

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2020

N° 28

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Bouali Sarah, 04/12/1994 Amilly

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

15/07/2020

Comment les thérapies géniques pourront s'intégrer dans le système d'évaluation d'accès au marché
en France : exemple d'une thérapie génique en hémophilie A

JURY

Président :

- Madame Douziech Eyrolles, maitre de conférences, Faculté de Pharmacie – TOURS

Membres :

- Monsieur Benameur Yassine, Responsable prix et remboursement, MSD
- Monsieur Goudot Thimothé, Docteur en Pharmacie

ANNEE : 2019 - 2020

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

17 PROFESSEURS

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

2 PROFESSEURS EMERITES

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

38 MAITRES DE CONFERENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE

BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON	Sylvie	INSERM
--------	--------	--------

2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëll	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 AHU

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

4 ATER

BILLET	Kevin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DRIOUCH	Abderrazzak	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
LAKHRIF	Zineb	FORMATIONS BIO3 INSTITUTE
VERGES	Valentin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 15/07/2020

L'étudiante

Mme Sarah Bouali



Le Doyen de la Faculté

Mme Véronique Maupoil

Table des matières

Introduction	3
Partie 1 : Thérapie génique et hémophilie A	4
1- La thérapie génique, une innovation de rupture	4
a- Définition et statut juridique de la thérapie génique.....	4
b- Parcours réglementaire et incitations (EMA).....	4
c- Une approche thérapeutique originale	4
d- Historique et état des lieux de la thérapie génique	7
e- Les thérapies géniques en développement	9
2- Intérêt du développement d'une thérapie génique en hémophilie A	10
a- Physiopathologie de l'hémophilie A.....	10
b- Prise en charge actuelle.....	12
c- Besoin à couvrir dans cette pathologie	13
d- Leviers d'attractivité des thérapies géniques en hémophilie A.....	14
e- Objectif	14
Partie 2 : Evaluation d'une thérapie génique en hémophilie A en France.....	16
1- Traitements en hémophilie A	16
a. Environnement thérapeutique actuel	16
b. Environnement futur en hémophilie A.....	21
2- Evaluation d'une thérapie génique en hémophilie A.....	22
a. L'indication :.....	22
b. Le critère primaire d'efficacité.....	23
c. Les critères secondaires d'efficacité.....	25
d. Les critères de qualité de vie	26
e. Les critères de tolérance.....	28
f. Les critères d'inclusion des patients.....	29
3- Mise en perspective avec l'évaluation d'autres thérapies géniques	30
a. Demandes de données supplémentaires	30
b. La mise en place d'un registre	31
c. Demandes particulières inhérentes à la prise en charge	31
d. Réévaluation des traitements.....	32
e. Quelles recommandations peut-on attendre de la HAS pour un traitement en hémophilie A ?	32
Partie 3: Impact économique de la thérapie génique en hémophilie A	33
1- L'évaluation médico économique :.....	33
2- Le prix de la thérapie génique en hémophilie A	35
3- Solutions de financements :	38

a. Les contrats à la performance :	39
b. Modèle de remboursement personnalisé :	40
c. Le remboursement conditionnel :	40
Conclusion	41
Bibliographie	43

Liste des abréviations

ABP	Agents by passant
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATMP	Advances Therapy Medicinal Products
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CAR T	Cell Antigen Receptor T
CAT	Comitee for Advanced Therpay
CDF	Cancer Drug Fund
CEESP	Commission d'Evaluation Economique de Santé Publique
CHMP	Comitee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminogy Criteria of Adverse Event
DHPC	Déficit Sévères en Protéines Coagulantes
EMA	European Medicine Agency
FDA	Food and Drug Administration
HAL	Haemophilia Activities List
HAS	Haute Autorité de Santé
ITT	Induction de Tolerance Immune
PROBE	Patients Reported Outcomes Burdens and Experiences
PUPs	Patient non Préalablement Traités
QALY	Quality - Adjusted Life Year
RDCR	Ratio Différentiel Coût-Resultats
SMR	Service Médical Rendu
TG	Triglycérides
WPAI CIQ HS	Work productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questions : Hemophilia Specific

Introduction

Les médicaments de thérapies innovantes (MTI) (ou ATMPs = advanced medical products en anglais) regroupent les thérapies géniques, thérapies cellulaires et les produits issus de l'ingénierie des tissus humains [1]. Ces traitements innovants, et très complexes, diff rent de la médecine traditionnelle que ce soit en termes d'administration du traitement ou de bénéfice clinique pour le patient. Les thérapies géniques, par exemple, ont pour objectif de traiter la cause de la maladie, offrant au patient la perspective d'une guérison après une administration unique du traitement. Les thérapies cellulaires et les produits issus de l'ingénierie des tissus sont produits spécifiquement pour un usage unique, créant ainsi une médecine personnalisée.

L'intérêt potentiel des ATMPs est d'offrir des solutions qui vont bouleverser durablement la vie des patients, pour qui il n'existait que peu d'alternatives suffisante, voire pas du tout. Ces innovations de rupture prennent une part croissante dans le portefeuille en développement des laboratoires pharmaceutiques [1].

Pour supporter l'accès au marché de ces traitements, les établissements de régulation ont des parcours de régulation spécifique pour les ATMPs et font aussi appel à des comités d'experts pour s'assurer d'une évaluation appropriée de ces thérapies. En 2007, le parlement européen a introduit les ATMPs comme nouvelle classe de médicaments. Le comité des thérapies avancées (CAT, Comit e for Advanced Therapy) de l'agence européenne du médicament (EMA) a été mis en place par la suite pour répondre aux besoins spécifiques de cette classe de médicaments. Cependant, les organismes d'évaluations des technologies de santé et les payeurs, n'ont pas mis en place de mécanismes spécifiques permettant d'apprécier pleinement le bénéfice de ces nouvelles thérapies. Il n'existe à ce jour pas de modèles spécifiques d'évaluation clinique de de ces nouveaux traitements, c'est pourquoi la question de l'évaluation d'accès au marché de ces thérapies se pose.

A ce jour, la majorité des ATMPs fait l'objet d'un prix initial très élevé, comparé aux traitements traditionnels, cela étant d  entre autres à un procédé complexe de fabrication et d'administration de ces traitements. La particularité de ces traitements est une administration en une seule fois, pour un impact sur le long terme pour les patients, la société et le système de santé. Les ATMPs sont des innovations de rupture souvent adressées à une petite population cible, mais les bénéfices attendus sont considérables.

Bien que plusieurs organismes d'évaluation demandent à ce qu'un traitement soit comparé directement au traitement de référence au lancement, plusieurs ATMPs n'ont pas pu mettre en évidence un niveau de preuve suffisant traditionnellement demandé par les payeurs au vu de la nature de ces technologies [1].

De nouvelles structures de paiement et d'autres approches permettant de mesurer la valeur de ces technologies sont indispensables à développer pour évaluer ces innovations, dans le même principe que l'évolution réglementaire pour cette nouvelle classe de médicament. Ces traitements innovants apportent un bénéfice considérable non seulement au patient mais aussi pour les structures de soin, les familles, et la société dans son ensemble. Ces bénéfices se traduisent entre autres en termes d'économie de traitements ou d'hospitalisations, d'amélioration de la qualité de vie et un gain de productivité pour le patient, mais ne seront vraiment qu'appréciés à long terme [2].

Dans cette thèse, nous allons nous intéresser particulièrement aux thérapies géniques, comment ces thérapies pourront s'intégrer au système d'accès au marché actuel et prendre comme exemple le développement d'une thérapie génique en hémophilie A.

Partie 1 : Thérapie génique et hémophilie A

1- La thérapie génique, une innovation de rupture

a- Définition et statut juridique de la thérapie génique

Selon la directive 2001/83/CE, un médicament de thérapie génique est un médicament biologique qui a les caractéristiques suivantes :

- Il contient une substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique.
- Ses effets thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépendent directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou au produit de l'expression génétique de cette séquence.

b- Parcours réglementaire et incitations (EMA)

Pour ces traitements, la commercialisation est conditionnée par des autorisations de mise sur le marché européennes délivrées par le CHMP de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Les ATMPs, dont les thérapies géniques font parties, doivent suivre un parcours réglementaire spécifique de cette classe de médicament selon la directive européenne de 2007 [5].

Pour accélérer les procédures de mise sur le marché européen, il existe des programmes incitatifs mis en place par l'EMA, tel que le programme PRIME ou « Adaptive Pathway ».

« Adaptive Pathways » [6] : s'inscrit dans les efforts de l'EMA visant à améliorer l'accès rapide de nouveaux traitements. Ce projet est destiné à faciliter et accélérer la mise sur le marché de certains médicaments innovants et pour lesquels le besoin médical est non couvert notamment en favorisant l'utilisation de la législation européenne en matière d'autorisation accélérée de mise sur le marché, tel que les autorisations conditionnelles mises en place en 2006.

PRIME (priority medicine) [7] : est un programme lancé par l'Agence Européenne des médicaments, pour renforcer son soutien à la mise au point de médicaments ciblant des besoins médicaux non satisfaits. Ce système volontaire repose sur une interaction renforcée et un dialogue précoce avec les industriels, afin d'optimiser les plans de développement et d'accélérer l'évaluation de manière à ce que ces médicaments puissent être disponible plus rapidement aux patients.

c- Une approche thérapeutique originale

Les premiers essais cliniques de thérapies géniques étaient à destination de maladies monogéniques, l'objectif était de suppléer en gène déficitaire. Le principe initial est simple à comprendre, la thérapie génique viendrait traiter par remplacement le gène défectueux, dans une maladie génétique, où un seul gène est impliqué. Ce concept a séduit les industriels et c'est pourquoi aujourd'hui l'approche s'est élargie. Plus d'un tiers des essais cliniques de thérapies géniques sont en cours dans le traitement du cancer. La stratégie consiste à activer ou réprimer des voies délétères [2].

Il existe deux voies différentes de la thérapie génique [8] :

- La thérapie génique *in vivo*

L'injection de la thérapie génique *in vivo* se fait directement par administration du vecteur soit directement dans l'organe cible, soit via la circulation générale par voie intraveineuse. L'avantage de la thérapie génique *in vivo*, est qu'elle évite la mise en place d'un procédé contraignant (et coûteux) comparé à la thérapie génique *ex vivo*, qui elle, nécessite de prélever des cellules du patient, puis les transformer *in vitro*, et enfin lui réinjecter les cellules génétiquement modifiées. La thérapie génique *in vivo* doit pallier un certain nombre de challenges incluant l'induction de l'immunité par le vecteur, le transfert du vecteur à l'organe/ cellule cible, l'efficacité de la liaison entre le vecteur et la cellule, la translocation du matériel génétique vers le noyau, et la toxicité et l'immunité induites par l'expression de peptides viraux et / ou transgénique.

Par exemple, la rétine est la cible idéale pour une thérapie génique *in vivo* parce que :

- Anatomiquement c'est un organe petit et confiné
- La thérapie génique peut être facilement administrée (injection oculaire)
- Il existe des vecteurs viraux avec un tropisme naturel pour la rétine
- Aussi, c'est un organe immuno privilégié

La thérapie génique *in vivo* a connu un succès significatif grâce au traitement Luxturna®, dans la prise en charge de l'amaurose congénitale de Leber.

- La thérapie génique *ex vivo* :

La thérapie génique *ex vivo* consiste à prélever en amont les cellules du patient (autologue) ou d'un tiers (allogénique) et de les modifier génétiquement. Ces cellules génétiquement modifiées seront ainsi injectées au patient malade. S'agissant également d'une thérapie cellulaire, on retrouve le terme de « cell and gene therapy ». L'avantage de la thérapie génique *ex vivo* est que les cellules prélevées peuvent être purifiées, et soigneusement définies, ainsi le transfert de gène est limité à cette unique population de cellules et non aux autres tissus. Le défi de cette approche est que, pour la plupart des cas, une fois retournées au patient, les cellules génétiquement modifiées doivent avoir un avantage sélectif pour moduler l'objectif thérapeutique. Dans le cas où l'expression du gène doit être maintenue à long terme et que les cellules transférées se répliquent, le vecteur utilisé doit médier à l'intégration du gène lorsque la cellule se divise [9] [10].

La thérapie génique *ex vivo* est utilisée lorsqu'il s'agit de modifier des cellules hématopoïétiques, telles que les cellules issues de la moelle osseuse ou de fibroblaste de peau [10] [11].

La thérapie génique *ex vivo* est également la stratégie la plus appropriée pour modifier génétiquement les cellules souches.

De plus, la thérapie génique *ex vivo* peut être effectuée en utilisant des cellules venant d'une source non autologue au patient. Le potentiel de rejet immunitaire des cellules hétérologues nécessite tout de même que des cellules autologues ou ayant un profil proche du patient doivent être utilisés dans le mécanisme de thérapie cellulaire. Cependant, le système immunitaire peut potentiellement reconnaître des composantes du vecteur et / ou du gène transféré. De manière générale, pour la thérapie génique *ex vivo*, la reconnaissance immunitaire pour le vecteur est minimale, comme le système immunitaire n'a pas de contact direct avec la totalité du vecteur, mais seulement quelques résidus du vecteur dans les cellules à transférer.

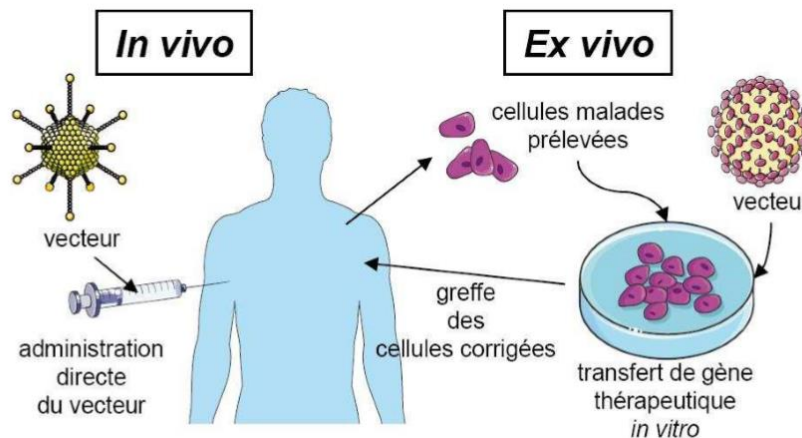


Figure 1: Les deux méthodes de thérapie génique

Les vecteurs

Les vecteurs permettent d'assurer le transport du gène. Il existe deux types différents utilisés dans la thérapie génique, les vecteurs viraux et non viraux. Bien qu'il existe une multitude de vecteurs développées dans ces deux classes, les vecteurs non viraux les plus utilisés sont les plasmides nus, et les plasmides combinés avec liposomes. Pour les vecteurs viraux, ce sont les adénovirus, adénovirus associés, rétrovirus, et lentivirus. [12]

Parmi les vecteurs viraux, on distingue les vecteurs viraux intégratifs et non intégratifs. La différence est que l'ADN du vecteur viral s'intègre au génome de l'hôte alors que pour les vecteurs non intégratifs, le gène thérapeutique demeure dans la cellule sans s'intégrer à l'ADN. Ce dernier principe est favorable d'un point de vue éthique, car on ne modifie pas l'ADN en tant que tel du patient.

