

QUELS ENJEUX POUR LA MISE À DISPOSITION DES THÉRAPIES GÉNIQUES EN FRANCE ?



I - Adapter le modèle de reconnaissance de la valeur des médicaments aux spécificités des thérapies géniques



1. Les thérapies géniques : l'avenir de la médecine ciblée

Les thérapies géniques représentent une nouvelle approche dans le traitement des maladies rares, pour lesquelles la pharmacologie classique n'offre pas ou peu de perspective, ou en l'absence de toute alternative thérapeutique. Elles consistent à exprimer, dans les cellules du patient, une version normale d'un fragment d'ADN qui est déficient et/ou ne fonctionne pas. Produire une protéine fonctionnelle permet alors au patient de produire à nouveau la protéine dont la déficience était la source de la maladie.

Ces thérapies portent aujourd'hui la **promesse d'une efficacité à long terme**, modifiant drastiquement le cours naturel de pathologies souvent extrêmement invalidantes et aux conséquences lourdes tant pour les patients et leur entourage, que pour la société tout entière. Fort de succès majeurs, le domaine est en plein essor et plusieurs médicaments de thérapie génique sont aujourd'hui sur le marché, y compris en Europe. En 2022, 2 nouvelles thérapies géniques ont été approuvées et 11 pourraient recevoir une autorisation de mise sur le marché en 2023. Par ailleurs, on recense plus de 2 000 essais cliniques en cours à travers le monde (776 essais cliniques de phase 1, 1 117 de phase 2 et 200 en phase 3) dont 372 concernent des thérapies géniques¹.

Toutefois, le caractère spécifique de ces thérapies - **administrées de manière ponctuelle, souvent en prise unique, et avec des effets transformatifs sur un horizon temporel très long** - nécessitent de repenser la manière dont nos systèmes de santé appréhendent ces innovations, tant dans la manière de les évaluer que de les financer.

2. Un développement spécifique qui nécessite de repenser l'évaluation des médicaments

Les thérapies géniques sont confrontées à un défi dans leur développement. Échelon ultime de la médecine ciblée, chaque thérapie génique repose sur des informations détaillées concernant l'origine génétique de la maladie des patients. Elle traite une pathologie à sa source en réparant ou en améliorant l'expression de gènes.

Par ailleurs, le **très faible nombre de patients** pouvant être inclus dans les essais cliniques, souvent éparpillés sur l'ensemble du territoire, ainsi que la **fréquente absence d'alternative thérapeutique**, rendent la plupart du temps impossible la mise en place d'un essai randomisé en double aveugle, sur une large population et nécessite donc que les critères utilisés lors de leur évaluation soient adaptés à ces spécificités. L'importance d'étude observationnelle ou d'histoire naturelle permettent notamment de

faire des comparaisons indirectes pertinentes et acceptées par les autorités de santé.

A ces challenges s'ajoutent les conséquences du travail mené indépendamment par les différentes instances françaises, HAS et CEPS n'ayant pas le même niveau de (re)connaissance des thérapies géniques, ce qui entraîne des discordances de considérations dans les évaluations d'une même thérapie.

Enfin, l'évaluation menée par la CEESP – qui a un impact majeur s'agissant de la mise sur le marché des thérapies géniques – n'est pas adaptée à la double caractéristique des thérapies géniques : administration unique et effet long-terme.

3. Un modèle de reconnaissance de valeur et de tarification des médicaments inadapté aux thérapies géniques

a) L'importance de reconnaître la valeur des thérapies géniques

En France, le modèle de tarification des médicaments est traditionnellement organisé autour de la prise en charge de **pathologies rendues chroniques** par les progrès thérapeutiques. A l'inverse, les thérapies géniques sont conçues pour traiter une maladie voire empêcher son apparition lorsque les patients sont traités avant l'expression des premiers symptômes ou limiter, voire inverser sa progression.

Un des caractères les plus spécifiques de ces thérapies géniques, grâce à leur mécanisme d'action, est leur administration le plus souvent unique. Cette administration unique, couplée à un effet sur le très long terme, et le système de tarification actuel oblige à concentrer leur prix sur une « dose », alors que tout traitement chronique voit sa valeur étalée sur plusieurs « boîtes ». C'est pour cela, qu'en comparant des prix par dose plutôt que par patient, elles sont considérées, de manière abusive, comme ayant les prix les plus élevés. C'est également cette administration unique et la régulation annuel du budget de l'Assurance Maladie qui laisse penser qu'elles mettent à mal la soutenabilité économique de la protection sociale française. Or, leur impact budgétaire, au regard de la taille des populations cibles, est loin derrière celui des

traitements chroniques.

En conséquence, les négociations sur ces produits sont particulièrement longues, en l'absence notamment d'un modèle de tarification adaptée à ces problématiques de temps (administration à un temps t et durée très longue de l'effet), ce qui allonge d'autant plus le délai d'accès à ces traitements pour les patients.

