



**SciencesPo**  
CHAIRE SANTÉ

**AFMTÉLÉTHON**  
INNOVER POUR GUERIR 

## **LA REVOLUTION DE LA THERAPIE GENIQUE**

**les enjeux d'indépendance sanitaire nationale et d'accessibilité aux médicaments de thérapie innovante**

mardi 17 septembre 2019  
Salle Victor Hugo, Assemblée nationale

**Actes du colloque**

# Sommaire

---

<b>POURQUOI UN SYMPOSIUM SUR CE THEME ?</b>	<b>4</b>
<b>Accueil et ouverture de la séance</b>	<b>4</b>
Olivier VERAN Député, Rapporteur général de la Commission des affaires sociales	
<b>Introduction générale</b>	<b>5</b>
Professeur Benoît VALLET Chaire Santé de Sciences-Po	
<b>25 ans de réussites, d'espoirs, mais une inquiétude pour l'avenir des malades en France</b>	<b>6</b>
Laurence TIENNOT-HERMENT Présidente de l'AFM-Téléthon et de Généthon	
<b>La thérapie génique porteuse d'espoir et modèle pour les médicaments de thérapie ciblée et de médecine personnalisée</b>	<b>7</b>
Professeur Alain FISCHER Professeur d'immunologie pédiatrique	
<b>L'Europe et les enjeux des médicaments issus de la thérapie génique</b>	<b>9</b>
Martin SEYCHELL Directeur général adjoint Santé, Commission européenne	
<b>Marchés financiers internationaux et investissements massifs dans les entreprises de thérapie génique</b>	<b>10</b>
Salveen RICHTER Analyste, Goldman, Sachs & Co, auteur du rapport « The Genome Revolution »	
<b>DE LA RECHERCHE A L'INDUSTRIALISATION SUR LE TERRITOIRE NATIONAL : LES DEFIS D'UNE FILIERE DE THERAPIE GENIQUE</b>	<b>11</b>
Table ronde animée par le Professeur Lionel COLLET, Conseiller d'État	
<b>Introduction</b>	<b>12</b>
Frédéric REVAH Directeur général de Généthon	
<b>Atouts et obstacles de la France</b>	<b>13</b>
Serge BRAUN Directeur scientifique de l'AFM-Téléthon	
<b>Les conditions de la réussite, la France et le capital risque</b>	<b>14</b>
Jean-Christophe DANTONEL Directeur du programme Santé, biotechnologies au Secrétariat général pour l'investissement (SGPI)	
<b>Les difficultés des start-up en France et en Europe</b>	<b>15</b>
Franck MOUTHON Président de France Biotech	

<b>Tout un écosystème à (r)établir : ne pas reproduire les erreurs du passé</b>	<b>16</b>
Docteur Thomas BOREL Directeur des Affaires scientifiques du LEEM	
<b>Les enjeux pharmaceutiques et réglementaires</b>	<b>17</b>
Marie-Christine BELLEVILLE Experte en affaires réglementaires et management de la qualité pharmaceutique	
<b>Les réflexions du Groupe d'études de l'Assemblée nationale sur les maladies orphelines</b>	<b>20</b>
Philippe BERTA Député, Président du Groupe d'études sur les maladies orphelines	
<b>Discussion avec la salle</b>	<b>21</b>
<b>ACCELERER, SECURISER ET CHANGER DE MODELE POUR L'ACCES DES MALADES AUX TRAITEMENTS INNOVANTS</b>	<b>22</b>
Table ronde animée par le Professeur Benoît VALLET, Chaire Santé de Sciences-Po	
<b>État des lieux de l'arrivée des thérapies géniques sur le marché : stratégies et enjeux financiers – les nouveaux débats en matière d'évaluation, prix, paiements</b>	<b>23</b>
Claude LE PEN Professeur d'Economie de la santé	
<b>L'accès pour tous aux thérapies géniques dans des conditions de prix justes et maîtrisés, une attente forte pour les malades</b>	<b>25</b>
Christophe DUGUET Directeur des Affaires publiques de l'AFM-Téléthon	
<b>Les thérapies géniques nécessitent-elles un modèle réglementaire spécifique d'autorisation, d'accès précoce puis de suivi ?</b>	<b>26</b>
Nathalie MORGENSZTEJN Responsable du pôle ViroGen - Produits de virologie et thérapie génique de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)	
<b>Les thérapies géniques nécessitent-elles un modèle spécifique de rémunération et de fixation des prix ?</b>	<b>28</b>
Jean-Patrick SALES Vice-Président du Comité économique des produits de santé (CEPS) Edouard HATTON Sous-Direction du financement du système de soins, Direction de la Sécurité sociale	
<b>Le rapport de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales « Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce »</b>	<b>31</b>
Gérard DERIOT Sénateur	
<b>Discussion avec la salle</b>	<b>33</b>
<b>SYNTHESE ET CONCLUSIONS</b>	<b>35</b>

## Pourquoi un symposium sur ce thème ?

---

### Accueil et ouverture de la séance

---



**Olivier VERAN**

*Député, Rapporteur général de la Commission des affaires sociales*

Le sujet de la révolution de la thérapie génique est éminemment sanitaire, social, mais également politique. La découverte de l'existence des maladies génétiques est encore un souvenir personnel marquant, toute comme la participation chaque année au Téléthon. Actuellement est discutée la loi sur la bioéthique qui traite de la thérapie génique et des nouvelles technologies de la santé, lesquelles ouvrent de vastes champs de réflexion. Alors qu'il a fallu treize ans et des millions de dollars pour séquencer le premier génome humain, il est maintenant possible de le faire pour quelques dollars sur Internet. Les généticiens doivent pouvoir se servir de l'outil qu'est le génome humain pour préserver ou restaurer la santé.

Pour rappel, la thérapie génique des premiers bébés-bulles du professeur Alain Fischer, ici présent, date d'il y a 30 ans. Aujourd'hui, l'accès à l'innovation de santé et son financement constituent un réel défi politique, en France et dans le monde. Un coût de 2 millions d'euros pour un traitement est en effet exorbitant, qu'il s'agisse de thérapie génique ou, par exemple, de l'hépatite C. Cela interroge sur les critères à prendre en compte : le coût de la recherche et du développement (R&D) et celui de production ou bien des critères d'efficacité et de performance. Dans tous les cas, les prix ne doivent pas effrayer les gens. La France a la chance d'avoir le Généthon, capable de développer la thérapie génique de demain dont l'Etat et l'Europe doivent pouvoir assurer la commercialisation publique.

Un autre défi consiste à accélérer les procédures et éviter d'avoir à annoncer à des parents que soigner leur enfant devra attendre 3 ans. La thérapie génique doit indéniablement être compassionnelle.

Le service public doit enfin accompagner les grands projets innovants en thérapie génique, nationalement et au niveau européen. Les processus de désignation des prix des médicaments doivent être transparents pour développer l'accessibilité à l'innovation.

## Introduction générale

---



**Professeur Benoît VALLET**

*Chaire Santé de Sciences-Po*

L'élaboration de ce colloque avec Laurence Tiennot-Herment, présidente de l'AFM-Téléthon et de Généthon, a été un plaisir, au même titre que la découverte, à Evry, de Généthon mais aussi d'YposKesi, cofondé par AFM-Téléthon et la Banque publique d'investissement (Bpifrance).

Au-delà des questionnements portant, à juste titre, sur le financement, la thérapie génique induit l'apprentissage d'une nouvelle médecine et de nouveaux médicaments. En effet, désormais, les interventions pourront être, comme en chirurgie, uniques, et non plus de longs traitements médicamenteux.

Aujourd'hui, 6 médicaments existent, 700 essais cliniques sont engagés et d'après les autorités sanitaires américaines (FDA), une quarantaine de produits devaient être commercialisés d'ici 2022. Une filière de production est à imaginer afin de répondre aux attendus de rendement de production, notamment pour les nouvelles techniques (par exemple l'injection de virus dans des cellules et leur transfection chez les humains). Des questions se posent enfin quant au contrat de filière lancé par les autorités sanitaires françaises et quant à la prise en compte des enjeux par les Etats-Unis et l'Europe.

## 25 ans de réussites, d'espoirs, mais une inquiétude pour l'avenir des malades en France

---



**Laurence TIENNOT-HERMENT**

*Présidente de l'AFM-Téléthon et de Généthon*

La chaire Santé de Sciences-Po est à remercier, et tout particulièrement Benoit Vallet, les collègues des deux institutions, Monsieur le Député Véran, ainsi que les participants et animateurs des tables rondes dont les interventions seront précieuses.

La révolution médicale a débuté hier et se joue maintenant. Alors que les actions sont nombreuses et les enjeux sanitaires cruciaux, notre impression a souvent été de prêcher dans le désert. Ce colloque, imaginé il y a plusieurs années par l'AFM-Téléthon, accueille aujourd'hui un large public dans un lieu emblématique de la démocratie française. Il permet d'espérer que l'écosystème va enfin changer et que va être créée une filière industrielle *ad hoc*, permettant aux entreprises françaises de concurrencer les filières étrangères et leurs prix élevés. Il faut dès à présent donner toutes les chances aux pépites françaises d'être les fameuses « licornes » qui doivent être l'un des objectifs de la politique industrielle de la France. Il convient de cesser d'irriguer les entreprises étrangères, qui font peser le risque d'un prix de médicament non maîtrisé et qui impacte l'économie de notre pays et l'accès des malades aux traitements innovants.

Cette révolution médicale est un moment historique à partager avec les malades et parents de malades, confirmant que l'AFM-Téléthon a eu raison de croire à la thérapie génique et d'y consacrer une large partie de ses efforts. En 25 ans ont été créés le laboratoire Généthon et la plateforme YposKesi, et des projets stratégiques et pionniers ont vu le jour, tels ceux d'Alain Fischer. 700 millions d'euros ont été consacrés à la thérapie génique sur le 1,3 milliard d'euros dédié à la recherche, grâce aux partenaires, notamment France Télévisions (service public), aux bénévoles et aux donateurs du Téléthon.

Leur engagement est aujourd'hui récompensé par cette révolution médicale dont l'application dépasse largement les maladies rares.

Ce colloque est également organisé quelques mois après l'autorisation de mise sur le marché américain d'un nouveau médicament de thérapie génique, créé par Généthon, qui suscite fierté et émotion. Ce médicament, contre la SMA, maladie neuromusculaire terrible qui tue les bébés avant l'âge de deux ans, est une fierté et une grande émotion pour les familles de l'AFM-Téléthon. Désormais des bébés peuvent marcher, rire, respirer, vivre tout simplement.