Lors des premiers essais cliniques, les premiers vecteurs viraux utilisés étaient sources d'effets indésirables graves tels que des inflammations incontrôlables ou même le développement de cancer [2]. Cela a permis de mieux comprendre le mécanisme des vecteurs viraux principalement et ainsi les rendre moins immunogènes. Les vecteurs non viraux ont été développés pour répondre à cette question de la sécurité. Cependant en termes d'efficacité, cette méthode est moins efficace que les vecteurs viraux.

Les méthodes

- La supplémentation de gènes :

Lors des premiers essais cliniques, la thérapie génique était utilisée dans le seul but de suppléer un gène manquant ou déficient dans les maladies innées monogéniques. Le principe s'est ensuite étendu aux maladies polygéniques acquises, notamment dans les cancers et l'insuffisance cardiaque. Pour ces pathologies, la stratégie consiste en réalité à activer ou réprimer des voies délétères [2].

- L'édition génomique :

L'édition génomique a fait l'objet de nombreuses recherches, qui ont débouché sur l'apparition d'outils appelés « ciseaux moléculaires » (ZFN, TALEN ou CRISPR-Cas9) permettant d'obtenir les premiers résultats encourageants. Ces outils sont déjà utilisés dans certaines thérapies géniques ex-

vivo. Le gène déficient n'est plus suppléé mais directement corrigé ou remplacé. Ce type de stratégie, notamment lorsqu'elle implique les cellules germinales, suscite la controverse puisqu'elle soulève des questions éthiques importantes à travers la notion d'eugénisme ou des questions liées aux conséquences des modifications du génome sur plusieurs générations.

- Le transfert adoptif de cellule

Depuis quelques années, une utilisation différente de la thérapie génique est apparue, le transfert adoptif de cellule. L'objectif ici n'est pas de corriger une fonction ou une voie délétère pour l'organisme mais de renforcer le système immunitaire. Des cellules sont extraites du patient puis modifiées génétiquement afin qu'elles reconnaissent aisément les antigènes tumoraux. C'est le cas pour les cellules CAR T, lymphocytes T autologues modifiées génétiquement avec le gène d'un récepteur antigénique chimérique (ou chimeric antigen receptor) via un rétrovirus.

- Virus oncolytique

Enfin, la dernière approche utilise les virus oncolytiques, dont le mécanisme d'action peut les exclure des thérapies géniques. Ce sont des virus modifiés pour cibler les cellules cancéreuses et les détruire via leur virulence intrinsèque. En ce sens, l'action thérapeutique est induite indirectement par la modification génétique. Mais certains virus oncolytiques disposent d'une action complémentaire en apportant du matériel génétique qui agit directement en réprimant la voie délétère ou en activant une voie bénéfique.

Une approche originale

La thérapie génique est une approche thérapeutique originale qui se différencie des traitements médicamenteux et biologiques classiques sur plusieurs points.

- Tout d'abord par le potentiel curatif de ces traitements : en effet, la cible ici est le génome. L'objectif de la thérapie génique est de traiter la cause sous-jacente de la pathologie. Ces thérapies ont le potentiel de modifier le patient dans sa qualité mais aussi son espérance de vie. L'ambition de ces traitements est de traiter définitivement une pathologie d'origine génétique que ce soit inné ou acquis.
- L'originalité de la thérapie est son administration en une seule fois qui a pour avantage une adhérence des patients au traitement.
- Ces thérapies innovantes ont un coût initial très élevé. Malgré des petites tailles de population cible, ces thérapies coûteuses peuvent poser problème au sujet de leur financement et sont peu abordables aux vues de l'impact budgétaire pour les payeurs.
- La production de thérapies géniques nécessite la mise en place de procédés de fabrication hautement spécialisés. Pour les thérapies cellulaires par exemple (CAR-T cells) dans le traitement des cancers, nécessite un prélèvement des cellules sanguines du patient puis la modification de ces cellules en laboratoire et enfin une réinjection de ces cellules modifiées au patient.

d- Historique et état des lieux de la thérapie génique

Les premiers essais cliniques de thérapies géniques ont été lancés dans les années 80 mais aucun essai clinique ne s'est vraiment avéré véritablement concluant, la balance bénéfice risque n'était alors jamais favorable. C'est dans les années 50 que les scientifiques évoquent pour la première fois l'idée de modifier le génome en vue de traiter et corriger des pathologies. Ces années de recherches

ont permis de mieux comprendre le rôle de l'ADN et ainsi de trouver des systèmes permettant de transférer des gènes thérapeutiques dans des cellules hôtes, notamment grâce à l'utilisation de virus. En 1962, les scientifiques ont réalisé le premier transfert de gène dans une cellule de mammifère. Le champ d'application de cette nouvelle technologie semble alors infini et suscite un réel engouement, cependant les premiers résultats n'étaient pas satisfaisants. En effet, les essais cliniques ont été entachés par la mort en 1999 du premier patient inclus dans un essai clinique d'une thérapie génique. La cause de ce décès était liée à une réaction immunologique contre le vecteur adénoviral. Les recherches se sont tournées ensuite sur l'amélioration des vecteurs viraux pour les rendre les plus inoffensifs possibles pour les patients. Il existe aujourd'hui un certain nombre de vecteurs différents selon l'indication. [13]

- Les vecteurs intégratifs comme les rétrovirus et lentivirus permettant d'insérer un gène thérapeutique dans l'ADN de l'hôte, garantissant ainsi son maintien dans les cellules filles après la division cellulaire.
- Les vecteurs non intégratifs tels que les adénovirus, au contraire permettent d'éviter l'intégration aléatoire du gène dans l'ADN, mais disparaissent à la mort de la cellule. Ce type de vecteur est adapté aux cellules, peu, voire pas du tout répliquatives telles que les cellules nerveuse ou rétinienne.

Il a fallu attendre les années 2000 pour apprécier le premier succès des thérapies géniques. Des essais cliniques ont été menés chez les patients ayant un déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X, c'est une maladie génétique rare. Chez ces patients, il y avait une absence de production en lymphocytes T, et ils ne pouvaient par conséquent lutter contre une quelconque infection. Les enfants touchés par cette maladie étaient, dès la naissance, confinés dans des chambres stériles, d'où leur nom de « bébés bulle ». L'espérance de vie dans cette population est donc très limitée sans traitement. Ces essais ont été menés en France, en Italie et en Grande Bretagne. Dix ans après cet essai clinique, 1 des 9 enfants soignés en France est décédé et plusieurs d'entre eux ont développé une leucémie. Cet effet indésirable s'est développé à cause du vecteur viral utilisé, en effet le rétrovirus à favoriser l'expression des gènes tumoraux chez ces patients.

Gendicine® est indiqué dans le traitement du cancer ORL, est, en 2003, la toute première thérapie génique à être autorisée sur le marché. Cette thérapie est disponible uniquement en Chine, pour des raisons de manque de transparence de la part des autorités chinoises, et n'a donc pour ces raisons pas été approuvée par la FDA et l'EMA.

En 2005, une autre thérapie génique indiquée dans la même indication, Oncorine®, a été autorisée en Chine. La particularité de ce traitement est d'être l'une des premières thérapies géniques à virus oncolytique comme Rivgir®. Ce dernier développé en Lettonie est en passe d'être retiré du marché au vu d'un manque d'efficacité du traitement.

C'est en 2012 que la première thérapie génique a été approuvée en Europe, Glybera® dans le traitement en déficit génétique en LDL lipase. Glybera® sera retiré du marché 5 ans plus tard en raison d'un prix trop élevé et des ventes insuffisantes. La même année, une autre thérapie a été mise sur le marché en Russie Neovaculogen® dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

En 2015, les autorités américaines et européennes autorisent le tout premier virus oncolytique en occident, Imlygic®, indiqué dans le traitement du mélanome non résectable.

Un an plus tard, Strimvelis® indiqué dans le déficit en adénodésaminase est le premier traitement de thérapie génique *ex vivo* du monde, est autorisé au marché européen.

En 2017, Invossa® indiqué dans le traitement de l'ostéoarthrite et l'arthrose du genou, a été autorisé et commercialisé en Corée du Sud.

La même année Kymriah®, devient la première thérapie génique (aussi appelé CAR T cell) autorisé aux Etats Unis en même temps qu'en Europe par l'EMA. Cette thérapie est indiquée chez les patients atteint de leucémie aiguë lymphoblastique à cellule B chez certains patients réfractaires à la greffe de cellule souche et aussi indiqué dans le traitement du lymphome diffus à grande cellule B.

Une autre thérapie indiquée dans l'une des indications de Kymriah®, Yescarta®, a été autorisée en 2017 par la FDA puis par l'EMA en août 2018.

En 2017, Luxturna®, première thérapie génique *in vivo* approuvé aux Etats-Unis et en Europe, est indiqué pour le traitement des patients adultes et des enfants présentant une dystrophie rétinienne héréditaire.

La dernière thérapie génique à ce jour approuvée en Europe est Zynteglo®, ce traitement est indiqué chez les patients atteint de beta thalassémie.

Enfin Zolgensma®, traitement indiqué dans l'amyotrophie spinale, dans l'attente d'une AMM est disponible en France en Autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Ce traitement est d'ailleurs le plus cher du monde à un prix en France de 1.945 Millions d'Euros.

e- Les thérapies géniques en développement

D'après le rapport « Gene Therapy Market » de Roots Analysis de 2019, 153 thérapies géniques sont approuvées ou en développement clinique (figure 1) . Parmi ces thérapies près des deux tiers des thérapies du pipeline sont à des stades avancés du développement ce qui montre l'intérêt des industriels d'investir sur ces thérapies à moyen et à long terme. La majeure partie des thérapies géniques se développent en oncologie, et représentent 36% des molécules en développement. D'autres candidats médicaments se développent en inflammation et en immunologie, dans les troubles oculaires, les maladies métaboliques et les pathologies hématologiques par exemple (figure 2).

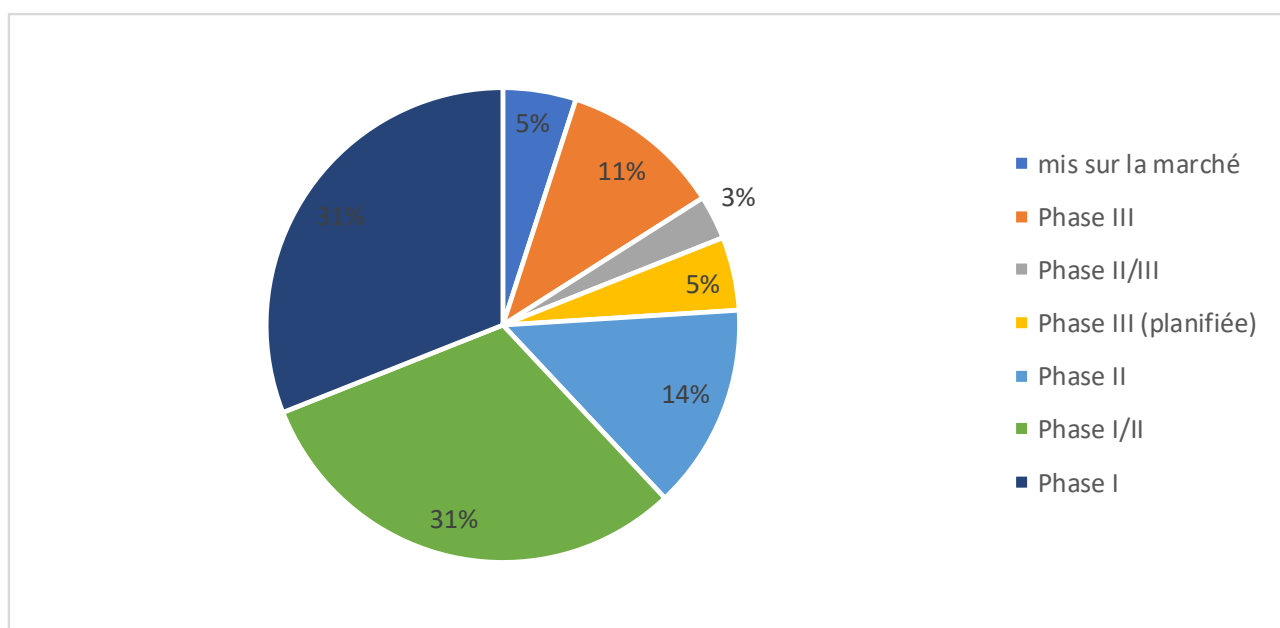


Figure 2 : Phase de développement des thérapies géniques

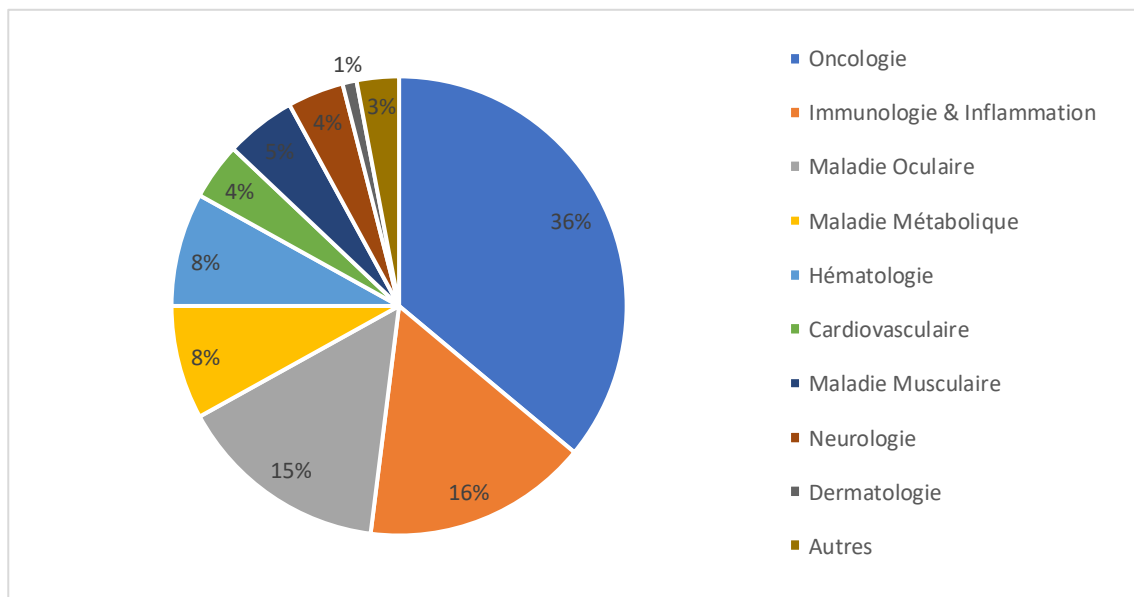


Figure 3 Les thérapies géniques en développement : répartition par aire thérapeutique

Il est intéressant de voir l'évolution du développement des thérapies géniques qui deviennent de plus en plus attractives pour les industriels aux vues du nombre d'essais cliniques à des stades précoces en cours. De plus, on peut observer la diversité des aires thérapeutiques d'intérêt de ces thérapies géniques développées. L'hématologie ne représente que 8 % des développements cliniques en cours. Nous allons étudier l'accès au marché d'une thérapie génique en hémophilie A.