Dès lors, afin de permettre un accès rapide et efficace à ses innovations pour les patients, il devient nécessaire de repenser le parcours de mise sur le marché de ces médicaments et de faire évoluer leurs critères d'évaluation. Il s'agirait ainsi de **prendre en compte le caractère particulièrement innovant des thérapies géniques** et répondre aux **enjeux de solidité financière des biotechs**

qui les développent et contribuent, via le réinvestissement d'une part de leur chiffre d'affaires, à poursuivre la recherche dans les traitements futurs. Bien sûr, la trésorerie des établissements de soins doit également être prise en compte.

b. Adapter les modalités de paiement aux thérapies géniques

De nouveaux dispositifs ont récemment été introduits en ce sens, mais ils ne suffiront pas à permettre un accès plus rapide aux thérapies géniques en France. Ainsi, l'article 54, introduisant un **mécanisme de tarification pour les médicaments de thérapie innovante (MTI)** et intégrant le principe de **paiement échelonné** créée, en l'état, un niveau d'incertitude trop élevé pour les biotechs, incompatible avec leur modèle économique.

II - Nos propositions pour améliorer l'accès des patients français aux thérapies géniques

GRAN-TG propose ici une série de mesures pour développer l'usage de la thérapie génique, construites grâce à l'expérience de nos adhérents.

1. Faciliter la soumission des dossiers de remboursement et adapter le modèle de tarification des thérapies géniques

Pour assurer l'attractivité de la France pour les biotechs pourvoyeuses de thérapies géniques et pour adapter le modèle de prise en charge des médicaments aux réalités des thérapies géniques, nous proposons :

◆ **D'adapter la doctrine de la CEESP** aux caractéristiques des thérapies géniques (horizon temporel, acceptabilité à payer, perspective économique...).

◆ **D'adapter un modèle économique ou le modèle de paiement échelonné pour les thérapies géniques** de manière à créer un modèle de tarification qui tienne compte des spécificités des thérapies géniques :

a. L'enjeu reste néanmoins de savoir comment la valeur d'un traitement innovant peut être évaluée et traduite en critères de performance (cf. article 54 de la LFSS pour 2023).

b. L'article 54 de la LFSS pour 2023 propose de mettre en œuvre un paiement échelonné pour les thérapies innovantes et un décret

doit en préciser les conditions. Afin que ces modalités soient adaptées aux spécificités des thérapies géniques, **les laboratoires proposant des thérapies géniques devraient être consultés lors de l'élaboration de ce décret.**

◆ De confier à l'Agence de l'Innovation en Santé (AIS) un rôle de **coordination dédié aux entreprises de thérapies géniques** leur permettant de disposer d'une expertise centralisée et transversale. Pour y parvenir, l'AIS devrait pouvoir être contributeur dans les évaluations, avis et décisions.

2. Valoriser les laboratoires qui proposent des innovations thérapeutiques en France

De manière à reconnaître l'engagement des biotechs mettant à disposition des patients des thérapies géniques, nous proposons :

◆ De créer un **label d'entreprises émergentes et innovantes**, géré par l'AIS, permettant de reconnaître les spécificités et la fragilité économique de ces entreprises et à mieux partager l'incertitude entre les industriels et l'État.

◆ De définir une liste de critères précis, adaptable à chaque thérapie, permettant de **mesurer les externalités positives créées par les entreprises commercialisant des thérapies géniques** en France. Ces critères, qui auraient vocation

à être codéveloppés dans le cadre d'une concertation avec les pouvoirs publics, seraient ensuite pris en compte dans l'évaluation du médicament et la fixation de son prix par le CEPS.

a. Des critères additionnels pourraient être considérés dans la fixation du prix, notamment la manière dont le laboratoire contribue à créer un écosystème de recherche et de formation des praticiens contribuant au rayonnement académique national.

b. Il s'agirait également de prendre en compte la création, par les biotechs développant des thérapies géniques, de centres d'excellence certifiés sécurisant l'accès et l'approvisionnement aux traitements pour les patients français.

◆ D'accorder aux biotechs un **paiement majoré au moment de**

la première administration du traitement, pour les thérapies géniques qui seraient concernées par l'étalement des paiements. Cela contribuerait à soutenir les biotechs, dont la solidité financière est relative dans ces stades tardifs et permettrait de sécuriser leur futur par une source de financement reconnue car liée à une activité clinique validée et, par la même, d'attirer de futurs investisseurs pour amplifier les financements dans le cadre d'un portefeuille de produits. Dans le cas contraire, les industriels sont, dans la grande partie des cas, les seuls à assumer le risque d'incertitude lié à leur produit et les forts coûts de lancement.

◆ D'étendre l'**éligibilité au Crédit d'Impôts Recherche (CIR)** des thérapies géniques dès la mise en place des études, sans attendre la mise à disposition du médicament aux patients.



A propos de GRAN-TG

L'association GRAN-TG a été fondée en 2019 pour rassembler les biotech spécialisées dans les thérapies géniques ayant des activités de recherche, de développement et/ou de commercialisation en France. La création de GRAN-TG vise à répondre à l'enjeu que constitue la préparation de notre pays et de son système de santé aux thérapies géniques,

alors qu'un nombre croissant de médicaments de thérapies géniques arrivera sur le marché dans les prochaines années, poussé par les avancées scientifiques rapides dans ce domaine. Elle regroupe à ce jour: BioMarin Pharmaceutical, GenSight Biologics, Orchard Therapeutics, PTC Therapeutics et Vivet Therapeutics.

Contact : 01 44 18 64 66 (secrétariat)