement en fonction de l'âge, et l'intérêt d'une valeur de référence réside précisément dans son indépendance à l'âge. *Thérard* s'est donc appuyé sur les données démographiques de la France en 2018 et les résultats d'un questionnaire standardisé (EQ-5D-3L) collectés auprès de 452 personnes pour calculer cette valeur de référence d'une année de vie indépendamment de l'âge en appliquant des taux d'actualisation de 2,5 et 4,5%.

Les résultats suivants ont été obtenus :

	VoLY	VSQ
Cas de base 2.5%	120.185 €	147.093 €
Cas de base 4.5%	166.205 €	201.398 €

La valeur d'une année de vie, au taux d'actualisation de 2,5% est estimée à 120.185€ et la valeur d'un QALY à 147.093€. Au taux d'actualisation de 4,5%, ces valeurs sont respectivement portées à 166.205€ et 201.398€.

### **III. Partie 2 : le cadre de la négociation du prix des thérapies géniques à visée curative**

#### **A. Le cadre conventionnel**

##### **i. L'accord-cadre entre Les entreprises du médicament et le Comité économique des produits de santé**

L'accord cadre a été signé entre le LEEM et le CEPS en mars 2021, considérant les conclusions du 8<sup>ème</sup> CSIS, les enjeux révélés par la crise sanitaire et la lettre d'orientation ministérielle. Le CEPS doit concilier l'arrivée de thérapies innovantes sur le marché et le maintien de médicaments matures sur le marché, l'enveloppe budgétaire étant limitée.

Dans l'article 1<sup>er</sup> du Chapitre 1, l'accord cadre précise la gouvernance et la politique conventionnelle. Ainsi le Comité de pilotage de la politique conventionnelle (CPPC) assure l'élaboration et la mise en œuvre de la politique conventionnelle et est composé des membres du CEPS et des entreprises.

L'article 4 du Chapitre I précise les conditions du partage des données prospectives entre les entreprises et le Comité en vue d'anticiper l'arrivée de thérapies innovantes sur le marché susceptibles d'avoir un impact important sur l'organisation des soins, à un horizon de 5 ans. Ces données comprennent « le calendrier de soumission, l'indication de l'ASMR revendiqué, le recours à un accès dérogatoire, l'existence d'extensions d'indications futures, une fourchette de chiffre d'affaires ainsi que les potentiels impacts sur l'organisation des soins ou la prise en charge des patients dès lors qu'ils seraient notables ».

Nous n'aborderons pas ici le processus réglementaire de fixation des prix de droit commun (délais, note d'intérêt économique, conditions de suspension et de reprise des négociations...). Nous rappellerons néanmoins quelques points importants dans le cadre de l'objet d'étude, les thérapies géniques à visée curative. Il existe quatre marchés européens comparables pour les médicaments d'ASMR I à III : l'Allemagne, l'Espagne, le Royaume-Uni et l'Italie. Nous avons vu précédemment que la comparaison de ces marchés était en partie rendue caduque par le système de remise, le prix facial étant considéré (Amanda Whittal et al.). Aussi, les conditions d'efficacité pour les médicaments ayant fait l'objet d'une évaluation médico-économique (ASMR I à III) sont définies par voie conventionnelle entre le CEPS et l'entreprise.

L'évaluation réalisée par la CEESP est alors considérée et le Comité peut s'en remettre à son avis. Enfin il existe une procédure de fixation de prix accélérée (*fast-track*) pour les médicaments d'ASMR I à III ayant fait l'objet d'une évaluation médico-économique.

## **ii. Le cas particulier des médicaments de technologie innovante**

Il existe une procédure de fixation de prix particulière pour les médicaments orphelins (Chapitre 1, article 15.a de l'accord cadre modifié par avenant le 5 mars 2021) et pour les médicaments de technologie innovante (MTI) (*ibid*, article 15.b). Ainsi, l'accord cadre prévoit que pour les médicaments d'ASMR I à IV, les comparateurs doivent posséder une AMM dans l'indication évaluée. Pour les médicaments dont le coût revendiqué dépasse 50 k€, il est possible de convenir d'un prix facial cohérent avec les prix pratiqués sur les marchés de références à condition que l'entreprise s'engage à fournir le médicament à l'ensemble des patients éligibles au traitement dans la limite d'un chiffre d'affaires total forfaitaire négocié conventionnellement. Ce montant du chiffre d'affaires total forfaitaire peut être modifié en fonction du volume de vente ou toute évolution de la population cible.

Le CEPS entend par « médicaments de technologie innovante », les thérapies géniques, les thérapies cellulaires et les thérapies tissulaires et les caractérise par « leur administration le plus souvent unique, leur effet attendu prolongé sur plusieurs années, l'incertitude sur la persistance de leur effet et leur tolérance au long cours, d'importante différences numériques parfois entre populations prévalentes et incidentes »(45). Ainsi, le CEPS entend définir le prix d'une thérapie génique à visée curative selon la durée d'effet observée afin de prendre en compte l'incertitude, un contrat de gestion de l'incertitude est signé avec l'entreprise. Les remises sont définies par tranches populationnelles et il est possible de procéder à un fractionnement du paiement sur plusieurs années, négocié avec l'entreprise dans le cadre d'un avenant conventionnel qui interviendra dans un cadre législatif ou réglementaire qui doit obligatoirement être défini au préalable.

La gestion de l'incertitude pour le CEPS est donc un point de cristallisation dans les négociations avec les entreprises. C'est pourquoi l'article 16 de l'accord cadre prévoit qu'à l'initiative de l'entreprise ou du CEPS, un contrat puisse être signé entre les deux parties lorsque la transposabilité d'un résultat en vie réelle remet en question le prix de la thérapie génique, ou lorsqu'une amélioration peut être apportée.

Enfin, il est important de préciser que les articles 15 et 16 de l'accord-cadre LEEM-CEPS ne constituent pas une dérogation au reste de la convention. Ces dispositions s'intègrent dans ce dispositif conventionnel et l'ensemble des dispositions qui y sont prévues s'appliquent aux thérapies géniques, en particulier les articles 19 et 23 qui prévoient de transformer en une baisse de prix les remises accordées.

## **B. La définition d'un cadre de négociation entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises**

La définition d'une valeur seuil de référence est importante pour les étapes de négociation de prix avec le CEPS. Nous l'évoquons, les évaluations médico-scientifique et médico-économique fixent le cadre de négociation du prix de la thérapie génique entre l'entreprise et le CEPS qui quantifiera la « volonté de payer » de la collectivité.

### **i. Généralités sur le cadre de la négociation des prix des médicaments entre le laboratoire et le Comité économique des produits de santé**

Le médicament est un marché régulé dont les mécanismes de fixation des prix doivent prendre en compte le nécessaire retour sur investissement pour les entreprises, et une enveloppe budgétaire limitée. Il existe 3 mécanismes généraux de fixation des prix : le *cost-based pricing*, le parangonnage international et le *value-based pricing*. Dans le cas des thérapies géniques, nous nous focaliserons sur la value-based pricing (prix fixé sur la valeur).

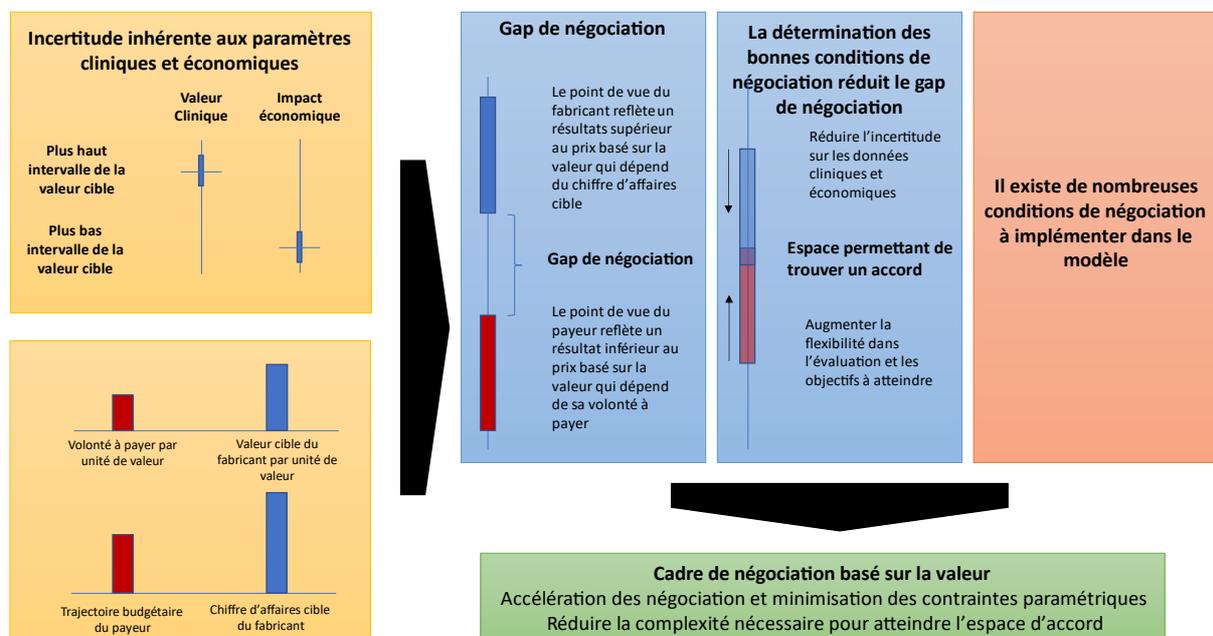
Les produits étudiés sont les thérapies géniques à visée curative, utilisées dans le contexte de maladies rares, avec un effet positif potentiel sur la qualité de vie. Théoriquement, un patient recevant une thérapie génique à visée curative, n'est plus un patient à traiter. D'un point de vue épidémiologique, il serait donc possible de n'avoir à traiter que la population incidente. Le manque de recul sur l'efficacité de ces thérapies à visée curative, induit une incertitude dans un contexte où les moyens à allouer à la santé sont limités et introduit la notion de risque pour le payeur. Dans sa démarche le CEPS est donc confronté aux problématiques suivantes :

- en l'absence de valeur seuil de référence, et au regard des stratégies de référence dans une indication donnée, pour une population cible donnée, quel prix la collectivité est-elle prête à payer ?

- en cas d'échec thérapeutique, comment partager le risque entre la collectivité et l'entreprise ?
- faut-il valoriser l'effort d'une entreprise à installer sa filière de recherche et développement et de production en France (ou en Europe) ? Si oui, quelle répercussion cet effort doit avoir sur le prix ?

Donner les outils au CEPS pour mieux appréhender la valorisation et la quantification de la volonté de payer de la collectivité, est rendu nécessaire par la place que les thérapies innovantes (les thérapies géniques et cellulaires) sont amenées à prendre dans les prochaines années : 23% de croissance aux États-Unis entre 2018 et 2022 et on l'estime à 20% entre 2021 et 2026 en Europe. Ces thérapies se caractérisent par un prix revendiqué par les laboratoires élevé qu'ils justifient par la visée curative de ces thérapies au moment de la demande d'inscription au remboursement dans le droit commun.

Figure 1 : Contexte et enjeux autour d'un modèle de négociation (46)



Cette figure explique que deux paramètres en particulier permettent de définir la trajectoire de prix d'un médicament : la plus-value clinique du médicament et son impact économique. L'objectif pour l'industriel est d'avoir la plus haute plus-value clinique possible avec l'impact économique le plus faible. Un prix par unité va être défini en fonction des revenus cible de l'entreprise. La négociation s'effectue avec un « payeur » (en France, il s'agit de l'Etat et de l'Assurance Maladie) qui déterminera sa « volonté à payer » par unité de valeur en fonction de la trajectoire budgétaire (définie par l'ONDAM). Ainsi, l'entreprise définira toujours la borne haute de la négociation de prix et le payeur, la borne basse. Néanmoins, l'incertitude

*autour de la quantité d'effet des thérapies géniques et la qualité incertaine des données ayant servi pour l'évaluation médico-économique amène à ce que Whittal et al. appellent un « gap de négociation ». C'est-à-dire que la différence entre la proposition de prix de l'entreprise et celle du CEPS est telle, que la négociation entre les parties se retrouvent bloquées. La figure 1 explique que pour trouver un espace de négociation (« solution space »), l'industriel doit diminuer l'incertitude autour de ses résultats clinique et de l'évaluation de l'impact économique de son produit, et le payeur, faire preuve de plus de flexibilité dans son évaluation. Cela permettra d'accélérer les négociations et de diminuer les freins à l'obtention d'un accord.*

Le cadre de négociation entre le laboratoire et le CEPS a donc un effet sur la durée des négociations ; selon le *Patient W.A.I.T Indicator*, la durée de négociation a augmenté entre 2018 et 2019 dans 93% des pays européens. Il existe aujourd'hui un différentiel important entre la volonté de payer du CEPS et la valeur revendiquée du laboratoire que le modèle actuel ne parvient pas à combler : plus communément, ce différentiel amène la notion péjorative de « vallée de la mort ».

Pour comprendre cette notion, il est nécessaire de caractériser les parties prenantes de la négociation : d'un côté la collectivité avec le CEPS, un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie, de l'autre, les laboratoires. La 19<sup>ème</sup> édition du rapport « panorama France *Healthtech* 2021 » permet de dresser une photographie de ces entreprises. 54% des entreprises interrogées sont des TPE, 41% ont 0 à 5 ans (il n'existe pas de données sur les *portefolio* de ces entreprises mais nous supposons que la jeunesse de ces entreprises ne leur permet pas d'avoir un *portefolio* au sein duquel diluer des investissements importants) et 2/3 des biotechnologies développées sont issues de la recherche publique.

Pas moins de 515 sociétés, dont une vingtaine d'origine française, sont actives dans le champ des thérapies géniques dans le monde, dont 111 en Europe et en Israël. Elles ont levé 7,9 Md\$ au 1<sup>er</sup> semestre 2020. En 2018, année record pour les financements dans ce secteur, les montants levés ont atteint 13,5 Md\$<sup>22</sup>. Concernant l'effort de recherche, le panorama des essais cliniques sur les thérapies génique, l'Europe reste derrière les États-Unis.