2- Intérêt du développement d'une thérapie génique en hémophilie A

a- Physiopathologie de l'hémophilie A

L'hémophilie A est une maladie génétique due à un déficit en facteur VIII de la coagulation. C'est une maladie liée à l'X qui touche principalement les hommes.

Les premiers symptômes de l'hémophilie A, sont les hémorragies spontanées ou prolongées par manque de coagulation du sang du fait d'un déficit en facteur VIII. L'hémophilie A est la forme la plus fréquente d'hémophilie et touche en France près de 1 garçon sur 5000. D'après les données du Réseau France Coag, qui est un registre national de suivi des maladies hémorragiques en France, il a été rapporté qu'en 2019 près de 6 417 patients étaient atteints d'hémophilie (dont 95% d'hommes) [14].

Transmission génétique :

Le gène de l'hémophilie est porté sur le chromosome X, il est transmis de manière récessive à la génération suivante.

Les garçons reçoivent un chromosome X de leur mère et un chromosome Y de leur père. Pour que la maladie s'exprime chez les garçons, un seul gène muté est nécessaire. L'expression récessive du gène nous permet de comprendre pourquoi la majorité des patients touchés sont de sexe masculin. Les filles elles reçoivent un chromosome X de leur mère et un chromosome X de leur père. Une fille est atteinte d'hémophilie, lorsqu'elle reçoit un gène muté de son père et un gène muté de sa mère. Si elles n'héritent que d'un chromosome X muté, elles n'exprimeront pas la maladie mais seront porteuses du gène et pourront le transmettre à leur tour à leurs enfants. Elles seront alors conductrices du gène.

Pour une femme conductrice du gène muté, à chacune de ses grossesses il existe cinq options. La mère conductrice peut donner naissance à (figure 3) :

- Un garçon non hémophile
- Un garçon hémophile
- Une fille non porteuse du gène
- Une fille porteuse du gène
- Une fille hémophile (option possible mais très rare, seulement si le père est hémophile lui-même) [15] [16]

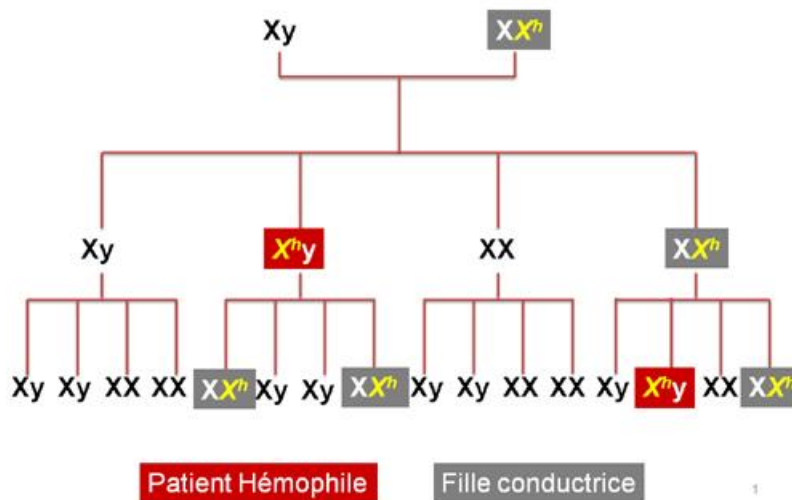


Figure 4 : transmission du chromosome X

Sévérité de l'hémophilie A

Il existe une corrélation entre la quantité de facteur VIII et la sévérité de l'hémophilie. [17] [18]

Le taux plasmatique de facteurs VIII doit être compris entre 50 et 150% de la valeur normale. En dessous de 50% de facteur VIII, le patient est symptomatique.

D'après le Réseau France Coag il existe en France 30% de patients hémophiles sévères, 13% d'hémophiles modérés et 57% d'hémophiles mineurs. L'hémophilie sévère se caractérise avec un taux <1% du taux normal en facteur VIII, pour l'hémophilie modérée entre 1 et 5% du taux normal et une hémophilie mineure entre 5 et 40%.

Les symptômes

La particularité des patients atteints d'hémophilie A est qu'ils saignent plus abondamment et plus longtemps que les autres. Les hémorragies peuvent être externes, à la suite de coupures ou de traumatismes ou internes au niveau des muscles (hématomes) ou articulations (hémarthroses).

- L'hémophilie mineure :

Les patients atteints d'hémophilie A mineure, n'ont des saignements qu'après un traumatisme important ou une chirurgie. Dans tous les cas, le diagnostic de l'hémophilie mineure ne se fait qu'à la suite d'un saignement prolongé anormal, par exemple après un traumatisme ou une simple extraction de dent. Les premiers épisodes de saignements prolongés n'apparaissent qu'à l'âge adulte.

- L'hémophilie modérée :

Dans le cas de l'hémophilie modérée les patients peuvent saigner à la suite de traumatismes mais aussi de manière spontanée.

- L'hémophilie sévère :

Les patients hémophiles sévères en plus des saignements après un traumatisme sont sujets à des saignements spontanés fréquents au niveau des articulations et des muscles. Le tableau numéro 1 résume la corrélation entre le taux de facteur VIII, la sévérité de la maladie et le type de symptômes.

Gravité	Taux des facteurs de coagulation	Episodes hémorragiques
Sévère	< 1 IU/dl (< 0,01IU/ml) < 1% du taux normal	Saignements spontanés dans les articulations ou les muscles, principalement en l'absence de cause hémorragique identifiable
Modérée	1-5 IU/dl (0,01 à 0,05 IU/ml) 1 à 5% du taux normal	Saignements spontanés occasionnels ; saignements prolongés lors d'un traumatisme mineur ou d'une intervention chirurgicale
Mineure	5 – 40 IU/dl (0,05 à 0,40 IU/ml) 5 - < 40% du taux normal	Hémorragie lors d'un traumatisme majeur ou d'une intervention chirurgicale. Le saignement spontané est rare

Tableau 1 Les niveaux de sévérité de l'hémophile A

b- Prise en charge actuelle

La prise en charge thérapeutique du patient hémophile est dépendante de son état de sévérité et surtout du développement ou non d'inhibiteurs anti facteur de la coagulation.

Les objectifs de traitements consistent au contrôle et à la prévention des saignements ainsi que de leurs complications. Mais aussi d'assurer l'éducation thérapeutique du patient et de sa famille. [19]

Le traitement de première intention de l'hémophilie A est un traitement substitutif en facteur VIII de la coagulation. L'administration du facteur VIII substitutif peut se faire en prophylaxie, ou en curatif des épisodes hémorragiques. Le schéma de traitement est dépendant de la sévérité de la maladie.

Pour les traitements prophylactiques, l'objectif est de prévenir le risque d'épisodes hémorragiques ainsi que des complications. On distingue la prophylaxie primaire chez le patient de moins de 2 ans et avant la survenue de la deuxième hémarthrose, de la prophylaxie secondaire après une deuxième hémarthrose ou en cas de chirurgie par exemple.

Pour les traitements curatifs, aussi appelée traitement à la demande, l'intérêt est d'arrêter les saignements lors de la survenue d'un accident hémorragique. Il peut, ou non, être associé à un

traitement prophylactique. A savoir que la prophylaxie est le traitement de référence chez les enfants ayant une hémophilie sévère, bien que le fardeau thérapeutique soit le principal inconvénient de ce traitement. [20]

En ce qui concerne les traitements substitutifs en facteurs VIII, il existe les facteurs VIII recombinants et d'origine plasmatique. Les facteurs VIII d'origine plasmatique sont prescrits en première intention chez les enfants en vue de réduire le risque de développement d'inhibiteurs. Cependant à l'âge adulte, les traitements recombinants sont préférés pour une question d'économie. Ces traitements sont sensiblement proches en termes d'efficacité.

L'effet indésirable majeur des traitements substitutifs en facteur VIII est le développement d'anticorps inhibiteurs anti facteur VIII. La survenue de ces anticorps inhibiteurs a lieu lors des 150 premiers jours après l'administration du traitement.

Entre 20 et 30% des patients ayant une hémophilie sévère, développent des inhibiteurs anti facteurs VIII. Pour pallier au développement d'anticorps inhibiteurs, on augmente la dose en facteur VIII, c'est ce que l'on appelle l'induction de tolérance immune (ITI). Si après ce protocole d'ITI, le patient retrouve un taux de facteur VIII suffisant, il est alors considéré comme faible répondeur. Cependant si l'augmentation de la dose en facteur VIII est inhibée par les anticorps, alors le traitement substitutif chez ces patients-là est inefficace, ces patients sont qualifiés de forts répondeurs.

Deux types de traitements sont disponibles pour les patients ayant développé des inhibiteurs :

- Des médicament By-passant (facteurs de la coagulation) : la coagulation est activée par une autre voie, permettant ainsi d'assurer la coagulation à ces patients développant des anticorps anti facteurs VIII.
- Des anticorps monoclonaux avec Hemlibra®, qui devient le traitement de première intention chez ces patients qui développent des anticorps mais uniquement chez les patients fort répondeurs.

c- Besoin à couvrir dans cette pathologie

L'importance de la prise en charge dans cette pathologie est la prévention des complications hémorragiques. Les saignements les plus fréquents sont articulaires (hémarthrose pathognomique de l'hémophilie A) et musculaire (hématomes). Le plus gros risque est l'absence de prise en charge d'une hémophilie sévère qui peut entraîner au décès dès l'enfance ou adolescence. Dans le cas d'une hémophilie insuffisamment traitée, la survenue répétée d'hémarthrose au niveau de la même articulation peut se développer en arthropathie hémophilique. C'est en effet la première morbidité associée à une hémophilie sévère et est la cause d'un handicap moteur très invalidant pour le patient. A tous les stades, le pronostic vital de l'hémophilie peut être engagé, en cas d'hémorragie interne, de chirurgie, ou après un traumatisme.

La prise en charge de l'hémophilie consiste en une prophylaxie en facteur VIII ou en traitement à la demande de ce même facteur. La principale complication de ce traitement est le développement d'anticorps inhibiteurs anti facteur VIII. Cette complication touche principalement les formes sévères près de 30% et plutôt de 5 à 10% des formes mineures et modérées. Cette complication peut engager le pronostic vital et, a un fort impact sur la qualité de vie des patients. L'état des articulations des patients développant des anticorps est inférieur aux patients sans inhibiteurs. Bien qu'Hemlibra® a bien amélioré la prise en charge, en étant le traitement première intention dans

cette indication, la posologie d'une injection par semaine reste tout de même un fardeau pour le patient.

Enfin, en ce qui concerne la fréquence d'injection des facteurs VIII, cela représente la principale barrière d'adhésion au traitement des adolescents et des adultes. Chez les enfants, l'administration est assez compliquée, du fait entre autres de l'accès difficile des veines, de la réticence des parents à administrer le traitement à leurs enfants, et la reconstitution et l'administration du traitement avant d'aller à l' cole peut être une source de stress autant pour l'enfant que pour le parent. Le manque d'observance au traitement augmente le risque de saignement. Il est montré aussi que cette perte d'adhérence au traitement est corrélée à l'âge du patient hémophilie. [21]

Le besoin médical à couvrir en hémophilie est autant dans la prise en charge des complications, que dans le développement des inhibiteurs ainsi que dans le schéma de prise en charge. On peut donc se poser la question suivante, dans quelle mesure une thérapie génique peut-elle répondre à ce besoin ?

d- Leviers d'attractivité des thérapies géniques en hémophilie A

La thérapie génique en hémophilie va permettre un réel changement de paradigme dans la prise en charge, en effet, on passe d'un traitement par remplacement protéique à un traitement par supplémentation génique. Cela va permettre de pallier aux défis des besoins à couvrir dans la pathologie. [22]

La thérapie génique reposerait sur l'expression endogène du facteur de coagulation conduisant à des niveaux d' tats stables en facteur VIII et à une durée d'action prolongée. Cela va permettre au patient de se décharger du poids de la prophylaxie et des injections régulières. De plus, l'efficacité de la thérapie génique ne sera pas liée à l'adhérence des patients au traitement, au vu du mécanisme d'action. La thérapie génique pourra avoir un impact très significatif sur le fardeau global de la maladie.

L'expression endogène du facteur VIII grâce à l'insertion du nouveau gène chez le patient sera moins sujette au développement d'anticorps inhibiteurs anti facteurs VIII. Ainsi, la thérapie génique pourrait même constituer un traitement de tolérance plus efficace chez les patients hémophiles sévères ayant développé des inhibiteurs.

La thérapie génique offre l'opportunité d'un traitement en une seule fois. Ce qui est intéressant grâce à ce mécanisme d'action c'est qu'il va permettre d'arrêter de traiter par prophylaxie et par conséquent générer des économies conséquentes tout au long de la vie du patient, ou du moins durant toute la période d'efficacité de la thérapie génique. [22]

e- Objectif

Aujourd'hui, aucun traitement ne permet de guérir de l'hémophilie, ils permettent cependant de contrôler la maladie. L'intérêt de s'intéresser à un développement d'une thérapie génique en hémophilie A, contrairement à d'autres thérapies géniques qui ont pu être développées dans d'autres indications, c'est qu'il existe une multitude d'alternatives thérapeutiques.

La première thérapie génique en hémophilie A à arriver sur le marché français, est le traitement développé par Biomarin, actuellement en phase 3 du développement clinique. Elle devrait être disponible à l'horizon 2020/2021. La question que l'on peut se poser est quel sera l'environnement concurrentiel à l'arrivée de cette première thérapie génique, et quel sera le prix de ce nouveau traitement. Il existe aujourd'hui près d'une dizaine de traitements disponibles dans la prise en charge

de l'hémophilie et plus du double en développement. Plusieurs thérapies géniques sont en développement en hémophilie A.

En France, la régulation des dépenses de santé oblige à une réévaluation des produits de santé tous les cinq ans. Ainsi, la preuve d'une efficacité clinique, appuyée d'une méthodologie robuste est indispensable pour justifier du remboursement de ces thérapies. Les traitements de l'hémophilie A représentent une dépense de près de 300 000 € par an par patient. Il est important de noter que ce coût n'inclue pas les coûts d'hospitalisation dues aux complications de la pathologie, on peut donc estimer *a minima* un impact budgétaire annuel de près 1.6 milliard d'euros. L'arrivée de thérapie génique en hémophilie peut être une réelle innovation dans la prise en charge de ces patients si une économie peut être démontrée. Du fait de la multitude des thérapies en développement, on se pose la question de leur place dans la stratégie. Quelle sera l'évaluation de la thérapie génique en hémophilie A par la HAS, et quel sera l'impact économique de ce traitement ?

