

Les défis de la tarification des biothérapies

Par Philippe BOUYOUX

Président du Comité économique des produits de santé

Et Jean-Patrick SALES

Vice-président en charge des médicaments du Comité économique des produits de santé

Sous l'angle de la tarification, le marché des biothérapies recouvre aujourd'hui plusieurs situations et débats distincts.

Un flux d'innovations onéreuses. Parmi les biothérapies présentes depuis plusieurs années, certaines ont conquis le marché dans des indications à large population, notamment dans les champs du diabète, de l'asthme, en cancérologie et dans les pathologies inflammatoires articulaires, digestives ou cutanées. Parmi les plus récentes, les thérapies géniques revendiquent des tarifs extrêmement élevés du fait d'un modèle économique bien spécifique lié au traitement par administration unique. La progression induite de la dépense interroge le mode de tarification, face à des laboratoires qui adaptent leur stratégie aux caractéristiques des biothérapies.

La régulation dans le temps de ces produits *via* des baisses de prix justifiées par des extensions d'indications, et une concurrence entre acteurs.

L'arrivée de biosimilaires. Depuis 2016, celle-ci accompagne le vieillissement de la classe des biothérapies et soulève la question de l'analogie – complète ou pas ? – avec les génériques.

Les biothérapies désignent les médicaments biologiques qui, par opposition aux médicaments chimiques, ont leur substance active produite par, ou extraite d'une source biologique. Le champ est très large et regroupe notamment les protéines recombinantes (facteurs de la coagulation), les érythropoïétines, facteur stimulant les granulocytes (G-CSF), les gonadotrophines, les hormones de croissance, interférons, interleukines et anticorps monoclonaux tout comme certains vaccins ainsi que les médicaments de thérapies innovantes (MTI) que sont les thérapies cellulaires et géniques. On peut aussi y rattacher les produits dérivés du sang, les insulines et différents sérums. Il s'agit d'un marché très important en développement constant depuis la fin des années 1990 et un tiers des nouveaux développements concerne un médicament biologique.

La tarification des biothérapies innovantes

De manière générale, la tarification d'un médicament en France repose avant tout sur l'évaluation scientifique du produit par la Commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) et, le cas échéant sur un avis d'efficacité de la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). Ni le mécanisme d'action, ni les processus de production ne sont pris en compte directement pour l'élabo-

ration du prix⁽¹⁾. Celle-ci s'appuie sur la valeur ajoutée thérapeutique (ASMR : Amélioration du service médical rendu) par rapport à une stratégie thérapeutique de référence.

Une évaluation favorable par la HAS (ASMR de niveau I, II, ou III) ouvre le droit à un prix facial (public) de niveau européen (*i.e.* non inférieur aux prix pratiqués en Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni) et à un prix net de remises (confidentiel) valorisé par rapport à la prise en charge de référence. Le prix facial de niveau européen correspond en règle générale au « plancher » du corridor de prix sauf pour des produits entièrement fabriqués en France. Le prix net, effectif, sera donc largement dépendant de l'appréciation portée par la HAS sur la qualité des essais. Et réaliser ces essais contre des comparateurs actifs permettra de positionner au mieux l'innovation dans la stratégie thérapeutique.

Ce schéma d'évaluation et ses conséquences sur la tarification sont largement intégrés par les grands laboratoires, et semblent même avoir un impact notable sur leurs stratégies d'accès au marché. On constate ainsi que certains vont positionner leurs nouvelles biothérapies d'abord sur des indications thérapeutiques à population cible faible, ou caractérisées par l'absence de comparateurs. Cette stratégie, qui va conduire de fait à une sur-segmentation des indications, peut être

⁽¹⁾ Article L.162-16-4 du Code de la sécurité sociale (CSS).

présentée dans une démarche « marketing » comme la promotion d'une « médecine personnalisée » ou de « thérapies ciblées » mais peut aussi, plus prosaïquement, viser surtout à arriver sur le marché dans la sous-indication où le produit a les meilleurs résultats et dont les caractéristiques (taille de population et comparateurs) permettent la meilleure valorisation.