---

<sup>22</sup> Selon les données de BioPharmAnalyses © Octopusyx BioConsulting - Novembre 2020

Figure 2 : Nombre d'essais cliniques dans le monde par zone géographique <sup>23</sup>

### NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES DANS LE MONDE PAR ZONE GÉOGRAPHIQUE

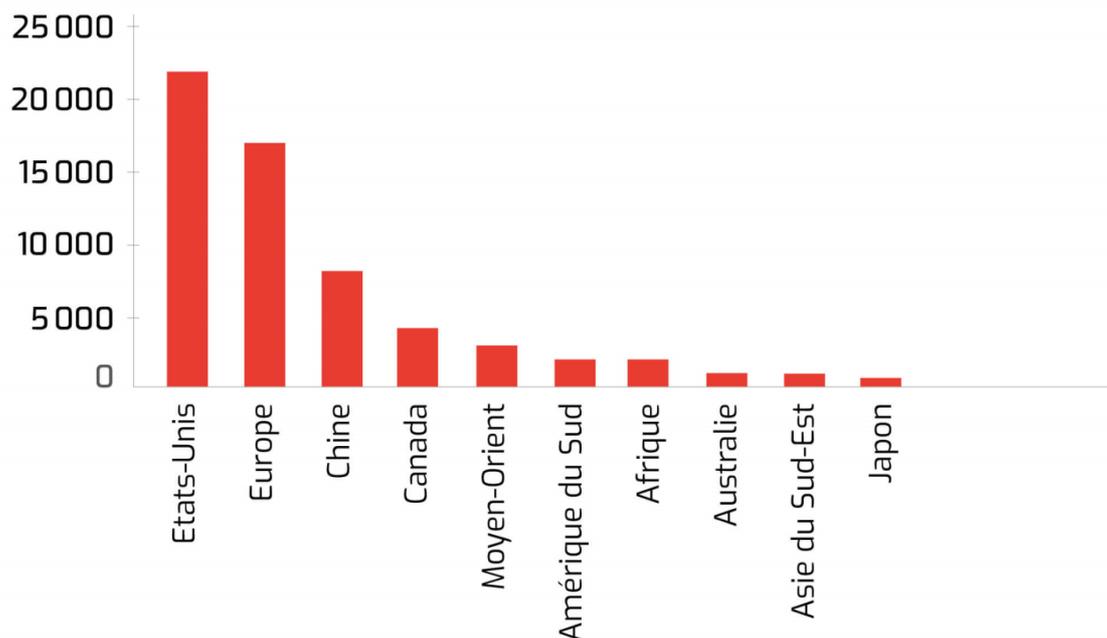


Schéma adapté d'une présentation de Wells Fargo - Avril 2018.

Dans sa note n°62 de janvier 2021, le Conseil d'Analyse Economique (CAE) estime que « l'innovation repose essentiellement sur la recherche académique et les *spins off* universitaires », venant corroborer l'hypothèse d'une fragilité économique d'une partie des entreprises amenées à développer une innovation. Ainsi nous entendons par « vallée de la mort » le processus par lequel une entreprise est contrainte d'être liquidée faute d'un accord sur le prix avec le CEPS dans le contexte d'un niveau de preuve scientifique élevé (dont l'indicateur est l'obtention d'une AMM).

<sup>23</sup> <https://www.leem.org/la-therapie-genique>

## **ii. La définition d'un cadre de négociation basé sur la valeur**

L'échec d'une négociation entre le CEPS et le laboratoire est le fruit d'une détermination différente de la valeur de la thérapie génique due à l'absence de référence permettant de combler le *gap de négociation*. Le système de remise français poursuit, pour partie, l'objectif de faciliter le consensus entre les parties pour aboutir plus rapidement à un accord.

Amanda Whittal et *al.* (2022) proposent un nouveau cadre de négociation à condition que les données d'efficacité soient suffisantes malgré les incertitudes inhérentes à la visée curative des thérapies innovantes. La négociation de prix des thérapies géniques à visée curative répond alors à un objectif précis : définir les remises les plus appropriées pour un médicament destiné à guérir une maladie rare et dont la valeur est connue. Elle définit la valeur par des niveaux de preuves scientifiques et d'efficacité clinique jugés suffisants selon les critères d'évaluation des autorités sanitaires compétentes (cf doctrine de la CT) et l'existence d'une évaluation plausible et rationnelle du risque (cf doctrine de la CEESP).

Amanda Whittal et *al.* proposent un cadre de négociation qui permette de faciliter les négociations en suivant les critères suivants : l'utilisation d'une méthode systématique et structurée de négociation entre les parties ; réduire le temps de négociation tout en assurant une plus grande transparence du processus de négociation ; réduire le risque financier pour l'ensemble des parties en définissant le plus précisément la nature des remises.

En basant ses travaux sur la revue de la littérature scientifique, l'avis d'experts et une étude de cas, elle décrit une approche progressive de négociation en trois étapes :

- étape 1 : l'évaluation du produit et du profil de la maladie
- étape 2 : la hiérarchisation des risques liés au remboursement du médicament en quantifiant leur effet sur 1/les résultats en vie réelle 2/le coût-efficacité 3/le coût par patient 4/le budget
- étape 3 : l'identification des associations de remises les plus pertinentes

## **C. La définition de la doctrine du Comité économique des produits de santé**

La doctrine du CEPS est mentionnée dans son rapport d'activité et est définie comme « un ensemble de considérations et de pratiques qui résultent des négociations déjà réalisées par le Comité, des orientations ministérielles qu'il reçoit et des positions constantes de la majorité de

ses membres dans certaines situations. Elle concourt à la reproductibilité et la stabilité de ses positions et décisions, donc à leur prévisibilité, et contribue à l'équité de traitement des dossiers dans le respect des textes en vigueur »(47).

Pour analyser la doctrine du CEPS, nous nous appuyerons sur les LOM de 2006 à 2021, les 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> CSIS et le rapport d'activité provisoire de l'année 2022 du CEPS, le cadre conventionnel ayant déjà été abordé.

### **i. Les principes généraux de la doctrine du Comité économique des produits de santé**

Nous définissons ici la doctrine comme une position ou une tendance sur laquelle s'appuie une autorité pour indiquer l'orientation et le sens de son action(48). Ainsi l'approche méthodologique du CEPS définissant sa doctrine de fixation des prix des thérapies géniques à visée curative s'appuie sur 3 principes(47) : le calcul des consommations s'appuie sur les posologies du RCP appliquées à un patient standard de 70kg et 1,70m<sup>2</sup> de surface corporelle ; les durées de traitements sont annualisées et se calculent en coût de traitement journalier ou en coût de cure lorsque les durées de traitement sont différentes d'un patient à l'autre ; les coûts non médicamenteux associés ne sont pas pris en compte, et peuvent faire l'objet d'une évaluation médico-économique validée par la CEESP.

### **ii. Le choix des comparateurs**

À l'instar de la CT et de la CEESP, le CEPS fait une proposition de prix sur la base de comparateurs. Le choix des comparateurs sera différent selon l'ASMR. Pour un médicament d'ASMR I à III, le comparateur sera le même utilisé par la CT et le raisonnement du CEPS se fera en fonction de l'indication considéré et non pas du produit. Il existe deux cas particuliers où la démarche du CEPS sera différente :

- dans le cas des maladies rares, l'absence de comparateur amène le CEPS à considérer un comparateur économique, défini comme étant « un médicament présentant le plus grand nombre de points communs avec le produit à tarifier »
- dans le cas des traitements dits « one shot », le Comité s'en remet à l'avis de la CEESP, et donc à sa doctrine.

Il est possible pour les médicaments innovants de bénéficier d'une garantie de prix européen définie comme « un niveau de prix associé ou non à une durée de stabilité ». Le niveau de prix est caractérisé par le fait que le prix ne peut être inférieur au prix pratiqué au sein de l'un des 4 marchés de référence. La durée de stabilité dépend de l'évaluation médico-économique de la CEESP. Ce prix européen ne s'applique qu'au prix facial, c'est-à-dire le prix avant l'application des remises.

Le prix net correspond au prix négocié entre le CEPS et l'entreprise. Dans le cadre des produits innovants, le choix des comparateurs ne peut s'effectuer que dans les traitements et stratégies thérapeutiques listés par la CT au moment de l'évaluation de l'ASMR. Ainsi le CEPS pondère les facteurs sus-cités (comparateur, marchés observés, modèle médico-économique, essais cliniques en cours) pour formuler sa proposition de prix net, sans qu'il n'y ait de pondération de référence ; pour un produit A, la prise en compte du modèle médico-économique pourra être prépondérante alors que pour un produit B, ce sera les essais cliniques en cours.

### **iii. Le cadre fixé par la Lettre d'Orientation Ministérielle**

Reprenant la définition d'une « doctrine », cette méthodologie ne nous permet pas d'objectiver ni une position, ni une tendance du CEPS sur la détermination de la valeur et du prix d'une thérapie génique à visée curative.

Le tableau 5 en annexe recense les principaux points des LOM depuis 2006. Plusieurs observations peuvent être faites. Il existe une ligne de rupture entre 2016 et 2019 caractérisé par le passage d'une orientation ministérielle visant à contenir les dépenses dans l'innovation, à une orientation liant les conclusions du CSIS et l'action du CEPS. À ce titre, les mesures des CSIS 2018 et 2021 sont recensées au sein du tableau 4 en annexe.

Ensuite il est demandé dans la LOM 2021 de « rémunérer justement l'apport des thérapies innovantes ». Or, comme l'indique Amanda Whittal et *al*, le *gap de négociation* entre le CEPS et l'entreprise est dû à une différence significative d'appréciation de la « valeur » de la thérapie génique à visée curative.

Enfin le CEPS rapporte au Premier Ministre. Sur le plan politique, cela pourrait être interprété comme une volonté d'inscrire la politique du médicament en interministériel ce qui corrobore avec l'établissement, au niveau du Premier Ministre, du pilotage de l'innovation, volonté matérialisée par la suppression de la direction innovation santé rattachée au ministère de la santé, et la création de l'Agence de l'innovation en santé, rattachée au SGPI et Premier Ministre.

Ainsi la doctrine du CEPS renvoie à celles de la CT et la CEESP, et la LOM et au CSIS.

Pour rappel, le CEPS définit sa doctrine comme « un ensemble de considérations et de pratiques qui résultent des négociations déjà réalisées par le Comité, des orientations ministérielles qu'il reçoit et des positions constantes de la majorité de ses membres dans certaines situations. Elle concourt à la reproductibilité et la stabilité de ses positions et décisions, donc à leur prévisibilité, et contribue à l'équité de traitement des dossiers dans le respect des textes en vigueur ». Or :

- pour une thérapie génique à visée curative, il n'existe pas de négociation ayant abouti à un accord entre le CEPS et l'entreprise. Cela questionne la pertinence du critère sur les « positions constantes de la majorité de ses membres dans certaines situations »
- il existe un différentiel entre le jugement par l'entreprise, la HAS et le CEPS de la valeur d'une thérapie génique à visée curative
- le prix proposé par le CEPS résulte de pondérations non standardisées reposant sur 4 critères

#### **iv. Les contraintes auxquelles le Comité économique des produits de santé est confronté**

La doctrine du CEPS tend toutefois à prendre compte des spécificités des thérapies géniques à visée curative (dites « *one shot* ») et des entreprises qui les produisent. Dans son rapport d'activité le Comité « considère que le prix auquel le nouveau produit serait dominant doit constituer la valeur pivotale sur laquelle la négociation peut se tenir »(45). Pour compléter cette doctrine, l'article 30 de la Loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2023 introduit un mécanisme de tarification spécifique pour les thérapies innovantes(49). Il renvoie à 3 dispositions réglementaires à venir : un arrêté fixant le seuil au-delà duquel le coût du traitement est fixé par convention ou décision du CEPS ; un arrêté fixant le forfait de thérapie innovante ; un décret définissant les modalités selon lesquelles un ou plusieurs versements successifs sont réalisés annuellement pour le compte de l'assurance maladie à l'entreprise.

L'annexe 9 de la LFSS 2023 permet de mieux comprendre les raisons qui poussent le CEPS à adopter une doctrine stricte vis-à-vis des thérapies géniques « *one shot* »(50). Outre l'incertitude inhérente à ce type de médicament, le Comité est confronté à trois autres problématiques.

D'abord celle des prix européens. Pour cerner cette problématique, il est nécessaire de comprendre le mécanisme de fixation des prix en Allemagne(51). Quand le médicament présente une valeur ajoutée clinique (l'évaluation est réalisée par le *Joint Federal Committee*), l'entreprise fixe librement le prix du médicament la première année après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. En parallèle, les négociations s'effectuent avec l'Association fédérale des caisses d'assurance maladie en lien avec l'Association des compagnies d'assurances santé privées, et doivent aboutir dans les 12 mois qui suivent l'AMM. Le prix alors négocié s'applique le 13<sup>ème</sup> mois. Il existe une procédure d'appel de la décision sur la base d'une évaluation coût-efficacité. Ainsi, les prix revendiqués la première année après l'obtention de l'AMM en Allemagne, sont jugés élevés par la Direction de la sécurité sociale qui estime que ce sont sur les prix allemands revendiqués au cours de la première année de l'AMM que les prix européens se basent<sup>24</sup>. Cela conduirait le CEPS à procéder à des remises importantes à l'origine d'une différence importante entre le prix net et le prix facial. Ce constat posé dans l'étude d'impact annexée au PLFSS 2023 est à tempérer à plusieurs égards : le prix de référence européen d'une innovation est issu du corridor de prix de l'Espagne, l'Italie, le Royaume-Uni, l'Allemagne et la France, et pas seulement l'Allemagne ; le mode de tarification de l'Allemagne permet de structurer de manière précoce des filières de production en Europe ; au regard des délais de négociation pratiqués en France, il n'est pas viable pour un industriel de se structurer dans un premier temps en France ; si les conditions d'accès et de tarification des thérapies géniques en France fait exception, l'Allemagne n'est pas toujours le premier pays d'implantation. Cela dépend de la présence ou non d'experts sur le territoire national capables de structurer des filières de soins intégrant ces thérapies.

Ensuite celle de l'écart entre la population cible dans le cadre de l'AMM accordée par l'EMA, et la population cible dans le cadre d'une demande d'inscription au remboursement. Nous savons que le prix d'un médicament est dépendant de son volume prévisionnel de vente dans le cadre d'un montant de chiffre d'affaires maximum au-delà duquel une clause de sauvegarde s'applique. Selon la Direction de la sécurité sociale<sup>25</sup>, les entreprises ont tendance à réduire la taille de la population cible au moment d'une demande d'inscription au remboursement,

---

<sup>24</sup> Annexe 9 du PLFSS 2023, page 195, [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/textes/116b0274\\_etude-impact.pdf](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/textes/116b0274_etude-impact.pdf)

<sup>25</sup> Annexe 9 du PLFSS 2023, page 196, [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/textes/116b0274\\_etude-impact.pdf](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/textes/116b0274_etude-impact.pdf)

« menant à un coût de traitement pour la collectivité supérieur à ce qu'il aurait pu être si l'intégralité de l'AMM avait été inscrite au remboursement ».

Enfin celle des coûts externes à la thérapie génique qui introduit la notion de forfait<sup>26</sup>. En effet, l'administration d'une thérapie génique à visée curative implique la mobilisation d'expertises et de plateaux techniques qui coûtent aux établissements de santé. Ainsi l'article 30 de la LFSS 2023 prévoit le recours à des forfaits de thérapie innovante et la modification de la méthode de « calcul du prix net de référence en sortie d'accès précoce (des médicaments de thérapie innovante) afin de ne pas pénaliser les entreprises ».

Ainsi nous devrions assister à une précision de la vision de la valeur que portera le CEPS au cours des futures négociations.