Pour répondre à cette question, nous allons dans un premier temps, commenter le « design » d'essai clinique de phase III de la thérapie génique de Biomarin. Le choix de cette molécule a été pris dans l'objectif de développer des hypothèses globales. Pour cela, nous allons nous nourrir d'expériences passées en hémophilie telle que l'évaluation d'Hemlibra®, mais aussi de thérapies géniques et CAR-T qui ont pu être évaluées par la HAS. De plus, la perspective de notre évaluation d'accès sera focalisée sur la France. Nous allons donc nous appuyer sur la doctrine de la HAS pour commenter notre évaluation. La doctrine de la HAS est l'ensemble des principes d'évaluation des médicaments de la Commission de la Transparence en vue de leur accès au remboursement. Selon sa définition, la Doctrine de la HAS est un outil qui permet de comprendre les critères d'évaluations, permettant d'élaborer des recommandations quant au remboursement du médicament. Aussi, cela permet à l'industriel d'anticiper les attentes concernant l'évaluation de son produit. La doctrine de la HAS explicite l'ensemble des déterminants du Service Médical Rendu (SMR) et de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Dans un second temps, nous allons discuter de l'impact économique de la thérapie génique en hémophilie A et présenter des stratégies de financement potentielles pour ce traitement.

Partie 2 : Evaluation d'une thérapie génique en hémophilie A en France

1- Traitements en hémophilie A

a. Environnement thérapeutique actuel

Comme détaillé dans la première partie, il existe différents types de traitements à disposition dans la prise en charge de l'hémophilie A en fonction du stade de sévérité. Seront présentés ci-dessous l'ensemble des spécialités indiquées dans la prise en charge de l'hémophilie A.

En ce qui concerne les traitements actuellement disponibles, on différencie les traitements à la demande et les traitements indiqués en prophylaxie d'une part et les traitements indiqués dans la prise en charge des inhibiteurs anti facteurs VIII d'autre part.

Molécules disponibles dans la prise en charge de l'hémophilie A : [23][24]

TRAITEMENT (DCI) Labo	Indication	Place dans la stratégie Thérapeutique	SMR	ASMR	Prise en charge
Prophylaxie et traitement					
Facteurs VIII recombinants					
KOGENATE BAYER (octocog alfa) <i>Bayer</i> <i>Healthcare</i>	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A	<u>1^{ère} intention :</u> Les patients hémophiles préalablement traités ¹ - Sévérité : mineure / modérée / sévère Les patients hémophiles A non préalablement traités (PUPs) - Sévérité : mineur / modérée	Important	V	Oui
HELIXATE NEXGEN (octocog alfa) <i>CSL Behring</i>		<u>Dernière intention :</u> Les patients hémophiles A non préalablement traités -Sévérité : sévère <i>Ces spécialités ne devant être utilisées chez ces patients qu'en cas d'urgence fonctionnelle ou vitale et en l'absence d'autres FVIII disponibles.</i>			
ADVATE (octocog alfa) <i>Baxter</i>		<u>1^{ère} intention :</u> Les patients hémophiles A toutes classes d'âge, prophylaxie et traitement			
REFACTO AF (moroctog alfa) <i>Pfizer</i>		-Sévérité : mineure / modérée / sévère			

¹ ayant accumulé au moins 75 jours de traitements

TRAITEMENT (DCI) Labo	Indication	Place dans la stratégie Thérapeutique	SMR	ASMR	Prise en charge
Prophylaxie et traitement					
Facteurs VIII recombinants					
NOVOEIGHT (turoctog alfa) Novo Nordisk		<u>1^{ère} intention :</u> Les patients hémophiles A toutes classes d'âge, prophylaxie et traitement -Sévérité : mineure / modérée / sévère	Important	V	Oui
NUWIQ (simoctog alfa) Octapharma		<u>1^{ère} intention :</u> Les patients hémophiles A préalablement traités prophylaxie et traitement -Sévérité : mineure / modérée / sévère	Important	V	Oui
IBLIAS (octocog alfa) CSL Behring	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A	<u>1^{ère} intention :</u> Les patients hémophiles A préalablement traités prophylaxie et traitement -Sévérité : mineure / modérée / sévère Les patients hémophiles A non préalablement traités (PUPs) ² prophylaxie et traitement -Sévérité : mineure / modérée	Important	V	Oui
KOVALTRY (octog alfa) Bayer Healthcare	Peut être utilisé à tout âge	<u>Dernière intention :</u> Les patients hémophiles A non préalablement traités prophylaxie et traitement -Sévérité : sévère	Important	V	Oui
AFSTYLA (lonoctog alfa) CSL Nehring		<u>1^{ère} intention :</u> Les patients hémophiles A toutes classes d'âge, prophylaxie et traitement -Sévérité : mineure / modérée / sévère	Important	V	Oui
ELOCTA (efmoroctocog alfa) Swedish Orphan Biovitrum	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A	<u>1^{ère} intention :</u> Les patients hémophiles A toutes classes d'âge, prophylaxie et traitement -Sévérité : mineure / modérée / sévère	Important	V	Oui

² PUPs = les patients non préalablement traités

TRAITEMENT (DCI) Labo	Indication	Place dans la stratégie Thérapeutique	SMR	ASMR	Prise en charge
Prophylaxie et traitement					
Facteurs VIII d'origine plasmatique					
FACTANE (FVIII de coagulation humain) <i>LFB -Biomédicaments</i>	Traitement et prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans un déficit en FVIII chez les patients préalablement traités ou non, ne présentant pas d'inhibiteurs anti FVIII	1 ^{ère} intention : Les patients hémophiles A, préalablement traités ou non prophylaxie et traitement	Important	-	Oui
	Traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune (ITI)	1 ^{ère} intention : Protocole d'induction de tolérance immune			
OCTANATE (FVIII de coagulation humain) <i>Octapharma</i>	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A	1 ^{ère} intention : Les patients hémophiles A toutes classes d'âge, prophylaxie et traitement Sévérité : mineure / modérée / sévère	Important	V	Oui
Anticorps monoclonaux					
HEMLIBRA (Anticorps monoclonal humanisé bispécifique) <i>Roche SAS</i>	En prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur anti facteur VIII	<i>En cours d'évaluation</i>			

TRAITEMENT (DCI) Labo	Indication	SMR	ASMR	Prise en charge
Traitement des inhibiteurs anti facteurs VIII				
FEIBA (Complexe prothrombonique activé) <i>Baxalta France SAS</i>	Traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicales dans l'hémophilie A, chez les patients « fort répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII	Important		Oui
	Traitement des épisodes hémorragiques et dans la prévention des hémorragies survenant lors d'intervention chirurgicales ou de procédures invasives pour les groupes suivants ; Chez les patients ayant une hémophilie congénitale avec inhibiteurs dirigés contre les facteurs de coagulation VIII ou IX de titre > 5UB Chez les patients ayant une hémophilie congénitale chez lesquels une forte réponse anamnestique à l'administration de facteur VIII ou de facteur IX est prévisible Chez les patients ayant une hémophilie acquise <i>Chez les patients ayant un déficit congénital en facteur VII</i> <i>Chez les patients ayant une thrombasthnie de Glanzmann avec anticorps anti-GP IIb-IIIa et/ou anti-HLA, et présentant une absence de réponse (passée ou présente) aux transfusion plaquettaires.</i>			Oui
NOVOSEVEN (r FVIIa : eptacog alpha activé) <i>Novo Nordisk</i>	<i>Prise en charge dérogatoire :</i> « Traitement prophylactique chez l'hémophilie A ou B , adultes et enfants avec un inhibiteur hors situation d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique Les situations cliniques pour lesquelles NOVOSEVEN est la seule molécule adaptée à la prophylaxie sont les suivantes : <i>Patients hémophilie B avec un inhibiteur chez qui la réponse anamnétique doit être évitée</i> <i>Patients hémophiles A ou B avec un inhibiteur et abord veineux difficile</i> <i>Patients hémophiles A ou B avec un inhibiteur présentant une inefficacité clinique et/ou intolérance au complexe prothrombique activé .</i>	-	-	Dans le cadre d'une RTU
HEMLIBRA (Anticorps monoclonal humanisé bispécifique) <i>Roche SAS</i>	Traitement indiqué en prophylaxie pour prévenir des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII. <i>Peut être utilisé dans toutes les tranches d'âges</i>	Important	II	Oui

b. Environnement futur en hémophilie A

En ce qui concerne l'environnement des traitements à venir en hémophilie, l'environnement concurrentiel est assez dense. Parmi les traitements à venir, il y a Hemlibra® dans son extension d'indication chez les patients n'ayant pas développés d'inhibiteurs. L'évaluation par la Commission de la Transparence sera à suivre de très près pour les thérapies géniques. De plus, il est important de noter qu'Hemlibra® dans sa première indication chez les patients ayant développé des inhibiteurs anti facteurs VIII, a reçu une évaluation favorable au remboursement et un ASMR II. Aussi, d'après son avis d'efficacité, Hemlibra® est une stratégie dominante comparé au traitement de référence. Pour rappel, une stratégie dominante est un traitement moins cher et plus efficace dans l'indication. Cette thérapie fera probablement partie des comparateurs cliniquement pertinents des thérapies géniques.

En ce qui concerne les thérapies géniques en hémophilie A, près de neuf traitements sont en cours de développement clinique. Actuellement, il existe des thérapies géniques à toutes les phases du développement, de la phase préclinique à la phase III. La première thérapie génique à arriver sur le marché est le traitement de Biomarin à l'horizon 2020/2021.

Nous allons nous intéresser aux thérapies géniques se développant dans cette indication. Celles-ci sont décrites dans le tableau n°2. Il existe d'autres thérapies géniques en développement en hémophilie A, à des stades plus précoces encore, mais n'apparaissent pas dans ce tableau.

Molécule & Exploitant	Description	Phase	Titre de l'étude
BMN -270 <i>Valoctogene</i> <i>roxaparvovec</i> <i>Biomarin</i>	Adeno-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII	3	Etude de Phase III en ouvert simple bras -Efficacité et tolérance de BMN 270 -Patient hémophilie ayant un taux de facteur VIII ≤ 1 IU/dL, recevant une prophylaxie en facteur VIII
BAY 2599023 (DTX201) Bayer	Adeno-associated Virus (AAV) hu37-mediated Gene Transfer of B-domain Deleted Human Factor VIII	1/2	Etude phase I et II en ouvert -Etude de tolérance et de détermination de la dose -Patients adultes hémophiles A sévères
BAX 888 Shire (Baxalta)	Dose Escalation of BAX 888, an Adeno-Associated Virus Serotype 8 (AAV8) Vector Expressing B-Domain Deleted Factor VIII (BDD-FVIII)	1/2	Etude de phase I et II en ouvert, multicentrique -Etude de tolérance et de détermination de la dose - Patients hémophilies A sévères
SPK 8011 Spark Therapeutics	Recombinant Adeno-Associated Viral Vector With Human Factor VIII Gene	1/2	Etude de phase I et II -Etude de tolérance, détermination de dose et efficacité -Patients hémophiles A
SB 525 / PF 07055480 Sangamo Therapeutics	Recombinant AAV2/6 Human Factor 8 Gene Therapy	1/2	Etude de phase I et II en Ouvert -Etude de tolérance et d'adaptation de dose -Patients adultes hémophiles A sévères

Au vu de la densité de l'environnement concurrentiel, nous pouvons se poser deux questions:

- Tous ces traitements auront-ils une place dans la stratégie thérapeutique ?
- Quelles sont les facteurs différenciant pour chacune de ces thérapies ?

A ce stade de développement, nous ne possédons pas suffisamment d'information pour pouvoir discriminer un traitement plus qu'un autre. Il serait par ailleurs intéressant de suivre le développement clinique de ces molécules pour essayer de comprendre quelle sera la place dans la stratégie thérapeutique de chaque thérapie génique. Aussi, identifier quelles seront les différences dans leur design d'essai clinique et comment pourront-elles s'intégrer dans un environnement Français.

Dans le cadre de ces réflexions, nous devons répondre aux questions suivantes :

- Comment une thérapie génique en hémophilie pourrait-elle s'intégrer dans la stratégie thérapeutique. Comment cette thérapie sera-t-elle évaluée par la HAS si on la compare à un autre traitement dans la même indication.
- Hemlibra®, dans son extension d'indication est donné en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur anti-facteur VIII. Pour la HAS, l'évaluation d'Hemlibra® sera importante pour définir la place de la thérapie génique dans la stratégie thérapeutique. Que choisir chez le même patient entre un traitement à visée curative (thérapie génique) et un traitement prophylactique ou symptomatique ?

2- Evaluation d'une thérapie génique en hémophilie A

Nous allons dans cette partie commenter le design d'étude de phase III d'une thérapie génique en hémophilie A. La thérapie génique d'intérêt est la molécule BMN 270 de Biomarin, en cours de Phase III actuellement [25] [26].

Les commentaires seront mis en perspective avec un traitement conventionnel en hémophilie ainsi que d'autres thérapies géniques évaluées dans d'autres aires thérapeutiques. Les commentaires développés dans cette partie ne sont que des réflexions pour anticiper l'évaluation par la HAS du produit. N'ayant pas de données quantitatives, nous ferons une analyse qualitative du profil du produit.

Pour rappel un dossier de transparence doit contenir l'ensemble des arguments cliniques décrivant la valeur clinique du produit de santé, tel que l'induction, les critères d'efficacité, de tolérance, mais aussi de qualité de vie par exemple.

a. L'indication :

L'indication des traitements est essentielle pour définir d'abord la population cible de patients, mais aussi pour déterminer les comparateurs cliniquement pertinents au traitement. La thérapie génique de Biomarin est indiquée dans le traitement curatif chez les patients hémophiles A sévères sans inhibiteurs anti facteur VIII. Hemlibra® dans son extension d'indication, est aussi indiqué en prophylaxie pour prévenir des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévères sans inhibiteurs anti facteurs VIII.

Dans l'évaluation de la thérapie génique, Hemlibra® dans cette indication, sera un comparateur cliniquement pertinent, c'est pourquoi il est intéressant de mettre en perspective le design d'essai d'Hemlibra® avec le traitement de Biomarin.

b. Le critère primaire d'efficacité

Selon la doctrine de la HAS, le critère primaire du jugement doit être cliniquement pertinent, l'usage de biomarqueur comme critère primaire de jugement peut être possible à la condition qu'une corrélation entre le biomarqueur et la morbi-mortalité soit démontrée.

Molécule	Critère primaire de jugement
BMN 270	Variation de la médiane de l'activité du facteur VIII Période : 52 semaines
Hemlibra®	Le taux de saignement annualisé Période : 24 semaines

Tableau 3: Les critères primaire de jugement

En ce qui concerne le choix du critère primaire de Biomarin®, la variation d'activité du facteur VIII, n'est pas un critère usuellement utilisé dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement en hémophilie A.

Le critère primaire de jugement d'efficacité souvent mesuré est la fréquence des saignements.

L'objectif des traitements de l'hémophilie est de prévenir de la survenue d'évènements hémorragiques. Le design de l'essai clinique étant une analyse simple bras en ouvert, la comparaison à d'autres traitements sera indirecte. Le choix du critère primaire ne permettra pas une comparaison de l'efficacité selon ce même critère. La corrélation entre le taux de facteur VIII et les saignements peut être sujet à quelques variabilités inter-individuelles, mais reste tout de même un facteur objectif.