Même si ce type de stratégie n'est pas spécifique aux biothérapies, celles-ci – et notamment les anticorps monoclonaux – s'y prêtent particulièrement car leur mode d'action peut être lié pour partie à l'expression d'un antigène ou au niveau de cette expression, ce qui permet de stratifier l'indication et que celle-ci soit non identique à celle des comparateurs. Le même phénomène peut être exploité au travers du positionnement en cancérologie dans des lignes spécifiques.

Ceci n'exclut bien sûr pas à terme la capacité du produit à s'adresser à la population globale de l'indication au prix d'extensions d'indications parfois moins bien évaluées. Mais en ciblant initialement une sous-population spécifique et en se présentant comme seule sur ce créneau, une biothérapie cherchera à bénéficier d'une meilleure valeur « perçue » et en recherchera, dans la durée, la déclinaison dans le prix.

À titre d'exemple, les deux premières immunothérapies (anti PD-1 et anti PDL-1) avaient utilisé, lors de leur arrivée sur le marché, des modalités de stratification différentes mais tout aussi efficaces : OPDIVO s'adressait à des sous types histologiques de mélanome alors que KEYTRUDA s'appuyait sur l'hyper expression du gène PDL-1. LYNPARZA avait pour sa part demandé une AMM dans une sous population de ses essais clinique identifiable par un biomarqueur alors qu'il présentait une efficacité documentée – mais moindre – dans une population écartée, pour ne l'inclure dans son AMM que quelques années plus tard.

Si les volumes de ventes constituent un critère légal de prix, et qu'une faible population cible est associée en règle générale à des prix unitaires plus élevés, il n'y a cependant pas de proportionnalité rigoureuse puisque l'élément déterminant reste le coût de la stratégie de référence. Il appartient donc au Comité économique des produits de santé (CEPS) de se prémunir contre les effets pervers de cette stratégie. Pour cela, le CEPS peut notamment recourir à des clauses dites de *capping* qui contraignent l'entreprise à venir renégocier au plus vite toute extension d'indication (le prix net chutant dès le dépassement d'un volume seuil défini à partir de l'indication initiale) et neutralisent l'effet budgétaire d'éventuels usages hors de l'indication remboursée.

L'arrivée, à la fin des années 2010, des premiers Médicaments de thérapie innovante (MTI) qui regroupent les thérapies cellulaires, géniques et tissulaires a soulevé un nouveau défi pour la tarification. Le schéma de tarification utilisé jusqu'alors par le CEPS (mettre en regard du nouveau produit le coût de traitement de la stratégie médicamenteuse de

référence)⁽²⁾ était en effet perturbé par le fait que les prises en charge de référence étaient en général chroniques (traitement long et régulier) alors que les MTI avaient une administration unique. Une comparaison rigoureuse supposait d'être en mesure de confronter d'une part l'ensemble des dépenses liées au traitement de référence dans un horizon temporel donné et d'autre part le coût d'acquisition, d'administration et de suivi du produit innovant (MTI), le tout assorti d'hypothèses sur la durée de l'effet, la fréquence et la prise en charge des complications ou d'éventuels co-traitements.

Si l'horizon temporel (durée d'effet) est court (comme avec les CAR-T CELL en oncologie), on peut à grosse maille assimiler l'administration unique à quelques mois de survie sous traitement traditionnel, mais dans le cas de la correction d'anomalies génétiques constitutionnelles (hémophilies, thalassémie, déficit enzymatiques congénitaux) le problème change de dimension. Ces situations nécessitent alors le recours à la modélisation économique telle qu'elle est expertisée par la CEESP dans ses avis d'efficience. Si ceux-ci étaient jusque-là peu utilisés par le comité, ils deviennent incontournables pour apprécier la valeur d'une MTI. En pratique le CEPS propose de procéder en deux temps : d'abord déterminer à quel prix l'innovation apporterait le même gain de santé (mesuré en QALY, *quality adjusted life years*) que la stratégie de référence (ce qui se caractériserait par un RDCR : Ratio différentiel coût résultat nul). Ce prix théorique constitue un socle à la négociation (de la même façon que la détermination du coût de traitement de référence dans le cas des traitements chroniques). À ce socle vient s'ajouter une « prédisposition à payer » du régulateur en fonction du degré d'innovation. Cette disposition à payer n'est pas prédéterminée, homogène et affichée à travers un seuil public et officiel comme au Royaume-Uni. Elle est étudiée au cas par cas et résulte *in fine* de la négociation. Cette approche, initiée récemment, sera d'autant plus opérationnelle et pertinente que le CEPS aura les moyens de constituer une base de données de référence sur les RDCR finalement atteints à l'issue des négociations des produits innovants et de leurs comparateurs.

