

# Les enjeux de l'évaluation thérapeutique des biothérapies : focus sur les médicaments de thérapie innovante

Par Fabienne BARTOLI

Directrice générale de la Haute Autorité de Santé

Joachim BABA

Chef de projet scientifique au sein du Service

Évaluation des Médicaments de la Haute Autorité de Santé

Et Salah GHABRI

Référent en évaluation économique au sein du Service

Évaluation des Médicaments de la Haute Autorité de Santé

Porteur d'espoir thérapeutique, les médicaments de thérapie innovante (MTI) se distinguent des autres médicaments classiques par leur modalité d'administration en prise unique visant à guérir une pathologie chronique.

Au-delà de la promesse de guérison apportée par les MTI et des prix unitaires revendiqués bien souvent très élevés, ces médicaments présentent des enjeux importants pour le processus d'évaluation et de tarification du système de soins français car la démonstration de leur efficacité est bien souvent complexifiée par de très nombreuses incertitudes.

Face à l'émergence des MTI sur le marché français, la Haute Autorité de Santé (HAS), agence responsable de l'accès au remboursement des technologies de santé, est pleinement engagée dans l'évaluation de ce type de médicament afin d'éclairer les décideurs publics concernés.

## Introduction

Apparu pour la première fois en 1896, le terme de biothérapie a évolué au cours des décennies en faisant l'objet de multiples définitions. Aujourd'hui, sans qu'il n'y ait de véritable consensus sur la définition, le terme de médicament biologique ou biomédicaments désigne un médicament fabriqué à l'aide d'un procédé biotechnologique et utilisant une source biologique (protéines, cellules). Ce type de médicaments obtenu via un procédé biotechnologique, dont les spécificités industrielles et réglementaires varient d'un produit à l'autre, est de plus en plus commercialisé en France.

Les médicaments de thérapie innovante (MTI)<sup>(1)</sup> constituent une catégorie de ces biothérapies qui présentent, par leurs spécificités, des enjeux pour les évaluations médicale et économique. D'une part, les MTI se

distinguent par leurs objectifs thérapeutiques curatifs visant à suppléer des fonctions perdues chez le patient ou des gènes défectueux, à favoriser des mécanismes de réparation ou à stimuler le système immunitaire contre des virus ou des cellules tumorales. D'autre part, les MTI sont des médicaments généralement à prise unique dans le cadre d'une maladie chronique, appelés traitements « one shot ». Une prise unique pour un effet vie entière : là est la promesse. De ce fait, le prix revendiqué par l'industriel de ces MTI est élevé et largement supérieur à celui des médicaments classiques. À titre d'exemple, dans le cadre des prises en charge dérogatoires, le montant de l'indemnité maximale réclamée aux établissements de santé de MTI s'élève jusqu'à 3,5 millions d'euros l'unité (voir la Figure 1).

Aujourd'hui, les évaluations des MTI réalisées par les agences nationales (Haute Autorité de Santé, HAS) et internationales (par exemple NICE en Angleterre et au Pays de Galles) chargées de l'évaluation des médicaments soulignent que les promesses de guérison annoncées par l'émergence de ces thérapies ne peuvent être uniquement vérifiées par les études

<sup>(1)</sup> Médicaments issus de l'ingénierie tissulaire et cellulaire, les médicaments de thérapie cellulaire somatique, les médicaments de thérapie génique ainsi que les médicaments combinés de thérapie innovante.

Société	Produit (dénomination commune internationale)	Indemnité maximale par UCD en €
PTC THERAPEUTICS	UPSTAZA (éladocagène exuparvovec)	3 500 000
ORCHARD THERAPEUTICS	LIBMELDY (atidarsagène autotemcel)	2 875 000
BLUEBIRD BIO	SKYSONA (éivaldogène autotemcel)	2 100 000
AVEXIS INC	ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)	1 945 000
JANSSEN CILAG	CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel)	420 000
GILEAD SCIENCES	KTE-X19(KTE-X19)	380 000
CELGENE SAS	ABECMA (idecabtagene vicleucel)	350 000
GENSIGHT BIOLOGICS SA	LUMEVOQ (lenadogene nolparvovec)	350 000
GILEAD SCIENCES	YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)	350 000
BELLICUM PHARMA LIMITED	RIVO-CELL (rivogenlecleucel)	348 000
BMS	BREYANZI (lisocabtagene maraleucel)	345 000
NOVARTIS PHARMA SAS	LUXTURNA (voretigene neparvovec)	345 000
NOVARTIS	KYMRIAH (tisagenlecleucel)	320 000

