

THERAPIES CELLULAIRES ET GENIQUES : LES IMPLICATIONS D'UN CHANGEMENT DE PARADIGME

Working Paper n°1

Novembre 2019

A S T E R **è** S
p r o d u c t e u r d ' i d é e s

L'entreprise bluebird bio a demandé au cabinet ASTERES de produire deux Working Papers pour contribuer à la réflexion sur les thérapies cellulaires et géniques, sur les modèles économiques des entreprises pharmaceutiques et sur le système de financement. Ce document, constitue le premier Working Paper. La conduite de cette étude a été financée par bluebird bio.

Il a été rédigé par Pierre BENTATA, docteur en économie. Les propos tenus n'engagent que son auteur et en aucun cas le commanditaire.



Pierre BENTATA
Docteur en économie

1. Un changement de paradigme : de soins chroniques et palliatifs à la guérison

- 1.1 Une nécessaire adaptation de l'organisation du système
- 1.2 Des modes d'évaluation des bénéfices thérapeutiques à revoir

2. Une nouvelle répartition des coûts des traitements : modifier les évaluations traditionnelles

- 2.1 La nature du traitement change
- 2.2 La structure des coûts des maladies évolue
- 2.3 L'évaluation des coûts et des bénéfices doit prendre en compte ces spécificités

3. Un environnement économique spécifique : le rôle des investisseurs

- 3.1 Les modèles économiques sont hétérogènes, de la Big Pharma à la startup
- 3.2 Les investisseurs déterminent le prix de vente

Conclusion

Le développement des thérapies cellulaires et géniques s'accompagne d'un véritable changement de paradigme médical caractérisé par la promesse de guérison dans des situations où les traitements actuels sont souvent chroniques et palliatifs.

Dans les faits, ce changement de paradigme se traduit par la nécessité de prendre en considération la nouvelle structure des coûts et des bénéfices qui caractérisent ces thérapies afin d'estimer au mieux leur valeur thérapeutique.

Dans le cas d'un traitement chronique ou palliatif, souvent long, le coût direct est relativement peu élevé à un instant donné, mais il se répète dans le temps et peut s'accompagner à terme d'effets secondaires nécessitant l'introduction d'un traitement complémentaire. Et parce qu'il ne guérit pas, il s'accompagne généralement d'une perte de productivité, voire d'autonomie, qui touche non seulement le patient mais aussi son entourage.

A l'inverse, un traitement de thérapie cellulaire ou génique est très coûteux à un instant donné mais offre l'opportunité d'une guérison qui se traduit par des coûts indirects beaucoup plus faibles pour le patient, pour son entourage mais aussi pour l'ensemble de la collectivité puisque, par fongibilité des enveloppes, l'absence de traitements complémentaires à moyen terme, voire à long terme, libère des fonds supplémentaires pour traiter d'autres patients.

Ainsi, l'estimation des coûts et bénéfices incrémentaux, utilisée comme moyen de mesurer la valeur thérapeutique d'un traitement ne s'avère par pertinente lorsqu'il s'agit de comparer une thérapie cellulaire ou génique avec un traitement chronique ou palliatif.

A cela s'ajoute le fait qu'une incertitude demeure quant aux effets à long terme des thérapies cellulaires et géniques et que les essais cliniques traditionnels sont souvent impossibles à réaliser en raison de la faible population sur laquelle porte ces traitements. Dès lors, seule une évaluation en données de vie réelle semble pertinente :

- Offrant une opportunité de guérison, ces thérapies permettent aux patients de retrouver leurs pleines capacités au travail, ce qui, sur le plan économique, signifie une hausse de la productivité et des revenus mais aussi des contributions sociales et fiscales ;
- Ayant des effets incertains à long terme, les économies réalisées par l'Assurance Maladie, relatives à la guérison et à l'économie de ressources rares peuvent diminuer voire disparaître en cas de nouveau traitement ou de complication.

Aussi, l'évaluation doit laisser une place importante à l'analyse en données de vie réelle. Dans ce contexte, les méthodes couramment utilisées pour estimer la valeur d'un traitement devraient intégrer les faits suivants :

1. Un traitement à même de guérir, en une seule administration, réduit la douleur émotionnelle de l'entourage, modifie positivement son emploi du temps et sa productivité.
2. Un tel traitement améliore la qualité de vie du patient au-delà d'un soin palliatif ou chronique.

3. L'incertitude qui s'accompagne d'une probabilité plus grande de guérison est positivement ressentie par le patient.
4. Le coût du traitement doit être comparé à l'ensemble des dépenses de soins dans le temps relatives au traitement traditionnel.

L'évolution des méthodes d'évaluation, requise par le changement de paradigme médical, est d'autant plus important qu'un grand nombre de thérapies cellulaires et géniques sont actuellement développées par des entreprises spécialisées dans ce type de thérapies, n'ayant pas un large portefeuille de produits.

Ainsi, pour ces entreprises, l'estimation de la valeur des thérapies qu'elles ont produites déterminera directement leur capacité à survivre mais aussi à poursuivre leurs efforts de recherche et développement.

**UN CHANGEMENT DE PARADIGME :
DE SOINS CHRONIQUES ET
PALLIATIFS A LA GUERISON**

La médecine fait face à un véritable changement de paradigme sous l'impulsion d'innovations techniques et médicales qui bouleversent non seulement la façon de traiter les patients mais aussi la logique même du traitement médical.