Dans un premier pas, la HAS a rendu obligatoire, en 2022, l'évaluation médico-économique de toutes les MTI⁽³⁾. Par ailleurs la LFSS pour 2023 a introduit dans son article 54 des modalités particulières de prise en charge des MTI rendant obligatoire un achat par l'établissement de soins à un montant forfaitaire (fixé par arrêté) pour tous ces produits et un complément de paiement versé directement par l'Assurance Maladie à l'entreprise sur la base de résultats. La loi impose donc le recours à un contrat de performance (dans une approche « voir pour payer »), et des paiements étalés dans le temps, le CEPS ayant la charge d'établir le détail et les montants de cette contractualisation. Cette évolution législative doit se lire comme un

⁽²⁾ Rapport d'activité 2021 CEPS, https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_ceps_2021_versionprovisoire_dec22.pdf

⁽³⁾ Décision n°2022.0212/DC/SED/SEM du 23 juin 2022 du collège de la HAS.

aménagement du circuit de facturation qui ménage la trésorerie des hôpitaux mais est sans impact sur la détermination de la valeur du produit. Elle aura néanmoins des conséquences en matière de tarification car elle entraîne la disparition du prix facial publié, soit un changement important du point de vue des entreprises, qui utilisent ces *list prices* pour les référencements internationaux. Par ailleurs, le recours à un contrat de performance suppose la constitution et la mobilisation opérationnelle d'un recueil précis et incontestable de données en vie en réelle qui était alors d'un usage très exceptionnel par le comité.

Ces évolutions sont trop récentes pour qu'un premier bilan, même provisoire, en soit tiré. Le défi sera d'injecter dans les modèles actuels de tarification plus de rationalité (avis d'efficience, données de vie réelle) sur l'appréciation de la valeur du produit, sans pour autant mettre en place des contrats d'une complexité excessive et finalement non opérationnels.

La régulation des biothérapies

Une fois l'arrivée sur le marché obtenue, la « vie » d'une biothérapie relève, comme pour les autres médicaments, d'une régulation par le CEPS (en pratique la possibilité de baisses de prix) au titre de motifs conventionnels et légaux. Il s'agit notamment de l'arrivée de concurrents moins onéreux, d'extensions d'indications, d'accroissement des volumes de ventes ou de réévaluations par la HAS.

Toutefois, l'accord-cadre 2021-2024 prévoit dans certaines conditions (article 17) des stabilités de prix facial et aussi des conditions de prix net qui peuvent contrecarrer ces perspectives de régulation.

Les biothérapies et notamment les anticorps monoclonaux se distinguent du cas général des médicaments par une cible particulière qui peut être commune à plusieurs pathologies. Ainsi ces produits vont développer des extensions d'indications rapides et nombreuses nécessitant d'ouvrir une négociation de prix à chaque fois et créant ainsi autant d'occasions de révision tarifaire.

À titre d'exemples, les biothérapies traitant initialement la polyarthrite rhumatoïde se sont en un petit nombre d'années (dans certains cas en seulement quelques mois) développées dans d'autres indications rhumatologiques (spondylarthrite, rhumatisme, psoriasique) puis en dermatologie (psoriasis, dermatite atopique), en pneumologie (asthme) et en gastro entérologie (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique). De même les principales immunothérapies arrivées en 2018 sur le marché dans des sous-populations du mélanome métastatique cumulent aujourd'hui plus de 15 indications différentes dans 5 types de cancers. Pour le CEPS la valeur du produit est différente dans chaque indication puisque les résultats d'évaluations (ASMR) et les comparateurs (stratégie de référence) sont différents.

Ces mécanismes d'actions ayant des cibles d'action biologiques connues (interleukines, PD1, PDL1, BRAF, MEK, PARP, etc.), des entreprises différentes peuvent

développer ainsi des produits relativement équivalents dans des indications similaires (avec quelques fois les nuances de la stratification expliquée plus haut). Il s'ensuit d'une part une concurrence sur le terrain, et d'autre part une exigence pour le CEPS que l'arrivée des produits équivalents (c.-à-d. sans valeur ajoutée thérapeutique validée par rapport au comparateur) se solde pour l'assurance maladie par des économies donc des prix nets plus bas, comme ce serait d'ailleurs le cas en général dans un marché libre du fait du jeu de la concurrence. Ceci peut cependant être un obstacle majeur face aux attentes des firmes et éventuellement compromettre l'arrivée d'un produit sur le marché et la diversité de l'offre.