---

<sup>26</sup> Annexe 9 du PLFSS 2023, page 196, [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/textes/116b0274\\_etude-impact.pdf](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/textes/116b0274_etude-impact.pdf)

#### **IV. Partie 3 : étude de cas d'une thérapie génique : Zynteglo® (bétibéglogène autotemcel)**

Zynteglo® est une thérapie génique indiquée chez les patients âgés de plus de 12 ans atteints d'une bêta-thalassémie, qui n'ont pas de génotype B0/B0, et éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA compatible disponible. Il s'agit d'un médicament orphelin qui s'administre en une seule fois. L'étude de ce cas permettra d'illustrer la manière dont la doctrine de la HAS s'applique. Pour ce faire, nous nous appuierons sur : le résumé des caractéristiques du produit ; la sténotypie de la commission de la transparence ayant évalué Zynteglo® ; la littérature disponible faisant état des données d'évaluation du médicament

Nous nous attarderons ici à l'analyse du processus décisionnel ayant amené à l'octroi d'un ASMR III (modéré) pour Zynteglo®, la thérapie ayant reçu un SMR important.

##### **A. Évaluation médico-scientifique de Zynteglo®**

###### **i. État des données cliniques disponibles**

La lecture de l'avis du 22 janvier 2020 de la commission de la transparence indique que la demande de prise en charge temporaire de Zynteglo® reposait sur 2 études de phase I/II(52)(53) et une étude pivot de phase III(54), qui sont des études ouvertes, non comparatives car non réalisable. Le critère de jugement principal de ces études était l'indépendance aux transfusions (taux d'hémoglobine totale > 9 g/dl maintenu sur une période continue supérieure à 12 mois, en l'absence de transfusion sanguine. Zynteglo® (bétibéglogène autotemcel) est indiqué dans le traitement des patients atteints de  $\beta$ -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), âgés de 12 ans à 35 ans, 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. Le 18 mars 2020, Zynteglo® a obtenu un SMR Important chez ces patients, une ASMR de niveau III et est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Dans les deux premières études, HGB-205 (étude monocentrique française incluant 4 patients français) et HGB-204 (étude multicentrique incluant 18 patients transfusion dépendant), nous observons un profil de tolérance satisfaisant avec peu d'effets indésirables et une maîtrise du

risque d'insertion mutationnelle, l'ensemble des patients étant suivis pendant 2 ans. L'étude de phase III, sur 15 patients âgés de 12 ans et plus, confirme ces résultats.

## **ii. La définition de l'Amélioration du Service Médical Rendu**

Pour rappel, l'ASMR est défini par la HAS comme étant « une évaluation du progrès thérapeutique (ou diagnostic) apporté par le médicament ». Il est évalué en fonction de la qualité de la démonstration, la quantité d'effet en termes d'efficacité clinique, qualité de vie et tolérance, et la pertinence clinique. Dans le cas présent, deux comparateurs ont été choisis par la HAS : la greffe de cellule souche hématopoïétique quand celle-ci est possible et la transfusion sanguine et les chélateurs du fer

La stratégie thérapeutique proposée par Zynteglo® est-elle plus efficace et plus sûre que les deux stratégies précitées ?

Les données fournies par le laboratoire émanaient d'études sans bras comparateur pour lesquelles nous observons une disparition de la dépendance transfusionnelle (critère principal de jugement) dans 90% des cas avec le maintien de l'hémoglobine. La qualité de vie n'a pas été évaluée même si l'arrêt des chélateurs du fer pourrait conduire à une amélioration de celle-ci, et le conditionnement utilisant le busufan (stérilisant et gonadotoxique) pose question sur la place de Zynteglo® dans une stratégie thérapeutique concernant les femmes en âge de procréer. La faible taille des cohortes et l'absence de bras comparateur et le manque de précision de la cible thérapeutique, ont amené la HAS à se prononcer sur un ASMR III.

## **iii. Un bénéfice clinique très significatif pour les patients**

Le traitement par autogreffe permet l'établissement d'une population médullaire de cellules souches indifférenciées, porteuse du gène thérapeutique fonctionnel intégré dans leur génome. Celles-ci ont la capacité de s'auto-renouveler à long terme et d'assurer une hématopoïèse complète (elles sont capables de se diviser et de produire d'autres cellules souches indifférenciées pluripotentes et progénitrices des cellules sanguines pour toutes les lignées hématopoïétiques). De cette manière, les cellules souches transduites du patient restent une source de cellules hématopoïétiques à vie, porteuses du gène de la  $\beta$ A-T87Q-globine. La

production d'HbA<sup>T87Q</sup> observée à ce jour, avec un recul de 5 ans chez les premiers patients français traités par Zynteglo® est en effet stable et maintenue dans le temps.

L'espoir de guérison que représente Zynteglo® repose sur les données qui lui ont permis d'obtenir une AMM centralisée conditionnelle le 29 mai 2019. L'AMM précise que les effets sont attendus à vie.

L'efficacité est associée à un profil de tolérance acceptable caractérisé par un nombre limité d'effets indésirables (EI) jugés reliés au traitement (thrombopénie), de faible sévérité et transitoires. Aucun décès, aucun échec de prise de greffe ni aucune sortie d'essai clinique pour cause d'EI n'a été reporté. A la lumière de tous les essais réalisés à ce jour, aucune surveillance particulière n'est nécessaire pendant l'hospitalisation. La durée d'hospitalisation des patients pour le traitement avec Zynteglo® est corrélée à la reconstitution des neutrophiles (système immunitaire). Elle dure, dans les études, en moyenne 21 jours.

La Commission de la Transparence considère qu'il est attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité, compte tenu de l'indépendance transfusionnelle que confère Zynteglo®, permettant ainsi la non-apparition de complications liées aujourd'hui au traitement chronique(55)(56).

## **B. Effet sur la qualité de vie et évaluation médico-économique de Zynteglo®**

### **i. Un bouleversement de la vie**

Les patients libérés de la pathologie et des transfusions mensuelles peuvent changer de vie et avoir des projets. Ils n'ont plus à supporter le fardeau des absences scolaires, universitaires ou de journées de travail pour se rendre en HDJ. Les aidants des mineurs, aussi, voient leur qualité de vie grandement améliorée et leur productivité augmenter. Au-delà des bénéfices cliniques, il existe des bénéfices indirects et concrets :

- gain de productivité pour les patients et pour les aidants qui accompagnent leurs enfants
- facilitation de l'éducation pour les enfants et de la formation des étudiants, qui n'ont plus à s'absenter mensuellement et à souffrir de fatigue importante la 3<sup>ème</sup> semaine après leur dernière transfusion
- augmentation du taux d'activité de cette population (âgée de 12 à 35 ans) qui n'est plus handicapée par un traitement lourd
- épargne de poches de sang pour d'autres patients

- réallocation des ressources hospitalières grâce au changement de parcours de soins des patients historiquement pris en charge mensuellement en HDJ jusqu'à la fin de leur vie.

## **ii. Un prix basé sur la valeur dans le temps**

Bluebird bio défendait l'objectif d'un prix basé sur la valeur sur le long terme. Ainsi la valeur totale de Zynteglo® revendiquée de 1 575 000 € est basée sur ses bénéfices directs et indirects, thérapeutiques et sociétaux, individuels et collectifs.

D'abord, la Commission de la Transparence a octroyé une ASMR III à Zynteglo® dans l'indication des patients atteints de  $\beta$ -thalassémie dépendants des transfusions (TDT), qui n'ont pas de génotype  $\beta^0/\beta^0$ , âgés de 12 à 35 ans, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques mais n'ayant pas de donneur HLA-identique apparenté<sup>1</sup>. Cette décision fait suite à l'analyse des bénéfices cliniques de Zynteglo® dont la durée de l'efficacité est attendue à vie ; ainsi qu'à son impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients.

La valeur totale est basée sur un prix premium appliqué au coût d'une prise en charge standard actuelle complète mais symptomatique, par patient, évaluée lors de l'analyse médico-économique de Zynteglo® par la CEESP<sup>9</sup>. Ce coût total de transfusions/chélation à vie et de la prise charge des complications afférentes, est de 1 207 000 €. Le coût des comparateurs disponibles permet de mesurer l'impact sur les comptes sociaux d'une prise en charge actuelle qui n'est que symptomatique et qui maintient donc les patients dans un état pathologique, jusqu'à un âge de décès médian (40 ans) encore très inférieur à celui de la population générale. En comparaison, grâce à son niveau d'innovation, Zynteglo® permet d'envisager une guérison, un net allongement de la durée de vie et une amélioration de la qualité de vie des patients.

## **iii. Une valeur validée par une analyse coût-efficacité**

Les analyses de base de données effectuées (SNDS, ENCC, Rapport Charges et Produits) pour réaliser un modèle de coût-utilité ont permis de disposer de coûts de prise en charge solides et complets. Dans son avis d'efficience du 11 février 2020(57), la CEESP a validé une analyse du modèle coût-efficacité vie entière, avec des taux d'actualisation à 2,5% jusqu'à 30 ans puis 1,5%. Avec les nouveaux taux du guide méthodologique de juillet 2020, après 1000 simulations, il résulte de la différence de traitement (curatif vs symptomatique) et de la différence d'état clinique (différence de niveaux de complications), un surcoût moyen de 454.000€ et un bénéfice de 6,34 QALY.

Ces résultats sont issus, par patient, des coûts suivants :

- prise en charge actuelle : 1.207.000€
- prise en charge par Zynteglo® : 1.675.000€, avec un prix moyen d'acquisition de Zynteglo® de 1.305.000€ qui inclue un paiement à la performance.

Aux taux d'actualisation de 2,5% puis 1,5%, sur un horizon vie entière, le RDCR de Zynteglo® vs prise en charge standard complète, et selon une perspective sociétale, est de 24 000 €/QALY. Dans le même contexte, et avec une perspective collective, il est de 73 000 €/QALY. Zynteglo® est donc sur la frontière d'efficacité alors même que le RDCR n'intègre pas toutes les dimensions de la valeur de Zynteglo®. Bluebird bio défend le principe d'un horizon temporel à vie entière.

### **C. Les négociations entre le Comité économique des produits de santé et bluebird bio**

#### **i. Des modalités de paiement dans le temps, liées à la valeur**

La proposition de paiement de bluebird bio consiste à lier le paiement de cette valeur thérapeutique au bénéfice clinique constaté. Si on veut corréliser le paiement au maintien de l'efficacité, comme c'est le cas actuellement, le constat de ce bénéfice attendu sur plusieurs années doit lui-même être étalé dans le temps. Bluebird bio propose d'étaler les paiements sur 5 ans, conditionné à la performance. Ainsi le paiement, même dans cette situation nouvelle, est réellement lié au bénéfice du traitement.

Bluebird bio accompagne la valeur d'une proposition de modalités de paiements étalées temporellement pour réussir à intégrer ces traitements à administration unique mais effet long terme, dans le système actuel. Elle consiste à corréliser le paiement au maintien de l'efficacité, déclencher le paiement de cette solution thérapeutique uniquement si le bénéfice clinique est constaté, étaler les paiements sur 5 ans et lier 4 des 5 paiements au bénéfice du traitement.

La proposition de bluebird bio est de demander un prix basé sur la valeur avec un étalement de paiement sur 5 ans selon le concept du prix basé sur la valeur dans le temps. Beaucoup de points clés sont à consolider au-delà de la capacité des décideurs à la mettre en œuvre. Rappelons qu'avec le paiement échelonné, la rémunération à la performance est l'une des deux solutions que l'UNCAM envisage pour assurer la prise en charge des produits innovants et

particulièrement des produits de thérapie génique (selon le Rapport Charges et Produits, propositions de l'Assurance Maladie pour 2021, juillet 2021).

## **ii. La conciliation de l'impact budgétaire et l'étalonnement de paiement**

L'évaluation et la régulation des prix des médicaments conditionnent l'accès et le maintien d'un médicament sur le marché. Sachant que le CEPS peut réguler le prix après la commercialisation. Avec un prix élevé, il y a un risque d'avoir un impact budgétaire élevé pour la collectivité. En étalant les paiements, l'impact budgétaire est d'avantage lié à la valeur thérapeutique du traitement. Cet étalonnement permet de ne pas avoir à restreindre l'accès des patients au traitement dans le temps alors même que ces traitements répondent à un besoin médical important<sup>27</sup>.

La qualification de 5 centres de traitement en France permet de traiter la totalité de la population prévalente en 3 ans. La visée curative du traitement et son administration unique font que son impact budgétaire se limitera les années suivantes à la prise en charge de la toute petite population incidente.

Pour la prise en charge de la totalité de la population prévalente, l'impact budgétaire est vraiment limité dans le temps. Il n'y a donc pas de rémanence de la charge pour la Collectivité. Contrairement à ce que l'on peut constater pour des traitements chroniques au long cours où la charge pour une même population est maintenue année après année. En effet à partir de la 4<sup>ème</sup> année, l'impact budgétaire diminue drastiquement ne tenant plus compte que de la toute petite population incidente restant à traiter (5 patients/an). Petit à petit la pathologie traitée est apurée pour cette indication.

La proposition de l'étalonnement de paiement permet également de ne pas impacter la trésorerie des centres de traitements (du fait de leur forte expertise, plusieurs de ces centres concentreront certainement la dispensation de différents médicaments de thérapie innovante).

## **iii. En conclusion, Zynteglo® un pilote sur l'accès à des thérapies géniques en France**

---

<sup>27</sup> Avis d'efficacité de Zynteglo, pages 9-10, [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)

Le miroir d'une dépense limitée dans le temps pour la Sécurité Sociale est celui de revenus limités dans le temps pour l'entreprise qui a assuré la recherche, le développement industriel et clinique, ainsi que la mise sur le marché du produit et de son indication. Dans le cas de traitements symptomatiques, en prise chronique, c'est finalement la durée du brevet de commercialisation qui permet d'assurer les revenus réguliers.

Dans le cas d'une entreprise qui ne développe que des thérapies géniques individuelles, en administration unique et à visée curative qui plus est dans des maladies orphelines, les revenus sont donc réduits à cette aire sous la courbe.

Pour assurer son rendement, ce modèle économique d'entreprise contraint d'une part à de la recherche, au développement et à la mise sur le marché constant d'innovations pour d'autres pathologies, et d'autre part à une valeur seuil du prix de ces traitements.

Le cas de Zynteglo<sup>®</sup> nous semble être un bon pilote pour la France afin que le pays puisse consolider un modèle d'accès à des médicaments de thérapie génique à visée curative aux patients éligibles et en assurer une attractivité.

#### **D. Discussion**

Les nuages de points montrent des images condensées et concentrées dans les quadrants nord/est et nord/ouest et les moyennes de RDCR à l'issue des mille simulations sont proches de celles des analyses de références. Les courbes d'acceptabilité présentant graphiquement la probabilité que Zynteglo<sup>®</sup> soit coût-efficace montrent toutes un delta entre le RDCR de l'analyse de référence et le seuil de 80% d'acceptabilité réduit. Ces simulations ont pour seule vocation de conforter la validité du modèle et rassurer le Comité sur son degré d'incertitude.