Parmi ces innovations, **les thérapies cellulaires et géniques comptent parmi les plus prometteuses mais aussi les plus disruptives**. En effet, en 2016, près de 500 thérapies géniques étaient en développement couvrant un grand nombre de pathologies telles que le cancer, le diabète, l'hépatite ou encore des maladies génétiques, dysimmunitaires ou neurodégénératives.¹

Figure 1. Nombre de thérapies géniques en développement



Source : ICER, *Gene therapy : Understanding the Science, Assessing Evidence, and Paying for Value*, 2017

Quelle que soit la maladie ciblée, les thérapies cellulaires et géniques s'apparentent à une nouvelle approche pour traiter, soigner et prévenir la maladie en changeant l'expression des gènes et cellules du patient. Il s'agit là d'une voie d'autant plus prometteuse que près de 4 000 maladies sont liées à des désordres provenant des gènes.² Aussi, ces thérapies innovantes devraient permettre d'améliorer les conditions de vie de nombreux patients et laissent entrevoir la possibilité que des maladies rares actuellement fatales ou chroniques soient guéries dans les années à venir.³

¹ ICER, *Gene therapy : Understanding the Science, Assessing Evidence, and Paying for Value*, 2017.

² *Ibid.*

³ R Hettle et al., « The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products : an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal », *Health Technology Assessment*, 21(7) : 1-204, 2017.

1.1 Une nécessaire adaptation de l'organisation du système

L'efficacité des thérapies cellulaires et géniques tient en grande partie au fait que, dans beaucoup de cas, elles se fondent sur **une médecine personnalisée d'une grande précision**. Or, une telle approche implique nécessairement de profondes mutations de l'organisation du système de soins. Dans le cas de l'immunothérapie par exemple, le patient va à la clinique et subit une leucaphérèse pour la récolte de lymphocytes T, qui sont modifiés puis réinjectés. Le patient reste 3 à 7 jours à l'hôpital et avant la thérapie, le patient est préconditionné sous chimiothérapie pour réguler ses lymphocytes. Les lymphocytes sont ensuite modifiés dans les laboratoires de l'entreprise, ce qui peut prendre plusieurs jours à plusieurs semaines. Cette organisation implique une nouvelle collaboration entre les entreprises productrices et les hôpitaux sur l'ensemble des phases logistiques, de tests, d'opérations cliniques et de planning des opérations.⁴

Dans le cadre de thérapies cellulaires et géniques, les services fournis par les cliniciens et le personnel hospitalier sont donc amenés à changer. Ils devront par exemple apprendre à stocker et manipuler des cellules génétiquement modifiées, mais aussi prendre en charge les patients ayant reçus le traitement, notamment lorsque ce dernier engendre des effets indésirables qui impliquent de garder les patients en observation ou de les hospitaliser. En pratique, la prise en charge des patients signifie qu'ils devront être hébergés à proximité du lieu de soin, ce qui peut impliquer un aménagement des hôpitaux et une réorganisation au sein du personnel hospitalier. Ces changements peuvent nécessiter l'acquisition de nouvelles compétences et de nouvelles infrastructures, voire éventuellement de certifications et d'accréditations.

Sur ce point, les collaborations entre producteurs et cliniciens sont aujourd'hui trop faibles pour permettre une utilisation optimale des thérapies cellulaires et géniques.⁵ La formation des chirurgiens,⁶ l'absence de réflexion globale sur les risques de transport des cellules traitées,⁷ l'insuffisance de salles de production sont autant de défaillances, observées dans la plupart des pays développés,⁸ qui peuvent ralentir l'adoption et la diffusion des thérapies cellulaires et géniques.

⁴ G Banda, J Tait & J Mitra, « Evolution of Business Models in Regenerative Medicine : Effects of a Disruptive Innovation on the Innovation Ecosystem », *Clinical Therapeutics*, 40(7) : 1084-1094, 2018.

⁵ J Gardner et al., « Are there specific translational challenges in regenerative medicine ? Lessons from other fields », *Regenerative Medicine*, 10 : 885-895, 2015.

⁶ G Banda, J Tait & J Mitra, « Evolution of Business Models in Regenerative Medicine : Effects of a Disruptive Innovation on the Innovation Ecosystem », *Clinical Therapeutics*, 40(7) : 1084-1094, 2018.

⁷ O Omidvar et al., *Regenerative Medicine : Business Models, Venture capital Funding Gap. Innogen Report*, The Innogen Institute, 2014.

J Tait & G Banda, *Proportionate and Adaptive Governance of Innovative Technologies Financial Technologies, Cell Therapies and Synthetic Biology : The Role of Regulations, Guidelines and Standards*, BSI, 2016.

⁸ Cell and Gene Therapy, *Cell therapy GMP manufacturing in the UK : Capability and capacity analysis*, 2014, https://ct.catapult.org.uk/sites/default/files/03_Cell-therapy-GMP-manufacturing-in-the-UK-1.pdf.