L'intérêt de ce critère est de mesurer l'efficacité du traitement par thérapie génique sur l'activité de production des cellules hépatiques en facteur VIII.

Le critère primaire d'efficacité pour Hemlibra® est le taux annualisé de saignement traités. Ce critère de jugement est le même critère choisi dans les premières études d'Hemlibra®. Celui-ci a été jugé par la HAS comme cliniquement pertinent cependant son évaluation est en partie subjective. En effet, ce sont les patients eux-mêmes qui renseignent leurs saignements ce qui peut être la cause d'un biais. Par exemple, les patients adultes peuvent confondre un saignement articulaire avec une poussée d'arthrose.

Dans le cas d'une thérapie génique, on peut se demander quel est le critère le plus pertinent à prendre en considération. Est-ce le critère d'efficacité admis comme pertinent dans la pathologie ou plutôt la mesure de l'activité du gène déficient, ici l'activité en facteur VIII? Mesurer l'activité du facteur VIII serait le reflet du bon fonctionnement de la thérapie génique en termes de mécanisme d'action. Aussi, on peut imaginer que le choix de ce critère, comme critère primaire de jugement, dans la condition que les critères soient hiérarchisés, est une assurance à ce que le critère sorte positif. En effet, le mécanisme d'action du traitement a dû

être validé dans les phases précédentes du développement clinique, et ce critère semble être reflet de la validation du mécanisme d'action.

Le tableau n°4 montre la corrélation entre le taux de facteur de la coagulation et le type d'épisodes hémorragiques.

Corrélation entre la gravité du saignement et le taux des facteurs de coagulation

Gravité	Taux des facteurs de coagulation	Episodes hémorragiques
Sévère	< 1 IU/dl (< 0,01IU/ml) < 1% du taux normal	Saignement spontané dans les articulations ou les muscles, principalement en l'absence de cause hémorragique identifiable
Modérée	1-5 IU/dl (0,01 à 0,05 IU/ml) 1 à 5% du taux normal	Saignement spontané occasionnel ; saignement prolongé lors d'un traumatisme mineur ou d'une intervention chirurgicale
Légère	5 – 40 IU/dl (0,05 à 0,40 IU/ml) 5 - < 40% du taux normal	Hémorragie lors d'un traumatisme majeur ou d'une intervention chirurgicale. Le saignement spontané est rare

Tableau 4 Corrélation entre la gravité du saignement et le taux des facteurs de coagulation [17][18]

Considérant la bonne corrélation entre le taux de facteur VIII dans le sang et les symptômes hémorragiques, la mesure du facteur VIII a pour avantage d'être une mesure objective de l'efficacité du traitement. Point à noter, le suivi de l'efficacité du traitement doit être fait par un suivi biologique (dosage de l'activité du facteur VIII).

En faisant le parallèle avec d'autres thérapies géniques, précédemment évaluées par la HAS, on peut s'intéresser à Luxturna® et à Glybera®. Leurs points communs avec la thérapie génique développée en hémophilie A, est que toutes les trois sont des traitements à destination de maladies monogéniques innées. Dans ces trois pathologies, un seul gène est déficient. Comment l'efficacité a été mesurée pour ces deux thérapies géniques ?

- Pour le cas Glybera®, le critère primaire de jugement était le pourcentage de patients avec une réduction médiane des taux de TG plasmatiques à jeun ≥ 40 ou taux ≤ 10 mmol/L après 12 semaines par rapport à l'état initial. En effet, ce critère de jugement est une mesure indirecte de l'activité du gène déficient. Ce dernier a été jugé par la HAS comme cliniquement discutable, on peut supposer qu'un critère comme la survenue des pancréatites (symptôme majeur dans la pathologie) serait plus adapté aux vues de l'intérêt clinique réel pour le patient. La variation de lipides dans le sang et l'intensité des symptômes variaient selon les patients, c'est pourquoi la corrélation entre la mesure du taux de lipides et l'apparition des symptômes handicapant le patient ne pouvait pas être démontrée. Il est aussi important de noter que les patients devaient suivre un régime pauvre en lipides, ce qui avait un impact sur le résultat et qui par conséquent est un biais méthodologique majeur. Pour mesurer l'efficacité de Glybera®, au vu de la physiopathologie des patients, il aurait fallu prendre comme critère primaire d'efficacité,

soit la mesure directe de la protéine déficiente soit bien démontrer une corrélation entre le taux de lipides cumulé et l'intensité des pancréatites.

- Dans le cas de l'évaluation de Luxturna®, l'approche est différente, le critère primaire utilisé était la variation d'un score issue d'une échelle spécifiquement élaborée pour l'évaluation de la thérapie. Luxturna® est un traitement indiqué chez les patients ayant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne. Chez ces patients, le symptôme majeur était une perte de la vision jusqu'à la cécité complète. Pour évaluer l'efficacité du traitement, une échelle a été créée spécifiquement, celle-ci permettant de refléter la vision fonctionnelle du patient à travers un test de mobilité. Ce critère a été jugé, par la HAS, comme cliniquement pertinent dans la pathologie du fait entre autres de la méthodologie. A savoir qu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique dans la pathologie.

Ce que l'on retient de ces deux exemples, c'est que l'activité du gène par la mesure d'un biomarqueur n'a pas été cliniquement pertinent dans le cas de Glybera® parce que la corrélation entre le facteur biologique choisi et la morbidité n'était pas suffisamment robuste. *A contrario*, dans le cas de Luxturna®, aucun biomarqueur n'a été retenu comme critère primaire d'efficacité mais l'utilisation d'un score reflétant la bonne corrélation entre l'amélioration du gène déficient et la symptomatologie peut tout à fait être recevable pour la HAS, sous réserve bien sûr, d'une démonstration robuste.

Au-delà du type de critère de jugement primaire, un autre point important est la durée de l'effet mesuré. L'activité du facteur VIII est mesurée à 52 semaines pour la thérapie génique, soit une année entière.

Que penser de la durée de l'effet choisi pour évaluer l'efficacité de cette thérapie génique ?

En ce qui concerne l'évaluation de Luxturna®, le critère primaire, a été évalué à 1 an mais le laboratoire a fourni des données de suivi entre 2 et 4 ans à la HAS, permettant ainsi d'avoir une évaluation à moyen terme de l'efficacité du traitement. Cependant, en ce qui concerne l'efficacité au-delà de 4 ans, la HAS attend tout de même des résultats complémentaires pour lever les incertitudes sur l'efficacité à long terme du traitement.

Ce que l'on peut dire sur le critère de jugement primaire choisi pour évaluer l'efficacité de la thérapie génique est que le choix est intéressant sur plusieurs aspects. D'abord, c'est un critère pertinent pour mesurer l'activité du facteur VIII chez le patient hémophile A après l'injection du nouveau gène. Cette mesure permettra d'apprécier très justement la qualité du mécanisme d'action. De plus, c'est une innovation pour le patient, grâce aux promesses de ce traitement, il verra son taux de facteur VIII augmenter, il pourra ainsi espérer passer d'un stade sévère à modérée ou dans le meilleur des cas voir son taux de facteurs VIII se normaliser. Ce critère primaire permet ainsi d'apprécier les bénéfices du traitement à la source même de la défaillance physiologique. De plus, on sait qu'il existe une corrélation forte entre la quantité de facteur VIII et les symptômes hémorragiques. Autant de critères en faveur du choix de ce critère primaire de jugement, bien que ce ne soit pas un critère habituellement utilisé dans d'autres traitements contre l'hémophilie.

c. Les critères secondaires d'efficacité

Dans ce paragraphe nous allons nous intéresser aux critères secondaires permettant de mesurer l'efficacité d'une thérapie génique en hémophilie A.

Critères secondaires d'efficacité	Commentaires
Variation de l'utilisation de thérapie substitutive en facteurs VIII (IU/kg) Période : 52 semaines	Ce critère secondaire de jugement permet ainsi d'évaluer l'efficacité de manière indirecte du traitement. Si le traitement est efficace on s'attend à une réduction significative de l'utilisation à la demande en facteur VIII, voir même dans l'idéal à 52 semaines un résultat proche de zéro pour l'utilisation en facteur VIII. Si le traitement est curatif, inutile de supplémenter le patient en facteur VIII.
Variation du nombre d'épisodes de saignements annualisés, nécessitant un traitement substitutif par facteur VIII Période : 52 semaines	Ce critère, au même titre que le précédent, est le reflet de l'efficacité du traitement. Le traitement sera considéré comme efficace si le nombre de saignements nécessitant un traitement diminue significativement, voir tend vers zéro à 52 semaines.

Tableau 5 Les critères secondaires de jugement

En ce qui concerne les critères secondaires de jugements, ces derniers permettent d'appuyer l'efficacité du critère primaire en s'appuyant sur les événements moins fréquents que le critère de jugement primaire. Le choix des critères secondaires est dépendant de l'étude clinique, c'est pourquoi la comparaison de ces critères avec d'autres études ne va pas être détaillée dans cette thèse.

Ce que l'on peut simplement remarquer c'est que la période de mesure de ces critères secondaires est trop courte pour apprécier les effets à long terme. Cependant, en comparaison avec Hemlibra® par exemple, les critères d'efficacité ne sont mesurés que sur 24 semaines.

Pour les autres thérapies géniques les critères d'efficacité sont évalués au bout d'une année, mais cette durée reste tout de même trop courte pour apprécier l'efficacité à long terme et laisse la place à un grand nombre d'incertitudes.

d. Les critères de qualité de vie

Critères de qualité de vie	Commentaires
Questionnaire Haemo-QOL-A période : 52 semaines	Haemo QOL est un questionnaire de qualité de vie spécifique de l'hémophilie A. C'est en effet un questionnaire reconnu pour évaluer la qualité de vie des patients adultes hémophiles A. Il prend en compte 10 dimensions (ex : santé physique, la perception de soi, l'impression de bien être etc.) En termes de pertinence clinique du critère il est fixé à 7 points pour

	le score global sur une échelle de 0 à 100. A savoir que le plus bas score reflète une meilleure qualité de vie. Pour démontrer une amélioration de la qualité de vie significative, il doit y avoir une diminution d'au moins 7 points.
Echelle de qualité de vie EQ-5D-5L	EQ-5D-5L est un questionnaire général mesurant la qualité de vie. Dans le cas de l'hémophilie cette échelle de qualité de vie a un intérêt limité dans cette pathologie car il existe une échelle spécifique. Cependant, elle est utile avant tout pour les analyses médico-économiques.
Période 52 semaines	
Questionnaire Haemophilia Activities List (HAL)	HAL est un questionnaire qui mesure l'impact de l'hémophilie sur les capacités fonctionnelles chez l'adulte. Les activités listées dans le questionnaire peuvent être difficiles à réaliser pour le patient hémophile, d'où l'intérêt de ce questionnaire c'est qu'il soit spécifique de la pathologie.
Questionnaire WPAI+CIQ:HS	WPAI+CIQ:HS (Work productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questions : Hemophilia Specific) est un questionnaire qui permet de mesurer l'effet de la sévérité des symptômes dus à l'hémophilie sur la productivité au travail et le nombre de jours de travail/ d'école manqués
Période 52 semaines	
Questionnaire PROBE	Le questionnaire PROBE (patients reported outcomes burdens and experiences) permet au patient de renseigner les informations relatives à son expérience et au fardeau de la maladie.
Période : 52 semaines	Cet outil évalue les domaines liés à l'état de santé général, à l'état de santé lié à l'hémophilie et à la qualité de vie liée à l'état de santé.

Tableau 6 Les critères de qualité de vie

La qualité de vie est mesurée à travers cinq questionnaires différents, dont trois spécifiques de l'hémophilie A. En ce qui concerne la durée de mesure de la qualité de vie, celle-ci est mesurée à un an.

Pour Luxturna®, une échelle de qualité de vie a été mise en place spécifiquement pour évaluer l'impact du traitement sur la qualité de vie dans le cas de cette maladie rare. La durée de mesure était d'un an. Ce qui est intéressant de relever dans le cas de Luxturna®, c'est que la HAS a trouvé tout à fait pertinent de mettre en place pour le besoin de l'étude un questionnaire spécifique dans la pathologie.

En ce qui concerne l'évaluation de la qualité de vie des CAR T, pour Yescarta®, seules des données préliminaires d'une étude de Phase III du questionnaire EQ5D étaient disponibles. En effet, les résultats d'efficacité et de tolérance pour Yescarta® et Kymriah® étaient issus d'études de phase II, et la qualité de vie n'était pas mesurée. D'ailleurs, pour Kymriah® aucune donnée de qualité de vie n'a été fournie lors de l'évaluation par la Commission de la Transparence.

Dans la prise en charge de l'hémophilie A, la qualité de vie est un critère important et représente un réel levier d'amélioration dans la prise en charge. Par exemple, la fréquence

d'injection des patients représente une barrière d'adhésion au traitement. La thérapie génique, grâce à une injection unique a l'ambition de pallier à ce besoin.

Les critères de qualité de vie choisis dans l'étude HEAVEN 3 d'Hemlibra®, sont :

- Le questionnaire Heomo-QOL-A et sa version Heomo-QOL-A-SF pour les patients de 12 à 17 ans
- Le questionnaire générique de qualité de vie EQ5D.

Ce sont ces mêmes critères qui ont été pris en compte lors de la première indication d'Hemlibra®. Aucun commentaire n'a été fait pour le choix de ces critères de qualité de vie par la HAS.

e. Les critères de tolérance

La tolérance est un point critique en effet, il existe à ce jour peu voire pas du tout de données évaluant la tolérance des thérapies génique à long cours. Cependant, en ce qui concerne la tolérance à court terme, nous pouvons nous nourrir d'expériences passées telles que pour Luxturna®, Kymriah® et Yescarta®.

Deux critères de tolérance vont être évalués, un premier critère générique sur l'apparition des effets indésirables lié au traitement et un second plus spécifique de la pathologie.

Critères de tolérance au traitement	Commentaires
Proportion de patients ayant des effets indésirables liés au traitement, évalué par le CTCAE v4.03 Période : 52 semaines	Le CTCAE (Common terminology criteria of adverse event) est une terminologie descriptive pouvant être utilisé dans la déclaration d'événements indésirables. Un classement par grade de sévérité est fourni pour chaque événement indésirable
Proportion de patients ayant des effets indésirables liés au traitement, comme le développement de novo d'inhibiteurs anti-facteurs VIII. Période : 52 semaines	Le développement d'anticorps inhibiteurs anti facteur VIII est le principal effet indésirable des traitements substitutifs de ces facteurs dans l'hémophilie A. La prise en charge de ces inhibiteurs est un besoin partiellement couvert, bien qu'Hemlibra® s'est désormais imposé comme le traitement de première ligne dans cette indication. La prise en charge d'inhibiteurs anti facteurs VIII, chez les patients hémophiles sévères sera une avancée majeure dans le traitement de ces patients.

Tableau 7 Les critères de tolérance au traitement

Il est important de souligner que ces deux critères sont aussi mesurés sur 5 ans, ce qui permettra de générer des données de tolérance à long terme.