En revanche, ces scénarios ne permettront pas de faire avancer la détermination de la valeur de Zynteglo<sup>®</sup> tant que nous ne nous serons pas mis d'accord sur l'horizon temporel. Bluebird bio continue de considérer que les coûts du traitement conventionnel doivent être pris sur un horizon temporel vie entière pour les raisons suivantes :

- d'après le Guide méthodologique de la HAS publié après le passage du dossier à la CEESP, pour comparer 2 interventions dans la prise en charge d'une maladie chronique, l'analyse de référence doit adopter un horizon temporel suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coût et de résultats attendus. Un horizon vie entière est appliqué si au moins une des interventions comparées a un impact sur toute la durée de la vie : la notion de durée

d'effet à vie du traitement est évoquée dans l'avis de la CT de Zynteglo® et elle est soulignée dans le RCP

- dans le cas particulier d'un traitement à administration unique comparé à un traitement administré de manière très régulière tout au long de la vie, réduire cet horizon temporel au titre de la réduction de l'incertitude n'est donc pas pertinent et tord doublement l'objectivité de la discussion.

Vue la structure d'un RDCR et l'évolution de la maladie dans le temps, ce sont les 2 parties du ratio qui sont impactées lorsque l'on réduit arbitrairement l'horizon temporel :

- le numérateur augmente parce que la totalité du coût de Zynteglo® est considéré sur une période courte, alors que les coûts des transfusions/chélateurs et coût des complications diminuent proportionnellement lorsque le temps est raccourci (administration très régulière des chélateurs et réduction des complications, sources de nombreux coûts)
- le dénominateur diminue parce que la totalité de l'efficacité attendue de Zynteglo® n'est pas prise en compte (la différence d'efficacité entre les deux interventions est artificiellement réduite). En réduisant l'horizon temporel dans le cadre d'une pathologie chronique, le ratio final augmente donc arbitrairement et rend le résultat déconnecté de tout exercice de projection.

La définition de la valeur du comparateur abordée par l'EME est faite en mode projection et donc en vie entière. C'est à partir de cette projection que s'applique des scénarios qui testent l'incertitude.

Dans l'avis d'efficience, la CEESP retient un horizon temporel de 30 ans et non pas vie entière, tout en reconnaissant que ce dernier serait « justifié par l'étalement des bénéfices attendus dans le temps ». Elle considère néanmoins, en se basant sur les données cliniques et les extrapolations des résultats de l'allogreffe, que « les données disponibles ne permettent pas de conforter les projections à long terme » et que ces données « ne permettent pas de valider l'espérance de vie », tout en estimant que « la maîtrise de l'allogreffe et de tous ses déterminants est plus difficile que celle d'une autogreffe » (page 34) ce qui permet d'envisager de meilleurs résultats. Il en ressort que, pour la CEESP, la durée pendant laquelle l'effet attendu de Zynteglo® a une forte probabilité d'advenir est de 30 ans, par rapport à la probabilité que cet effet perdure pendant les 58 ans en moyenne simulés dans ce modèle pour l'horizon vie entière. Mais si la CEESP écrit qu'au-delà de 30 ans l'incertitude ne permet pas d'évaluer l'efficience (page 10), il n'est évidemment pas considéré que l'effet de Zynteglo® s'arrête

brutalement et définitivement au-delà. Une partie, partielle ou entière, des patients pourront bénéficier des effets de Zynteglo® bien au-delà de ce terme des 30 ans retenu.

De plus, la CEESP toujours dans son avis d'efficacité (page 9) craint que la population à traiter en France ne soit plus âgée que celle des essais (21 ans en moyenne). Or, suite à la restriction du remboursement proposé par la CT à 34 ans maximum, la moyenne d'âge des patients à traiter est de 17 ans. Pour nombre de ces patients le bénéfice de Zynteglo® ne s'arrêtera pas à l'âge de 47 ans.

C'est pourquoi le point de repère en termes de coûts du comparateur ne peut être évalué à partir d'un horizon temporel de 30 ans, mais bien à partir d'un horizon temporel vie entière.

## V. Partie 4 : discussion

Nous avons vu que les thérapies géniques à visée curative ne relevaient pas seulement d'un défi scientifique. Leur arrivée sur le marché sera à l'origine de bouleversements dans l'organisation des soins et surtout, dans la tarification et le financement des médicaments en France. Le cas Zynteglo® démontre que l'État n'a pas encore trouvé la bonne formule pour permettre à ces médicaments d'entrer dans le droit commun. Et pour cause, il s'agirait de positionner l'ambition des politiques sur le médicament sur le plan de l'éradication de maladies, y compris de maladies chroniques. Avant les thérapies géniques, le Sofosbuvir avait fait l'actualité en 2014 à cause de son prix (41.000 euros pour trois mois de traitement) et permettait de guérir jusqu'à 90% des hépatites C. S'appuyant sur le rapport Dhumeaux<sup>28</sup> sur la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, la HAS prend la décision de ne réserver le Sofosbuvir qu'aux malades les plus sévères. Cette décision s'inscrivait dans le prolongement de l'indication utilisée dans le cadre de l'ATU de cohorte de Sovaldi®, alors que l'AMM avait été obtenue pour « le traitement des adultes et des enfants à partir de 3 ans atteints d'hépatite C chronique ». Ainsi pouvons-nous en déduire que la réduction du champ de l'indication est un moyen de contenir les dépenses de médicaments, et qu'elle n'est pas toujours à l'initiative de l'industriel contrairement à ce qu'affirme la Direction de la sécurité sociale.

### A. La faisabilité de l'application d'une valeur seuil de référence du Ratio différentiel coût-résultat dans le champ des maladies rares

Bertrand Thérard et al évoquent la piste d'une valeur seuil de référence qui permettrait de mieux définir le prix d'une thérapie génique à visée curative. Il existe pourtant plusieurs freins à l'application d'une telle valeur en France :

- les maladies rares constituent un ensemble de maladies hétérogènes. Pour une pathologie rare, la valeur du RDCR peut varier de 150.000€ par QALY à 2 millions d'€ par QALY. Dans ces conditions, une valeur seuil de référence n'est pas souhaitable
- il n'existe pas de valeur seuil de référence pour les autres pathologies alors qu'elle serait plus indiquée. Ainsi le RDCR n'est pas spécifique aux thérapies géniques mais demeure applicable à l'ensemble des maladies, en particulier aux maladies chroniques du fait de la présence de nombreux points de comparaisons entre les traitements évalués.

---

<sup>28</sup> [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Prise\\_en\\_charge\\_Hepatitis\\_2014.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatitis_2014.pdf)

Une valeur seuil de référence du RDCR permettrait au mieux de réduire le gap de négociation entre l'industrie et le CEPS. Elle demeure une valeur paramétrique qui ne peut s'appliquer que dans le cadre d'un modèle d'évaluation bien défini. Or nous avons vu que l'évaluation des thérapies géniques ne permettait pas de procéder à des évaluations conventionnelles du fait de l'effet « one shot », des faibles tailles des populations cibles et de l'incertitude sur leur efficacité dans le temps.

Une valeur seuil de référence du RDCR n'est donc pas applicable au cas des thérapies géniques et des maladies rares, ces dernières nécessitant systématiquement des approches particulières.

### **B. L'absence d'outils de mesure des externalités positives**

La seconde consisterait à définir universellement la « valeur ». Il s'agit ici moins d'un enjeu économique que d'un enjeu politique. Il est question de caractériser ce que nous appelons « les externalités positives » ; en effet, Le bénéfice clinique attendu, se répercute aux niveaux individuel, collectif et sociétal par la normalisation du parcours de vie, pour la personne comme pour son environnement familial. La personne retrouve sa place sociale et s'insère à tous les niveaux de la vie de la nation. Sa capacité à s'éduquer, le développement de son employabilité ou la reprise d'une activité professionnelle sont des impacts positifs permettant la participation du malade aux charges collectives. Ce sont souvent des personnes jeunes qui bénéficient de ces thérapeutiques à propension curatives, ce qui confère plus de valeur à leurs enjeux humains, sociétaux et économiques. Il existe actuellement une divergence de point de vue sur ce sujet entre les pouvoirs publics et les entreprises, expliquant en partie le gap entre le prix revendiqué par les laboratoires et la proposition du CEPS<sup>29</sup>.

Il serait possible d'explorer les données sur les arrêts de travail pour parvenir à caractériser concrètement la quantité de ces externalités positives, et les prendre en compte dans le prix des thérapies géniques à visée curative. C'est un travail qui serait à réaliser pour chaque thérapie génique du fait de l'hétérogénéité des populations concernées. (des espoirs émergent avec les travaux en cours avec la dynamique du health data hub permettant de fusionner les données

---

<sup>29</sup> Dossier « état des lieux, thérapies géniques – Leur accès en établissements de santé », n°609 – octobre 2021, gestions hospitalières

SNDS avec les données de MDPH et de la BNDMR. Une méthodologie est en cours d'élaboration par l'IRDES.

Avant la mesure quantitative des externalités positives réside l'enjeu de la prise en compte des contributions patients. Il s'agit d'une manière de mesurer sur le plan qualitatif ces externalités positives, à condition de les intégrer dans une démarche de mesure de l'expérience patient standardisée. Les PREMs et les PROMs permettent de mesurer respectivement l'expérience des soins et le résultat des soins. Ces contributions patients constitueraient ainsi le 3<sup>ème</sup> volet de la mesure de l'expérience patient.

### **C. La nécessité d'une programmation budgétaire pluriannuel**

Nous parlons d'enjeu politique, et plus précisément de politique budgétaire, nous amenant à la troisième piste de réflexion. Jusqu'à maintenant, le cadre budgétaire permis par la Direction de la sécurité sociale est annuel, bien qu'il soit possible de contractualiser sur plusieurs années en fonction de la performance de la thérapie génique. Or, nous avons vu que l'application d'un prix et d'une valeur à une thérapie génique à visée curative ne pouvait s'inscrire que dans un cadre pluriannuel. D'abord parce que l'incertitude autour de l'efficacité d'une thérapie génique à visée curative renvoie à une dimension prospective qui soulève la question de la durée d'efficacité d'une thérapie génique dans le temps. Avec Zynteglo®, nous avons vu que cette durée pouvait atteindre plus de 5 ans. Ensuite le partage du risque entre la collectivité et le laboratoire ne peut se faire que dans le cadre d'un contrat de performance, avec des échéances de paiement s'étalant sur plusieurs années. Enfin la contribution du malade guéri au PIB du pays doit s'évaluer sur le long terme.

Pour permettre d'anticiper les besoins d'adaptation des organisations de soins, le LEEM a développé l'Horizon Scanning. Il permet une « analyse dynamique de développement clinique autour des maladies rares ». Il est donc possible pour le CEPS d'avoir une vision de moyen-long terme des dépenses à engager pour les maladies rares.

La programmation pluriannuelle donne donc un horizon aux entreprises et au CEPS, même si les projections à 10 ans demeurent des temporalités encore longues. Dans ces conditions, l'établissement d'une clause de revoyure est évoqué par certains économistes. Elle consisterait à programmer des baisses de prix progressives des thérapies géniques à visée curative acceptées

au remboursement pour pallier le cadre budgétaire rigide caractérisé par un ONDAM qui évolue peu et une part des dépenses pour les médicaments indiqués dans des maladies restée stable.

#### **D. Les limites de l'extrapolation des données en vie réelle sur une vie entière**

Ce point nous amène à la quatrième piste de réflexion : jusqu'où est-il possible d'extrapoler les données en vie réelle sur l'efficacité et la sécurité de la thérapie génique à visée curative ? Il s'agit là d'un angle mort de la doctrine de la CT, qui pour l'heure, n'a jamais pris le risque d'extrapoler des résultats sur une vie entière. Ainsi, le cas Zynteglo® doit permettre d'ouvrir un précédent sur l'extrapolation de données en vie réelle sur une vie entière, dont la méthode doit être défini dans la doctrine de la CT. Le rapport « les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé – l'exemple du médicament » rédigé par Bernard Bégaud, Dominique Polton et Franck von Lennep définit ce que sont les données en vie réelle et le potentiel de la bonne utilisation de ces dernières.

Ainsi les trois rapporteurs désignent les « données de vie réelle » comme des données « qui sont sans intervention sur les modalités usuelles de prise en charge des malades et ne sont pas collectées dans un cadre expérimental mais qui sont générées à l'occasion des soins réalisés en routine pour un patient, et qui reflètent donc *a priori* la pratique courante »<sup>30</sup>. Une définition qui corrobore avec celle émise par l'*Innovative Medicine Initiative* (IMI), qui les définit comme « des données concernant les effets des interventions de santé qui ne sont pas collectées dans le contexte d'essais cliniques »<sup>31</sup>. Ces données ne remplacent donc pas les données collectées dans le cadre d'un essai clinique randomisé et sont complémentaires à celles-ci et constituent des sources d'amélioration des pratiques, de données sur l'efficacité et la tolérance d'un produit. .

Il existe une doctrine du numérique en santé renouvelée chaque année<sup>32</sup>. Elle établit les règles d'interopérabilité, de sécurité et éthique opposables aux acteurs développant des services de santé numérique. Avec cette doctrine, l'Etat souhaite rendre « progressivement opposables les référentiels prioritaires et construire un panel de dispositifs pour inciter les acteurs à se mettre en conformité ». Cette doctrine est une première réponse à un écueil qui persiste depuis la

---

<sup>30</sup> [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_donnees\\_de\\_vie\\_reelle\\_medicaments\\_mai\\_2017vf.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_donnees_de_vie_reelle_medicaments_mai_2017vf.pdf), p4

<sup>31</sup> <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03898860/document>

<sup>32</sup> [https://esante.gouv.fr/sites/default/files/media\\_entity/documents/doctrine-du-numerique-en-sante\\_version-2022\\_vf.pdf](https://esante.gouv.fr/sites/default/files/media_entity/documents/doctrine-du-numerique-en-sante_version-2022_vf.pdf)

création du Health Data Hub (HDH) : la plupart des données de santé ne respectent pas les critères FAIR<sup>33</sup> du fait de leur grande hétérogénéité (logiciels métiers différents, sources des données multiples). Le HDH est donc en mesure de collecter une grande quantité de données dont la qualité ne permet pas une utilisation systématique en pratique : celles-ci sont difficilement extrapolables et l'intervention humaine reste la norme dans le « dé-silotage » des données collectées<sup>34</sup>. Ainsi la création d'un *cloud* visant à collecter une grande quantité de données a précédé la formalisation d'un cadre strict de collecte de ces dernières.

Pour ces raisons, l'extrapolation sur une vie entière des données en vie réelle n'est pas possible : rappelons ici que les populations concernées par les maladies sont hétérogènes au sein d'un même groupe. En sus, la qualité des données en vie réelle recueillies, que ce soit dans le cadre des contributions patients ou des PUT-RD, ne permettent pas d'établir des modèles d'analyses statistiquement significatifs et utilisables par la CEESP et le CEPS. Enfin, les registres et autres bases de données des Centres de référence maladies rares sont encore fragiles : en 2022, nous comptons 12 registres permettant de collecter les données de santé d'environ 48.000 patients. Ainsi améliorer la qualité des données collectées sur les maladies rares, à des fins de recherche scientifiques, d'évaluation médico-économique et de tarification pourrait passer par :

- un meilleur pilotage de la politique de santé numérique en France : l'expérience du Health Data Hub a montré les difficultés de l'Etat à conjuguer l'expertise réglementaire sur la protection des données personnelles et l'expertise technique sur l'hébergement des données sur un *cloud*
- le renforcement des ressources humaines et des ressources financières permettant au CRMR de collecter les données de santé au sein des registres et permettant la transition des bases de données existantes non labellisée vers des registres labellisés

### **E. Inscrire la thérapie génique comme projet politique**

Outre les quatre pistes de réflexion évoquées, les thérapies géniques à visée curative, et les MTI de manière générale, répondent à un enjeu industriel. Nous évoquons en introduction deux défis : celui de la souveraineté et celui de l'attractivité. Pour l'État, la souveraineté et l'attractivité recouvrent des champs qui ne concernent pas seulement la santé, et des sujets

---

<sup>33</sup> <https://www.go-fair.org/fair-principles/>

<sup>34</sup> [https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2021/03/msc200451/msc200451.html#FN2](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2021/03/msc200451/msc200451.html#FN2)

comme la fiscalité, l'emploi ou encore la formation sont à prendre en compte au regard des spécificités des entreprises qui commercialisent ce type de médicaments.