1.2 Des modes d'évaluation des bénéfices thérapeutiques à revoir

En amont de la diffusion et de la distribution de ces thérapies innovantes se pose la question de leur évaluation. En l'état actuel des connaissances, et selon les membres du projet Financing and Reimbursement of Cures in the US (FoCUS) du MIT, les thérapies cellulaires et géniques sont réparties en 4 groupes selon leur apport et la population ciblée⁹ :

- **Percées thérapeutiques** : traitements pour une petite population – ultra-orpheline – ne bénéficiant pas actuellement de thérapies complètes ou de thérapies alternatives. La « percée » est comprise comme l'introduction d'une thérapie pour une population n'en bénéficiant pas encore.
- **Traitements disruptifs orphelins** : traitements d'une maladie orpheline – moins de 620 patients par million de personnes aux Etats-Unis¹⁰ ou moins de 500 patients par million de personnes en Europe¹¹ – qui bénéficie déjà d'un traitement. Le traitement traditionnel est destiné à être disrupté pour une grande partie des patients. Le bénéfice du nouveau traitement sera vraisemblablement supérieur à celui du traitement actuel mais son financement peut entraîner des coûts supplémentaires à court terme.
- **Traitements disruptifs d'oncologie** : traitements tels que les Car-T pour des cas ayant une forte incidence et une faible prévalence.
- **Saut thérapeutique** : pathologies ayant une forte incidence et une forte prévalence.

Les 3 premiers cas, qui pour le moment représentent la majorité des thérapies cellulaires et géniques en développement ou en phase de test, concernent des populations particulièrement restreintes souffrant de pathologies sévères. **Cette configuration rend très complexe la mise en place d'essais cliniques conformes aux attentes des régulateurs** car il peut arriver que la population ciblée soit trop faible pour constituer un groupe test suffisant. Ainsi, certaines entreprises traitent des maladies si rares qu'elles ne concernent que 1 personne sur 1 million, soit 60 personnes pour un pays de la taille du Royaume-Uni, rendant impossible des essais cliniques de plus d'une dizaine de personnes. Une adaptation dans l'approche réglementaire, déjà mise en place dans certains cas, doit alors devenir la norme.¹²

A cela s'ajoute la nécessité de prendre en considération dans les modes d'évaluation des bénéfices d'un genre nouveau. En effet, parce qu'elles offrent une perspective de guérison, après un unique traitement, **les thérapies cellulaires et géniques peuvent permettre de réaliser d'importantes économies en termes de ressources rares**. Dans le cas de la bêta-thalassémie dépendante de transfusion, par exemple, le traitement actuel nécessite une transfusion complète mensuelle.¹³ Si un

⁹ MIT NewDigs, *Designing financial solutions to ensure affordable access to cures. An overview of the MOT FoCUS*, 23 August 2018.

¹⁰ US Food and Drug Administration's Definition of Disease Prevalence for Therapies Qualifying Under Orphan Drug Act, <http://www.ecfr.gov/cgi-bin/retrieveECFR?gp=&SID=91b7be5e87481538e33a4c0a76ba7183&n=21y5.0.1.1.6.3&r=SUBPART&ty=HTML>

¹¹ EC Regulation of the European Parliament and the European Council on orphan medicinal products, No 141/2000 of 16 december 1999, http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_en.pdf

¹² A Faulkner, « Special treatment ? Flexibilities in the politics of regenerative medicine's gatekeeping regimes in the UK », *Science as Culture*, 2017.

¹³ SL Thein, « Pathophysiology of beta thalassemia – a guide to molecular therapies », *Hematology The Education Program*, 1 : 31-37, 2005.

traitement permet de guérir la maladie ou de réduire le nombre de transfusions, le sang économisé peut bénéficier à d'autres patients.¹⁴

Enfin, au-delà des économies en ressources rares, qu'il est nécessaire d'intégrer à l'évaluation des bénéfices, il faut encore prendre en considération la différence de nature des thérapies cellulaires et géniques : ils peuvent guérir mais leurs effets à long terme demeurent incertains. Or, ces deux caractéristiques doivent être intégrées dans l'évaluation des bénéfices. Parce qu'ils peuvent guérir, **ils permettent aux patients de retrouver leurs pleines capacités au travail, ce qui, sur le plan économique, signifie une hausse de la productivité, des revenus mais des contributions sociales et fiscales.**¹⁵ Parce que les effets sont incertains à long termes, les économies réalisées par l'Assurance Maladie peuvent diminuer voire disparaître en cas de nouveau traitement ou de complication. Aussi, **l'évaluation doit laisser une place importante à l'analyse en donnée de vie réelle.**

¹⁴ AA Thompson, MC Walters, J Kwiatowski et al., « Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia », *New England Journal of Medicine*, 378 : 1479-1493, 2018.

¹⁵ W Oortwijn, L Sampietro-Colom & F Habens, « Developments in value frameworks to inform the allocation of healthcare resources », *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 33(2) : 323-329, 2017.
A Twose & P Barnsley, « Approaches to identifying, measuring and aggregating elements of value, *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 29(4) : 360-364, 2013.