Généthon et les quelques biotechs françaises du domaine comptent de nombreux candidats médicaments de thérapie génique, nés, accompagnés, soutenus et financés grâce à l'AFM-Téléthon. Les conditions doivent être créées pour que les malades y aient accès, tout en sécurisant le leadership et l'indépendance sanitaire de la France, particulièrement mis à mal aujourd'hui dans certains secteurs pharmaceutiques.

## La thérapie génique porteuse d'espoir et modèle pour les médicaments de thérapie ciblée et de médecine personnalisée

---



**Professeur Alain FISCHER**

*Professeur d'immunologie pédiatrique*

Ce colloque est important, car il est encore possible que les innovations françaises et mondiales en matière de thérapie génique puissent bénéficier à tous les patients.

Un état des lieux montre qu'aujourd'hui la thérapie génique a prouvé son efficacité pour 12 maladies, sur du long terme (depuis 20 ans) ou plus récemment. Ces progrès découlent des considérables efforts fournis par la recherche fondamentale. Il faut par ailleurs garder à l'esprit qu'envisager des traitements de thérapie génique n'est pas raisonnable pour certaines maladies, notamment neurodégénératives.

On distingue les maladies dont les traitements de thérapie génique sont *ex vivo* (les cellules de malades sont prélevées et modifiées *in vitro* par des rétrovirus) comme pour la bêta-thalassémie ou la drépanocytose, et les maladies traitées *in vivo* (les virus sont directement injectés) comme l'amaurose de Leber (cécité héréditaire), les hémophilies. A ces douze succès clairement établis par la littérature scientifique, s'ajoutent ceux du domaine du cancer. La technique utilisée des « CAR T-cells » est une thérapie génique *ex vivo* pour traiter notamment des leucémies/lymphomes B. En 2019, cette même technique a été utilisée efficacement dans certaines formes de myélome.

De nombreuses études sont en cours, notamment dans le domaine des maladies rares, que ce soit en stade préclinique (ingénierie génomique) ou en application clinique (essais). Ces très bonnes nouvelles ont abouti à des médicaments approuvés et disponibles pour 6 maladies : SCID-ADA, amaurose de Leber, bêta-thalassémie, amyotrophie spinale, leucémie aiguë lymphoblastique B et lymphome B à grandes cellules. De nouveaux produits seront certainement développés. Les préoccupations sont d'ordre économique.

Un autre tableau détaille, pour les six maladies bénéficiant d'un médicament (marché 2016-2019), le prix de vente, la condition (efficacité), le nombre de patients par an. Le prix est généralement conditionné par des critères d'efficacité et par le nombre de malades à traiter dans le monde. Une inquiétante escalade des prix est observée pour les maladies héréditaires qui coûtent de 600 000 à 2,1 millions de dollars. Toutefois, la dernière colonne du tableau, indiquant les bénéfices en pourcentage du chiffre d'affaires après impôts des entreprises qui les ont commercialisés, montre des montants très confortables.

En effet, d'après les économistes, les entreprises du médicament obtiennent globalement un retour sur investissement supérieur à celui de tous les autres secteurs économiques.

Les prix sont élevés pour les raisons suivantes :

- Le produit est sophistiqué avec un développement indéniablement complexe.
- Les maladies rares sont censées constituer un petit marché, ce qui n'est pas toujours vrai, par exemple pour les cancers.
- Les malades peuvent être guéris d'une maladie jusque-là intraitable, le prix peut donc être basé sur cette valeur ajoutée (*value based pricing*).

Mais plusieurs faits sont à noter :

- La recherche n'est pas menée par des entreprises, mais par la sphère académique, des associations ou fondations.
- Le prix n'est pas proportionnel à la taille du marché, les nouveaux médicaments mis sur le marché sont surévalués (*anchoring effect*).
- Si des guérisons sont effectivement possibles, le recul demeure faible (7 ans).

Ce qui en résulte est inquiétant. En Belgique, les autorités de santé ont refusé la prise en charge d'une thérapie génique pour un patient ayant un déficit en adénosine désaminase (ADA). Un danger consiste à recourir alors à une thérapie alternative non optimale et moins onéreuse. Ces situations ne sont pas tenables.

D'après l'ICER (*Institute for clinical and economic review*), traiter demain 1 % des patients atteints de maladies génétiques par thérapie génique (dont le prix serait fixé à 1 million de dollars) correspondrait aux deux tiers du budget actuel du médicament. L'équation montre que des situations de grande injustice risquent de survenir et cela suscite de multiples réactions. M. Bruins, ministre de la Santé des Pays-Bas, s'est indigné dans le principal journal néerlandais des coûts des traitements (souvent supérieurs à 100 000 euros). Il s'est surtout étonné du manque d'explication sur la structure de ces prix et accuse les entreprises de maintenir des prix élevés empêchant l'accessibilité de tous. Son exemple devrait être suivi.

Plusieurs propositions peuvent être formulées. Tout d'abord, il faut un accès à tous aux nouveaux traitements, aussi chers soient-ils, sans brider l'initiative, ni le savoir-faire des entreprises. Les prix doivent avoir des critères de fixation qui peuvent être le *value based pricing* s'il est considéré comme un maximum et étalé dans le temps. Les coûts doivent être transparents, en R&D mais aussi en marketing. Les apports du monde académique sans profit doivent être considérés à leur juste place. Enfin, la négociation doit être transparente et l'Europe, agir de manière unie pour de meilleures négociations. L'OMS a voté en mai 2019 une résolution sur l'amélioration de la transparence des marchés de médicaments, vaccins et autres produits sanitaires, malheureusement cette résolution, non contraignante, ne sert quasiment à rien.

Une autre proposition concerne la mise en place, à côté de l'industrie, de structures sans profit (privées ou mixtes), éventuellement avec un apport public initial, afin de prendre au moins en charge les maladies les plus rares, avec des prix non gonflés par l'objectif de bénéfices.

La troisième proposition consiste à changer de *business model*. Les entreprises auraient un nouveau principe d'action tenant compte de leurs actionnaires, mais aussi du bien public (statut de *benefit corporation*). Danone s'est engagé dans cette voie, l'expérience est donc reproductible. Pourrait même être imaginée une prise en charge du coût des thérapies géniques conditionnée à l'acquisition de ce statut.

Des questions politiques doivent être posées pour une médecine innovante et prometteuse pour de nombreuses maladies génétiques. Son développement nécessite d'atteindre un point d'équilibre entre bien public et intérêts privés. Cet objectif, difficile à atteindre, est indispensable pour la thérapie génique comme pour d'autres médicaments innovants.

## L'Europe et les enjeux des médicaments issus de la thérapie génique

---



**Martin SEYCHELL**

*Directeur général adjoint Santé, Commission européenne*

Il y a 10 ans, l'autorisation des médicaments issus de la thérapie génique relevait quasiment de la science-fiction. En 2012, l'Union européenne (UE) a été la première autorité à autoriser des médicaments de thérapie génique, envoyant ainsi un message fort. Depuis, 7 produits ont été homologués, l'UE a réalisé d'importants investissements et de nombreux essais cliniques ont été menés. Ce développement sans précédent est plein de promesses pour les patients.

Il y aurait plus de 6 000 maladies rares qui représentent une charge lourde pour les familles, mais aussi pour la société dans son ensemble. Or seulement 200 produits sont autorisés dans l'UE. Près de 80 % des maladies rares sont dues à un gène en particulier, la thérapie génique peut guérir le patient en une fois, mais le développement de ces produits doit être accéléré. Des recherches doivent aussi être menées sur les durées d'efficacité des traitements.

L'UE a par ailleurs la responsabilité de protéger les patients. Elle a été pionnière dans la réglementation de ce type de produits, avec le cadre spécial législatif créé en 2007. Cette réglementation assure à la fois un haut niveau de protection des patients et la flexibilité du développement scientifique. Le Comité pour les thérapies avancées, responsable de l'évaluation de ces produits, a été un acteur européen clé, veillant au respect strict des critères, surveillant les développements dans ce domaine et s'engageant auprès des chercheurs. Les directives scientifiques doivent pouvoir s'adapter aux changements rapides et leur développement est une priorité du Comité.

La Commission européenne, en collaboration avec le Comité des médicaments de thérapie innovante (CAT) et certains États membres, tâche de transformer les avancées scientifiques en médicaments disponibles pour les patients en veillant au respect des méthodes de fabrication et aux bonnes pratiques cliniques, lesquelles vont faire l'objet d'une publication. La Commission européenne travaille également avec des États membres sur les organismes génétiquement modifiés, et des règles ont été produites pour encadrer les essais cliniques sur les cellules modifiées. Sont également développées une approche rationalisée des aspects environnementaux des antiviruses et une réflexion sur une application harmonisée de ces derniers. La Commission est déterminée à protéger ceux qui développent les produits dans ces domaines.

Les incertitudes de la thérapie génique nécessitent des réponses. Les efforts conjoints des professionnels de santé, de l'industrie, des associations sont nécessaires et seront soutenus par la Commission. « Horizon 2020 » a, par exemple, permis de financer de nouveaux programmes de recherche, notamment sur les maladies cardiovasculaires.

Les systèmes de paiement doivent être étudiés et les données de santé, majoritairement publiques en Europe, mieux organisées, éventuellement grâce à un nouveau partenariat entre industrie et système de santé. Toutes les parties prenantes doivent contribuer à de nouveaux modèles, afin d'assurer un progrès scientifique permettant des traitements abordables.

Toutes ces questions sont prises en compte par la Commission. En faisant travailler ensemble tous les acteurs, comme cela s'est fait en France, l'Europe pourra devenir une région attractive pour le développement de nouveaux produits efficaces et accessibles.

## Marchés financiers internationaux et investissements massifs dans les entreprises de thérapie génique

---



### **Salveen RICHTER**

*Analyste, Goldman, Sachs & Co, auteur du rapport « The Genome Revolution »*

*Pour des raisons de confidentialité, cette intervention ne fait pas l'objet d'une retranscription.*

## Table ronde

### « De la recherche à l'industrialisation sur le territoire national : les défis d'une filière de thérapie génique »



**Table ronde animée par le  
Professeur Lionel COLLET, Conseiller d'État**

Les thérapies sont aujourd'hui très efficaces et concernent des populations de plus en plus importantes. Les coûts très élevés interrogent le modèle économique sur la durée, l'enjeu étant de rester indépendant, de la recherche à l'industrie.

## Introduction

---



**Frédéric REVAH**

*Directeur général de Généthon*

Le film présenté permet d'illustrer le besoin impérieux de développer une filière de thérapie génique en France. Il montre les effets d'un traitement, conçu par Généthon, sur une jeune patiente atteinte d'une maladie neuromusculaire qui conduit au décès des enfants dans 95 % des cas avant 2 ans. Cette enfant est autonome, marche et monte des escaliers.