Figure 1 : Exemple d'indemnité maximale réclamée aux établissements de santé des MTI dans le cadre de prise en charge dérogatoire [source : ministère de la Santé et de la Prévention. Autorisations d'accès précoce (ex-ATU) : montants des indemnités maximales. ATU – Tableau des indemnités maximales (version du 26/01/2023). Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/comite-economique-des-produits-de-sante-ceps/article/autorisations-d-acces-precoce-ex-atu-montants-des-indemnites-maximales>].

cliniques disponibles dont les durées de suivi sont limitées. L'incertitude sur le maintien de l'efficacité des traitements à long terme persiste et représente un défi pour l'évaluation scientifique en vue d'un accès et d'une prise en charge équitable par la collectivité dans un contexte économique et des finances publiques exigeant une allocation optimale des ressources destinées aux soins.

### Rôle de la HAS dans l'évaluation du médicament

La HAS évalue les demandes d'accès au remboursement faites par les laboratoires pharmaceutiques, dès lors que ceux-ci ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour leurs médicaments dans une indication donnée. Deux commissions interviennent : la commission de la transparence (CT) et la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP), leurs délibérations sont retranscrites au travers d'avis scientifiques (voir la Figure 2).

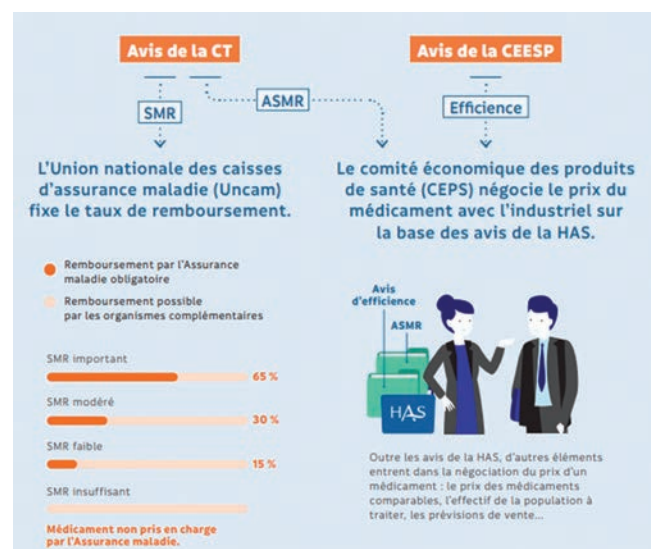


Figure 2 : Le parcours du médicament en France. HAS [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/le\\_parcours\\_du\\_medicaments\\_en\\_france.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/le_parcours_du_medicaments_en_france.pdf)

La CT, composée d'experts (exemple : médecins, pharmaciens, représentants d'usagers), est chargée d'évaluer les médicaments afin d'éclairer les pouvoirs publics sur le bien-fondé de leur remboursement et sur la fixation de leur prix. La CT rend un avis sur le service médical rendu (SMR), critère qui permet de fixer le taux de remboursement du médicament par l'assurance maladie. Le second critère est l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qui représente l'apport du nouveau médicament par rapport à la stratégie thérapeutique existante. Cette ASMR est l'un des principaux critères utilisés lors de la négociation des prix entre le CEPS et les laboratoires pharmaceutiques.

La CEESP, quant à elle, est une commission multidisciplinaire et composée d'experts (exemple : économistes de la santé, spécialistes en santé publique, sociologues). Son rôle est notamment de rendre des avis médico-économiques sur les produits de santé et les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces. L'évaluation économique retranscrite dans l'avis de la CEESP permet de mettre en regard les bénéfices cliniques et les coûts générés par un produit de santé en comparaison avec l'ensemble des stratégies alternatives, afin de définir la stratégie la plus « coût-efficace ».

## Les enjeux de l'évaluation des MTI

### La démonstration de l'innovation thérapeutique

Au-delà du pari lié à l'espoir de guérison des patients, une seconde difficulté à l'évaluation de ces MTI s'ajoute. Ces nouvelles thérapeutiques obtiennent bien souvent des AMM précoces sur la base de données non comparatives (figure 3) portant sur de petits effectifs. Ce type d'étude engendre des incertitudes importantes sur le bénéfice réel apporté par le nouveau traitement, or, l'espoir inédit de guérison que représentent ces MTI ne doit pas entacher la rigueur scientifique nécessaire à la démonstration d'une innovation. Un nouveau produit ne correspond pas forcément à une innovation thérapeutique pertinente dans l'arsenal thérapeutique disponible pour les patients et prescripteurs. La démonstration doit reposer prioritairement sur des études contrôlées randomisées en double aveugle qui restent le prérequis et la référence incontournable de l'évaluation de tout médicament<sup>(2),(3)</sup>.