En ce qui concerne les données de tolérance de Luxturna®, les seuls effets indésirables étaient liés à la procédure d'injection. L'injection du traitement est un geste invasif qui peut présenter des risques, notamment infectieux. Dans le cas de Luxturna®, aucun effet indésirable n'a été jugé lié au mécanisme d'action du traitement. Pour rappel, Luxturna® est

une thérapie génique *in vivo* comme pour la thérapie génique de Biomarin. Cependant, un point important à mettre en exergue est que les cellules cibles de Luxturna® (cellules rétinienne) ont un pouvoir multiplicatif quasi-nul, ce qui n'est pas le cas des cellules hépatiques, cellules cibles productrices du facteur VIII, bien que le principe de traitement soit le même.

Cependant lors des multiplications cellulaires successives, le maintien du gène modifié dans la cellule hôte est incertain.

Cependant pour Kymriah® et Yescarta® le profil de tolérance de ces traitements est plus problématique. Au cours des essais cliniques, les effets indésirables, dans le pire des cas, ont causé la mort d'un des patients sous Yescarta®. Pour ce même traitement, près de 51% des patients de l'étude présentaient des effets indésirables graves et 93% d'entre eux développaient un syndrome de relargage cytokinique. Cet effet indésirable nécessite l'utilisation d'un traitement par anticorps monoclonal tel que les anti IL 6, tocilizumab (traitement indiqué entre autres dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde). Le relargage cytokinique est un effet secondaire lié à l'activation des CAR T au contact de l'antigène. Ce syndrome se caractérise par de la fièvre, une hypotension et une hypoxie. D'autres effets indésirables graves ont été identifiés dans le cas de traitement par CAR T, tel qu'une neurotoxicité grave, des cytopénies, des neutropénies et des syndromes de lyses tumorales. Autant d'effets indésirables, alertant sur le profil de tolérance de ces traitements. Cependant, le mécanisme d'action des CAR T est différent de celui des thérapies géniques, et cela se traduit par l'expression des effets indésirables. Pour le traitement développé par Biomarin, du fait d'un mécanisme d'action similaire à Luxturna®, on peut s'attendre à un profil de tolérance proche. Cependant il faut faire attention car Luxturna® cible les cellules rétinienne. Ces dernières ont un faible pouvoir multiplicatif et donc moins de risque de mutation, ce qui n'est pas le cas pour les cellules hépatiques productrices de facteur VIII ; La tolérance de ces traitements va être suivie sur 1 an, puis sur 5 ans. On peut s'attendre à ce que la HAS demande à ce que le laboratoire lui adresse les résultats du suivi de la tolérance, au bout de cinq ans post-injection du traitement.

f. Les critères d'inclusion des patients

Critères d'inclusion des patients dans l'étude de Phase III de Biomarin

- Homme ≥ 18 ans
- Hémophiles A sévères (facteur VIII ≤ 1 IU/dL)
- Traitement prophylactique en facteur VIII durant au moins 12 mois
- Historique bien documenté d'épisode de saignement durant les 12 derniers mois
- Doivent avoir été sous traitement prophylactique de remplacement du FVIII concentrés ou cryoprécipités pour un minimum de 150 jours d'expositions
- Aucun historique documenté d'anticorps inhibiteurs anti facteur VIII durant les 12 dernier mois

Critères d'inclusion des patients dans l'étude de Phase III d'Hemlibra

- Homme & femme ≥ 12 ans
- Poids ≥ 40 kg
- Hémophilie A sévère
- Détails de la prophylaxie documentée, ou traitement à la demande par facteur VIII et le nombre d'épisodes de saignement pendant au moins 24 semaines.
- Fonction hépatique / hématologique et rénale adéquate
- Pour les femmes en âge de procréer : contraception pendant au moins les 5 demi-vies du traitement (24 semaines)

L'inclusion des patients dans l'étude est le reflet de l'indication du traitement. Hemlibra® et la thérapie génique de Biomarin, s'ils ont accès au marché, n'auront pas les mêmes conditions de prescriptions si on se base sur leurs critères d'inclusion de l'étude. Les critères d'inclusion de l'étude auront un enjeu important dans la prise de décision concernant la place dans la stratégie thérapeutique. Si Hemlibra® obtient un remboursement dans cette indication, la population cible de ce traitement sera plus importante que pour une thérapie génique.

3- Mise en perspective avec l'évaluation d'autres thérapies géniques

En ce qui concerne l'évaluation d'autres thérapies géniques, au vue des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme, la HAS a fait un certain nombre de recommandations.

a. Demandes de données supplémentaires

Pour Yescarta® et Kymriah®, la HAS demande à être destinataire des données de suivi d'études, des données des ATU (nominative et cohorte) ainsi que les données cliniques des patients éligibles au traitement post-ATU dans l'attente de la mise en place du registre. Pour Yescarta® les résultats d'efficacité d'une étude que le laboratoire doit mener selon un engagement prévu dans son AMM. [27]

Pour Luxturna®, la HAS demande le recueil des données de suivi des patients traités. Un certain nombre de données sera ainsi collecté telles que les caractéristiques d'inclusion du patient, les conditions d'utilisation mais aussi l'efficacité et la tolérance à court et long terme.

b. La mise en place d'un registre

Pour Yescarta® et Kymriah®, la HAS demande la mise en place d'un registre commun aux médicaments à base de CAR T. L'objectif de ce registre est de permettre de répertorier tous les patients éligibles à un traitement et pas seulement les patients traités par Yescarta® ou Kymriah®. Les données collectées serviront à mieux apprécier l'efficacité et la tolérance à long terme. Aussi, ces données permettront d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement. Le type d'informations devant figurer dans ce registre sont, par exemple, les caractéristiques des patients (éligibles au traitement ainsi que ceux traités), les caractéristiques de la maladie, la persistance du CAR T, les causes d'échec du traitement etc.. Il est important de noter que ce registre permet de générer des données de vraie vie, et ces données seront bien évidemment utilisées lors de la réévaluation de Yescarta® et de Kymriah®.

Un registre est un recueil exhaustif de données nominatives, qui renseignent des informations sur un ou plusieurs événements de santé, dans une population géographique définie. L'intérêt d'un registre est de caractériser et de quantifier de manière exhaustive la prévalence et l'incidence d'une pathologie dans une zone géographique donnée.

La mise en place d'un registre présente cependant un certain nombre de contraintes à prendre en compte. [28] [29]

Que ce soit les données du registre ou les données demandées, celles-ci doivent être transmises à la HAS tous les ans. Il faut savoir que Yescarta® et Kymriah® ont des délais de production d'environ 4 semaines, cela est assez contraignant aux vues de la survie médiane des patients éligibles au traitement. La HAS dans la réévaluation de ces traitements sera attentive à la durée de production de ces traitements ainsi qu'à leur impact sur l'efficacité et la tolérance de Yescarta® et Kymriah®.

c. Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Pour Luxturna®, la HAS recommande que la mise sous traitement doit être l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et doit reposer sur un certain nombre de critères cliniques objectifs pour pouvoir être administré au patient.

En ce qui concerne Yescarta® et Kymriah®, compte tenue de la complexité de la procédure, l'utilisation de ces traitements est limitée à quelques centres spécialisés qualifiés à l'usage des CAR T. C'est pourquoi, la HAS insiste sur l'importance de la prise en charge globale du patient (incluant par exemple le déplacement et l'hébergement à proximité du centre).

Enfin la Commission de la Transparence, insiste sur une bonne information des patients en ce qui concerne les CAR T et les risques éventuels de ces traitements.

d. Réévaluation des traitements

En ce qui concerne Yescarta® et Kymriah®, la HAS réévaluera les traitements en fonction des données collectées, aucune information concernant l'échéance de la réévaluation.

Pour Luxturna®, la commission de la transparence souhaite réévaluer le traitement dans cinq ans et prendra en compte dans sa réévaluation les données de du registre européen ainsi que des données long terme des patients traités.

e. Quelles recommandations peut-on attendre de la HAS pour un traitement en hémophilie A ?

Dans le cas de l'hémophilie, il existe déjà un registre de patient, le réseau France Coag . [14] Ce registre permet de répertorier de manière exhaustive l'ensemble des patients ayant une maladie hémorragique due à des déficits sévères en protéine coagulantes (DHPC), dont l'hémophilie A fait partie.

Ce registre est très informatif, il permet de réaliser une surveillance sanitaire des patients, aussi, connaître les facteurs de risques d'apparition des inhibiteurs ainsi que leur prise en charge. Suivre les patients grâce à ce registre permet d'évaluer l'impact des traitements prophylactiques et contribuer à l'amélioration de la qualité des soins. L'autre intérêt d'un registre en hémophilie est d'avoir une meilleure connaissance de la prévalence de la maladie mais aussi d'identifier les lacunes du système d'offre de soin de santé. Le registre France Coag, permettra le suivi des patients traités par thérapie génique à plus long terme que ce soit pour évaluer l'efficacité ou la tolérance du traitement.

On peut s'attendre à ce que la HAS demande une réévaluation des traitements en fonction des données obtenues en vraie vie.

Aussi, il faut considérer que l'acte de la thérapie génique est hyper spécifique et devra être administré dans des centres spécialisés. C'est une organisation à prendre en considération dans son ensemble car il y aura une influence et un impact considérable sur le parcours de soin des patients. Du fait du coût, et du profil des produits on peut s'attendre à ce que la décision d'administration d'un traitement à un patient se fasse à la suite d'une réunion de concertation multidisciplinaire. La HAS peut recommander de porter une attention particulière à l'information des patients.

Partie 3: Impact économique de la thérapie génique en hémophilie A

Après une évaluation clinique du traitement, la question qui vient est celle du prix, si celui-ci est bien évidemment remboursé. Pour rappel, les dépenses de santé des médicaments remboursés en France en 2017 s'élèvent à près de 26,6 milliards d'euros en ville et 5,2 milliards à l'hôpital. Le prix net des médicaments remboursés ne sont pas connus du fait d'accords entre le CEPS et le laboratoire. Le prix net négocié, n'est pas définitif, il peut par exemple y avoir des accords de prix dégressif en fonction des volumes. Aussi, chaque année, la loi de financement de la sécurité sociale fixe le taux de croissance des dépenses de médicaments remboursables.

Le prix est dépendant de l'amélioration du service médical rendu, c'est-à-dire sa valeur par rapport aux autres traitements disponibles dans la stratégie thérapeutique. Pour rappel, il existe 5 niveaux d'ASMR de I à V, mesurant chacun l'amélioration incrémental d'efficacité en comparaison avec le traitement comparé. L'ASMR de niveau V, c'est-à-dire sans amélioration du service médical rendu doit être moins chère que le traitement de référence, et par conséquent engendrer des économies à la sécurité sociale. Aussi, le prix du médicament est négocié en fonction des coûts de production, de la taille de la population cible, des volumes de ventes potentiels, des prix concurrents, ainsi que l'impact économique sur le système de soin. Les coûts investis en recherche et développement ne sont pas pris en compte lors de la négociation du prix du médicament.

Les thérapies géniques en France sont les traitements les plus coûteux, et cela a été démontré récemment avec le prix du traitement de Novartis dans l'amyotrophie spinale, Zolgensma®. Ce traitement disponible en ATU, coûte plus de 1,9 Millions d'Euros l'injection. Bien qu'une fois son AMM obtenue, son prix sera renégocié à la baisse, on peut s'attendre à un prix dépassant la barre du million d'Euros. Pour Yescarta®, le prix public de cette thérapie cellulaire s'élève à 327 000€ / patient. L'ensemble des prix de ces thérapies nous donne un signal important quant aux prix possibles d'une thérapie génique en hémophilie.

Ce qui est intéressant de se poser comme question est : quel sera le prix de la thérapie génique en hémophilie ? Comment estimer un prix d'un traitement one-shot dans une pathologie où des alternatives existent ? Enfin, quelles méthodes de financement peut-on proposer pour le payeur dans le cas de ces thérapies aussi coûteuses ? Pour répondre à ces questions, nous allons nous intéresser d'abord à des analyses médico économiques, puis discuter d'un prix hypothétique et enfin présenter des différentes options de financement de cette thérapie.

1- L'évaluation médico économique :

L'évaluation médico-économique est un outil permettant de guider le choix dans la décision économique d'un traitement. Dans cette partie, nous allons nous intéresser à l'avis d'efficacité d'Hemlibra® et de Luxturna®.

L'évaluation de l'efficacité d'Hemlibra® :

Pour rappel, Hemlibra® est la première stratégie dominante dans cette indication, c'est à dire plus efficace et moins cher par rapport au traitement de référence. L'efficacité d'Hemlibra® en comparaison au traitement de référence, nous questionne sur la place d'une thérapie génique dans la prise en charge de l'hémophilie.

Quelles conclusions tirer de l'évaluation médico économique ?

Pour essayer de comprendre et anticiper les enjeux de l'évaluation médico économique d'une thérapie génique en hémophilie A, nous allons nous intéresser à l'avis d'efficacité d'Hemlibra® dans sa première indication chez les patients ayant développé des inhibiteurs anti facteur VIII.

Hemlibra® est le premier traitement par anticorps monoclonal dans l'hémophilie A. C'est un traitement qui de par son mode d'administration améliore considérablement la prise en charge des patients. L'injection des traitements classique est assez contraignante pour les patients, les traitements substitutifs par facteur VIII sont administrés par voie intraveineuse, parfois plusieurs fois par semaine. Le mode d'administration en sous cutanée, avec une fréquence d'injection d'une fois par semaine, améliore considérablement la prise en charge de ces patients.

Selon la CEESP, l'analyse de l'efficacité est acceptable bien qu'elle relève trois réserves méthodologiques importantes :

- La population choisie dans l'étude est plus restreinte que celle proposée au remboursement
- La cohorte mélange des patients de tout âge alors que les stratégies de prise en charge sont différentes
- La structure de modèle a été jugé trop simplificatrice car ne prend pas en compte la qualité de vie en fonction de l'évolution de la maladie (suite à des événements hémorragiques, développement d'arthropathie et d'handicaps)

L'efficacité d'un traitement est mesurée par le coût du traitement par année de vie gagnée en bonne santé, que l'on appelle QALY (quality adjusted life year).

L'efficacité du traitement est différente en fonction de la population considérée. Pour la population de patients inférieure à 18 ans, des dispositions à payer vont de 100 000 €/QALY à 200 000 €/QALY avec une probabilité d'être coût efficace chez les patients de moins de 12 ans de 100% et de 90% de 12 à 17 ans. Dans la population adulte, le RDCR (le ratio cout efficacité incrémental) s'élève à près de 189 860€/QALY en prenant l'ensemble des incertitudes du modèle. La disposition à payer pour que le traitement soit coût-efficace à 70% dans cette population est de près de 400 000 €/ QALY. L'incertitude dans cette population est très importante. En considérant des dispositions à payer plus importante l'incertitude est toujours présente sur les taux de saignement et les valeurs d'utilités.