Nous avons vu à travers le rapport annuel de Business France la stratification des entreprises qui commercialisent des médicaments innovants ; des start-ups ou des PME dont le portefeuille de produits sur le marché ne permet pas de diluer les investissements liés au développement d'un médicament de thérapie innovante, et dans notre cas, d'une thérapie génique à visée curative. L'étude des délais de négociation avec le CEPS a fait émerger la notion de « vallée de la mort »<sup>35</sup>, une période de forte contrainte budgétaire où les charges (salaires, recherche et développement, établissement pharmaceutique, recherche clinique et/ou accès précoce (CRO)) pèsent face à l'absence de revenus dû à l'absence d'accord avec le CEPS. Ainsi la longueur des négociations entre le CEPS et les entreprises est un facteur d'attractivité qui a un coût pour la société puisqu'à terme, cela peut se traduire par l'absence d'investissement dans le pays.

Les politiques industrielle et économique françaises de soutien à l'innovation thérapeutique sont timides et n'impactent pas vraiment les dispositifs d'évaluation des solutions thérapeutiques nouvelles et la fixation de leur prix. Il convient de valoriser des partenariats sous différentes formes. On peut citer, sans que la liste ne soit exhaustive :

- Des programmes de recherche d'ambition internationale avec les structures publiques et privées
- Des co-investissements industriels entre l'Etat et les structures productrices de solutions thérapeutiques comme la thérapie génique
- Une politique de soutien à la production française de solutions de thérapie génique
- Des co-investissements en ingénieries de nouvelles organisations de soins intégrant l'ensemble des possibilités offertes par ce nouveau paradigme

Pour favoriser les investissements sur le territoire, le gouvernement a enjoint le CEPS, en particulier dans les CSIS 2018 et 2021 et la LOM 2021, à prendre en compte dans sa proposition, les investissements de l'entreprise, et une production française, voire européenne. Dans sa décision n°356661, le Conseil d'État contraint le CEPS à considérer ces coûts. Il

---

<sup>35</sup> La vallée de la mort est la résultante naturelle de la confrontation opérée entre les entreprises pharmaceutiques émergentes développant des thérapies innovantes et une politique classique du médicament. Cette période critique se situe entre la fin de la recherche clinique et le début de la commercialisation de droit commun de leurs médicaments

déclare « outre les autres critères définis à l'article L-162-16-4, les coûts spécifiques, tenant aux dépenses de recherche et développement que le laboratoire doit nécessairement exposer pour la mise sur le marché de cette spécialité ».

## **F. Des maladies rares aux maladies chroniques**

Il convient de terminer cette discussion sur l'espoir que les thérapies géniques à visée curative offrent aux malades. Pour l'instant, les défis que nous venons de présenter se pose à l'échelle de maladies orphelines et/ou rares. Mais la lecture du *pipeline* de certaines entreprises montre que des maladies chroniques à la prévalence et l'incidence plus importantes pourraient avoir leur thérapie génique à visée curative (insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, drépanocytose...). Dès lors, la question de la volonté de payer définie sur la base de l'équilibre entre intérêt du malade et intérêt de la collectivité se posera de manière totalement différente.

La production à l'échelle industrielle reste un défi majeur pour le développement des thérapies géniques. L'industrialisation des procédés de production de ces thérapies est nouvelle pour les entreprises du médicament et peu d'entre elles ont actuellement la capacité de produire ce type de traitement à très grande échelle. Des innovations technologiques et industrielles sont nécessaires afin d'augmenter la capacité de production et de réduire les délais, tout en préservant la qualité, l'efficacité et la sécurité de production des médicaments.

Ces traitements peuvent également faire appel à une production individualisée, c'est-à-dire un produit réalisé spécifiquement pour un patient, ce qui peut induire un délai de mise à disposition après prescription, qui peut être parfois de plusieurs semaines. Ce délai se doit d'être le plus court possible malgré la durée incompressible de certaines étapes comme l'acheminement du produit, les étapes de manipulation des cellules et les contrôles qualité. Des sites de production pourraient s'implanter sur l'ensemble du territoire dans les années à venir, permettant ainsi de se rapprocher des lieux de prise en charge des patients et réduisant les délais dus au transport.

Enfin, les procédés utilisés lors de la production des thérapies géniques nécessitent des compétences particulières, ce qui implique également la création de nouveaux métiers, et le développement des compétences avec de nouvelles approches de formation des personnels impliqués dans la production. Le réseau des filières maladies rares au niveau national et la création des *European Reference Network* au niveau européen permettent aux professionnels

de santé et chercheurs de s'informer et se former, souvent dans le cadre de leur formation continue. Si la thérapie génique doit répondre à un projet politique, c'est dès la formation initiale que l'acculturation des professionnels de santé à un nouveau paradigme doit se faire. En outre, la thérapie génique implique la mobilisation de compétences nouvelles dont l'apprentissage pourrait être réalisé par les facultés de santé : en effet, l'écosystème des Unités de Formation et de Recherche en santé (médecine et pharmacie) intégrant les Centre Hospitalo Universitaire, des laboratoires de recherche et des acteurs industriels est propice aux développements de telles formations techniques. L'ordonnance du 12 décembre 2018 relative à l'expérimentation de nouvelles formes de rapprochement, de regroupement ou de fusion des établissements d'enseignement supérieur et de recherche<sup>36</sup> a permis à certains établissements universitaires de créer de la porosité entre les sciences humaines et sociales et les disciplines de santé. Le développement d'une offre de formation (initiale et continue) sur les enjeux psychosociaux et éthiques de la thérapie génique pourrait compléter la création de formations techniques courtes.

### **G. Proposition d'un modèle français d'accès aux thérapies géniques**

La France se dote d'un plan pluriannuel maladies rares qui met en cohérence les aspects économiques, industriels, médicaux et scientifiques. La figure 4 dresse la matrice des actions qui pourraient être menées pour permettre un meilleur accès aux thérapies géniques à visée curative et qui pourraient s'intégrer dans le cadre du prochain plan national maladies rares<sup>37</sup>. Cette matrice se décline 5 axes et 13 objectifs.

#### **i. Protocoliser, structurer et harmoniser la collecte des données de santé**

L'hétérogénéité dans la collecte des données de santé est un frein à leur utilisation car il est difficile de construire des modèles expérimentaux sur la base de données saisies de manières différentes. En somme, la différence des méthodes utilisées dans la collecte des données de santé fragilise les modèles de calcul des instances telles que la HAS ou le CEPS. Ainsi les remontées de données par les professionnels de santé dans le cadre des autorisations d'accès compassionnels ou précoces ne sont pas ou peu considérées dans l'évaluation médico-économique et tarifaire malgré les PUT-RD. Or dans le cadre de maladies rares, elles s'avèrent

---

<sup>36</sup> <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000037800979>

<sup>37</sup> <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/vers-un-quatrieme-plan-national-maladies-rares-pnmr4-pour-des-synergies-accrues-entre-le-soin-et-la-89732>

précieuses et doivent permettre de consolider les données issues des essais cliniques. Les raisons invoquées sont triples : le temps nécessaire à la saisie des données, les données collectées sont insuffisantes en volume et la qualité du recueil fait défaut.

Pour pallier les difficultés liées à l'hétérogénéité des données de santé, l'Agence du numérique en santé s'est doté d'une doctrine imposant aux établissements de santé, aux Groupement régionaux d'appui au développement de la e-santé (GRADEs), aux éditeurs, aux professionnels de santé ou du médico-social, à respecter un cahier des charges. Pour les entreprises, la charte « engagé pour la e-santé »<sup>38</sup> a été mise en place conditionnant à sa signature, l'octroi de certains financements dans le cadre de France Relance.

Ainsi la stratégie de l'Etat est de mettre l'ensemble des acteurs aux diapasons pour les inciter à alimenter le Health Data Hub avec des données collectées de la manière la plus homogène possible. Cette stratégie ne couvre qu'une partie des freins à la bonne utilisation des données de santé : le volume à gérer est tel qu'il existera toujours un biais dans leurs utilisations. En outre, cette stratégie ne permet de traiter que des données quantitatives, or une partie des données, en particulier sur la qualité de vie des malades, sont qualitatives. Pour pallier les points faibles de la stratégie de l'Agence du numérique en santé, 3 recommandations sont formulées :

- Financer la recherche autour d'un algorithme d'intelligence artificielle permettant le traitement de données hétérogènes au sein du Health Data Hub et de lier les données utiles à la construction de modèles expérimentales
- Investir dans la recherche en science social pour permettre de développer une série de questionnaires évaluant la qualité de vie des malades atteints d'une maladie rare
- Approfondir le développement des registres et atteindre l'objectif d'un registre géré par filière maladie rare

## **ii. Réformer l'évaluation médicale, scientifique et médico-économique des produits de santé dans les indications « maladies rares »**

La notion de « comparateur cliniquement pertinent » est centrale dans les évaluations de la HAS. Or les maladies rares sont régulièrement orphelines, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de

---

<sup>38</sup>

[https://esante.gouv.fr/sites/default/files/media\\_entity/documents/Charte%20engage%CC%81%20pour%20la%20e%20sante%CC%81-12-01-22.pdf](https://esante.gouv.fr/sites/default/files/media_entity/documents/Charte%20engage%CC%81%20pour%20la%20e%20sante%CC%81-12-01-22.pdf)

traitement pour ces maladies. Il existe une désignation orpheline pour les médicaments dédiés à ces maladies : il s'agit d'un processus réglementaire cadré au niveau européen<sup>39</sup>. Un statut similaire existe aux Etats-Unis, *l'Orphan Drug Act* dont la première version date de 1983<sup>40</sup>. Pour l'heure, il n'existe pas de doctrine dédiée à l'évaluation des médicaments traitant des maladies rares. Les maladies rares et les médicaments orphelins font l'objet de dérogations et ont été greffés aux doctrines en vigueur de la CT et de la CEESP.

Deux enjeux, au-delà des données de santé, se dessinent. D'abord celui du respect de la désignation « orphelin » octroyé par le CHMP de l'EMA. Il n'existe pas de modèle d'évaluation, sur les plans scientifiques, médicaux et économiques, qui permettent d'évaluer un médicament sans faire appel à un comparateur. Or l'évaluation affranchie de ces comparateurs doit constituer la norme pour les médicaments orphelins. Ensuite celui de l'extrapolation des données sur un horizon donné : il ne s'agit pas de donner un horizon sur une vie entière, mais sur une période donnée pour diminuer l'incertitude autour de l'efficacité d'une thérapie génique, qu'elle soit à visée curative ou non.

Aussi, l'expertise pour des maladies rares n'est pas aussi commune que pour une maladie chronique. Mobiliser les bons experts lors des évaluations est plus difficile. Ainsi le cadre « exceptionnel » laissé à l'évaluation des médicaments orphelins ou ultra-innovants dans les doctrines de la CT et de la CEESP doit faire l'objet d'une doctrine à part entière. Ces sujets doivent être traité au sein d'une commission dédiée, la « Commission maladies rares ». La dénomination « maladie » est importante car elle se rapporte à l'évaluation concomitante d'un produit de santé et d'un parcours de soins. La condition inaliénable de cette doctrine est l'absence de comparateur cliniquement pertinent pour tout médicament bénéficiant de la désignation « orphelin ». Enfin, un nouvel indicateur permettant d'évaluer le service médical ou son amélioration des thérapies géniques s'avère nécessaire, tant leurs conditions d'évaluation et de développement (populations rares, difficultés à collecter les données) sont différentes des médicaments développés pour des maladies chroniques bénéficiant déjà d'un arsenal thérapeutique.

### **iii. Définir un nouveau cadre budgétaire et concentrer les investissements**

---

<sup>39</sup> <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:FR:PDF>

<sup>40</sup> <https://www.fda.gov/media/99546/download>

Le budget alloué aux dépenses de santé est contraint par la conjoncture inflationniste (augmentation structurelle des dépenses liées à l'inflation et une augmentation des impôts pèserait sur les ménages) et les règles budgétaires européennes (contenir la dette sociale en-deçà des 3% du PIB). Afin de ne pas peser sur les dépenses de santé, il est possible pour les médicaments innovants onéreux de bénéficier de modalités de paiements particulières (liste en sus, paiement à la performance), permettant de diluer les dépenses liées à ces médicaments.

Le cadre budgétaire actuel ne permet pas de projeter les dépenses sur plusieurs années. Ainsi il n'est pas possible de considérer les économies que permettraient de réaliser une politique de prévention ambitieuse ainsi que celles pouvant être générée par l'administration des thérapies géniques. Or la prévention et l'innovation ne peuvent pas être rentable sur une année. Aussi, garder une proportionnalité entre les économies potentielles et les dépenses engagées est indispensable pour contenir les dépenses et respecter le cadre budgétaire européen.

Enfin, il existe un Plan France Médecine Génomique 2025, commandé par le premier ministre en 2015 et qui bénéficie de financement dans le cadre du PLFSS<sup>41</sup>. Ce plan est coordonné par l'Alliance nationale pour la science de la vie et de la santé, regroupant des instituts de recherche publics et des groupements d'intérêt public. Son action est peu lisible, bien qu'il semble couvrir plusieurs champs de la médecine génomique : la formation, les données, la médico-économie et la production industrielle. Plus récemment, le Président de la République a annoncé la création de 12 IHU chacun doté de 20 à 40 millions d'euros et de 4 bioclusters financés à hauteur de 300 millions d'euros.

Ces évènements posent la question de la lisibilité de l'action de la France en matière d'innovation, et donc de la dilution des investissements dans une multitude de plan et instance. Ainsi un cadre pluriannuel de dépense ne serait pas suffisant : il est nécessaire de concentrer les investissements dans quelques structures pour permettre d'atteindre l'investissement critique permettant de valoriser la recherche française et construire une véritable filière thérapie génique.

---

<sup>41</sup> [https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/PLFSS/2023/PLFSS2023\\_Annexe%205.pdf](https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/PLFSS/2023/PLFSS2023_Annexe%205.pdf), p41



## VI. Conclusion

L'étude du modèle d'évaluation des thérapies géniques à visée curative et touchant une maladie orpheline met en exergue le chantier éminemment politique à mener. Il s'agit de définir les contours d'une nouvelle politique industrielle et d'innovation matérialisant un changement de paradigme de nos politiques de santé : passer d'un système palliatif à un système quasi curatif.