**UNE NOUVELLE REPARTITION
DES COUTS DES TRAITEMENTS :
MODIFIER LES EVALUATIONS
TRADITIONNELLES**

2.1 La nature du traitement change

Au-delà des implications en termes d'évaluation des bénéfices médicaux et de collaboration entre producteurs et cliniciens, les thérapies cellulaires et géniques représentent un véritable bouleversement en raison de leur impact sur la façon même de traiter les patients. Lorsqu'il existe un traitement pour les maladies que ciblent les thérapies cellulaires et géniques, il est souvent caractérisé par des effets peu durables ou considéré comme incomplet, en raison d'une amélioration insuffisante de la qualité de vie du patient, notamment lorsque le traitement s'accompagne d'effets secondaires graves à moyen ou long terme.¹⁶

Lorsque c'est le cas, le traitement existant doit être renouvelé régulièrement, parfois en le combinant à d'autres traitements, traduisant la difficulté pour le traitement à traiter l'ensemble des problèmes liés à la maladie tout en garantissant un certain bien-être au patient. Les soins sont donc étalés sur toute la vie du patient, de manière à limiter la détérioration de son état et à limiter sa souffrance. Autrement dit, le traitement est principalement palliatif ou substitutif et chronique.

Dans le cas des thérapies cellulaires et géniques, le traitement est généralement administré une seule fois, mobilisant le patient pendant une période allant de quelques jours à quelques semaines. Pour la thérapie génique, le traitement doit modifier les gènes du patient afin de réparer, d'éradiquer le gène dysfonctionnel qui cause l'apparition de la maladie, ou alors ajouter un gène fonctionnel. De même, dans le cas d'une thérapie cellulaire, le traitement consiste à greffer des cellules pour permettre à un organe dysfonctionnel de retrouver ses fonctions. En conséquence, **les thérapies cellulaires et géniques offrent la perspective d'une guérison là où les traitements traditionnels se contentent de soins chroniques et palliatifs**. Concrètement, il s'agit d'une véritable transformation de la prise en charge puisque la prise de traitement auparavant étalée dans le temps devient unique en impactant de fait les coûts et leur répartition dans le temps.

2.2 La structure des coûts des maladies évolue

Pour appréhender l'impact des innovations médicales sur le système de soins, il convient de comparer la structure des coûts des thérapies innovantes et des traitements qu'elles sont supposées remplacer. En effet, la différence fondamentale entre les thérapies cellulaires et géniques et les traitements chroniques devient évidente lorsqu'on compare leurs coûts.

Traitements chroniques.

- **Coûts directs.** Par rapport aux traitements innovants, les traitements traditionnels pour les maladies chroniques sont relativement peu coûteux à un instant donné, mais se répètent dans le temps. De plus, parce qu'ils ont vocation à maintenir le patient en vie davantage qu'à assurer sa guérison, les traitements ont tendance à être combinés à des coûts hospitaliers et une surveillance régulière, ainsi qu'à d'autres traitements à mesure que le patient vieillit ou que son état de santé s'aggrave. Enfin, plus un traitement sera

¹⁶ R Hettle et al., « The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products : an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal », *Health Technology Assessment*, 21(7) : 1-204, 2017.

MIT NewDigs FoCUS Project, *Research Brief*, 2018F210-v027-Launches, 2018.

lourd, plus il sera susceptible de s'accompagner d'effets secondaires qu'il faudra traiter, à court, moyen ou long terme.

- **Coûts indirects.** Le traitement traditionnel ne garantit pas toujours au patient une amélioration de sa qualité de vie ni de son autonomie. En effet, en raison des effets indésirables ou de son caractère chronique, le traitement peut s'accompagner d'une perte de productivité, voire d'une perte d'emploi – lorsqu'il est trop lourd pour permettre au patient de continuer à travailler – ; perte qui peut perdurer tout au long du traitement ou devenir chronique.

A cela s'ajoutent le temps de la prise en charge pour l'entourage, les pertes de revenus y afférant ainsi que la détresse émotionnelle causée par le fait de s'occuper du proche sous traitement.¹⁷

Enfin, pour la collectivité dans son ensemble, le coût du traitement se répercute nécessairement sur d'autres patients. En effet, la fongibilité des enveloppes budgétaires implique que toute dépense supplémentaire doit s'accompagner d'une économie ailleurs.¹⁸

Les thérapies cellulaires et géniques.

- **Coûts directs.** Comparativement aux traitements traditionnels, les traitements cellulaires et géniques sont très coûteux au moment de leur administration. En revanche, étant supposés guérir le patient, ils ne devraient pas s'accompagner de nouveaux coûts relatifs à son administration répétée ou à l'administration de traitements complémentaires ou à l'aggravation de l'état de santé du patient. Pour autant, en raison du faible recul sur ces traitements, une incertitude demeure sur ce point, qui implique un suivi en données de vie réelle.
- **Coûts indirects.** Contrairement aux traitements traditionnels, les traitements cellulaires et géniques doivent s'accompagner d'une amélioration de l'état de santé du patient et donc d'une reprise de l'activité et de gains de productivité pour le patient et son entourage. De même, l'état émotionnel du patient et de l'entourage devrait être largement amélioré.

Enfin, pour la collectivité, l'absence de traitements complémentaires et de traitement à moyen et long terme représente une économie qui, par fongibilité des enveloppes, libère des dépenses supplémentaires pour les autres patients.¹⁹ A cela s'ajoute le fait qu'un traitement permettant de soigner favorise aussi le retour à l'emploi et l'amélioration de la productivité, ce qui se traduit par davantage contributions sociales et fiscales pour la

¹⁷ M Grant et al., « Family caregiver burden, skills preparedness, and quality of life in non-small cell lung cancer », *Oncology Nursing Forum*, 40(4) : 337-346, 2013.