Les RDCR étant important dans cette analyse médico économique, il faut se rappeler que le traitement comparateur par agent by-passant (ABP) est très cher, estimé à 433 000€/patient/an. Cependant, aucune étude évaluant l'efficacité des ABP n'a été démontrée, par conséquent on ne peut pas conclure à une prise en charge efficace des patients hémophiles.

Evaluation médico économique d'autres thérapies :

Luxturna® disponible en post-ATU est aujourd'hui dans l'attente d'un prix. Le montant des indemnités s'élève à 345 000 € / injection pour chaque œil, soit 690 000 €/ patient pour les deux yeux. En ce qui concerne l'évaluation médico-économique proposé pour ce traitement, la CEESP considère que la méthodologie retenue ne permettait pas de conclure sur l'efficacité de cette thérapie. L'analyse d'efficacité proposée visait à évaluer le ratio différentiel coût-résultats de Luxturna® par rapport à des soins palliatifs. La CEESP relève six réserves mineures et une réserve majeure dans cette étude médico-économique. Cette dernière portait sur la méthodologie choisie pour mesurer et valoriser les états de santé en terme d'utilité. La mesure de l'utilité s'est faite grâce à l'utilisation de vignettes, pouvant être une source de biais majeur.

De plus la, CEESP remarque la forte incertitude concernant les critères d'efficacité secondaire ou exploratoire, car ne permettent pas de démontrer de différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement. Aussi, l'efficacité de Luxturna® n'a pas été démontrée avec le critère primaire de son essai clinique, car aucune donnée historique sur l'évolution naturelle de la maladie n'est disponible avec le critère primaire choisi dans l'étude. Le RDCR estimé s'élève à 191 811 €/QALY sur un horizon temporel de 85 ans, par rapport à des traitements de support. La CEESP considère les estimations de Prix proposés par l'industriel non justifiés d'autant plus que la méthodologie de l'étude d'efficacité présente un biais majeur méthodologique. [30]

2- Le prix de la thérapie génique en hémophilie A

Le prix de la thérapie génique sera un enjeu important dans les discussions pour plusieurs raisons. D'abord le mécanisme d'action du traitement fait que le modèle de financement annuel ou par coût journalier devra être repensé. Aussi, une fois administré au patient, le traitement ne peut pas être arrêté par manque d'efficacité par exemple. Comment ce risque peut-être appréhender par le payeur et par l'industriel ?

Nous allons dans cette partie s'intéresser aux déterminants du prix et discuter d'une hypothèse de prix d'une thérapie génique en hémophilie A.

Les facteurs influençant le prix

La population cible :

La part de la population hémophile A en France s'élève à près de 6417 patients en France selon le réseau France Coag en 2019. Parmi cette population, on a 57% de patients atteints d'une hémophilie mineure 13% modéré et 30% sévères.

La population cible du traitement est importante car ce sera l'un des déterminants les plus importants dans la négociation du prix, plus la population est importante moins le prix sera susceptible d'être élevé et inversement. Le choix de la population cible du traitement a un impact évident sur le prix.

Besoin à couvrir dans la maladie :

Pour réfléchir à une stratégie de prix et de remboursement dans cette population de patients hémophiles, on doit d'abord se poser la question du besoin à couvrir dans la maladie.

Ce besoin est différent en fonction de la population ciblée en hémophilie A. Pour rappel, un besoin médical non couvert se définit par l'absence de comparateur cliniquement pertinent dans la stratégie. On peut donc imaginer plusieurs places de la thérapie génique dans la stratégie thérapeutique en fonction du besoin à couvrir.

Par exemple pour l'indication de Kovaltry® [31] (un facteur VIII recombinant) le besoin à couvrir, dans cette indication, est de pouvoir disposer de traitements moins immunogènes et moins contraignants dans l'administration. Dans le cas des patients ayant développés des inhibiteurs anti facteur VIII et étant fort répondeurs, le besoin était très partiellement couvert, avant l'arrivée d'Hemlibra®. [32]

Selon l'indication et la place dans la stratégie de la thérapie génique, la population cible pourra varier par exemple de plus de 6000 patients dans l'indication des facteur VIII recombinants à environ 200 patients dans le cas d'indication d'Hemlibra®. L'indication et la place dans la stratégie a donc un intérêt primordial pour déterminer la taille de la population cible de la thérapie génique et par conséquent influencer sur le prix du traitement.

Les comparateurs cliniquement pertinents

Comme pour l'évaluation par la HAS, le CEPS va prendre comme base de prix les comparateurs cliniquement pertinents dans l'indication. Le prix du traitement sera alors négocié en fonction du prix de ces comparateurs.

Considérant tous ces éléments, on peut se demander, quel sera le prix de ce nouveau traitement, en supposant une efficacité au moins égale au traitement de référence ?

Nous allons nous questionner sur le prix potentiel d'une thérapie génique en hémophilie A. Plusieurs hypothèses y vont être développées en fonction de la place dans la stratégie de ce nouveau traitement. Bien évidemment, les prix nets n'étant pas connus ainsi que les accords spécifiques des laboratoires avec le CEPS, les hypothèses développées dans cette thèse ne seront basées que sur les prix publics.

La première hypothèse que l'on peut avancer est que l'indication d'une thérapie génique serait restreinte à la population cible de la première indication d'Hemlibra®. La première indication d'Hemlibra® est à destination des patients hémophiles A, ayant développés des inhibiteurs anti facteurs VIII de type forts répondeurs. Une des approches que l'on peut proposer pour imaginer le prix de la thérapie génique est d'utiliser Hemlibra® comme comparateur cliniquement pertinent.

Posologie la première année à l'initiation du traitement d'Hemlibra® :

On fait l'hypothèse que le traitement est donné sur une année entière.

- Dose de charge : 3mg/kg pendant 4 semaines
- Dose d'entretien 1,5mg/kg pendant 48 semaines

Posologie	Prix de vente HT par UCD	Coût du traitement / mg
150mg/mL FL 0,4mL	4 627,80€	77,13€
150mg/mL FL 0,7mL	8 098,65€	77,13€
150mg/mL FL 1mL	11 569,50 €	77,13€
30mg/mL FL 1mL	2 313,90€	77,13€

Tableau 8 Prix publics d'Hemlibra [33]

D'après les coûts d'Hemlibra® et de la posologie de traitement, voici le calcul du coût moyen de traitement d'Hemlibra® pour un an de traitement.

On prend l'hypothèse d'un patient adulte moyen pesant 75kg.

- Coût du traitement pour la dose de charge : 69 417€
- Coût du traitement pour la dose d'entretien : 416 502 €

Ce qui nous fait une estimation d'un coût total annuel à 485 919 € / patient et un coût journalier à 1330€.

Hemlibra® coûterait donc près de 486 000 € / an dans cette population de patient ou 1330 € / jour. Cependant, il faut rappeler que la population cible de ce traitement est très restreinte comparé à la population totale d'hémophilie A, cela justifie entre autres le prix important de ce traitement.

Pour rappel, Hemlibra® est une stratégie dominante, c'est-à-dire plus efficace et moins coûteuse que les autres traitements disponibles dans cette indication. La population cible en France est estimée à moins de 200 patients ce qui explique le prix important de ce traitement. Les thérapies géniques ont l'objectif de maintenir une efficacité durant au moins 10 ans après l'injection du traitement. On peut émettre l'hypothèse suivante, le prix du traitement devrait donc couvrir au moins ces 10 années de traitement au moins. Si on applique le principe classique d'un calcul de coût des traitements conventionnels, on devrait cumuler les coûts de traitement d'Hemlibra® (considérant Hemlibra® et la thérapie génique au moins autant efficace) sur les 10 années d'efficacité effective du traitement. En suivant ce principe, on peut se dire que le traitement par thérapie génique à efficacité égale d'Hemlibra® devra coûter au moins dix fois le prix d'Hemlibra® soit plus de 4 millions d'euros.

Ce prix hypothétique proposé sur la base d'Hemlibra® nous donne tout de même une information sur le montant possible d'une thérapie génique si l'on suit un calcul de prix classique, certes très approximatif.

Ce qui est important de considérer dans le calcul du prix d'une thérapie génique en hémophilie et le coût des événements évités. En plus du traitement relativement coûteux chez ces patients, il faut aussi prendre en compte les coûts de prise en charge des effets indésirables dans cette population comme par exemple les hospitalisations et la prise en charge des hémarthroses par exemple.

Comment la thérapie génique pourrait-elle s'insérer dans la stratégie thérapeutique et comment l'incertitude à long terme sera-t-elle prise en compte ?

Pour répondre à cette question, on peut s'intéresser à des solutions de financements innovants.

3- Solutions de financements :

Ce qui fait la singularité des thérapies géniques, c'est que ce soit un traitement avec une administration en une seule fois qui engendre des bénéfices à long terme. Dans le système actuel de paiement, le payeur (l'Assurance Maladie), finance directement la boîte de médicament délivrée au patient. Ce système de paiement ne peut pas être adapté à ces traitements innovant « one-shot ». En effet, les thérapies géniques sont d'une part très coûteuse, et d'autre part le nombre de traitement par thérapie génique à être commercialisé tend à croître durablement. Les capacités de financement de l'assurance maladie ne sont pas extensibles, et le système de santé tend même à une rationalisation des dépenses, dans les années à venir. La thérapie génique est un traitement à visée curative, c'est pourquoi l'impact budgétaire peut être très important et concentré sur les premières années après la commercialisation du traitement. Cet impact budgétaire, dans cette même pathologie sera moindre à terme, une fois que la population prévalente sera traitée (et dans l'idéal guérie) il ne restera plus qu'à traiter que les cas incidents. Initialement, la thérapie génique était développée pour le traitement de maladie génétique à faible prévalence, tel que les maladies rares. Cependant, aux vues des développements cliniques en cours, les prochaines thérapies géniques qui arriveront sur le marché, auront pour indication le traitement des pathologies chroniques touchant des cohortes de patients plus importantes telles que les maladies cardiaques ou les démences par exemple.

L'arrivée des thérapies géniques sur le marché, bouleverse non seulement la prise en charge pour le patient mais aussi le système de financement de ces nouveaux traitements.

Dans cette partie, nous allons nous intéresser à des stratégies de financement innovants et se demander comment celles-ci pourront être applicables au cas de la thérapie génique en France dans le cas de l'hémophilie A.

Au-delà même de la preuve de leur efficacité clinique, parmi les autres défis de la thérapie génique, on se pose naturellement la question du financement de ces traitements. En France, le prix des thérapies géniques est impressionnant, par exemple pour Zolgensla®, disponible en ATU dans l'amyotrophie spinale coûte près de 1.9 millions d'Euros, à la sécurité sociale par patient. Il devient le traitement le plus cher du monde. Yescarta® commercialisé par le laboratoire Gilead®, a obtenu sa publication de son prix au journal officiel et coûte 327 000€ pour une injection par patient.

Quel est le rationnel de ces coûts ? Est-ce réellement du « value based-pricing » ? Comment justifier de tels prix ? Et quelles sont les solutions pour financer ces traitements ? Ces questions sont d'autant plus importantes que l'évaluation médico économique tient une place importante dans la détermination de l'efficacité de ces thérapies. Quel sera l'impact médico économique d'une thérapie génique en hémophilie A, surtout après l'arrivée d'Hemlibra® sur le marché ?

Pour rappel Hemlibra® dans son indication dans la population présentant des inhibiteurs est une stratégie dominante, c'est-à-dire plus efficace et moins chère que le traitement de référence.

La question que l'on peut se poser est comment une thérapie génique en hémophilie pourrait-elle être financée ? Plusieurs modèles de paiement ont été proposés pour aborder le coût des thérapies géniques et cellulaires. Dans cette partie, nous allons présenter les différentes stratégies de financements innovants.

Ces modèles de paiement peuvent être divisés en deux catégories, les « financial-based agreements » et les « health outcomes-based agreements », pour simplifier on a respectivement les accords financiers d'une part et les accords basés sur les résultats cliniques d'autres parts.

Les « financial based agreements » sont guidés par le budget, l'objectif étant de réduire l'impact budgétaire d'une thérapie innovante. Alors que les « health outcomes-based agreements » visent à lier le paiement à la valeur du traitement.

Certains modèles de paiements sont utilisés de manière courante dans certains pays telles que les remises, alors que d'autres sont utilisés plus occasionnellement tels que les paiements à la performance ou d'autres modèles de financement proposés pour les thérapies innovantes. [34]

a. Les contrats à la performance :

Ce sont des contrats entre le CEPS et le laboratoire, le prix est fixé en échange de preuve d'efficacité en vie réelle.

L'intérêt de ce type de contrat est d'assurer un accès rapide aux nouvelles thérapies, pour lesquelles il réside des incertitudes cliniques. Ces accords lient le labo à des résultats cliniques prédéfinis. Cela permet au payeur de réduire son incertitude concernant les résultats attendus notamment pour les traitements coûteux.

Les experts considèrent que ces contrats ne sont pas suffisants pour pouvoir gérer le prix important de ces thérapies. Il a été considéré que les contrats à la performance sont des options prometteuses et faisables pour faire face aux incertitudes liées à la valeur des thérapies innovantes.

Les principales contraintes identifiées vis-à-vis des contrats de performance sont dans la mise en place de la collection de données en vraie vie.

Une base de données doit être mise en place pour mesurer les résultats cliniques (performance du traitement), ce qui nécessiterait un investissement initial important. Par exemple, dans le cas de l'hémophilie A, on peut se demander comment la performance clinique devra être mesurée en vraie vie ? En France, un registre spécifique pour les patients hémophiles traités par thérapie génique devra être mis en place dans l'objectif de suivi des résultats cliniques.

Une base de données informatique dédiée, est nécessaire pour collecter et gérer les données de santé et ainsi, suivre l'évolution clinique des patients. Peut-être réfléchir à une corrélation entre l'efficacité clinique du traitement et le prix, avec une valeur seuil par exemple à ne pas dépasser. On peut imaginer dans le cas de l'hémophilie A, le prix d'une thérapie génique différent selon la gravité de la pathologie.

Plus la gravité de l'hémophilie est sévère, plus le prix demandé peut être important ou en parallèle, plus l'amélioration observée est importante et plus le prix négocié peut être important. [34]

b. Modèle de remboursement personnalisé :

Ce mécanisme de prix a été proposé par le Laboratoire Roche. Ce projet de modélisation de remboursement personnalisé répond à l'objectif 17 du plan cancer 2014-2019. L'objectif étant de trouver des modèles de financement aux enjeux de l'oncologie. Cette proposition de paiement est innovante car elle se base sur les données en vie réelle. En effet, le remboursement du traitement s'appuie sur des spécificités personnelles de chaque patient, tel que l'indication, le stade de la maladie, le niveau de réponse au traitement et les bénéfices observés. Ainsi les résultats collectés des patients en vie réelle sont indispensables pour trouver une corrélation

Ce qui est intéressant avec cet exemple c'est qu'en termes de faisabilité de la démarche, plusieurs hôpitaux sont partenaires et ont déjà expérimenté la collection des données en vie réelle des patients. C'est une option tout à fait envisageable pour l'hémophilie par exemple. Les patients étant tout à fait identifiés, on peut se dire, dans le même concept que ce modèle de remboursement personnalisé, la thérapie génique en hémophilie a tout à fait sa place. Il faut adapter un système d'information spécifique pour la collection des données en vraie vie et lier ces données à un remboursement lié à l'efficacité du traitement.