La question du financement des thérapies géniques s'est toujours posée dans le champ des maladies rares. Nous avons vu que les *pipelines* des entreprises s'orientent de plus en plus vers des maladies chroniques, soulevant deux enjeux :

- un enjeu industriel et économique qui visera à trouver les solutions qui permettront de traiter des populations de taille plus importante
- un enjeu politique qui visera à concrétiser les efforts consentis dans le champ des maladies rares afin de créer une véritable filière sur les thérapies géniques.

Par le passé la France a su se doter d'une telle politique dans un tout autre domaine, celui du nucléaire. Mise en place entre les années 1950 et 1960, la filière industrielle française du nucléaire est née des travaux de recherche autour de l'atome menés entre les années 1895 et 1945. Elle compte aujourd'hui 2500 entreprises employant en 2015 près de 220 000 salariés.

La thérapie génique est aujourd'hui devenue une réalité. Le virage a été engagé dans les années 1960, moment où l'ADN a commencé à être manipulé. Accélérer le développement des thérapies géniques implique des investissements lourds, nécessaires à la construction d'une véritable filière. C'est là que la capitalisation sur le modèle des maladies rares revêt toute son importance, car la seule recherche fondamentale n'est pas suffisante. Le manque d'investissement sur le plan industriel amène parfois à une fuite des brevets vers l'étranger, en particulier vers la Chine et les États-Unis.

Ainsi l'enjeu de l'industrialisation et du développement des thérapies géniques à visée curative n'est pas qu'une affaire de valorisation de la recherche. Il est également une affaire de souveraineté sanitaire pour les États membres de l'Union européenne. Il soulève enfin une question éthique : celle de la responsabilité de l'État à donner accès aux meilleurs traitements au regard du niveau de connaissances accumulées durant ce dernier siècle. Enfin, mener une politique de développement industriel des thérapies géniques à visée curative ne pourra pas

s'envisager sans une politique de prévention assumée visant à changer en profondeur les comportements en santé des citoyens. Car nous l'avons vu, la tarification des produits de santé est un équilibre entre une revendication d'un acteur industriel et la volonté de payer de la Collectivité dans le cadre d'une négociation de prix. En d'autres termes, s'il existe un rapport entre tarif et taille de la population cible, nous pouvons émettre l'hypothèse de l'existence d'un plafond au-delà duquel le rapport entre capacité de production et taille de la population cible serait trop faible et source d'inégalité au sein d'une même population.

La construction d'une filière française des thérapies géniques nécessite des investissements que l'État pourrait difficilement consentir dans un cadre budgétaire annuel. L'étude des doctrines de la HAS et du CEPS d'un côté, et des LOM et des CSIS de l'autre, a montré à quel point le gap entre l'affichage d'une volonté politique et sa traduction dans les pratiques (les doctrines) pouvait être important. Cela amène à reconsidérer la méthode d'évaluation de la HAS dans le processus d'évaluation des thérapies géniques à visée curative.

Nous avons démontré que la doctrine de tarification du CEPS, bien qu'elle ne soit pas clairement établie, si ce n'est dans son rapport d'activité, était dépendante de celle de la CEESP et de la CT.

Nous questionnons ici la chronologie dans laquelle les événements doivent se dérouler : l'évaluation médico-scientifique et économique doit-elle absolument précéder la création de l'outil de production ou inversement ?

THÈSE SOUTENUE PAR : Younès TELALI

TITRE :

LES DOCTRINES FRANÇAISES D'ÉVALUATIONS SCIENTIFIQUE, MÉDICALE ET ÉCONOMIQUE, ET DE FIXATION DES PRIX APPLIQUÉES AUX THÉRAPIES GÉNIQUES À VISÉE CURATIVE

CONCLUSION :

L'étude du modèle d'évaluation des thérapies géniques à visée curative et touchant une maladie orpheline met en exergue les chantiers à mener pour affiner leur évaluation. D'abord le manque de données en vie réelle exploitables, tant par la Haute autorité de santé (HAS) que par le Comité économique des produits de santé (CEPS), ne permet pas de construire des projections médico-économiques suffisamment précises. Cela affecte le cadre de négociation entre les laboratoires et le CEPS qui éprouvent des difficultés à s'accorder sur des prix qui, d'un côté respectent le cadre budgétaire de la Sécurité Sociale, et de l'autre permettent le développement économique et industriel des entreprises qui développent ces médicaments.

Le second chantier est celui de la place des thérapies géniques dans les doctrines d'évaluation de la HAS, du CEPS et de l'accord cadre entre le LEEM et le CEPS. Pour l'heure, ces thérapeutiques font l'objet d'une démarche dérogatoire dans l'évaluation et il n'existe pas de méthode d'évaluation adaptée à leurs caractéristiques (populations prévalentes et incidentes réduites, visée curative ou amélioration considérable de la qualité de vie). En outre, ces thérapies demandent une évaluation au cas par cas car il n'existe pour l'heure, aucun outil permettant de systématiser l'évaluation, rendant plus difficile l'utilisation en routine de l'Amélioration du service médical rendu (ASMR).

Le dernier chantier est scientifique et industriel. Il s'agit ici de construire une véritable filière dédiée à la thérapie génique qui permette de renforcer la transition de la recherche fondamentale à son application concrète dans la société. Enfin, le développement de thérapies géniques au-delà des maladies rares impose une réflexion sur le changement d'échelle de leur production.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 05/11/2023

LE DOYEN DE LA  
FACULTÉ DE PHARMACIE

Pr Michel SÈVE

LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE



Dr. Laurence MOUILLET

LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE

Pour la Présidente  
et par délégation  
Le Doyen de Pharmacie  
Pr. Michel SÈVE

Pr. Walid RACHIDI



## VII. Bibliographie

1. Investir dans la France 2030 : devenir un leader de la production de thérapies innovantes [Internet]. enseignementsup-recherche.gouv.fr. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/investir-dans-la-france-2030-devenir-un-leader-de-la-production-de-therapies-innovantes-83050>
2. La France championne européenne en santé d'ici à 2030 [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/actualite/la-france-championne-europeenne-en-sante-d-ici-a-2030>
3. Innovation Santé 2030, Faire de la France la première nation européenne innovante et souveraine en santé [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/06/sante\\_innov30\\_a4\\_07\\_vdefdp.pdf](https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/06/sante_innov30_a4_07_vdefdp.pdf)
4. Yposkesi accueille SK Group en tant que nouvel actionnaire majoritaire, forgeant un partenariat industriel solide pour la croissance [Internet]. Biotech.info. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://biotechinfo.fr/article/yposkesi-accueille-sk-group-en-tant-que-nouvel-actionnaire-majoritaire-forgeant-un-partenariat-industriel-solide-pour-la-croissance/>
5. Accord cadre du 5 mars 2021 entre le Comité économique des produits de santé et els entreprises du médicament (LEEM) pour les médicaments. accord\_cadre\_21-24\_signe.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord\\_cadre\\_21-24\\_signe.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf)
6. Phillips MI. Is Gene Therapy for Hypertension Possible? Hypertension. janv 1999;33(1):8-13.
7. Korpela H, Järveläinen N, Siimes S, Lampela J, Airaksinen J, Valli K, et al. Gene therapy for ischaemic heart disease and heart failure. J Intern Med. 2021;290(3):567-82.
8. Demirci S, Uchida N, Tisdale JF. Gene Therapy for Sickle Cell Disease: An Update. Cytotherapy. juill 2018;20(7):899-910.
9. Fischer A, Dewatripont M, Goldman M. L'innovation thérapeutique, à quel prix ? médecine/sciences. 1 avr 2020;36(4):389-93.
10. Accès Précoce (AP) et Accès Compassionnel (AC) [Internet]. 2023 [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/acces-precoce-ap-et-acces-compassionnel-ac>
11. Article 78 - LOI n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 (1) - Légifrance [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000042665373](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000042665373)

12. Décret n° 2021-870 du 30 juin 2021 fixant les délais mentionnés aux articles L. 5121-12 et L. 5121-12-1 du code de la santé publique et à l'article L. 162-16-5-4 du code de la sécurité sociale. 2021-870 juin 30, 2021.
13. Décret n° 2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel de certains médicaments. 2021-869 juin 30, 2021.
14. Arrêté du 1er juillet 2021 relatif aux seuils graduels d'autorisations d'accès compassionnel impliquant des majorations de remises.
15. Arrêté du 1er juillet 2021 pris pour l'application des articles L. 162-16-5-1-1 et R. 163-33 du code de la sécurité sociale et relatif aux remises applicables à une spécialité pharmaceutique faisant l'objet dans une indication donnée d'une prise en charge au titre de l'article L. 162-16-5-1 - Légifrance [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043742025>
16. Arrêté du 1er juillet 2021 pris pour l'application des articles L. 162-16-5-2 et R. 163-52 du code de la sécurité sociale et relatif aux remises applicables à une spécialité pharmaceutique faisant l'objet dans une indication donnée d'une prise en charge au titre de l'article L. 162-16-5-2 - Légifrance [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043742015>
17. Arrêté du 1er juillet 2021 pris pour l'application du E du IV de l'article 78 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2021.
18. DGOS ;DGS. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
19. Arrêté du 15 avril 2022 relatif au modèle de convention prévu aux articles R. 5121-70, R. 5121-74-5 et R. 5121-76-6 du code de la santé publique.
20. Arrêté du 15 avril 2022 relatif au modèle de convention prévu aux articles R. 5121-70, R. 5121-74-5 et R. 5121-76-6 du code de la santé publique.
21. Tricoit JP. Fiche 8. La doctrine. In: Fiches de Culture juridique [Internet]. Ellipses; 2019 [cité 17 avr 2023]. p. 59-63. (Fiches). Disponible sur: <https://www.cairn.info/fiches-de-culture-juridique--9782340029897-p-59.htm>
22. MANIFESTE\_FEFIS.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.fefis.fr/wp-content/uploads/2021/03/MANIFESTE\\_FEFIS.pdf](https://www.fefis.fr/wp-content/uploads/2021/03/MANIFESTE_FEFIS.pdf)
23. 11.04.2016\_rapport\_conseil\_strategique\_des\_industries\_de\_sante.pdf [Internet]. [cité

- 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2016/04/11.04.2016\\_rapport\\_conseil\\_strategique\\_des\\_industries\\_de\\_sante.pdf](https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2016/04/11.04.2016_rapport_conseil_strategique_des_industries_de_sante.pdf)
24. Les sites de production pharmaceutique | Leem [Internet]. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites-de-production-pharmaceutique>
25. Les Biotechs | CCI - Chambre de commerce et d'industrie [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.cci.fr/actualites/les-biotechs>
26. SAMELA J. Biotechs, la France au top [Internet]. CompetitiviteInFrance. 2020 [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <http://competitiviteinfrance.overblog.com/2020/03/biotechs-la-france-au-top.html>
27. Recherche et développement [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
28. EMA. Advanced therapy medicinal products: Overview [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>
29. PDF.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=PT>
30. Elisabeth G. Doctrine de la Commission de la Transparence. 2020;
31. doctrine\_ct.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine_ct.pdf)
32. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins [Internet]. OJ L déc 16, 1999. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj/fra>
33. plan\_daction\_pour\_les\_medicaments\_innovants\_27.01.2020.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/plan\\_daction\\_pour\\_les\\_medicaments\\_innovants\\_27.01.2020.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/plan_daction_pour_les_medicaments_innovants_27.01.2020.pdf)
34. WHF\_1996\_17(4)\_p354-356.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/54358/WHF\\_1996\\_17%284%29\\_p354-356.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/54358/WHF_1996_17%284%29_p354-356.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
35. HAUTE AUTORITE DE SANTE.
36. 211-antoine\_-\_rf\_relupa.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.cnsa.fr/documentation/211-antoine\\_-\\_rf\\_relupa.pdf](https://www.cnsa.fr/documentation/211-antoine_-_rf_relupa.pdf)
37. ebs\_2\_quantification\_besoins\_sante\_2004.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ebs\\_2\\_quantification\\_besoins\\_sante\\_2004.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ebs_2_quantification_besoins_sante_2004.pdf)

38. Rapport-ESPF-2017.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/Rapport-ESPF-2017.pdf>
39. guide\_methodologique\_impacts\_organisationnels.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/guide\\_methodologique\\_impacts\\_organisationnels.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/guide_methodologique_impacts_organisationnels.pdf)
40. Estelle P. Intégration de la cartographie relative à l'impact organisationnel (IO) dans les critères d'évaluation de la CNEDiMTS. 2021
41. c\_2013\_0111\_definition\_impact\_significatif.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-09/c\\_2013\\_0111\\_definition\\_impact\\_significatif.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-09/c_2013_0111_definition_impact_significatif.pdf)
42. Auer R, Rodondi N, Cornuz J, Wasserfallen JB, Aujesky D. Etudes coût-efficacité : ce que devraient retenir les médecins. *Rev Med Suisse*. 25 nov 2009;227(43):2402-8.
43. Le Pen C, Lévy P. L'évaluation médico-économique: concepts et méthodes. Rouen, France: Le Grand Métier; 2018. 172 p.
44. Téhard B, Detournay B, Borget I, Roze S, De Pourville G. Value of a QALY for France: A New Approach to Propose Acceptable Reference Values. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. août 2020;23(8):985-93.
45. Rapport d'activité 2021 décembre 2022 - version provisoire -, page 31 [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra\\_ceps\\_2021\\_versionprovisoire\\_dec22.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_ceps_2021_versionprovisoire_dec22.pdf)
46. Whittal A, Jommi C, Pourville GD, Taylor D, Annemans L, Schoonaert L, et al. Facilitating More Efficient Negotiations for Innovative Therapies: A Value-Based Negotiation Framework. *Int J Technol Assess Health Care*. ed 2022;38(1):e23.
47. ra\_ceps\_2021\_versionprovisoire\_dec22.pdf [Internet]. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra\\_ceps\\_2021\\_versionprovisoire\\_dec22.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_ceps_2021_versionprovisoire_dec22.pdf)
48. Tricoit JP. Fiche 8. La doctrine. In: *Fiches de Culture juridique* [Internet]. Ellipses; 2019 [cité 7 mai 2023]. p. 59-63. (Fiches). Disponible sur: <https://www.cairn.info/fiches-de-culture-juridique--9782340029897-p-59.htm>
49. Article 30 - LOI n° 2022-1616 du 23 décembre 2022 de financement de la sécurité sociale pour 2023 (1) - Légifrance [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000046791817](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000046791817)
50. 116b0274\_etude-impact.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/textes/116b0274\\_etude-impact.pdf](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/textes/116b0274_etude-impact.pdf)
51. CCSS\_FICHE ECLAIRAGE-2014\_MEDICAMENT ALLEMAGNE.pdf [Internet].