La France a été pionnière de la thérapie génique grâce notamment à Alain Fischer, auteur du premier essai de thérapie génique réussi au monde. Mais l'essentiel des produits inventés en France est développé et commercialisé par des sociétés étrangères. Il s'agit de comprendre les raisons de cette situation et les risques induits. L'existence d'une filière implique la maîtrise du développement et de la commercialisation des médicaments qui sont des enjeux de santé publique. L'objectif est d'assurer l'accès aux médicaments pour nos patients en France, mais également de garantir une indépendance sanitaire et de maîtriser les prix. Il existe également un enjeu en termes de créations d'emploi dans cette filière qui a une très forte valeur ajoutée.

La production à grande échelle de médicaments de thérapie génique est un obstacle encore non résolu. Par exemple, la production d'une tonne d'aspirine est aisée et à faible coût. Or le vecteur de thérapie génique contient 10 000 fois plus d'atomes que la molécule d'aspirine. En outre, alors que l'échelle de production pour la thérapie génique est immensément plus grande que pour les autres domaines, aujourd'hui, les technologies existantes ne permettent pas ce changement d'échelle. Les industriels reconnaissent un *capacity crunch*, un problème de disponibilité des capacités de production limitant le développement et la mise à disposition des médicaments. Par ailleurs, le coût de production peut atteindre plusieurs centaines de milliers d'euros par patient.

La filière industrielle doit donc innover en bioproduction, spécifique pour la thérapie génique, afin de permettre une montée en échelle et une réduction des coûts, facilitant l'accessibilité. Sont proposés comme axes de réflexion de développer l'innovation en bioproduction pour la thérapie génique, de capitaliser sur les atouts français existants en favorisant la création et le développement de start-ups, d'organiser un interfaçage fluide entre secteurs public et privé et de mener des réflexions sur la formation et sur la réglementation.

## Atouts et obstacles de la France

---



**Serge BRAUN**

*Directeur scientifique de l'AFM-Téléthon*

Le constat dressé jusqu'à maintenant est presque alarmant. Or le marché pharmaceutique est aujourd'hui de 1 200 milliards de dollars, la part des biomédicaments est en constante croissance et les thérapies géniques sont amenées à représenter dans les prochaines années de 20 à 50 % des nouveaux médicaments. Novartis estime qu'à très court terme, 15 % de ses revenus viendront de la thérapie génique. Il est vrai que la France a raté le virage industriel qui a été pris par d'autres, car si le pays a des atouts, il y existe aussi des verrous.

Ainsi, l'innovation constitue un atout français, malheureusement gâché par les faiblesses de l'industrialisation. Les technologies de bioproduction représentent toutefois une opportunité pour reprendre le leadership. Pour mémoire, le *capacity crunch* a été évoqué par GSK constatant les délais dans la production des vecteurs. Ces derniers sont produits par des manufacturiers spécialisés car les besoins augmentent. Pour y répondre, les rendements de produits devront augmenter d'un facteur 100 incluant non seulement des machines et des surfaces, mais aussi de la connaissance fine des cellules qui produisent ces vecteurs, des virus..., à la frontière de la recherche fondamentale, de la recherche appliquée et de l'industrie.

Par ailleurs, des millions de litres devront être produits pour une seule pathologie, mais les capacités sont insuffisantes et les rendements améliorables. La France y travaille depuis longtemps avec, notamment, Généthon et YposKesi. Beaucoup de start-ups sont créées, mais difficilement transformées en sociétés intermédiaires. Tandis qu'aux Etats-Unis, des levées importantes de fonds rendent possible le développement et la production.

Les autres atouts français sont l'universalité des soins, un réseau clinique très compétent, une accessibilité logistique, des universités, des industries pharmaceutiques fortes qui commencent à s'intéresser à la thérapie génique, quoique trop lentement.

Mais de nombreux obstacles sont aussi à surmonter. Il existe, presque culturellement, un déficit de valorisation de la recherche française et un millefeuille administratif composé de différentes tutelles qui conduisent à un circuit de signatures interminable pour un industriel. Le développement des entreprises en est freiné. Aujourd'hui même, devrait être annoncé le déblocage d'importants fonds d'investissements dans le cadre de la French Tech. Reste à savoir quelle sera la part allouée à la thérapie génique.

Les atouts de la France peuvent être capitalisés en travaillant sur un interfaçage fluide public/privé, une stratégie volontariste sans saupoudrage, un environnement incitatif fiscal stable. Dans le cadre de la Stratégie des industries de santé, un contrat a été signé, portant notamment sur quatre défis : la bioproduction, l'intelligence artificielle, l'antibiorésistance, le rayonnement à l'international. La bioproduction n'accorde pas encore une place très importante à la thérapie génique, car les pilotes du programme n'y sont pas fortement engagés. Le défi est de former les bioproduiturs, les ingénieurs, les chercheurs..., mais aussi les enseignants-chercheurs et les praticiens hospitaliers. Les retombées concerneront le maintien et le développement d'emplois, la protection de l'indépendance sanitaire ou encore l'allègement du poids sur la protection maladie.

## Les conditions de la réussite, la France et le capital risque

---



### Jean-Christophe DANTONEL

*Directeur du programme Santé, biotechnologies au Secrétariat général pour l'investissement (SGPI)*

Le prix d'un médicament de thérapie génique représente des années d'investissement de recherche. Les investissements sont annuels, mais également de long terme, comme le Programme d'investissements d'avenir, géré au SGPI.

L'Etat investit pour 5 à 10 ans dans la recherche amont fondamentale, à travers des programmes comme les instituts hospitalo-universitaires (l'institut Imagine par exemple), ainsi qu'à long terme, dans la thérapie cellulaire (médecine régénérative, cellules souches) à 10 ans. L'investissement se fait aussi en aval, aux côtés des industriels et des investisseurs, dans des recherches partenariales, afin que les innovations des laboratoires et hôpitaux soient développées en produits par des industriels. En effet, la production constitue un goulet d'étranglement, cette jeune industrie ne maîtrise pas encore ses coûts de production qui demeurent élevés.

Grâce à des investissements de long terme, 320 start-up ont vu le jour dont 40 % dans le secteur médical, et elles lèvent à leur tour des fonds. Il y a quelques années existait un vrai déficit de *venture capital* pour la première levée de fonds. Pour pallier ce problème, l'activité a été confiée à Bpifrance, dotée d'un fonds national pour aider les équipes spécialisées dans l'amorçage. Ainsi, 600 millions d'euros ont été investis, dont un tiers dans le secteur de la santé : un fonds est consacré aux maladies rares et un fonds supplémentaire de 500 millions d'euros a suivi. La situation en matière d'amorçage s'est notablement améliorée, mais des outils sont nécessaires. Au sein de Bpifrance, « multi cap croissance » est dédié à des fonds beaucoup plus volumineux pour des deuxièmes ou troisièmes tours de table, voire des introductions en bourse. Ce fonds, doté de 650 millions d'euros, constitue un engagement fort.

Mais un vrai défi consiste à voir émerger, en France, comme aux Etats-Unis, des fonds de plus d'un milliard d'euros spécialisés dans le secteur de la santé et pouvant accompagner les besoins des entreprises dans les phases de croissance (*scale up*). Le Président va d'ailleurs faire ce soir des annonces à ce sujet. L'objectif est d'attirer de gros investisseurs en France et d'avoir un tremplin « Next 40 », pour faire émerger les futures pépites du CAC 40.

## Les difficultés des start-up en France et en Europe

---



**Franck MOUTHON**

*Président de France Biotech*

France Biotech regroupe des entreprises innovantes en santé, notamment en thérapie génique. Sur le plan financier, l'écosystème est aujourd'hui très dynamique et très déterminé. Les annonces à venir sont une très bonne nouvelle pour que les actifs et les structures de R&D demeurent en France. Poursuivant le même objectif, France Biotech a travaillé avec des investisseurs européens, américains et chinois pour leur faire découvrir les innovations à disposition et les inciter à investir sur le territoire français.

Les entreprises innovantes en santé rencontrent toutefois quatre difficultés majeures.

- La bioproduction est le plus souvent sous-traitée, car ne pouvant être internalisée, et son accès est un enjeu. Une embolisation des sites de production est constatée, qui aboutit à des prix très élevés. Apporter une multiplicité de sites pourrait abaisser ces coûts directement ainsi que de faciliter les capacités de financement des lots GMP pour les biotechs. De nombreuses sociétés innovantes de Biotech se penchent sur cette problématique intégrant des solutions d'intelligence artificielle.
- Une autre difficulté est le développement clinique de ces pathologies qui peut être complexe sur des maladies rares, reste très coûteux même sur un petit nombre de patients et demande un suivi réglementaire et logistique adapté
- Concernant le problème du prix du médicament, le modèle économique relève d'un choix de société, sachant que les thérapies resteront, quoi qu'il en soit, chères. L'écosystème est en train de se construire et a besoin de passeurs comme les médecins et les pharmaciens, qu'il faut former dès maintenant. Beaucoup de programmes d'intelligence artificielle pourraient être utilisés pour la thérapie génique et enrichir le modèle
- Enfin, les autorités réglementaires doivent se saisir du sujet pour aider et accompagner les acteurs économiques.

## Tout un écosystème à (r)établir : ne pas reproduire les erreurs du passé

---



**Docteur Thomas BOREL**

*Directeur des Affaires scientifiques du LEEM*

La révolution scientifique est là, mais pas la révolution du financement et de son accès, ni la révolution de la bioproduction. Cela étant, la volonté d'y parvenir est forte avec des acteurs engagés, tels le Conseil stratégique des industries de santé ou le Comité stratégique de filière, et la période actuelle est importante.

Le tissu industriel français est conséquent : la production pharmaceutique génère 40 000 emplois en France. Néanmoins, le virage de la production a été raté. La France a chuté dans la compétition européenne, de la première position il y a une dizaine d'années à la sixième aujourd'hui pour la bioproduction pharmaceutique. En 2018, environ 80 autorisations de mise sur le marché ont été octroyées, dont 32 pour une molécule biologique. Une seule, un vaccin, était une production française. Si des pays comme les Etats-Unis prennent ce virage, des problèmes logistiques d'acheminement jusqu'au lit du malade se poseront néanmoins.

Pourtant, la France possède de nombreux atouts. L'innovation bénéficie d'un excellent terreau de recherche et d'acteurs structurés (Genopole, Imagine...), permettant d'associer les réflexions de recherche et de production. L'engagement associatif a été bien évidemment pionnier et l'AFM-Téléthon représente une force de frappe majeure. Des politiques publiques fortement incitatives existent, par exemple le Plan Médecine France génomique 2025.