Dans ce contexte complexe, il faut souligner le développement spectaculaire qu'ont pu enregistrer au travers de ces mécanismes certaines molécules (notamment les immunothérapies avec en tête de file KEYTRUDA de MSD qui a réalisé en France un chiffre d'affaires brut d'environ 1,5 milliard d'euros, montant jamais atteint pour une molécule unique) ainsi que le dynamisme de cette classe. Il s'ensuit des préoccupations légitimes quant à la soutenabilité de cette dépense pour la collectivité, ce qui a conduit l'État à envisager de nouveaux mécanismes de régulation globaux et non plus seulement par produit. Une clause de sauvegarde spécifique aux immunothérapies avait été introduite dans les premières versions de la LFSS pour 2021 (« clause A ») avant d'en être retirée, et en 2023 une clause (« clause C ») ciblant les seuls produits en croissance, dont les mêmes immunothérapies, a également dû être retirée (et remplacée par une prise en compte partielle de la croissance dans le calcul de la clause de sauvegarde).

Compte tenu de son poids dans la dépense actuelle de médicaments, de son dynamisme en termes de chiffre d'affaires et aussi de son dynamisme en termes d'indications nouvelles, la régulation des biothérapies devient un enjeu fort pour les autorités françaises.

Les biosimilaires

Les conditions de tarification des biosimilaires ont été clarifiées en France dès 2018 avec les premiers arrivants puis ces conditions ont fait l'objet d'un article dédié dans l'accord-cadre 2021. En ville, la commercialisation d'un biosimilaire s'effectue à moins 40 % du prix de son médicament de référence qui, lui, baisse de 20 %. Sur le marché hospitalier (liste en sus et liste rétrocession), la commercialisation du biosimilaire et de son médicament de référence s'effectue à un prix identique (décoté de 30 % par rapport au prix initial du médicament de référence).

Aujourd'hui, la pénétration des biosimilaires sur le marché s'avère très différente en fonction des secteurs. Elle est forte sur le marché hospitalier où la mise en concurrence sous forme d'appels d'offres a permis des pénétrations extrêmement élevées : fin 2022, 98 % pour les biosimilaires d'AVASTIN, 90 % pour les biosimilaires d'HUMIRA, 85 % pour les biosimilaires de REMICADE et ceux de MABTHERA. Elle est limitée

en ville à ce stade : la mise en place de mécanismes ou d'incitatifs à l'instar du générique a été hésitante et la première substitution organisée n'a été opérationnelle qu'en avril 2022 et pour deux classes seulement (FILGASTRIM et PEGFILGASTRIM) dont les taux de biosimilaires sont supérieurs respectivement à 95 et 78 %, mais ces biosimilaires sont les plus anciens et avaient déjà des taux très élevés avant la mise en place du dispositif. En revanche pour l'insuline glargine on observait un taux inférieur à 40 %, pour l'énoxaparine un taux de 12 % et pour l'insuline ASPART moins de 2 %.

L'accord-cadre permet un ajustement des prix au fil du temps par des baisses programmées qui prédominent sur le référent ou sur les biosimilaires en fonction de qui domine le marché en ville et par réintégration sous forme de baisses de prix des remises concédées aux acheteurs pour les marchés hospitaliers.

L'enjeu financier des biosimilaires et de leur développement sera majeur dans les prochaines années. Des économies sont possibles d'une part sur le marché hospitalier du fait d'une sévère concurrence (déjà possible) au moment où vont intervenir de nouvelles pertes de brevet (comme SOLIRIS dans des indications de maladies rares) et d'autre part en ville où, dans un avenir très proche les médicaments de la DMLA (les biosimilaires de LUCENTIS et d'EYLEA) constitueront deux grands gisements d'économies potentielles, pour peu qu'une substitution forte soit rendue possible (les bioproduits de référence totalisent actuellement à eux deux 800 millions d'euros de chiffre d'affaires annuel).