- [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/CCSS/2014/FICHE\\_ECLAIRAGE/CCSS\\_FICHE%20ECLAIRAGE-2014\\_MEDICAMENT%20ALLEMAGNE.pdf](https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/CCSS/2014/FICHE_ECLAIRAGE/CCSS_FICHE%20ECLAIRAGE-2014_MEDICAMENT%20ALLEMAGNE.pdf)
52. bluebird bio. A Phase 1/2 Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gene Therapy in Subjects With  $\beta$ -Thalassemia Major by Transplantation of Autologous CD34+ Cells Transduced Ex Vivo With a Lentiviral  $\beta$ A-T87Q-Globin Vector (LentiGlobin® BB305 Drug Product) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 avr [cité 13 avr 2023]. Report No.: results/NCT01745120. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01745120>
53. bluebird bio. A Phase 1/2 Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gene Therapy of the  $\beta$ -Hemoglobinopathies (Sickle Cell Anemia and  $\beta$ -Thalassemia Major) by Transplantation of Autologous CD34+ Stem Cells Transduced Ex Vivo With a Lentiviral  $\beta$ -A-T87Q Globin Vector (LentiGlobin BB305 Drug Product) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 avr [cité 13 avr 2023]. Report No.: NCT02151526. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02151526>
54. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of the LentiGlobin® BB305 Drug Product in Participants With Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03207009>
55. zynteglo\_18032020\_synthese\_ct18061.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/zynteglo\\_18032020\\_synthese\\_ct18061.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/zynteglo_18032020_synthese_ct18061.pdf)
56. CT-18334\_ZYNTEGLO\_PECT\_AvisDef\_CT18334.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [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)
57. Haute Autorité de santé.

## VIII. Annexes

### A. Tableau 1 : critères de jugements et modalités d'appréciation utilisée par la CT dans l'évaluation d'un médicament

Critères de jugement	Modalités d'appréciation
Variable qualitative dichotomique	Réduction absolue du risque
Variable de type délai d'apparition d'un évènement	Différence des médianes de durée de survenue
Variable quantitative distribuée selon la loi normale	Différence des moyennes
Variable quantitative non distribuée selon la loi normale	Différence des médianes

*En fonction des données dont la CT dispose et des critères de jugement retenus dans les études, la CT appréciera la quantité d'effet selon différentes méthodes. Les variables qualitatives dichotomiques sont des variables catégorielles binaires (exemple : homme/femme). La variable de type délai d'apparition d'un évènement est une variable dite censurée (exemple : comparaison du délai de survenue du décès chez des patients ayant reçu un traitement par rapport à ceux ayant reçu un comparateur cliniquement pertinent). Pour les autres variables, la quantité d'effet est appréciée par la différence des moyennes ou des médianes, selon qu'elles sont distribuées ou pas selon la loi normale. De manière générale, la quantité d'effet est mesurée en termes de morbi-mortalité, qualité de vie et tolérance.*

**B. Tableau 2 : synthèse des indicateurs pris en compte par la CT dans l'évaluation des thérapies géniques**

Évaluation	Définition	Indicateurs et outils
Comparateur cliniquement pertinent	Médicament actif ou placebo, avec ou sans AMM), un dispositif médical, un acte ou toute autre thérapie (ou méthode diagnostique) non médicamenteuse. Il se situe au même niveau de la stratégie thérapeutique que le nouveau médicament et est destiné aux mêmes patients	CCP ISP Registres
Qualité de vie	La perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Elle est influencée par la santé physique, psychologique et le niveau d'indépendance, les relations sociales et la relation aux éléments essentiels de son environnement	Questionnaires et auditions des associations de patients Revue de la littérature PNDS
Besoin médical	L'écart entre le niveau de prise en charge d'une population cible par une stratégie thérapeutique de référence et le niveau de prise en charge souhaité par la collectivité ou les pouvoirs publics au sein de cette même population cible	Présence ou non d'un CCP
Quantité d'effet supplémentaire et pertinence clinique	La quantité d'effet mesure l'importance de l'effet du médicament par rapport au comparateur cliniquement pertinent, le plus souvent en termes de morbi-mortalité, qualité de vie et tolérance. La pertinence clinique correspond au caractère substantiel de l'effet apporté aux patients.	

*L'évaluation par la CT se fait systématiquement par rapport à un Comparateur cliniquement pertinent (CCP). Cette notion est centrale dans toutes les doctrines de la HAS, tant sur le plan clinique qu'économique. La définition du CCP se fait sur la base de données issues de registres géré par des Centres de Référence Maladies Rares. La capacité de la CT à évaluer une thérapie génique dépend de la qualité des données dont elle dispose.*

*La mesure de la quantité d'effet passe également par l'évaluation de l'amélioration de la qualité de vie perçue par les patients. Il existe en effet des situations où l'on observe une amélioration de l'état clinique d'un patient (amélioration des constantes biologiques) et une détérioration de la qualité de vie (par exemple la persistance d'un état grabataire). Cette situation est courante dans la prise en charge de certains cancers rares comme le glioblastome (la chimiothérapie permet une diminution de la masse tumorale mais un syndrome dépressif persiste voire s'aggrave chez les patients). Enfin, le besoin médical est évalué selon la présence ou non d'un CCP.*

**C. Tableau 3 : les différents types d'analyses médico-économiques(42)**

Type d'étude	Effets de santé mesurés	Exemples
Coût-efficacité	Unité de santé : nombre d'années de vie, hospitalisations évitées, guérisons	Comparaison de Zynteglo® avec une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou transfusion + chélateurs du fer
Coût-utilité	Utilité ou QALY	Comparaison de la qualité de vie d'un patient ayant reçu Zynteglo® à celle d'un patient greffé ou transfusé + chélateurs du fer
Coût-bénéfice	QALY converti en unités monétaires	Comparaison du coût de la stratégie thérapeutique « Zynteglo® » à la stratégie thérapeutique de référence

*Le choix pour Zynteglo® a été de faire une étude médico-économique (EME). Les éléments entrant dans la description des interventions à comparer ont été listé en fonction de l'indication et la pratique clinique. La quantification de ces éléments intègre d'une part les effets directs (efficacité, effets indésirables, qualité de vie) et indirects (apparition ou disparition de complication par exemple), et d'autre part, les coûts directs (acquisition du traitement, traitements de support, hospitalisations). L'EME considère d'emblée la notion d'incertitude, car il est exigé de tester l'impact des variables sur les résultats pour augmenter la robustesse et la confiance en ces derniers. Les valeurs de référence étant soumises à des incertitudes, l'analyse porte uniquement sur les variables qui pourraient influencer le RDCR.*

#### D. Tableau 4 : comparaison des mesures des CSIS 2018 et 2021

	2018		2021	
	Objectif	Description de la mesure	Objectif	Description de la mesure
Processus administratifs et orientations ministérielles	Réduire les délais d'accès au marché des innovations à 180 jours d'ici 2022	En 2018, le délai moyen d'octroi d'accès au marché était de 500 jours. Les moyens du CEPS seront renforcés (+ 6 ETP) et les procédures dématérialisées.	Réduire les délais d'accès au marché	Application de la directive européenne
	Réduire les délais d'autorisation des essais cliniques pour atteindre un délai de 45 jours	Les réponses des CPP sont un des facteurs limitant de la réduction des délais d'autorisation. Les CPP verront leurs moyens renforcés et l'ANSM refond ses procédures administratives.	Reconnaissance et valorisation des experts se mobilisant	
	Redéfinir les orientations du CEPS. Ces orientations se traduiront dans la LOM 2019 (cf tableau 5)	Rénovation du cadre des négociations avec les fabricants <ul style="list-style-type: none"> <li>- mise à jour systématique des notes d'intérêt économiques (NIE) dans les deux semaines suivants l'avis de la CT</li> <li>- 1 mois entre la réception du dossier prix et la contre-proposition du CEPS</li> <li>- obligation de justification des propositions du CEPS</li> </ul>	Simplifier et accélérer le système d'autorisation des essais cliniques	Optimisation de la charge de travail des CPP et externalisation des dossiers de moindre enjeu (RIPH3). Doublement des moyens alloués aux CPP, harmonisation des pratiques des CPP et renforcement administratif.
			Renforcer le pilotage national et accélérer les inclusions	Création d'un guichet unique scientifique au sein de l'ANSM. Pilotage national des RIPH par la DGS.

	2018		2021	
Processus administratifs et orientations ministérielles		<ul style="list-style-type: none"> <li>- pérennisation de l'expérimentation de fast-track des ASMR V</li> <li>- Procédure conventionnelle en cas d'absence d'accord</li> </ul>	Développer de nouveaux types d'essais cliniques	<p>Développement d'essais cliniques en ville.</p> <p>Intégration dans les essais cliniques de résultats issues d'études utilisant d'autres méthodologies (essais vie réelle, adaptatifs, in silico).</p> <p>Inclusion plus rapide des premiers patients dans les essais.</p>
Législation et réglementation	Réformer l'évaluation des médicaments	Suppression du seuil de chiffre d'affaires pour une demande d'évaluation médico-économique par la HAS. Cette évaluation n'est pas obligatoire.	Mettre en place un dispositif d'accès direct pour les ASMR I à IV	Accès immédiat post-avis de la HAS des médicaments ayant obtenu un ASMR 1 à 4 pour une durée maximum de 2 ans.
	Accélérer les dispositifs d'accès précoce (ATU)	<p>Les accès précoces concerneront aussi les extensions d'indications thérapeutiques (ATU).</p> <p>Intégration des établissements de SSR dans le dispositif d'accès précoce (ATU).</p>	Simplifier l'accès aux actes innovants	<p>Élargissement des critères de prise en charge sur la liste en sus des médicaments ayant obtenu un ASMR ou un SMR important.</p> <p>Dépôt d'une demande d'inscription d'un acte au RIHN rendu possible pour les industriels.</p> <p>Augmentation des moyens de la HAS.</p> <p>Création d'un contrat d'objectif partagé.</p> <p>Mise en place d'une procédure de sortie encadrée et prévisible.</p> <p>Réduction des délais de traitement des demandes.</p> <p>Demande de création d'un acte à la CCAM rendue possible pour les industriels.</p>
			Généraliser la télésurveillance	Entrée dans le droit commun.

	2018		2021	
Recherche	Développer le mandataire unique. Pour ce faire, des dispositions sont prises dans la loi PACTE (article 119)	Disposition législative qui date de 2013. Un seul mandataire désigné pour gérer et valoriser la propriété intellectuelle d'une UMR. Il est l'interlocuteur unique de l'entreprise. Article 119 de la loi PACTE : les autorisations ne sont plus délivrées par la commission de déontologie de la fonction publique mais par l'établissement employeur du chercheur. Accélération du transfert de propriété intellectuelle par sa prise en compte dans le COP des organismes de recherche.	Relancer consolider la politique de site de recherche biomédicale Soutenir des projets de recherche intégrés en santé.	Création de 6 centres d'excellences (IHU, 300M€). Création de 3 bioclusters de dimension mondiale (300M€). Deux vagues de l'action recherche hospitalo-universitaire en santé (RHU, 160M€) permettront de soutenir des projets de recherche associant CHU, laboratoire de recherche et partenariats privés.
	Faciliter les échanges public-privé. Certaines dispositions sont prises dans la loi PACTE (article 41)	La saisie de la commission de déontologie de la fonction publique n'est plus obligatoire. Mise à disposition des chercheurs aux entreprises possible, même à temps partiel. Possibilité de maintenir une participation au capital d'une entreprise lors d'un retour dans la recherche publique. Inclusion de modules de formation sur l'entrepreneuriat dans les écoles doctorales, allongement des contrats post-doctoraux. Adaptation des formations aux besoins des entreprises	Assurer la souveraineté de la France en recherche préclinique Attirer ou maintenir en France les chercheurs de très haut niveau	Déploiement renforcé d'infrastructures de recherche en santé, de cohortes et de bio-banques (300M€). Allocation d'un budget de 3 à 5M€ pour 15 à 20 talents. Ce budget leur permettra de s'établir, voire de s'installer, en France. Soutien de ces talents à la création de leur laboratoire dans le cadre des chaires de professeur junior (article 4 de la LPR).
	Créer le Health-Data Hub pour mieux valoriser les données de santé	Rendre les bases de données existantes interopérables. Faciliter les procédures d'autorisations de traitement des données de santé. Développer l'utilisation des données en conditions réelles. Développer de nouvelles méthodologies d'analyse, en s'appuyant notamment sur l'IA et le plan France médecine génomique 2025.	Mettre en place de nouvelles formations, notamment dans le domaine du numérique (20M€).	

	2018		2021	
Recherche		Mise en place d'indicateurs de mesure de l'activité de recherche clinique en France.		
Organisation de la filière	Développer une filière de médicaments de thérapie innovante	<p>Simplification des démarches et réduction des délais de mise sur le marché des MTI.</p> <p>Centralisation des régimes d'autorisation pour l'importation de matières premières biologique par l'ANSM. Cette demande est dissociée de la demande d'autorisation d'essai clinique.</p> <p>Création d'un dispositif « fast-track » permettant l'obtention d'une autorisation pour un essai clinique en 30 à 45 jours.</p> <p>Diminution de 90 jours du délai d'autorisation de recherche biomédicale.</p> <p>Renforcer le Comité Stratégique de Filière industries et technologies de santé.</p> <p>Augmenter le nombre d'appel à projets financés par le fonds pour l'industrie et l'innovation.</p>	Soutenir l'investissement et la relocalisation en France (800M€ de fonds publics et 2 milliards de fonds privés)	<p>Produire en France d'ici 5 ans, 5 nouveaux bio-médicaments.</p> <p>Porter à 20 000 le nombre d'emplois du secteur biopharmaceutique.</p> <p>Faire émerger une nouvelle licorne et 5 nouvelles ETIs en biotechnologies.</p> <p>Identification de 4 filières du secteur biopharmaceutique : les biotechnologies en oncologie, les innovations en thérapie génique et cellulaire, les nouveaux systèmes d'expression, développement de la performance de la bio-production.</p>
	Mobiliser 2 milliards d'euros de financement publics-privés	<p>Lancement du fonds de capital-risque Innobio II (pour les entreprises en début de développement clinique) : 150-250M€.</p> <p>Redéploiement de 170M€ du fonds FABS sur les technologies de santé, en complément de FTA et MC2 (PIA).</p> <p>Mobilisation de 2 milliards d'euros sur fonds privés.</p>	Créer l'agence d'innovation en santé	Cf Partie 4.
Investissements	Simplifier les règles de régulation du marché	<p>Régulation globale (ville et hôpital) du marché du médicament dans le cadre de la LFSS.</p> <p>Fixation d'un plancher de croissance minimal de 0,5% jusqu'à 2021.</p> <p>Simplification des clauses de déclenchement de la clause de sauvegarde : taux unique et paiement au prorata des dépenses engagées (chiffre d'affaire).</p>	Investir 2,2 milliards dans 3 domaines clés de la santé	

Investissements	2018		2021	
	Simplifier les règles de régulation du marché	de	Réforme de l'évaluation des médicaments selon la VTR et renouvellement de la doctrine de la HAS. Mise en place d'un « horizon scanning ».	
			Mise en place d'une politique d'achats hospitaliers	Simplifier l'accès à la commande publique des PME innovantes. Renforcement des dispositifs permettant les achats d'innovations (décret n°2018-1225 du 24 décembre 2018).
			Offrir de la visibilité sur les dépenses de médicaments et produits de santé	
			Renforcer la prise en compte de l'empreinte industrielle dans la fixation du prix du médicament et des investissements	
			Renforcer de 2Md€ l'investissement de BPI France sur 5 ans	
			Renforcer l'action du Fonds French Tech Souveraineté en santé et développer l'initiative Tibi	Soutien des technologies d'avenir dont le risque d'investissement est fort. Allocation de 500M€ de crédit supplémentaire au fonds French Tech Souveraineté après consommation des 150M€ initiaux.