C Gridelli et al., « Informal caregiving burden in advanced non-small cell lung cancer : the HABIT study », *Journal of Thoracic Oncology*, 2(6) : 475-480, 2007.

R Fujinami et al., « Family caregiver's distress levels related to quality of life, burden, and preparedness », *Psychooncology*, 24(1) : 54-62, 2015.

E Grunfeld et al., « Family caregiver burden : results of longitudinal study of breast cancer patients and their principal caregivers », *Canadian Medical Association Journal*, 170(12) : 1795-1801, 2004.

A Girgis et al., « Physical, psychosocial, relationship, and economic burden of caring for people with cancer ; a review », *Journal of Oncology Practice*, 9(4) : 197-202, 2013.

¹⁸ Cour des Comptes, La Sécurité Sociale, Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale, Octobre 2019, p ; 69 et suiv., https://www.ccomptes.fr/system/files/2018-10/20181004-rapport-securite-sociale-2018_0.pdf.

¹⁹ *Ibid.*

collectivité. Autrement dit, pour la collectivité, un traitement permettant de guérir représente un double gain : d'une part, une réallocation des dépenses vers d'autres patients, et d'autre part, davantage de ressources.²⁰

A titre d'exemple, dans le cas d'une personne atteinte de bêta-thalassémie, le traitement traditionnel a un coût annuel relativement faible mais un coût sur l'ensemble de la vie du patient qui peut s'avérer très élevé. En effet, ce traitement implique une transfusion complète mensuelle²¹ qui s'accompagne de nombreux effets secondaires dont des excès de fer²² qui nécessitent à leur tour des traitements supplémentaires quotidiens. Au final, ce traitement s'avère risqué en raison de la toxicité du fer transfusé et des infections virales qui peuvent avoir lieu au cours des transfusions.²³

Dans ce contexte, l'évaluation du coût du traitement ne doit pas se limiter au seul coût des transfusions (collecte de sang, contrôles biologiques, conservation, hospitalisation des patients, analyse sanguine des patients), mais intégrer les coûts des traitements complémentaires et aussi les coûts induits relatifs à la dégradation de l'état de santé du patient (surveillance de l'évolution de la maladie et des complications causées par les traitements) ainsi que les dommages émotionnels que cela implique pour l'entourage, c'est-à-dire les pertes de bien-être et les pertes économiques pour la société. **Si le même patient est traité par thérapie génique, le coût direct sera largement plus élevé au moment du traitement, mais les coûts indirects disparaîtront**, si bien que toute comparaison des traitements doit intégrer minutieusement l'ensemble des impacts directs et indirects de chaque stratégie pour déterminer leur valeur sociale. Par ailleurs, pratiquement tous les nouveaux traitements sont soumis à des essais limités à quelques années au moment de la sortie des traitements, ce qui implique une incertitude sur le long terme.²⁴ Ainsi, le véritable coût d'un traitement inclut :

- **Les coûts de soins** – ensemble des dépenses médicales et de fonctionnement des infrastructures.
- **Les coûts relatifs à la morbidité et à la mortalité** – définis en termes de complications de la maladie, de pertes de productivité, d'absence au travail ou de perte d'emploi – ainsi que les coûts indirects – perte de productivité de l'entourage notamment.
- **Les coûts relatifs à la perte de bien-être** – détresse psychologique notamment. Dans le cas des nouveaux traitements, ces coûts ne sont pas connus avec certitude en raison de leur caractère récent.

²⁰ G Marsden et al., *Gene Therapy : Understanding the Science, Assessing the Evidence, and Paying for Value*, ICER & Office of Health Economics, 2017.

²¹ SL Thein, « Pathophysiology of beta thalassemia – a guide to molecular therapies », *Hematology The Education Program*, 1 : 31-37, 2005.

²² A Engert et al., « The European Hematology Association Roadmap for European Hematology Research : a consensus document », *Haematologica*, 101 : 115-208, 2016.

²³ VN Tubman, « Guidelines for the standard monitoring of patients with thalassemia : report of the Thalassemia Longitudinal Cohort », *Journal of Pediatric Hematology Oncology*, 37(3) : e162-e169, 2015.

F Bonifazi et al., « Pattern of complications and burden of disease in patients affected by beta thalassemia major », *Current Medical Research & Opinion*, 33 : 1525-1533, 2017.

²⁴ F Ali, T Slocomb & M Werner, « Curative regenerative medicines : preparing health care systems for the coming wave », *In Vivo*, 34(10) : 26-33, 2016.