Par ailleurs, les essais cliniques internationaux se font encore beaucoup sur le territoire français (oncologie, maladies rares).

Du point de vue des industriels, l'implantation de la bioproduction de thérapies innovantes sur le territoire français nécessite des innovations de rupture dans les technologies de production (développement des compétences, formations, organisations moins traditionnelles que dans la chimie). Elle requiert aussi de faire face à l'enjeu complexe de la logistique (de la production à l'accès hospitalier) et de répondre aux enjeux financiers (rapport de 1 à 100 entre l'industrie chimique et la thérapie génique).

Le Conseil stratégique des industries de santé a proposé que la France soit un pôle mondial d'excellence en bioproduction dont les objectifs, repris dans un contrat stratégique de filière, incluraient bien le champ des médicaments de la thérapie génique. Ces contrats, pour certains en cours de réalisation, comportent un certain nombre de mesures. Une cartographie est en cours de réalisation pour comprendre « qui fait quoi » afin de faciliter le partage d'expertise. Elle permettra une meilleure reconnaissance internationale de la France en matière de bioproduction de thérapies innovantes.

Quel que soit le type d'acteurs de production, des mesures incitatives, par exemple fiscales, sont à mettre en place pour que la production soit en France. Le crédit impôt recherche étant un très bel outil incitatif pour les industriels, son assiette pourrait être étendue au développement industriel innovant pour les phases de préindustrialisation des médicaments de thérapies innovantes.

Enfin, une harmonisation européenne de la réglementation pour les substances issues du vivant est nécessaire, notamment concernant l'utilisation des OGM thérapeutiques. Le pilotage des autorisations d'implantation et d'achat de principes actifs ou de transfert de matière première biologique entre les pays doit être clairement établi. Dans ce but, un rôle souverain doit être confié à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

## Les enjeux pharmaceutiques et réglementaires

---



**Marie-Christine BELLEVILLE**

*Experte en affaires réglementaires et management de la qualité pharmaceutique*

Selon une étude menée par un pharmacien hospitalier de Toulouse, les Etats-Unis mènent les trois quarts des études mondiales en phases 1 et 2 des thérapies géniques, l'Europe en réalise un sixième, mais ce déficit est moindre pour les phases 3. L'Europe, comme le Japon, aurait 5 ans de retard sur les Etats-Unis.

Malgré les améliorations mises en place au sein de l'EMA (European Medicines Agency) et celles attendues, en 2020, avec l'entrée en application du Règlement européen sur les essais cliniques qui date déjà de 2014, le constat est pessimiste, car la méthode d'accompagnement réglementaire ne paraît pas adaptée.

L'adage « la qualité se construit » implique l'existence d'outils permettant la comparabilité des évolutions technologiques. C'est un principe de base en assurance qualité et donc au cours du développement : il faut qu'à chaque étape de construction d'un modèle de développement, on puisse passer d'une étape à l'autre de façon consolidée en connaissant les limites. Il faut se donner la capacité de comparer ce qui implique de valider les méthodes d'analyse notamment. Car, outre les questions de sécurité, c'est grâce à ce support technique que l'on pourra comparer les résultats des études, si des évolutions technologiques sont nécessaires. D'où l'importance de la validation des procédés. Il ne doit pas y avoir de décrochage, désynchronisation entre les évolutions des parties technique et clinique.

En thérapie génique, les avancées sont très rapides, bousculant les paradigmes, et bien souvent les guidelines ne permettent pas de répondre aux questions des développeurs tout spécialement sur les parties techniques. Quand il développe un médicament conventionnel et même un médicament biologique « conventionnel » le développeur pourra disposer de lots pilote d'un minimum de 1 000 à 10 000 unités quand les futurs lots feront entre 100 000 et 1 million d'unités. En extraire la quantité réglementairement opposable et utile pour faire le contrôle, constituer l'échantillonnage de sécurité, et lancer les études de stabilité ne sera pas un problème. Par contre, pour certains médicaments de thérapie génique, ces obligations réglementaires imposeraient d'extraire 50 % d'un lot. Or, souvent, un lot de médicament de thérapie génique *in vivo* correspond à la dose utile pour un patient (avec un coût qui peut aller jusqu'au million d'euros par lot). On peut donc se retrouver dans une impasse. Certes, les guidelines techniques expliquent qu'il est possible de proposer une démarche de substitution. Encore faut-il qu'elle soit consensuelle et robuste, pour garantir la qualité et la sécurité. Pour ce faire, des échanges rapides et réguliers, avec les régulateurs sont impératifs pour ne pas retarder, voire empêcher la bonne conclusion du développement de ces nouveaux traitements.

Deux méthodes d'accompagnement réglementaire coexistent actuellement, le modèle de la FDA et le modèle européen. La FDA représente un modèle d'accompagnement rapproché, encore renforcé depuis la Loi des médicaments du XXI<sup>e</sup> siècle de 2016. En face des développeurs se trouve une équipe multidisciplinaire de spécialistes et des chargés réglementaires qui suivront le dossier de A à Z. Ces derniers travailleront également à l'adaptation des guidelines. La méthode consiste en un processus séquentiel, comprenant des réunions d'étape et des réunions thématiques, formelles, avec procès-verbal, et informelles. Ainsi, la FDA peut être rencontrée à toutes les étapes, en amont ou en aval des phases d'essais cliniques, ainsi que selon des sujets thématiques techniques. Les mots d'ordre sont d'éviter le décrochage, la désynchronisation entre les parties clinique et CMC

(Chemistry, Manufacturing and Controls) et d'accompagner les développeurs afin de «faciliter le transfert de développement sur d'autres structures ». Un exemple : les académiques ne sont pas obligés de déposer un dossier de demande d'autorisation d'essais cliniques sous format e-CTD (format international) mais la FDA fait tout pour les y inciter, dans la perspective de ces possibles transferts. Elle a diffusé en juillet 2018 un cadre structuré de dossier « CMC Information for Human gene therapy Investigational New Drug applications » : dans lequel elle détaille les éléments techniques devant être renseignés.

Ce mode d'accompagnement, pas à pas, sans connivence aucune, est quasiment un modèle d'assurance qualité. Les Anglais commencent également à travailler dans ce sens en permettant de bénéficier d'audit officieux des structures avant l'intervention officielle des inspecteurs.

En Europe, le modèle, historique, mis en place dans les années 80/90, ne prévoit pas de lien organique entre le processus d'autorisation des essais cliniques et les possibilités d'accès au processus d'avis scientifique c'est-à-dire de consultation des experts des Autorités en cours de développement. Le modèle européen est originellement orienté sur la fin du processus c'est-à-dire sur l'étape de l'enregistrement.

Certes, en mars 2016, l'Agence européenne du médicament (EMA) a lancé son nouveau programme d'accès aux médicaments prioritaires, 'PRIME' (PRiority MEDicines), avec pour objectif de faciliter un accès précoce à certains médicaments répondant à un besoin médical non satisfait sur le marché européen avec possibilité d'un accompagnement amélioré à un stade plus précoce de développement. Ces médicaments bénéficieront au moment de l'enregistrement d'une évaluation accélérée de 150 jours au lieu de 210 jours. Mais ce dispositif ne répond qu'incomplètement à la problématique. Ce processus intervient lorsque le processus de développement est engagé avec des premiers résultats cliniques. Et sur le plan des principes, le processus d'Avis scientifique n'est pas prévu comme un suivi intégré. La guideline sur les avis scientifiques précise d'ailleurs qu'à chaque demande d'avis, est créée une nouvelle équipe d'experts européens (Scientific advice team), sous la conduite d'un expert européen ayant le rôle de coordinateur scientifique et d'un administratif de l'Agence qui fera l'interface. Chaque demande est autonome et peut vivre sa vie différemment en fonction des contingences. Il est même expressément écrit que la désignation des coordinateurs est basée sur la disponibilité des experts et sur le principe «d'equal opportunity » pour éviter toute préférence. Les membres de cette équipe constituée peuvent faire part de leur préférence quant au produit sur lequel ils travailleront mais il est impossible aux développeurs de suggérer de pouvoir travailler avec ceux qui avaient précédemment travaillé sur leur dossier.

Et parallèlement, va être mis en place, en 2020 (quoiqu'attendu depuis 2014), un système indépendant pour les autorisations d'essais cliniques : le système a prévu qu'un Etat sera désigné rapporteur de la demande d'autorisation pour l'ensemble des Etats membres. C'est à ce niveau là que se joueront les premières interfaces, les premiers choix. Dans la perspective de ce nouveau système où elle compte bien être en bonne place (pour être choisi comme Etat membre rapporteur), l'ANSM a mis en place en octobre 2018 une phase test d'une procédure de fast-track, avec possibilité d'échanges avant le dépôt d'une demande d'essais cliniques. Ce processus d'échanges, encore expérimental, mime timidement le processus américain d'échanges autour des études cliniques [NB : pour améliorer encore le système, les américains viennent de mettre en place des réunions informelles pré-pré demande d'autorisation d'essai clinique « pre-preIND »]. Il serait pourtant essentiel de développer et renforcer ce dispositif d'échanges et d'accompagnement réglementaire au niveau de l'ANSM compte tenu des nouvelles difficultés que soulève le développement des médicaments de thérapie génique (et de toutes ces nouvelles thérapeutiques innovantes) et compte tenu de la « sociologie » des développeurs en thérapie génique. Nombreuses sont les jeunes « pousses », jeunes structures (start-up) moins aguerries au développement, dont les experts viennent souvent du monde de la recherche institutionnelle et universitaire.

Seul un processus step by step pourra permettre d'éviter ces désynchronisations entre les parties clinique et thérapeutique.

Effectivement, en ce qui concerne l'accompagnement des Académiques, on reste loin du compte. La prudence voudrait qu'à quelques exceptions près, chaque exemption hospitalière accordée (les fameux MTIPP c'est-à-dire médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement), puisse rapidement déboucher sur un développement en vue d'un enregistrement. Il ne faut pas oublier que la jurisprudence européenne est claire : si un produit ayant la même indication thérapeutique arrive sur le marché européen et bénéficie d'une AMM, l'exemption saute ! Et vu le dynamisme outre atlantique, le danger n'est plus uniquement virtuel. Ici, les constatations des Ateliers de Giens, en 2014 restent toujours valables. Les PHRC [programmes hospitaliers d'études cliniques] sont pauvres voire inexistants en termes de moyens accordés pour la préparation de la partie CMC des dossiers d'essais cliniques, la partie préclinique (sous bonnes pratiques de laboratoire), les aspects de propriété intellectuelle, etc. Comment espérer que la France ne perde pas son indépendance si l'on ne met pas en place un dispositif destiné à valoriser chaque innovation, même si, comme les MTIPP, elles ne correspondront qu'à quelques patients par an dans un hôpital donné. Comment espérer, quand on constate que l'aide à l'accompagnement réglementaire des hospitaliers, à leur formation réglementaire, est quasi-inexistante.