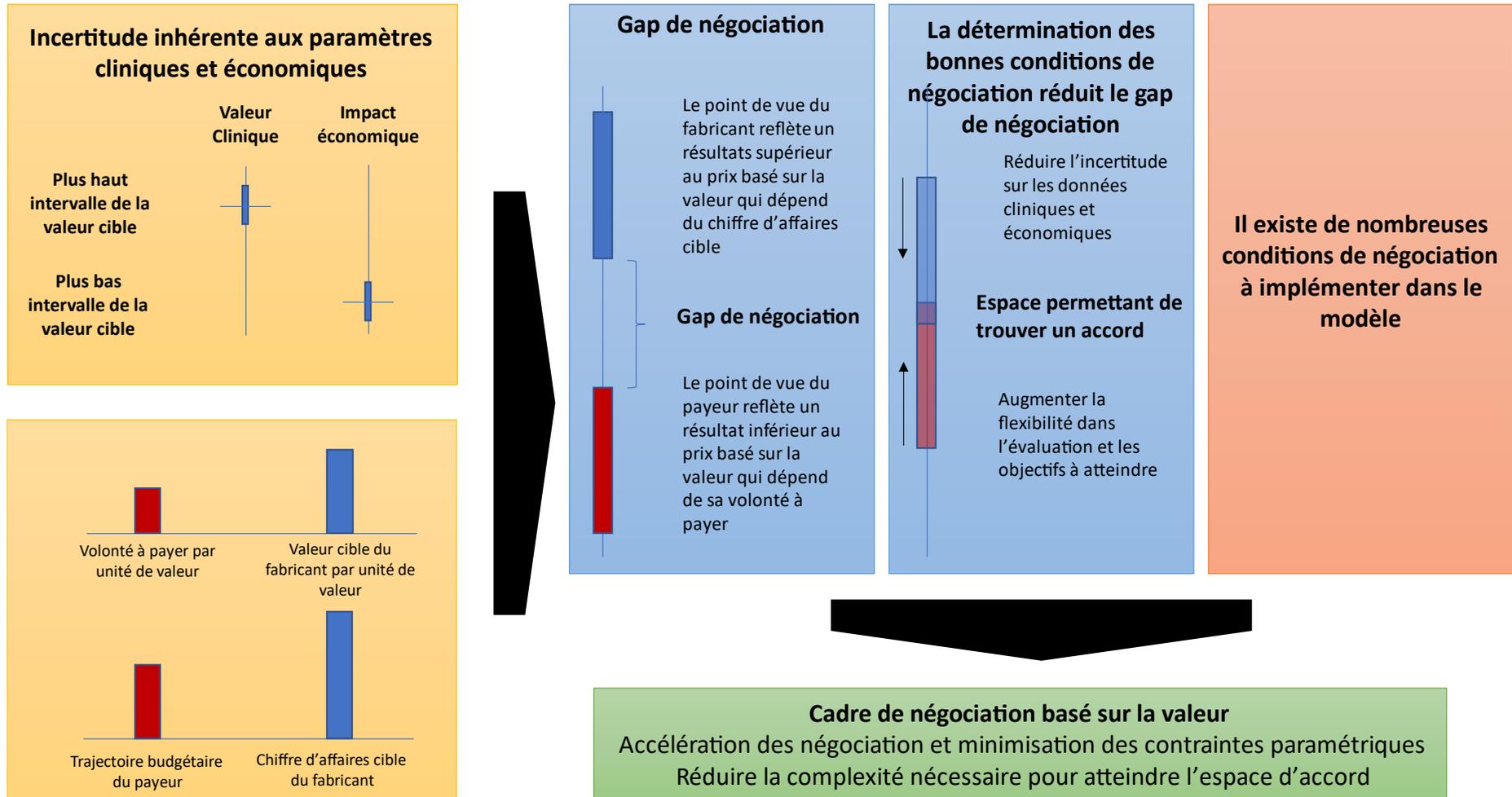
	2018		2021	
Investissements				<p>Incitation des investisseurs à participer à l'initiative Tibi en santé.</p> <p>Porter un PIIEC (1,5Md€) pour financer des projets R&amp;D à dimension européenne, engager des phases de déploiements industriels et lancer des appels à projets.</p>

**E. Tableau 5 : évolution des lettres d'orientations ministérielles du CEPS de 2006 à 2021**

2006	2013	2016	2019	2021
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaliser des économies pour favoriser le progrès thérapeutique</li> <li>- Diminuer la consommation de médicaments inutiles ou sans bénéfice</li> <li>- Procéder à des baisses de prix : 200M€ dès 2007</li> <li>- Réaliser une veille sur les ITM</li> <li>- Plafonner les tarifs des médicaments coûteux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution des consommations coûteuses et inutiles ou sans bénéfice</li> <li>- Encourager et anticiper l'arrivée sur le marché de médicaments innovants</li> <li>- Prendre en considération les évaluations médico-économique</li> <li>- Instaurer le comité de suivi des études post-transcription</li> <li>- Éviter les rentes de situation dans la tarification des produits innovants</li> <li>- Formuler des recommandations sur l'encadrement de la prise en charge et l'organisation des soins adossés à un produit innovant</li> <li>- Juste rémunération des produits innovants et recours exceptionnel au « partage de risque financier »</li> <li>- Encadrer le chiffre d'affaires des produits aux prix trop élevés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Garantir des prix des thérapies innovantes avec un impact budgétaire soutenable et tenir compte de l'évaluation médico-économique. Une doctrine est établie</li> <li>- Déployer le mécanisme du taux L en donnant la priorité à l'innovation</li> <li>- Répercuter les baisses de prix européennes</li> <li>- Maîtriser le surcoût de l'innovation</li> <li>- Faire émerger des mécanismes de régulations basés sur une pathologie et non une spécialité</li> <li>- Utiliser des comparateurs économiques pertinents en cas d'absence de comparateurs cliniques</li> <li>- Contingenter l'utilisation des contrats de performance aux besoins thérapeutiques non couverts et ne pas faire porter le risque financier sur l'Assurance maladie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inscrire l'action du CEPS dans le cadre des engagements du CSIS</li> <li>- Établir la croissance des du chiffre d'affaires des médicaments en France à 3% pour les médicaments innovants</li> <li>- La lettre d'orientation des ministres est revue à l'issue des négociations conventionnelles</li> <li>- Développer la prise en compte des investissements et de l'export dans les négociations en s'appuyant sur l'article 18 de l'accord-cadre</li> <li>- Réduire les délais de traitement pour atteindre l'objectif des 180 jours</li> <li>- Appliquer le processus de négociation formalisé lors du CSIS 2018</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La sécurité d'approvisionnement et la relocalisation de produits industriels font partie des critères d'évaluation</li> <li>- Adopter une logique de parangonnage pour suivre les évolutions des politiques de prix et d'évaluations</li> <li>- La tarification s'inscrit dans une politique générale de santé publique et d'économie de la santé</li> <li>- Rémunérer justement l'apport des thérapies innovantes</li> <li>- Inscrire les relations avec les entreprises dans une perspective pluriannuelle</li> <li>- Définir les critères permettant un fast track</li> <li>- Tenir informé le Premier Ministre des interactions avec les acteurs du système</li> <li>-</li> </ul>

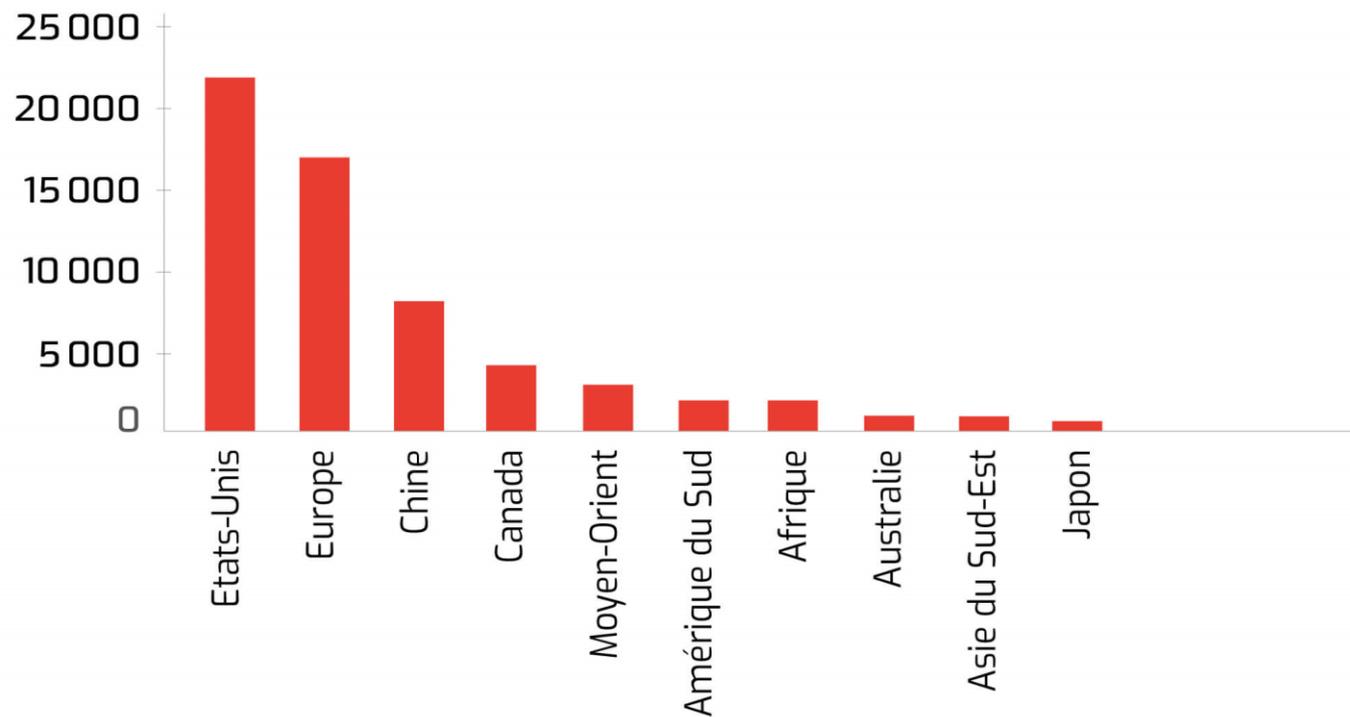
2006	2013	2016	2019	2021
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tenir compte des investissements réalisés au sein de l'Union européenne</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proposer aux cabinets des ministres des mesures opérationnelles et consultation du CEPS en amont des évolutions législatives et réglementaires</li> </ul>

F. Figure 1 : Contexte et enjeux autour d'un modèle de négociation



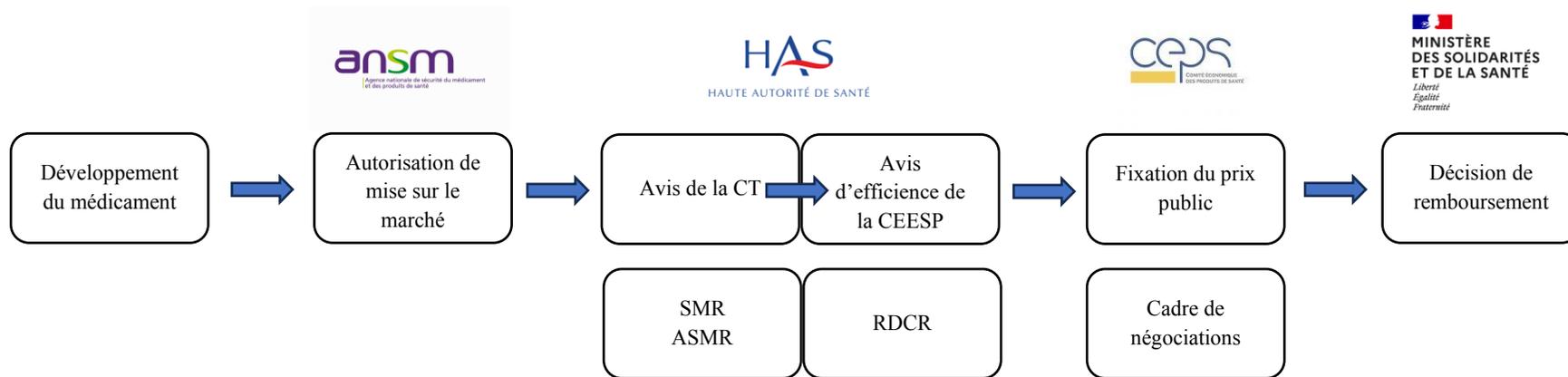
G. Figure 2 : Nombre d'essais cliniques dans le monde par zone géographique

### NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES DANS LE MONDE PAR ZONE GÉOGRAPHIQUE



*Schéma adapté d'une présentation de Wells Fargo - Avril 2018.*

## H. Figure 3 : le processus de fixation du prix d'un médicament en France



**I. Figure 4 : proposition de matrice en vue de la rédaction du quatrième Plan national maladies rares**

	Axe 1 : données de santé	Axe 2 : réforme de l'évaluation	Axe 3 : nouveau cadre de négociation	Axe 4 : construction de la filière thérapie génique	Axe 5 : soutenir l'industrialisation
Instance de pilotage	Agence du numérique en santé (ANS)	Haute autorité de santé	Comité économique des produits de santé Agence de l'innovation en santé	Ministère de l'Industrie Ministère de la santé Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et l'innovation	
Leviers d'actions	Health Data Hub Registres	Comparateur cliniquement pertinent (CCP) Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) PRIME Désignation orpheline	Étalement de paiement Lois de financement	Plans nationaux maladies rares Instituts Hospitalo-Universitaires Horizon scanning	Union européenne Crédit Impôt Recherche (CIR) et autres niches fiscales
Actions	Appel à Manifestation d'Intérêt (AMI) ou Appel à Projet (AAP) sur un algorithme de traitement des données de santé Révision de la doctrine de l'ANS Approfondissement des questionnaires patients (recherche en sciences sociales) Investissements dans le développement des registres maladies rares	Création de la Commission « maladies rares » Détermination d'un nouveau critère d'évaluation Dans le cas des médicaments désignés « orphelins » : la condition initiale est l'absence de CCP Définition de modèles d'extrapolation des données sur un horizon donné	Lier les dépenses de prévention à celles de l'innovation : l'enveloppe innovation est déterminé en fonction des prévisions d'économies sur un horizon pluriannuel Lier les mesures d'économie sur les produits de santé à l'enveloppe innovation en santé Cadre pluriannuel des lois budgétaires	Fixation d'un prix libre dès l'obtention d'un accès précoce	Définition d'un modèle d'exportation basé sur la plateformisation de la filière des thérapies géniques Création d'une niche fiscale sur la thérapie génique



# Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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.

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».