2.3 L'évaluation des coûts et des bénéfices doit prendre en compte ces spécificités

A cet égard, les évaluations des coûts et bénéfices des thérapies innovantes peuvent s'avérer biaisées si elles ne prennent pas en considération les spécificités de ces traitements. Pour le moment, la plupart des évaluations des thérapies innovantes se fondent sur une analyse coût-efficacité qui vise à estimer le coût incrémental, par rapport à un traitement existant, par année de vie gagnée à qualité ajustée (QALY) ou à évaluer l'amélioration du service médical rendu par le traitement par rapport aux traitements existants (ASMR)

Concernant les thérapies innovantes, une telle approche pose plusieurs difficultés²⁵ :

1. D'abord, **il est parfois impossible d'observer un coût incrémental**, faute de traitement alternatif. Dès lors, toute approche comparative est rendue extrêmement complexe, qu'il s'agisse d'observer les années de vie gagnées ou l'amélioration du service médical rendu. A cet égard, il peut aussi arriver que les approches QALY et ASMR entrent en conflit du fait que l'une distingue amélioration de la qualité de vie et espérance de vie tandis que l'autre les agrège.
2. Par ailleurs, **l'approche du ratio coût-efficacité incrémentale est inadaptée pour prendre en considération l'ensemble des bénéfices d'un traitement innovant**. Par définition, ce ratio s'intéresse à des évolutions incrémentales et non des innovations thérapeutiques. Concrètement, il n'est pas apte à évaluer l'impact d'une innovation thérapeutique car il ne prend pas en considération l'ensemble des bénéfices indirects – retour à l'emploi et participation aux finances publiques, gains de productivité – ni l'état émotionnel et les attentes des personnes atteintes de maladies rares, ni les gains au niveau du collectif.
3. Cette **approche demeure arbitraire** car le plafond au-delà duquel le traitement est considéré comme inefficace est choisi selon des critères qui restent à l'appréciation des pouvoirs publics et peuvent être difficilement compréhensibles du point de vue social ou économique, en témoigne les écarts qui subsistent entre les différents pays développés.
4. Enfin, **les résultats fournis par cette approche sont trop sensibles à l'horizon temporel choisi** lorsqu'il s'agit de comparer un traitement traditionnel avec un traitement permettant de guérir après une seule prise. Le ratio incrémental compare le différentiel de coût entre deux traitements avec le différentiel d'efficacité de ces deux traitements. Une telle approche est pertinente si les coûts surviennent à des horizons temporels comparables et que le patient répond de façon comparable aux deux traitements, c'est-à-dire que les complications, effets secondaires ou besoins de traitements complémentaires surviennent à des périodes relativement identiques. Or, les thérapies cellulaires et géniques ont un coût très élevé au moment de la prise de traitement puis, s'ils s'avèrent efficaces, plus aucune dépense de soin n'est nécessaire puisque le patient est guéri.

En les comparant à un traitement traditionnel, le résultat dépend uniquement de l'horizon temporel observé. Si l'on retient un horizon court, de 5 ans par exemple, le coût du traitement innovant sera beaucoup plus élevé que le coût annuel du traitement traditionnel sur 5 ans.

²⁵ GD Sanders et al., « Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine », *Journal of the American Medical Association*, 316(10) : 1093-1103, 2016.

Dans le même temps, le bénéfice incrémental sera faible car le traitement traditionnel n'aura pas encore causé de complications, de nécessité de traitements complémentaires voire de nécessité d'une transplantation. Aussi, le traitement innovant aura un coût incrémental très élevé pour un bénéfice incrémental nul.

A l'inverse, si l'horizon retenu est à présent de 50 ans, le coût du traitement traditionnel sera nettement plus élevé (puisque'il représente le coût annuel multiplié par 50 au lieu de 5) alors que celui du traitement innovant sera resté identique, diminuant ainsi le coût incrémental du traitement innovant. Dans le même temps, le bénéfice incrémental aura largement augmenté puisque sur une telle durée, le traitement traditionnel se sera accompagné de complications ayant nécessité des traitements complémentaires voire une transplantation. Ainsi, le ratio coût-efficacité incrémental d'un traitement innovant, par rapport à un traitement traditionnel, peut être arbitrairement défini selon l'horizon temporel retenu, rendant **cet instrument peu pertinent lorsqu'il s'agit d'évaluer l'efficacité d'un traitement à prise unique permettant de guérir le patient.**

Pour estimer ce coût incrémental, et décider si un traitement est ou non efficace, il convient donc de savoir, en premier lieu, quels seront les effets à long terme, tout au long de la vie du patient. Or, pour le moment, il **demeure une incertitude sur les effets à long terme en raison du caractère novateur des thérapies cellulaires et géniques.** De plus, ces thérapies innovantes concernent souvent des populations très restreintes, ce qui rend difficile toute généralisation par la méthode QALY.²⁶

Par ailleurs, il n'est pas évident de comparer une année de vie en pleine santé avec une année durant laquelle le bien-être évolue en raison de la répétition d'un traitement. Pour ces raisons, certains experts ont proposé d'exempter les traitements « orphelins » d'une évaluation du ratio coût-efficacité incrémentale par QALY gagnée²⁷ et proposent d'intégrer d'autres critères tels que l'impact sur les dépenses à longs termes, la capacité à satisfaire des besoins non satisfaits par les autres traitements et la sévérité de la maladie.²⁸

Au fond, la comparaison en termes de QALY est rendue difficile par le fait que les thérapies cellulaires et géniques suivent une logique totalement différente des traitements les plus répandus actuellement : **ces derniers s'apparentent à un modèle de « location » de services médicaux**, tout au long de la vie, pour un service visant à stabiliser l'état de santé ou à ralentir sa dégradation ; **les premiers au contraire s'apparentent à un « achat » immédiat de services médicaux**, une fois pour toutes, pour un service visant à améliorer l'état de santé du patient voire à totalement le guérir.²⁹