<sup>(2)</sup> HAS (2023), « Doctrine de la commission de la transparence (CT) Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement », [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) et « Rapid access to innovative medicinal products while ensuring relevant health technology assessment. Position of the French National Authority for Health », PubMed (nih.gov), <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36788020/>

<sup>(3)</sup> Les résultats d'une étude sans bras comparateur peuvent ainsi désormais être acceptés, sous trois conditions essentielles décrites dans la doctrine (cf. note 2).

### Les incertitudes économiques des MTI

L'émergence des MTI a également eu un impact sur l'évaluation économique. En France, peu de médicaments font l'objet d'une évaluation économique par la HAS. Ils concernent les produits les plus innovants et qui sont susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie. À ce titre les MTI font désormais systématiquement l'objet d'une évaluation économique par la CEESP, si l'industriel revendique une innovation (ASMR I, II ou III<sup>(4)</sup>).

L'évaluation économique des MTI soulève deux principales sources d'incertitude entraînant des conséquences sur la négociation de leur prix entre le CEPS et l'entreprise.

La première source provient de la qualité des données de preuves liées notamment à la démonstration de l'innovation comme évoqué précédemment (cf. Les prérequis à la démonstration de l'innovation).

La seconde repose sur les caractéristiques intrinsèques des MTI. Les MTI sont très souvent des traitements à administration unique, dont l'effet est attendu sur une très longue durée et qui se positionnent en alternative à des soins de support ou des traitements chroniques. L'incertitude se manifeste au niveau du maintien de l'effet (ou même de la guérison des patients) à long terme et ce d'autant plus que les prix unitaires revendiqués pour ces produits sont particulièrement élevés et largement supérieurs à ceux des alternatives médicamenteuses classiques. Depuis les premières évaluations économiques des MTI réalisées en 2018, la CEESP fait part de son souhait que la fixation des prix par le CEPS s'exerce dans un cadre tenant compte de l'impact de ces deux sources d'incertitudes sur la disposition à payer de la solidarité nationale au même titre que la soutenabilité des budgets de l'Assurance Maladie en partie liée à l'introduction des MTI. Ces incertitudes expliquent les conclusions prudentes des évaluations rendues par la CEESP, ces dernières sont les principales sources susceptibles d'éclairer la construction d'un coût de référence économiquement pertinent, une valeur essentielle pour la négociation du prix de ces MTI<sup>(5)</sup>.

## Accompagner l'évaluation et la tarification des MTI

### Une collecte des données de vie réelle en sus des études cliniques et demande de réévaluations nécessaires

Les promesses de guérison des MTI sont fortes. Elles devront être tenues et vérifiées sur le long terme. Les incertitudes identifiées au moment de l'évaluation devront être levées à terme dans le cadre des

<sup>(4)</sup> HAS (2022), « Décision du collège de la HAS n°2022.0212/DC/SED/SEM », [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/decision\\_n2022.0212\\_dc\\_sed\\_sem\\_du\\_23\\_juin\\_2022\\_du\\_college\\_de\\_la\\_haute\\_autorite\\_de\\_sante\\_relative\\_a\\_limpact\\_significatif\\_sur\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/decision_n2022.0212_dc_sed_sem_du_23_juin_2022_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_relative_a_limpact_significatif_sur_.pdf)

<sup>(5)</sup> CEPS (2022), « Rapport d'activité 2021. Version provisoire ».

réévaluations prévues. Ainsi, lorsqu'un avis favorable a été octroyé par la CT, cette dernière a quasi-systématiquement demandé une réévaluation de ces médicaments sur la base d'études de registre pour s'assurer que les promesses initiales soient tenues (voir la Figure 3). Ces données versées devront être comparatives autant que possible. À titre d'exemple, les médicaments à base de lymphocytes T génétiquement modifiés (les CAR-T cells) ont fait l'objet d'une analyse comparative sur la base d'un registre commun de données de vie réelle<sup>(6)</sup>.