En somme, le remboursement est lié à la performance du traitement auprès de chaque patient selon ses spécificités et les conditions en vraie vie. [34]

c. Le remboursement conditionnel :

Le remboursement conditionnel [35] a été proposé comme une solution pour faire face à l'incertitude autour de l'efficacité des thérapies innovantes, et aussi permettre de franchir le fossé entre les résultats des essais cliniques et les résultats attendus en vraie vie. Le remboursement conditionnel est un type de contrat, qui consiste à rembourser le traitement uniquement sur la base des données en vraie vie. Après avoir recueilli les données cliniques prospectives au niveau de la population prédéterminée, le remboursement est réévalué et il y a ainsi soit la possibilité de poursuivre ou bien d'arrêter le remboursement du traitement. Ce type d'accord permet de faire face aux incertitudes au moment de l'évaluation. Une renégociation du prix peut être attendue si les résultats en vraie vie du produit ne sont pas aussi bons que ceux attendus par exemple. Selon l'étude de Lexchin, le remboursement conditionnel doit être considéré lorsque ;

- Les traitements sont coûteux, et que seules des données intermédiaires sont disponibles
- Médicaments pour lequel on s'attend à une utilisation importante mais l'efficacité et / ou la sécurité est discuté et incertaine
- Les médicaments pour lesquels la population de patients dans les essais cliniques était trop petite et n'était pas représentative de la population cible.

Le remboursement conditionnel pourrait être utilisé plus fréquemment par tous les payeurs à l'avenir. Cela va permettre de collecter des données en condition réelles d'utilisation, qui par définition, n'étaient pas valables au moment du lancement. Cette approche va permettre de répondre au besoin des patients à un accès à l'innovation, en particulier pour des traitements pour lesquels il réside d'importantes incertitudes en termes d'efficacité et sécurité et/ ou de

couts pour le payeur. Ces coûts importants peuvent entraîner une réticence à financer ces produits innovants. Aussi, cela permettra de faciliter l'accès au marché des traitements qui ont un potentiel de répondre à un besoin non couvert important. L'Angleterre a appliqué ce concept de remboursement conditionné via le « Cancer Drug Fund » qui est une source de financement spécifique pour le cancer. Le CDF assure l'accès de traitement prometteur grâce à des arrangements

Le remboursement conditionnel a été appliqué dans le cas de Yescarta® et Kymriah®. En France, le sénat a proposé en juin 2018 au gouvernement de mettre en place le remboursement conditionnel, en vue d'accélérer l'accès au marché des thérapies innovantes.

A cet effet, le remboursement conditionnel trouverait une place de choix permettant de réduire les incertitudes sur la valeur du médicament en renforçant une évaluation continue dans ce contexte d'incertitude clinique à long terme évidente. Cela permettrait de mieux mesurer la valeur du médicament et de construire progressivement davantage de certitudes sur l'efficacité réelle de ces thérapies. [36]

Dans le cas d'une thérapie génique en hémophilie, peut être imaginer rembourser le traitement pour les premiers patients, puis suivre ces patients en vraie vie et ainsi avoir du recul sur la génération de données en vraie vie. Le remboursement sera ainsi rediscuté avec des données de vraies vies des patients et si le traitement n'est pas suffisamment efficace ou qu'il pose des problèmes en termes de tolérance dans ce cas une réévaluation avant les cinq ans habituels peut être proposés. On peut aussi se dire que le maintien du remboursement du produit se fait à condition qu'une certaine proportion de patients ait une réponse suffisante au traitement. Cela pourrait être défini dans un accord entre le CEPS et le laboratoire en question.

Conclusion

Développer une thérapie génique en hémophilie est un challenge important surtout avec l'arrivée d'une extension d'indication d'Hemlibra®. Selon mon avis ce qui va être important pour l'accès au marché dans ce contexte, ce sera la place des thérapies géniques dans la stratégie thérapeutique : seront-elles des traitements de premier choix ? En effet, si elles obtiennent la première place dans la stratégie thérapeutique, cela va fondamentalement modifier la prise en charge de ces patients. On peut imaginer que cette réorganisation du parcours de soins aura évidemment un impact important sur les dépenses de santé.

Si les promesses de la thérapie génique sont remplies, le prix des traitements pourra être négocié en fonction des économies potentielles sur le parcours de soin des patients. Les coûts des événements évités comprendront la prise en charge des hémorragies, des effets indésirables sur le long terme tel que les hémarthroses et les handicaps résultant de l'évolution de la maladie.

La thérapie génique est une innovation de rupture, avec des promesses d'efficacité et de guérison, il faut tout de même rester pragmatique, on peut s'attendre à une réticence des prescripteurs et des patients vis-à-vis de ce nouveau traitement surtout si les alternatives thérapeutiques sont efficaces.

L'hémophilie A reste une maladie rare pour laquelle il existe des traitements, cependant la prise en charge reste un fardeau important pour le patient.

La thérapie génique dans cette indication peut répondre à ce besoin si l'efficacité de ce traitement dans la prise en charge est démontrée.

Le développement d'une thérapie génique en hémophilie devra justifier sa place dans la stratégie thérapeutique et pour cela montrer une efficacité et sécurité durable dans le temps. Les évaluations HAS soulèvent une problématique inhérente aux thérapies géniques. Ces traitements rencontrent des difficultés pour démontrer leur efficacité à long terme en raison d'une trop grande incertitude clinique. Ces difficultés liées à l'incertitude sont liées et ont entraîné l'introduction d'obligations réglementaires pour les industriels afin de les réduire.

Ainsi, il est demandé aux industriels de produire des données cliniques supplémentaires démontrant l'efficacité et la sécurité des traitements, grâce à l'enregistrement de données en vie réelle ; ces données conditionnant le remboursement futur de ces traitements. On s'attend pour une thérapie génique en hémophilie à ce que la Commission de Transparence demande, comme pour Yescarta® et Kymriah®, la mise en place d'un registre spécifique. Celui-ci aura pour objectif de référencer les patients traités par thérapie génique et les résultats devront être déposés annuellement.

Ce suivi permet de contrôler l'efficacité et la tolérance en vie réelle mais également de veiller à la maîtrise des dépenses. Cette contrainte supplémentaire inédite permet d'assurer, dans un contexte d'abordabilité financière limitée, un financement plus rationnel des innovations et de leur valeur. D'autres mécanismes de financement se mettent en place pour assurer le financement des thérapies géniques, comme les paiements à la performance, mais qui restent néanmoins très discutés et qui feront l'objet d'un débat entre payeur et industriels.

Bibliographie

- [1] Alliance for Regenerative Medicine, «Getting Ready : Recommendation for timerly access to Advances Therapy Medicinal products (ATMPs) in Europe,» 2019.
- [2] Inserm , «Inserm,» 01 06 2018 . [En ligne]. Available: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-genique>. [consulté le 8/04/2019].
- [3] Journal officiel de l'Union Européenne , *Règlement (CE) N° 1394/2007 du Parlement Européen et du conseil du 13 Novembre 2007*, 2007 .
- [4] Journal Officiel de l'union européenne , *Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001*, 2009 .
- [5] «Federation hospitalière de France,» [En ligne]. Available: <https://www.fhf.fr/Europe-International/Politiques-europeennes/MEDICAMENT-PARCOURS-ADAPTATIF#>. [consulté le 12/04/2019].
- [6] «European Medicine Agency,» [En ligne]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/adaptive-pathways>. [consulté le 12/04/2019].
- [7] «European Medicine Agency,» [En ligne]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>. [consulté le 18/06/2019].
- [8] R. G. Stephan Worgall, «Chapter 34 - Gene Therpay,» *Principles of Tissue Engineering* , pp. 657-686, 2014 .
- [9] M. W. I.M Verma, «Gene Therapy : Twenty - first century medicine,» *Annu Rev Biochem* , pp. 711-738, 2005 .
- [10] L.Naldini, «Ex vivo gene transfer and correction for cell- based therapies,» *Nat Rev Genet*, pp. 301-315, 2011.
- [11] E. K. J. Leiden, «Gene and stem cell therapies,» *JAMA* , pp. 545-550 , 2001.
- [12] «NIH US National Library of Medicines,» 10 09 2019 . [En ligne]. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/therapy/procedures>. [consulté le 14/09/2019].
- [13] P. N. Wirth T, «History of gene therapy,» *Gene* , vol. 525 , pp. 162- 169 , 2013 .

- [14] «France Coag,» 15 12 2017 . [En ligne]. Available:
<https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/Accueil.action>.
- [15] «Stago,» [En ligne]. Available: <https://www.stago.fr/l-hemostase/tests-clinique/hemophilie-a/quelle-est-son-origine/>. [consulté le 14/09/2019]
- [16] «vidal reco,» [En ligne]. Available:
https://www.vidal.fr/recommandations/4046/hemophilie/prise_en_charge/ . [consulté le 14/09/2019]
- [17] Fédération mondiale de l'hémophilie , «lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie,» vol. 2ème édition , 2012.
- [18] R. F. A. L. L. J. R. C. I. J. White GC, «Definitions in hemophilia recommendation of scientific subcomitee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis,» *Thromb Haemost* , 2001 .
- [19] HAS, «hemophilies et affections constitutionnelles de l'hemostase graves Protocolr national de diagnostic et de soins pour une maladie rare,» 2007.
- [20] HAS, «synthèse d'avis de la comission de la transparence - Elocta,» 2016 .
- [21] S. M. W. J. K. J. Weiss, «Haemophilia patients unmet needs and their expectations of the new extended half life factor concentrates,» 2017 .
- [22] S. W. Pipe, «Gene therapy for hemophilia,» 2017 .
- [23] HAS , «Avis de la commission de la transparence - Hemlibra,» 2018 .
- [24] HAS , «Avis de la commission de la transparence Jivi,» 2019 .
- [25] «Clinical trials,» [En ligne]. Available:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02847637?cond=emicizumab&rank=1>. [consulté le 04/12/2019]
- [26] «Clinical trials,» [En ligne]. Available:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03370913?cond=bmn+270&rank=1>. [consulté le 05/12/2019]
- [27] EMA, «Annexe 1 : Résumé des caracteristiques du produit Yescarta».

- [28] Journal officiel de la république française, [En ligne]. Available:
https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000038438805&oldAction=rechExpTexteJorf.
[consulté le 23/01/2020]
- [29] «Les registres des maladies rares,» [En ligne]. Available: <https://www.alliance-maladies-rares.org/wp-content/uploads/2013/09/registres-alliance-2-choquet.pdf>. [consulté le 23/01/2020]
- [30] «APM news,» [En ligne]. Available:
<https://www.apmnews.com/nostory.php?uid=136869&objet=340425>. [consulté le 15/01/2020]
- [31] «HAS,» [En ligne]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16570_KOVALTRY_QD_INS_Avis1_CT16570.pdf. [consulté le 12/04/2020]
- [32] «HAS,» [En ligne]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16921_HEMLIBRA_PIC_Ins_Avis2_CT16921.pdf. [consulté le 24/02/2020]
- [33] «legifrance,» [En ligne]. Available :
https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000038097303&oldAction=rechExpTexteJorf
[consulté le 10/01/2020].
- [34] First Word , «Paying for gene therapy : payer insights,» 2019 .
- [35] [En ligne]. Available: ; https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments.pdf [consulté le 12/10/2019].
- [36] [En ligne]. Available: <https://www.louvainmedical.be/fr/article/therapie-genique-en-2017-etat-des-lieux-et-perspectives>. [consulté le 25/11/2019]

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Sarah Bouali déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21201976

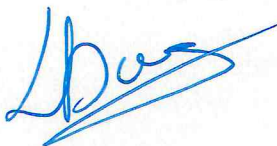
N° Thèse : 28

Nom et Prénom : BOUALI Sarah

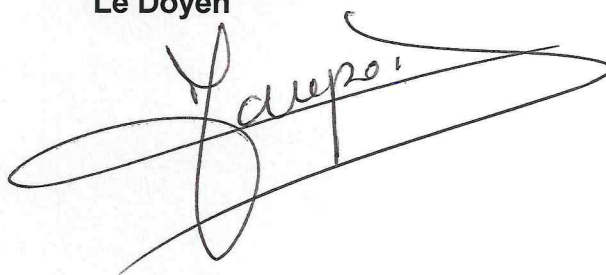
Sujet : Comment les thérapies géniques pourront s'intégrer dans le système d'évaluation
d'accès au marché en France : exemple d'une thérapie génique en hémophilie A.

Tours, le : 16/09/2020

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen



BOUALI, Sarah	N°28
Comment les thérapies géniques pourront s'intégrer dans le système d'évaluation d'accès au marché en France : exemple d'une thérapie génique en hémophilie.	
<p style="text-align: center;"><u>RÉSUMÉ DE LA THÈSE</u></p> <p>Les traitements par thérapies géniques sont des innovations prometteuses notamment dans le traitement des maladies génétiques rares. La thérapie génique consiste à corriger un gène défectueux par insertion de matériel génétique dans les cellules du patient malade. L'originalité de ces traitements est qu'ils promettent la guérison du patient après une administration « one shot » du traitement. Cette nouvelle technique permet ainsi au patient de synthétiser de nouvelles protéines, grâce à l'insertion de ce nouveau gène. Cette méthode a été initialement développée pour palier à un besoin dans les maladies monogéniques rares. Il existe de plus en plus d'essais cliniques pour des traitements par thérapie génique dans des maladies chroniques tel que le diabète, ou des maladies neurodégénératives. Aujourd'hui nous avons peu de recul sur ces traitements, et ne connaissons pas l'efficacité des thérapies géniques sur le très long terme. La thérapie génique bouscule le paradigme de la prise en charge des patients. En effet, on passe d'un traitement palliatif chronique, à une prise en charge curative en une seule fois. L'efficacité des traitements est évaluée par la HAS, qui a un rôle décisif sur le remboursement du traitement et par conséquent son accès au marché. La doctrine que suit la HAS pour ses évaluations doit s'adapter à ces nouveaux traitements. Une autre spécificité des thérapies géniques sont leurs prix de l'ordre de 300 à 500 000 euros par patient. Le développement d'une thérapie génique en hémophilie A nous questionne sur l'intérêt pour le patient de ce type de traitement, que ce soit sur l'incertitude clinique mais aussi le coût financier. La prise en charge des patients hémophile A s'est améliorée ces dernières années. On peut tout à fait se poser la question de la place dans la stratégie thérapeutique d'un traitement coûteux, incertain mais prometteur.</p>	
Thérapie génique – hémophilie A- hématologie – thérapie cellulaire- ATMP – Accès au marché – prix – remboursement	
<p style="text-align: center;"><u>JURY :</u></p> <p>PRÉSIDENT : Madame Laurence Douziech-Eyrolles MEMBRES : Monsieur Yassine Benameur Monsieur Thimothé Goudot</p>	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 15/07/2020 en visio conférence	