Donc, tant que l'on n'aura pas fait un « mariage » réussi et logique, entre le dispositif d'essais cliniques et le dispositif d'avis scientifique, tant que l'on n'accordera pas, en France, une importance capitale à l'accompagnement réglementaire des « jeunes pousses » et des académiques (hospitaliers tout spécialement) pour éviter la désynchronisation, ...on pourra régulièrement organiser des colloques et constater sans perspective, tous les 5 ans, après celui des Ateliers de Giens en 2014 et le présent colloque en 2019, que la France perd du terrain et perd sa valeur ajoutée au bénéfice d'autres pays.

## Les réflexions du Groupe d'études de l'Assemblée nationale sur les maladies orphelines

---



**Philippe BERTA**

*Député, Président du Groupe d'études sur les maladies orphelines*

Le travail mené, avec Nicolas Turcat, au sein du groupe d'études sur les maladies rares, a permis de prendre conscience de la communauté des maladies rares, d'en rencontrer et d'écouter les acteurs, de tenter de comprendre leurs problèmes, spécifiques à chaque maladie et transversaux. Le groupe fait remonter leurs demandes, harcèle parfois les ministres, et, rarement, obtient quelque chose.

La diffusion de la culture scientifique, en particulier la génétique, est un enjeu majeur. L'école de l'ADN œuvre avec l'AFM depuis 25 ans à former les acteurs des établissements de recherche et à informer le grand public. Des formations sont à développer, notamment en bioproduction, domaine pointé depuis longtemps dans les rapports du Conseil stratégique des industries de santé. Enfin, la recherche est à privilégier, car s'y jouent de multiples enjeux. A ce titre, au printemps, sortira la future grande loi de programmation pluriannuelle pour la recherche et, dans quelques jours, sera rendu un rapport citant, parmi les enjeux primordiaux, l'attractivité de la recherche française. Actuellement, les salaires ne rendent pas justice aux compétences et à l'expérience et les moyens manquent. Le millefeuille administratif doit être allégé.

Fin octobre, des annonces fortes devraient concerner la recherche et la loi de programmation pluriannuelle est très attendue dans les laboratoires.

Le travail au sein de la Commission consacrée à la loi sur la bioéthique a montré la difficulté à faire progresser les idées au sein du monde politique. Deux chevaux de bataille ont été l'accès à l'embryon surnuméraire comme outil de recherche et la poursuite du travail sur les cellules souches embryonnaires. Un combat plus difficile encore à mener concerne l'utilisation de la génomique, au moins pour des fins de diagnostic, comme cela se fait dans d'autres pays. Mais des succès sont également à partager tels que la proposition de loi consistant à simplifier les essais cliniques au travers des stratégies de composition et de consultation des conseils de protection à la personne.

Le groupe a encore trois ans pour continuer sa mission et ses membres se tiennent à la disposition de tous.

Le caractère pluridisciplinaire du domaine (biologique, technologique...) est problématique en France où l'interdisciplinarité est difficile à mener sereinement au sein des universités. Faire discuter ensemble les mondes de l'industrie et de l'université constitue un autre défi.

## Discussion avec la salle

---

### **Docteur GUEDE, SENESCO**

Le niveau français est-il adéquat, ou est-ce l'Europe puisque l'industrie pharmaceutique est mondiale ?

Concernant la régulation du prix des médicaments, l'Etat ne peut pas remplacer l'industrie pharmaceutique. Mais aux Etats-Unis, l'équivalent du CNRS et de l'INSERM, les NIH (*National Institutes of Health*), possèdent une force de frappe que n'ont ni la France ni l'Europe tandis que la FDA s'occupe à la fois des aspects technologiques et biologiques.

Il faut rappeler que le gène de l'amyotrophie spinale a été découvert en France, ainsi que le premier vecteur médicamenteux. Ensuite, une petite structure américaine l'a développé, laquelle a été achetée par Novartis.

### **Frédéric REVAH**

En effet, la production et la mise à disposition doivent se faire en France. La complexité est telle pour la thérapie génique qu'une production hors de France risque d'engendrer des problèmes d'approvisionnement et donc des priorisations de patients. L'enjeu d'autonomie est d'autant plus à relever que la France possède les compétences et le savoir-faire.

Quant au gène de l'amyotrophie spinale, il a effectivement été découvert en France, à l'hôpital Necker, et le vecteur a été conçu au Généthon. Puis le produit a été développé par une petite société américaine de 120 personnes qui a trouvé aux Etats-Unis les 500 millions de dollars nécessaires au développement du produit. Ce projet aurait pu être développé en France ou en Europe si de tels financements avaient été accessibles.

### **Dr Thomas BOREL**

La localisation de la production en Europe peut permettre des politiques incitatives. Par contre, la souveraineté nationale rend l'échelle européenne moins adaptée aux financements. La France pourrait être plus innovante en matière de mécanismes d'accès et de financements. De nouveaux modèles de financement sont à penser pour les 5 à 10 ans à venir, alors que le nouveau projet de loi de financement de la Sécurité sociale est relativement court-termiste.

### **Professeur Shahram ATTARIAN, Chef de service au CHU de La Timone (Marseille), coordinateur de la filière des maladies rares neuromusculaires**

En effet, les changements sont très rapides, l'éthique évolue, et cela nécessite un accompagnement.

Il faut également adapter l'accès aux soins, car le patient doit être vu plus fréquemment avec des organisations plus lourdes. Ces coûts supplémentaires sont à prévoir dans la structuration de la filière.

## Table ronde

# « Accélérer, sécuriser et changer de modèle pour l'accès des malades aux traitements innovants »



**Table ronde animée par le  
Professeur Benoît VALLET, Chaire Santé de Sciences-Po**

Cette table ronde traitera de l'accès aux traitements innovants par les malades. Les réflexions de la première table ronde ont montré qu'il semble nécessaire d'accélérer, de sécuriser, voire de changer le modèle d'accès.

## État des lieux de l'arrivée des thérapies géniques sur le marché : stratégies et enjeux financiers – les nouveaux débats en matière d'évaluation, prix, paiements

---



**Claude LE PEN**

*Professeur d'Economie de la santé*

Le colloque baigne jusque-là dans une sorte de clair-obscur avec les nombreuses améliorations évoquées, mais il convient de mettre, en regard, les problèmes économiques, de prix notamment, et les lacunes de la France en matière de commercialisation et d'industrialisation de ces nouveaux traitements.

La financiarisation de l'industrie pharmaceutique est une des grandes transformations des vingt dernières années. La nouvelle économie, à laquelle appartient la thérapie génique, consiste, pour les entreprises, à investir en levant des fonds, dans l'objectif d'entrer au NASDAQ ou de se faire racheter. Le prix des médicaments est fixé en fonction de la valorisation des brevets, du nombre de personnes à traiter et d'une modulation selon les pays. Il semble paradoxal de regretter une trop faible financiarisation du secteur des biotechnologies puisque c'est cette financiarisation qui conduit à des prix élevés. S'ils avaient de tels fonds, les investisseurs français opéreraient selon le même modèle.

Par ailleurs, distinguer le coût de production et la valeur pour le patient (*based value pricing*) n'est pas tenable. La tarification ne peut être fondée uniquement sur l'offre ; la valeur pour le patient, c'est-à-dire la demande, est impossible à ignorer, comme dans tout échange économique.

Quatre raisons permettent toutefois d'être optimiste.

Les prix déraisonnables annoncés (principalement en vue de satisfaire les actionnaires) sont rarement ceux réellement pratiqués. Des remises sont en réalité accordées, et ce de plus en plus souvent. Si, aux Etats-Unis, la rente est captée par les assureurs, en France, les remises sont bénéfiques à la CNAM. Ces remises étant confidentielles, elles augmentent l'opacité, mais, rendues transparentes, elles perdraient leur fonction négociatrice.

En outre, les prix sont dynamiques. Le coût de traitement de l'hépatite C, par exemple, a diminué d'environ 50 % en quatre ans du fait de la concurrence. L'indice du prix du médicament de l'Insee montre que les prix baissent de 30 %, pour les mêmes médicaments, quand ils sont considérés comme anciens. Ainsi, les médicaments anciens financent les nouveaux, ce que les industriels regrettent.

Une clause de sauvegarde vise à plafonner le prix des médicaments. La clause M, pour masse, plafonne ainsi à 0,5 % la croissance de l'ensemble des dépenses de médicaments remboursées par l'assurance maladie, tous types de médicaments confondus. Si ce plafond est dépassé, l'industrie doit reverser solidairement à l'assurance maladie jusqu'à 70 % de la différence effective. Cette spécificité française, peu connue, n'empêche pas les problèmes, notamment de répartition de l'enveloppe entre des établissements ayant des besoins pharmaceutiques différents. Dans les trente dernières années, la part du médicament est un des rares postes ayant diminué (de 30 à 20 %) dans les comptes globaux de la santé.

Des schémas de tarification vont être inventés. Un rapport de Jean-Marc Aubert (DREES, ministère des Solidarités et de la Santé) propose le principe général du paiement à la performance, à la qualité, à la performance du soin. A l'extrême, ne seront payés que les médicaments qui ont eu un effet, ce qui est déjà proposé par des laboratoires pharmaceutiques. Cet « effet » est certes très délicat à mesurer et les contrats signés sont complexes. La France y est réticente, mais l'Italie a aujourd'hui des contrats de performance, contraignants pour les industriels.

Pour mémoire, l'industrie pharmaceutique française a encaissé de nombreux chocs financiers, dans les années 80 pour les produits contre le cholestérol, en 2000 pour les thérapies ciblées. La chute des brevets est un élément fondamental pour les prix, qui baissent alors drastiquement.

Certes, les prix sont mondiaux et dépendants des Américains dont l'objectif est d'afficher un prix élevé (valorisant l'industrie), quand la France se félicitera d'un prix bas. Mais il faut s'abstraire de cette logique. Grâce aux autorités françaises compétentes et à des acteurs tels que l'AFM-Téléthon, en France, personne ne mourra pour ne pas avoir eu accès à un traitement trop onéreux. La société ne l'accepterait pas.