<sup>(6)</sup> BACHY E. *et al.* (2022), «A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma», *Nature medicine*, 28(10), 2145–2154, <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01969-y>

### Une place importante du processus de gestion de l'incertitude économique spécifique aux MTI

La mise en place de la doctrine de la CEESP en 2020 a permis de proposer un schéma fonctionnel de l'identification des sources d'incertitude et leurs impacts sur les bénéfices de santé à long terme (y compris les MTI)<sup>(7)</sup>. La future actualisation de cette doctrine devrait améliorer l'appréciation et la documentation de l'incertitude en lien avec les recommandations de la CT et en soutien à la négociation tarifaire. Des mises à jour pourraient être introduites après avoir analysé les avis

<sup>(7)</sup> HAS (2020), « Doctrine de la Commission d'évaluation économique et de santé publique Principes d'évaluation de la CEESP relatifs aux produits de santé en vue de leur tarification ».

MTI	Étude(s) pivotale(s) non comparative(s)	Demande de réévaluation sur la base d'étude en vie réelle	Dossier d'évaluation médico-économique évalué
CHONDROCELECT	Non	NA	Non
GLYBERA	Oui	NA	Non
HOLOCLAR	Oui	Non	Non
ZALMOXIS	Oui	NA	Non
ALOFISEL	Non	Oui	Non
KYMRIAH	Oui	Oui	Oui
YESCARTA	Oui	Oui	Oui
KYMRIAH*	Oui	Oui	Oui
LUXTURNA	Non	Oui	Oui
ZYNTGLO	Oui	Oui	Oui
SPHEROX	Non	NA	Non
ZOLGENSMA	Oui	Oui	Oui
LIBMELDY	Oui	Oui	Non
TECARTUS	Oui	Oui	Oui
ABECMA	Oui	Oui	Oui
SPHEROX	Oui	NA	Non
CARVYKTI	Oui	Oui	Oui
KYMRIAH*	Oui	Oui	Oui
YESCARTA*	Oui	Oui	Oui
UPSTAZA	Oui	Oui	Non
ROCTAVIAN	Oui	NA	Oui
TECARTUS*	Oui	Oui	Non
YESCARTA*	Non	Oui	NA
EBVALLO	Oui	NA	NA
HEMGENIX	Oui	NA	NA

Figure 3 : Liste des MTI ayant fait l'objet d'une demande de remboursement en France (NA : non applicable pour différents motifs ; \* un MTI peut figurer plusieurs fois dans le tableau s'il a été évalué plusieurs fois dans le cadre d'un élargissement de son autorisation de mise sur le marché).

économiques portant sur les MTI (voir la Figure 3) dès lors que le recul sera suffisant (systématisation d'évaluation médico-économiques mise en place en janvier 2023).

### Un cadre réglementaire pour une tarification adaptée

Récemment la HAS s'est vu confier de nouvelles missions d'évaluation en lien avec un modèle de financement de type contrat de performance pour ces MTI. En effet, l'article 54 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) 2023 instaure des modalités de financement spécifiques des MTI les plus coûteux : lorsque le prix revendiqué par un industriel pour un MTI dépasse un montant fixé par les ministres, son paiement est réalisé par l'Assurance Maladie, en un ou plusieurs virements annuels successifs<sup>(8)</sup>. Le nombre, les montants, les conditions et les échéances de ces versements sont fixés conventionnellement entre le CEPS et l'entreprise et tiennent compte des

<sup>(8)</sup> LÉGIFRANCE (2022), « Loi n°2022-1616 du 23 décembre 2022 de financement de la sécurité sociale pour 2023 », JORF n°0298 du 24 décembre 2022.

données d'efficacité du médicament concerné mentionnées dans un avis de la Commission de la transparence de la HAS.

### Conclusion

Les MTI présentent des enjeux importants dans le processus d'évaluation et de tarification du système de soins français. L'évaluation du bénéfice et de la valeur ajoutée clinique des MTI par la HAS repose sur la démonstration de l'innovation thérapeutique tout en anticipant la nécessité de réévaluation de ces produits notamment en cas d'absence d'études comparatives robustes et la collecte des données de vie réelle de bonne qualité. La particularité des MTI en matière d'administration unique (*one shot*) de traitement génère une incertitude sur la persistance de l'effet traitement à long terme et la détermination du prix unitaire et juste d'un MTI. Les futures évaluations économiques des MTI devraient améliorer l'appréciation de l'incertitude inhérente à la détermination du coût relatif du bénéfice de santé et orienter les contrats de performance de ces produits.