Si l'on intègre les bénéfices sur l'état de santé ainsi que les bénéfices sur les familles des malades et au niveau de la société, ces thérapies géniques peuvent s'avérer largement moins coûteuses que les traitements actuels, même avec des prix très élevés. Le cas de l'hémophilie est une bonne illustration de cette réalité : cette maladie est souvent diagnostiquée chez les enfants de 1 mois – pour les cas les plus sévères – à 36 mois – pour les cas moyens. L'espérance de vie moyenne d'un patient atteint d'hémophilie est réduite de 10 ans par rapport aux personnes ayant des caractéristiques identiques

²⁶ E Mulin, « An \$850,000 Price Tag on Gene Therapy Shouldn't Freak You Out – Yet », *MIT Technology Review*, January 4th 2018, <https://www.technologyreview.com/s/609878/an-850000-price-tag-on-gene-therapy-shouldnt-freak-you-out-yet/>.

²⁷ American Society of Gene & Cell Therapy, *Addressing the value of gene therapy, enhancing patient access to transformative treatments*, May 2018.

²⁸ *Ibid.*

²⁹ E Mulin, « An \$850,000 Price Tag on Gene Therapy Shouldn't Freak You Out – Yet », 2018, *op. cit.*

mais n'étant pas atteintes. Cela implique une moyenne de 67 années de traitement.³⁰ Par ailleurs, les traitements actuels favorisent l'absentéisme et la perte de productivité pour les patients ainsi que pour leurs familles. Enfin, en dépit des traitements, près de la majorité des patients rapporte ressentir une souffrance physique.³¹

Au total, dans le cas américain, les dépenses annuelles de santé pour un patient hémophile s'élèvent à 155 mille dollars. Et les coûts indirects sont estimés à 4 millions de dollars par an.³² Dans ce contexte, le Hemlibra, qui n'est pas un traitement de thérapie génique, mais une injection hebdomadaire destinée aux personnes atteintes d'hémophilie A, permet de réduire les coûts pour la société – directs et indirects – même avec un prix annuel de 400 mille dollars.³³

Ainsi, **le recours unique au ratio coût-efficacité incrémentale d'une thérapie innovante pour juger de son efficacité conduira souvent les autorités à la considérer comme inabordable en raison de ses coûts disproportionnés.**³⁴ Mais ce jugement tient en réalité au fait que les coûts ne sont pas appréciés en regard de l'ensemble des bénéfices.

Enfin, la dernière difficulté avec les approches traditionnelles d'évaluation des traitements tient à l'absence de prise en considération des attentes des patients. En effet, l'incertitude quant aux effets à long terme des thérapies innovantes est souvent perçue comme un risque voire une preuve d'inefficacité par les autorités désireuses de limiter l'incertitude à moyen terme. Il y a là un décalage entre l'aversion au risque des autorités et l'attitude des patients, qui préfèrent des thérapies aux résultats incertains mais potentiellement très efficaces à des thérapies certaines dont l'espérance de vie moyenne est faible.³⁵

En conclusion, sur la question de la valeur des traitements, **l'évaluation traditionnelle de ratio coût-efficacité par QALY gagnée devrait être complétée ou remplacée** par une approche prenant en considération les faits suivants³⁶ :

1. Un traitement à même de guérir, en une seule administration, réduit la douleur émotionnelle de l'entourage, modifie positivement son emploi du temps et sa productivité.
2. Un tel traitement améliore la qualité de vie du patient au-delà d'un soin palliatif ou chronique.
3. L'incertitude qui s'accompagne d'une probabilité plus grande de guérison est positivement ressentie par le patient.

³⁰ National Haemophilia Council, *What is the life expectancy of someone with haemophilia?*, http://nationalhaemophiliacouncil.ie/home/faqs/what_is_the_life_expectancy_of_someone_with_haemophilia/.

³¹ SL Chen, « Economic costs of hemophilia and the impact of prophylactic treatment on patient management », *American Journal of Managed Care*, 22(5 Suppl) : S126-S133, 2016.

³² *Ibid.*

³³ Institute for Clinical and Economic Review, *Emicizumab for Hemophilia A: Effectiveness and Value*, https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/08/ICER_Hemophilia_A_Draft_Report_012618.pdf.

³⁴ S Hounten & D Newlands, « Applying the net-benefit framework for assessing cost-effectiveness of interventions towards universal health coverage », *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 10 : 8, 2012.

K Claxton et al., « Value based pricing for NHS drugs : an opportunity not to be missed? », *British Medical Journal*, 336 : 251-254, 2008.

³⁵ DN Lakdawalla et al., « How cancer patients value hope and the implications for cost-effectiveness assessments of high cost cancer therapies », *Health Affairs*, 31(4) : 676-682, 2012.

³⁶ GD Sanders et al., « Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses : Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine », *Journal of the American Medical Association*, 316(10) : 1093-1103, 2016.

R Fonseca et al., « The Importance of Economic Trade-offs in Cancer Drug Pricing », *Mayo Clinic Proceedings*, 93(8) : 976-979, 2018.

4. Le coût du traitement doit être comparé à l'ensemble des dépenses de soins dans le temps relatives au traitement traditionnel.