### **Professeur Benoit VALLET**

Les établissements devant avoir une trésorerie suffisante pour avancer les coûts très élevés de certains traitements, cela induit une distorsion de concurrence entre établissements.

Par ailleurs, la corrélation rareté/cherté est à nuancer notamment avec le cas de l'hémophilie qui concerne en France 6 000 cas, 400 000 patients diagnostiqués dans le monde et potentiellement 2 millions de patients au total.

## L'accès pour tous aux thérapies géniques dans des conditions de prix justes et maîtrisés, une attente forte pour les malades

---



**Christophe DUGUET**

*Directeur des Affaires publiques de l'AFM-Téléthon*

La thérapie génique est un espoir immense pour les patients touchés par les 7 000 maladies rares, mais des inconnues demeurent, notamment sur les effets à long terme. Le bilan dressé est moins optimiste que celui de Claude Le Pen. Un quadruple risque de rationnement ternit en effet ce panorama.

- Une demande supérieure à l'offre permettra de vendre au plus offrant, engendrant un rationnement par les laboratoires. Face à ces enjeux de santé publique, la France doit se positionner.
- Le deuxième risque de rationnement vient des autorités de santé. Le système de régulation a jusque-là bien fonctionné, mais les innovations thérapeutiques s'accroissent et le nombre de patients à traiter augmente. Depuis 10 ans, l'explosion des prix est exponentielle et décorrélée de l'évolution des coûts. Un rééquilibrage est nécessaire entre la valeur et les coûts, notamment pour la production des médicaments de thérapie génique.
- L'accès aux traitements par les patients français dépend de centres de décisions hors de l'Union européenne. Le risque de rationnement est ici géopolitique, et des guerres commerciales dures autour de médicaments ne sont pas à exclure.
- Le système hospitalier lui-même risque d'opérer un rationnement. Le remboursement d'un traitement de thérapie génique ne garantira pas son accès rapide par tous les patients. Les équipes doivent être assez nombreuses et pouvoir s'adapter à de nouveaux symptômes de maladies. Par ailleurs, les prescripteurs peuvent avoir des réticences face au prix élevé du produit et à son opacité. Des pharmacies hospitalières peuvent hésiter à avancer une trésorerie importante alors qu'elles sont en difficulté.
- Enfin, les médicaments de thérapie génique risquent de pâtir de l'évolution de la gestion globale des médicaments.

Deux risques d'exclusion forts complètent ce panorama. D'une part, les mécanismes réglementaires et de marché actuels tendent à exclure les maladies très rares qui touchent pourtant un grand nombre de patients. D'autre part, des patients non diagnostiqués précocement risquent de ne pas recevoir le traitement adéquat. Le dépistage néonatal, bénéficiant des techniques de la génétique, est donc un impératif pour pouvoir traiter au plus tôt.

Chaque problème possède toutefois des solutions, si tant est qu'émerge une prise de conscience collective de l'urgence de l'action.

### **Professeur Benoit VALLET**

Beaucoup de questions ont été posées qui appellent des réponses, notamment de la part de l'ANSM. La France est-elle si en retard sur le passage de la recherche clinique à la mise sur le marché ? Et quels sont les apports respectifs de la procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et des essais cliniques ?

## Les thérapies géniques nécessitent-elles un modèle réglementaire spécifique d'autorisation, d'accès précoce puis de suivi ?

---



**Nathalie MORGENSZTEJN**

*Responsable du pôle ViroGen - Produits de virologie et thérapie génique de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)*

Le pessimisme ambiant dans certaines interventions précédentes tranche avec les espoirs pour les patients et familles, en écho aux avancées dans le domaine de la thérapie génique (autorisations, accès précoces). Si on prend exemple sur le modèle très dynamique de la virologie qui m'est particulièrement familier, la prise en charge des hépatites et du VIH ont connu des avancées majeures grâce à la synergie de tous les acteurs concernés et la nécessité de progresser rapidement est également un impératif de la thérapie génique au regard de l'urgence thérapeutique.

La question qui est posée est de savoir si l'environnement est suffisamment adapté.

A ce titre, il faut souligner qu'en matière de thérapie génique, les procédures relatives aux Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) sont européennes et centralisées. Martin Seychell a évoqué l'environnement réglementaire européen qui n'a rien à envier au système américain (comité dédié, le Committee for Advanced Therapies-CAT, un accompagnement des développeurs au travers d'avis scientifiques donnés par l'Agence européenne - EMA). Depuis 2016, la procédure *prime*, similaire aux procédures américaines, permet d'accompagner un développeur, sur les différentes parties du dossier, qualité, non clinique et clinique pouvant permettre une vision intégrée. En thérapie génique la qualité est très intriquée avec la non clinique et la clinique et répond a fortiori par rapport à d'autres domaines au principe « *Safety starts by quality* ».

Au cours d'un développement, une optimisation de la production est réalisée et des formulations différentes peuvent être utilisées d'une phase clinique à une autre. La nécessité d'établir un pont entre les données cliniques issues de l'utilisation de différentes formulations est un enjeu d'autant plus particulier pour la thérapie génique, au regard de la complexité de la production. Aujourd'hui, sept autorisations de mise sur le marché existent. Aussi, le recul en matière de régulation est encore faible, et donc l'approche en régulation doit nécessairement impliquer un certain niveau de flexibilité. En termes de spécificités comme évoqué, l'Agence européenne d'évaluation du médicament dispose d'un comité dédié à la thérapie génique, le Comité des médicaments de thérapie innovante (CAT), comité dédié où toutes les agences nationales (dont l'ANSM) au sein de l'Union européenne sont représentées. Ce comité élabore notamment des « guidelines » ou recommandations évolutives en fonction de l'état de l'art pour les développeurs et peut réunir des groupes de travail (« workshop ») sur des thématiques spécifiques avec l'implication des différentes parties prenantes (ce fut le cas sur l'utilisation des vecteurs viraux de type Adeno-virus associés AAV en thérapie génique, ou sur le recours à l'édition génomique).

Parmi les spécificités de la thérapie génique, la production pour la thérapie génique est particulièrement complexe et nécessite des guidelines dédiées. De plus, le suivi sur le long cours est une problématique inhérente à la thérapie génique pour des aspects de sécurité mais également d'efficacité. En effet, dans le traitement par thérapie génique, il est supputé une guérison par le biais d'une administration unique: une hypothèse de durabilité de l'effet est formulée qui sera à confronter avec l'accumulation des données de suivi au long cours des patients et à l'évolution des connaissances.

Au regard du faible recul en termes de régulation et des incertitudes sur le long terme, le travail synergique des acteurs académiques, régulateurs et associations de patients est décisif.

Les avis scientifiques européens sont de plus en plus groupés avec instances Health Technology Assessment (Haute Autorité de Santé en France), en amont, par les institutions européennes, afin de permettre une meilleure articulation de l'évaluation pour la détermination du prix.

Pour répondre à la question de l'accès précoce pour la thérapie génique, l'ANSM a accéléré ses *process*. Depuis février 2019, l'Agence a élargi le périmètre du dispositif accéléré d'autorisation d'essais cliniques (Fast Track) aux médicaments de thérapie innovante, de 180 jours maximum pour des nouveaux produits de thérapie génique requérant une évaluation qualité, non clinique et clinique à 110 jours maximum voire des délais maximums de 60 jours pour des produits connus aux plans qualité et non clinique et ne requérant donc qu'une évaluation clinique.

Les OGM impliquent des dispositions particulières. Aussi en pratique les essais cliniques de thérapie génique nécessitent plusieurs autorisations, non seulement l'autorisation de l'ANSM et du Comité de protection des personnes mais également et de façon spécifique des autorisations du Ministère de l'Enseignement supérieur de la Recherche et de l'Innovation – MESRI (recommandations sur les aspects de confinement) et du Ministère de la Transition écologique-MTES (recommandations sur les aspects de dissémination) en relation avec les aspects OGM. A ce titre il peut être souligné que la Commission européenne travaille à harmoniser au sein des instances nationales de l'union européenne, les procédures relatives aux OGM. Pour la France le Haut Conseil des biotechnologies, l'instance d'évaluation des OGM pour le compte du MESRI et du MTES et avec laquelle l'ANSM travaille en étroite collaboration est un acteur important dans ce domaine.

Les Autorisations Temporaires d'Utilisation sont un dispositif connu depuis longtemps notamment dans un domaine qui m'est particulièrement familier en virologie, où leur mise en place a permis en complément des essais cliniques de faciliter l'accès aux avancées thérapeutiques dans la prise en charge notamment de l'infection à VIH, de l'hépatite C. Ce dispositif réglementaire n'est pas spécifique à la thérapie génique, mais lui est adapté, car il s'applique à des maladies rares et graves, sans alternative appropriée. L'ATU implique une perspective de demande d'autorisation de mise sur le marché par le développeur. Trois ATU de cohorte ont ainsi récemment été délivrées par l'ANSM dans le domaine de la thérapie génique. En parallèle du dispositif des ATU, existe pour les médicaments de thérapie innovante, le dispositif réglementaire des exemptions hospitalières, pour des produits préparés ponctuellement (MTIPP), non en routine. Ce dispositif spécifique des médicaments de thérapie innovante pourrait être utilisé en thérapie génique, notamment pour des maladies ultra-rares.

Les maladies ultra-rares peuvent concerner moins de 10 patients dans le monde, on l'a vu récemment pour l'atrophie musculaire spinale avec épilepsie myoclonique généralisée (SMA-PME) avec une sensibilisation particulière de l'association ASAP for children. Un développeur n'est pas nécessairement prêt à aller jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché, il faut donc avoir un cadre adapté pour la mise à disposition des médicaments. Une synergie entre régulateurs, académiques, référents dans la prise en charge de la maladie, associations de patients et structures de développement est indispensable pour concilier les aspects de faisabilité, l'échelle de temps au regard de la cinétique de progression de la maladie pour les patients concernés et le rapport bénéfices/risques avec les incertitudes sur les bénéfices et les risques notamment à long terme.

Ainsi, la régulation en matière de thérapie génique présente certes des spécificités (notamment comité d'évaluation dédié au sein de l'agence européenne – CAT, études de suivi au long cours des patients, aspects relatifs aux OGM) mais peut bénéficier des dispositifs non spécifiques, d'accès précoces tels que les ATU, des mesures d'accompagnements des développeurs par l'EMA avec les avis scientifiques et le dispositif des *prime* et on souligne la mise en place récente au niveau national pour accélérer l'accès à l'innovation pour les patients les Fast Track pour les essais cliniques qui préparent à la régulation européenne des essais cliniques en 2020.

### **Professeur Benoit VALLET**

Cette intervention montre que les dispositifs réglementaires existent. La question est maintenant de savoir si le système de santé permet de fixer le prix des molécules et de les rembourser.

## Les thérapies géniques nécessitent-elles un modèle spécifique de rémunération et de fixation des prix ?

---



**Jean-Patrick SALES**

*Vice-Président du Comité économique des produits de santé (CEPS)*



**Edouard HATTON**

*Sous-Direction du financement du système de soins, Direction de la Sécurité sociale*

Les positions de Claude Le Pen sur la fixation des prix et le problème des remises sont partagées, de même que son optimisme quant aux quatre vecteurs de soutenabilité de l'innovation future.

Il est souhaitable que les remises soient transparentes, ce qui signifie leur disparition. Néanmoins, si la France agit de manière isolée, les hypothèses de rationnement évoquées par Christophe Duguet seront confirmées : les industriels ne prendront pas le risque de pénétrer le territoire français.

La sécurisation des prix grâce à un établissement français producteur a été évoquée. Pourtant baisser le prix d'un produit est plus facile dans le cas d'une concurrence entre plusieurs établissements pharmaceutiques : c'est le levier le plus efficace offert aux pouvoirs publics.

Les dispositions tarifaires habituelles sont les suivantes. Aujourd'hui, en France, une boîte de médicament correspond à un prix. Les autres modèles, combinant par exemple médicament et soin, n'existent pas en ville (à l'exception du GHS à l'hôpital). Même si un médicament soigne deux maladies différentes, et donc a potentiellement des valeurs différentes, la boîte coûtera le même prix. Ce prix est fixé par plusieurs critères : la valeur ajoutée du produit (donnée par l'ASMR, l'Amélioration du service médical rendu), les volumes de vente (provenant des industriels), l'évaluation médico-économique quand elle existe et l'état de l'art (les comparateurs).

Les thérapies géniques vont donc être étudiées au regard des quatre critères de ce cadre restrictif. Jean-Patrick Sales souhaite qu'une évaluation médico-économique soit réalisée et ne pas une simple évaluation médico-technique classique. Une guérison doit pouvoir être comparée à des années de traitement afin de circonscrire la valeur du produit.

Par ailleurs, le traitement en une seule intervention n'est pas spécifique à la thérapie génique : les prothèses, par exemple, fonctionnent sur dix ou quinze ans. Le CEPS est donc habitué à tarifier ce type de produit, qui appelle dans certains cas un nouveau traitement. La singularité de la thérapie génique est donc le prix du traitement, pouvant aller jusqu'à 2 ou 3 millions d'euros. Les industriels proposeront de payer en plusieurs fois, mais acheter à crédit s'applique à une trésorerie insuffisante. L'argument des industriels est qu'étaler un paiement permet de cesser de payer si le traitement est inefficace. L'Italie est considérée comme le pays modèle du paiement à la performance, mais la réalité est moins satisfaisante et, en France, les expériences sont décevantes. Avec le contrat de performance, le prix n'a pas à être discuté et la valeur du produit n'est pas prise en compte. Or, en France, le prix est déterminé au regard de la valeur ajoutée du nouveau produit par rapport au traitement pré existant. Le contrat de performance, qui permet d'écarter la discussion sur la valeur du produit, est jugée inacceptable par Jean-Patrick Sales.

Par ailleurs, la France possède un système d'évaluation médico-technique graduée, permettant de tenir compte dans l'évaluation du prix du médicament, d'un aléa traitant de la quantité d'effet du produit. Un deuxième dispositif pour établir si l'aléa se manifeste ou pas n'est donc pas utile. Il convient de rester attaché au principe de payer pour les effets produits.

L'hypothèse selon laquelle le prix peut diminuer si le produit s'améliore est peu plausible. Il est très rare que l'ASMR d'un produit augmente avec le temps (deux produits sur des milliers). Une dégradation de l'ASMR, si elle s'opère, sera toutefois prise en considération.

#### **Professeur Benoit VALLET**

Comment le prix donné pour l'ATU peut-il intégrer le prix à venir, discuté avec le CEPS ?

#### **Jean-Patrick SALES**

Cela est du ressort légal. En sortie de négociation avec le CEPS, un prix du produit sera établi et toutes les dépenses occasionnées par l'accès dérogatoire seront alignées sur ce prix. Une récupération plus ou moins importante sera donc réalisée. Sur toute la période, l'industriel aura vendu son produit au prix convenu avec l'Etat français.

#### **Edouard HATTON**

Le système de remboursement des médicaments repose sur trois principes :

- Le principe de préférence pour l'innovation et pour l'accès rapide à l'innovation est illustré par l'ATU.
- Le deuxième principe, de responsabilité, vise à garantir, au global, la soutenabilité financière des produits. Des mécanismes ont été mis en place pour répondre aux inquiétudes soulevées.
- Le troisième principe concerne la gradation. Les prix sont établis en fonction de la valeur des produits de manière relative : un médicament performant sera payé plus.

L'arrivée de nouveaux types de médicaments ne devrait pas bouleverser ce système. Ces trois principes, mis en place depuis longtemps, vont perdurer, ils représentent des boussoles pour les enjeux de la thérapie génique. Puis, chaque année, le dispositif pourra être adapté aux nouvelles situations.

Deux exemples récents ont montré que le système a su être résilient. La France a été le premier pays à donner un large accès aux médicaments contre le VIH, pour un montant d'un milliard d'euros, soit 5% des dépenses en un an. Des mécanismes de sauvegarde ont dû être créés en urgence, mais cela a fonctionné, en conservant l'accès rapide et la soutenabilité financière. Récemment, le système a également été adapté pour les médicaments de l'immunothérapie, pour un montant proche d'un milliard d'euros également. Le Parlement a modifié les conditions d'accès précoce au médicament. De la même manière, des solutions seront trouvées pour la thérapie génique.

De nombreux défis existent, notamment l'acceptation sociale de la valeur haute des traitements. Une étude a montré que si un médicament arrive un an plus tard il coûtera 10 % plus cher. Le CEPS doit négocier avec les industriels qui ont des appétences fortes pour des prix élevés et dont le problème est que le marché croît moins vite que l'objectif national de dépenses d'assurance maladie. Deux éléments peuvent aider la soutenabilité : la chute de brevets dans le domaine des médicaments biologiques (enjeu de développement des biosimilaires) et le développement du système de clauses de sauvegarde (limitation de la croissance totale du marché des médicaments sous peine de reversement par les industriels à l'assurance maladie).

Deux éléments permettent de répondre aux remarques formulées précédemment.

L'étalement des paiements combiné à l'accélération de l'arrivée des produits revient à hypothéquer les chances de pouvoir prendre en charge de nouveaux médicaments. Ce n'est pas une solution d'avenir. Les nouvelles innovations doivent être prises en compte chaque année, avec des marges de manœuvre *ad hoc*.

Le paiement à la performance peut être pertinent au niveau individuel, mais pas collectif. Le système doit assurer l'accès de tous les patients au soin. Or, dans une cohorte de patients, le traitement va marcher pour certains cas et pas d'autres. Cette diversité de performance est déjà prise en compte dans l'évaluation de la Haute Autorité de santé et impacte la négociation des prix. Le paiement à la performance ne fonctionne pas en pratique.

Sans être ni pessimiste ni optimiste, il faut être vigilant sur le développement du marché, anticiper l'arrivée des produits à deux ou trois ans (*horizon scanning*) et gérer au mieux l'innovation et les sources d'efficience disponibles au regard des 30 milliards de dépenses.

**Professeur Benoit VALLET**

Les trois autorités nationales présentes (ANSM, CEPS et Sécurité sociale) donnent des éléments forts de réassurance.

Gérard Dériot est sénateur, mais également pharmacien, Vice-Président de la Commission des affaires sociales, et acteur du rapport de la mission d'évaluation et de contrôle de la Sécurité sociale de la Commission des affaires sociales sur les médicaments innovants. La question se pose de la consolidation du système français d'accès précoce.

## Le rapport de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales « Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce »

---



**Gérard DERIOT**

*Sénateur*

Le rapport concerne les médicaments innovants et leur mise à disposition le plus rapidement possible auprès des malades. Ce gain de temps est un gain de vie, peut-être rémunéré à son prix nécessaire et obligatoire.

La Commission a étudié toutes les étapes de la chaîne d'accès des patients aux médicaments, des essais cliniques à la commercialisation du médicament, après leur autorisation de mise sur le marché (AMM), en passant par les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) qui constituent la tête de proue de l'accès précoce.

La Commission a souhaité consolider le système des ATU en l'adaptant aux réalités nouvelles de l'innovation. Ce dispositif exemplaire, plébiscité par les acteurs de la santé, a permis à des patients de bénéficier d'un médicament près d'un an avant l'obtention de l'AMM. Il a permis de soigner plus rapidement des patients avec des médicaments auxquels l'ATU avait été attribuée.

Quelques problèmes existent, notamment les extensions d'indication qui ne peuvent se faire pendant l'ATU. Par ailleurs, le régime de régulation financière est devenu extrêmement complexe. Certes, l'industriel fixe le prix sur un médicament disposant d'une ATU, mais avec un paiement évalué à partir du volume vendu sur les trois années à venir. L'industriel rembourse la caisse d'assurance maladie si les montants sont très différents, mais le principe demeure peu encourageant pour ces entreprises. Le suivi des produits représente un autre problème. Tous les médicaments sous ATU ne constituent pas des ruptures d'innovation, ce qui n'est satisfaisant ni pour les industriels ni pour les pouvoirs publics qui versent des montants ne correspondant pas toujours aux services rendus. Un meilleur suivi de l'efficacité des produits en vie réelle permettrait de payer l'innovation au juste prix, de bénéficier de données cliniques précieuses et, pour les laboratoires, de commercialiser plus rapidement et de manière sécurisée.

Quatre préconisations pour restaurer l'attractivité et l'efficacité des ATU ont été formulées. Tout d'abord, il s'agit de rendre le dispositif plus rapide et plus souple, révisable à tout moment sur la base des données obligatoirement produites au cours des phases ATU et post ATU. Ensuite, il faudrait autoriser les initiations de traitement après la délivrance de l'AMM pour les ATU nominatives. Troisièmement, est proposé de délivrer les ATU par indication et non plus par produit pour couvrir les situations d'extension d'indications survenant après la délivrance de la première AMM. Enfin, il s'agit de revenir sur le mode de calcul complexe de la remise rétroactivement versée par les laboratoires au titre de la récupération sur l'indemnité de phase d'ATU, prévue par l'article du Code de la Sécurité sociale.

Le deuxième objectif est de fluidifier l'accès au droit commun aux médicaments innovants après leur AMM. En France, après l'AMM, la commercialisation suit une procédure très séquencée : évaluation par la haute autorité sanitaire et fixation du prix dans un cadre conventionnel.

Au lieu des 180 jours théoriques, le délai moyen réel est passé de 408 jours (2011-2014) à 530 jours (2014-2016). La France est ainsi loin derrière l'Angleterre, l'Allemagne et l'Italie, du fait notamment de la non-intégration des ATU. Les AMM délivrées à un stade de plus en plus précoce induisent un pari pour les industriels et une extrême prudence. Toutefois, les tensions se concentrent surtout sur la phase de fixation des prix entre les fabricants et les payeurs.

Les propositions de la Commission pour renouer avec les acteurs et mieux adapter la grille de lecture aux besoins sont multiples.

Le troisième défi est de garantir l'équité d'accès des patients aux innovations. Le mode de prise en charge des médicaments onéreux à l'hôpital est aujourd'hui fragilisé. La liste en sus permet une prise en charge à 100 % des médicaments onéreux, mais a coûté 3 milliards d'euros en 2016 et 23 % de plus en 2019. Le temps a montré ses limites et ses dysfonctionnements au point de remettre en cause l'équité d'accès des patients à certains traitements selon l'établissement de santé. Un autre point concerne les enjeux économiques de financement des actes de biologie innovants (enjeu de désescalade économique). Le mode de prise en charge des tests compagnons dans le cadre du RIHN (Référentiel des actes innovants hors nomenclature) est un frein à leur développement. La liste en sus doit donc être réformée et les prescripteurs responsabilisés.

Le rôle des essais cliniques dans l'accès précoce des patients aux traitements innovants doit être conforté. La France semble être en décrochage sur ce sujet, or, désormais, les essais cliniques font partie intégrante des soins. L'Europe perd du terrain face aux Etats-Unis et à la Chine. Les freins à l'attractivité du pays sont notamment administratifs ; l'adaptation organisationnelle doit être poursuivie.

Les propositions pour améliorer la mise à disposition des médicaments innovants sont les suivantes :

- renforcer les CPP et leur expertise,
- augmenter les moyens attribués à l'ANSM pour les essais cliniques précoces,
- poursuivre la simplification et la généralisation de la convention unique.

#### **Professeur Benoit VALLET**

Le rapport, remis en juin 2018, a permis des améliorations notamment pour le fonctionnement des CPP.

#### **Claude LE PEN**

L'appel du sénateur a été entendu, les extensions sont aujourd'hui couvertes par les ATU, l'indemnité étant désormais fixée par l'Etat. Un cahier des charges vise à expérimenter d'autres critères pour la liste en sus. Tous ces chantiers sont ouverts et avancent.

En effet, la thérapie génique n'est pas singulière au regard du prix, mais en amont du prix, au vu du service médical rendu qui est très difficile à évaluer et relève souvent d'un pari. Tout le système français est basé sur la certitude, la montée de l'incertitude est à gérer.

Il ne faut pas oublier les rationnements non monétaires tels que les enjeux géopolitiques ou l'organisation des soins.

Enfin se pose la question de la valeur d'un traitement. La France se refuse à donner un prix à une guérison ou à une vie humaine. La valeur en France est une valeur thérapeutique ajoutée dont le classement induit un prix, rapidement établi, cohérent avec les prix européens. Une clause garantit de ne pas être inférieur au prix le plus bas, ce qui induit d'être le prix plus bas. Le plus souvent dans le monde, le prix innovant est estimé au regard des prix des pays voisins.

## Discussion avec la salle

---

### **Professeur Alain FISCHER**

Le bilan ne semble pas aussi optimiste que Claude Le Pen le présente.

Concernant les remises, le Strimvelis par exemple n'a donné lieu à aucun rabais, ni en France ni ailleurs. Peut-être cela viendra-t-il. Quatre malades français ont été traités. Il est difficile de justifier l'opacité d'un prix par le rabais attendu et il est anormal de ne pas connaître le bien-fondé du prix. Certes, la dynamique peut faire baisser prix, comme pour l'hépatite C, mais ce n'est pas toujours le cas. En thérapie génique, les prix ont crû de 600 000 euros à 2 millions d'euros. La concurrence peut en effet jouer pour un même produit, mais il faut que le brevet tombe. Pour la maladie de Gaucher, trois médicaments existent qui sont quasiment au même prix (environ 100 000 euros par malade et par an).

De nombreux médicaments innovants arrivent et d'autres sont attendus. La clause de sauvegarde va difficilement pouvoir garantir la stabilité de l'enveloppe des dépenses de médicaments.

Le travail réalisé par Jean-Patrick Sales à l'échelle française devrait être réalisé à l'échelle européenne pour réfléchir à des marges de négociation accrues.

### **Jean-Patrick SALES**

Les systèmes de santé et les systèmes assurantiels ne sont pas équivalents en Europe, expliquant la fixation des prix à l'échelle nationale. Les tentatives européennes ont échoué, mais des initiatives de regroupement sont menées, comme Beneluxa, visant à la fois la tarification et l'évaluation. L'objectif est plutôt la massification qu'une collaboration sur les prix.

La critique d'opacité émise vis-à-vis du CEPS ne tient pas, car le Comité, composé de fonctionnaires, met en œuvre des orientations ministérielles, utilise des avis de la Haute Autorité de santé qui sont publics, comme le sont les prix. Les remises sont en effet confidentielles, de par la Loi. La Cour des comptes vérifie chaque contrat et remise. Il est pernicieux d'entretenir un doute sur le mécanisme de fixation des prix.

### **Thomas SANNIE, Président de l'association française des hémophiles**

L'association interpelle le Conseil économique des produits de santé sur un médicament ayant reçu une AMM il y a quatre ans, mais qui n'est toujours pas sur le marché du fait des négociations (il ne s'agit pas de thérapie génique).

La tendance pousse plutôt au pessimisme quant à l'accès aux thérapies innovantes.

Aujourd'hui, beaucoup de discussions ont porté sur la filière, l'accessibilité, l'efficacité, la qualité, mais en thérapie génique demeurent de nombreuses inconnues, dans le domaine scientifique ou médical. L'enjeu du suivi à long terme des patients et des impacts pour les malades n'est pas mesurable. Les associations de patients doivent être intégrées aux discussions, ce qui n'est pas ou peu le cas sur le plan médical. Il est dommage que la Haute Autorité de santé ne soit pas présente. Le système coopératif n'est pas abouti.

L'inquiétude aujourd'hui est de ne pas savoir ce qu'on achète. L'accès au marché est souhaité, mais pas à n'importe quel prix. Le prix étalonné vient de l'industrie et doit être interrogé notamment par les associations. Le colloque, passionnant, n'a pas proposé de mécanismes alternatifs, alors que les acteurs associatifs peuvent contribuer à en trouver.

Enfin, un enjeu éthique majeur est l'accès aux thérapies géniques par tous les patients.

**Pascal PAUBEL, AGEPS**

En accord avec le CEPS, l'inquiétude n'est pas de mise, car l'innovation thérapeutique est une chance en France, contrairement à d'autres pays. A l'étranger, il n'y a par exemple pas d'ATU.

Les traitements des thérapies géniques sont de deux types : ceux « sur étagère », quasiment prêts, et ceux produits à partir de donneurs. Pour ces derniers, le délai de production est de quatre à cinq semaines. Entre-temps, le patient peut décéder ou être trop affaibli pour un traitement. Or les start-up veulent faire payer les coûts de non-administration. Ce problème doit être discuté entre acteurs ainsi qu'à l'Assemblée Nationale et au Sénat. Le domaine hospitalier ne peut pas payer un produit qui n'a pas été administré.

# Synthèse et conclusions

---

## **Professeur Benoît VALLET**

Je remercie tous ceux qui ont rendu possible ce colloque et en particulier Charles Dauvergne, Marie-Christine Belleville, Isabelle Gourio, Mathieu Levailant.

Les propositions issues de la première table ronde semblent plus difficiles à mettre en œuvre que celles de la seconde table ronde. Un enjeu majeur demeure la bioproduction avec des technologies à développer et des financements à abonder, en espérant que les annonces du Président de la République qui doivent intervenir dans la soirée seront porteuses de bonnes nouvelles.

La filière proposée par le dernier Conseil stratégique des industries de santé devra aller au-delà d'une cartographie du « qui fait quoi ». Concernant la recherche, des questions ont été posées et d'autres demeurent... Par exemple, sur la loi de financement de la sécurité sociale qui reste comme « court-termiste ». Un autre colloque sera nécessaire pour les sujets non couverts.

Enfin, le rapport pour le Sénat a souligné que les questions liant recherche et mise sur le marché nécessitent une nouvelle impulsion, peut-être grâce à la nouvelle loi de programmation pluriannuelle de la recherche.

## **Laurence TIENNOT-HERMENT**

Les animateurs et intervenants sont chaleureusement remerciés.

Il s'agit d'être force de proposition structurante pour une France leader dans le domaine de la thérapie génique qui est une révolution en marche.

En tant qu'association de patients, l'AFM-Téléthon est ravie d'avoir appris, lors de ce colloque, que, selon certains intervenants, stratégiques et décisionnaires sur ces sujets, les questions de prix et de données économiques ne poseront aucun problème pour assurer l'accès des patients aux médicaments. Les associations resteront toutefois vigilantes.

Nous sommes ravis aussi d'apprendre que certains goulets d'étranglement sont heureusement en cours de résolution. Par exemple il a été dit que la valorisation de la recherche académique française sera abordée dans le rapport de fin octobre sur les propositions concernant la loi de programmation pour la recherche auxquelles a contribué le groupe de Philippe Berta. Et que le millefeuille administratif devrait bien sûr être revu. Par ailleurs, Jean-Christophe Dantonel a expliqué que les start-up allaient pouvoir devenir des *scale up* et des annonces vont être faites incessamment et concerner des levées de fonds importantes, dans le cadre du futur « Next 40 ». La thérapie génique doit en faire partie !

Dans les quatre ans à venir, quarante médicaments de thérapie génique vont arriver sur le marché. La France doit prendre toute sa place dans cette nouvelle révolution pharmaceutique.

Marie-Christine Belleville a souligné également que le décrochage devait être évité, sans doute en réfléchissant à de nouvelles interactions. L'enjeu de bioproduction est aussi un enjeu particulièrement stratégique en thérapie génique pour gagner un facteur 100. Et la transversalité, la pluridisciplinarité sont essentielles, car critiques dans ce domaine.

Enfin, il ne faut surtout pas oublier les maladies ultra-rares qui sont majoritaires dans les maladies rares. Nous devons y veiller.