UN ENVIRONNEMENT
ECONOMIQUE SPECIFIQUE : LE
ROLE DES INVESTISSEURS

2.1 Les modèles économiques sont hétérogènes, de la Big Pharma à la startup

Le marché de la thérapie cellulaire et génique est relativement hétérogène, avec de grandes entreprises – dites Big Pharma –, des entreprises de tailles moyennes, des startups de la Biotech, des laboratoires universitaires et des organisations publiques ou parapubliques.³⁷

Selon leur nature, ces entités font face à des contraintes financières et de développement différentes. Les laboratoires universitaires s'inscrivent la plupart du temps dans un contexte de recherche fondamentale ou appliquée, soutenue par des institutions publiques – telles que les Instituts Carnot, Instituts Pasteur, SATT, IRT – et des mécanismes d'aides mis en place au cours des Programmes d'Investissement d'Avenir. N'étant pas directement tournées vers l'activité économique et étant principalement financées par des budgets publics, octroyés sur plusieurs années, ces entités ne sont pas soumises à une contrainte financière forte s'agissant de la tarification de leur production.

En outre, **la question de la tarification d'un produit s'apparente alors directement à une question d'optimisation des recettes et dépenses au sein d'une même entité, l'Etat.** La même logique s'applique pour les organisations publiques ou parapubliques ainsi que les associations qui participent à la recherche et à la production de nouvelles thérapies. Ces dernières financent souvent des laboratoires ou des équipes de recherches publics qui bénéficient simultanément du financement public. A cet égard, associations et laboratoires universitaires appartiennent au même écosystème.

Il en va différemment pour les entreprises, qu'elles appartiennent au Big ou Mid Pharma ou à l'environnement des startups. Ces entreprises sont toutes soumises à des contraintes de financement beaucoup plus contraignantes. En effet, la recherche et développement de médicaments innovants constitue l'un des secteurs économiques les plus risqués en raison des contraintes, des niveaux de difficultés et des délais de production et des montants en jeu. Entre la découverte d'une molécule et sa commercialisation, il s'écoule en moyenne 12,5 ans durant lesquels vont se succéder les phases d'optimisation de la molécule, d'essais précliniques puis cliniques³⁸ et enfin d'examen réglementaires.³⁹ A titre de comparaison, le cycle de développement de l'aéronautique est de 6 à 8 ans,⁴⁰ celui de l'alimentaire de 2 ans⁴¹ et celui de l'électroménager de 15 à 22 mois.⁴²

Parallèlement, l'innovation médicale est un secteur fondamentalement risqué dans lequel l'échec est la règle. L'analyse économique des médicaments innovants a démontré que sur 10 000 molécules criblées, 1 seule sera commercialisée⁴³ ce qui implique que les sommes investies dans les recherches

³⁷ G Banda, J Tait & J Mitra, « Evolution of regenerative medicine business models : Ecosystem effects on a disruptive innovation », *Clinical Therapeutics*, 40(7) : 1084-1094, 2018.

³⁸ B Lemoine, « La genèse d'un médicament : complexité et coûts croissants pour une innovation sans prix », *Presses de Sciences Po : Les tribunes de la santé*, 1(2) : 47-57, 2004.

³⁹ W Winegarden, *The Economics of Pharmaceutical Pricing*, Pacific Research Institute, 2014.

⁴⁰ Rapport Cesar Project, *EU Cost Effective Small Aircraft Project*, www.cesar-project.eu.

⁴¹ F Aramouni & K Deschenes, *Methods for Developing New Food Products : an Instructional Guide*, DEStech Publications, 2014.

⁴² I Bascle et al., *Speed to Win : How Fast-Moving Consumer-Goods Companies Use Speed as A Competitive Weapon*, BCG Group, 2012.

⁴³ US Congress, *Pharmaceutical R&D : Costs, Risks and Rewards*, Washington DC : US Government, No OTA-H-522, 1993.

FM Scherer, « The pharmaceutical industry – prices and progress », *New England Journal of Medicine*, 351(9) : 927-932, 2004.

A Degrossat-Théas, *Prix, concurrence et régulation : soutien à l'innovation et prix des médicaments à l'hôpital*, Thèse de l'Université Paris Dauphine, 2013.

n'ayant pas donné lieu à une commercialisation sont définitivement perdues et doivent être considérées comme des coûts irrécouvrables. Or, ces sommes sont entrées dans une phase de croissance exponentielle au cours des dernières années. Cela s'explique par le fait que, par définition, l'innovation médicale se concentre sur les maladies les plus difficiles à traiter – les autres ayant déjà fait l'objet de traitement – ce qui nécessite davantage de personnalisation des traitements.

La plus grande complexité des maladies traitées, combinée au fait que les essais sont plus difficiles en raison de la petite taille de la population, conduit les dépenses de R&D à suivre une loi dite de EROOM – ou Moore inversée – qui implique de doubler les dépenses de R&D tous les 9 ans pour conserver un nombre constant de molécules commercialisées.⁴⁴ Ainsi, entre 2000 et 2009, la part de la R&D dans les coûts totaux de production et de commercialisation est passée de 23% à 34% et cette croissance explique à elle seule l'augmentation générale des coûts de production des médicaments.⁴⁵ Lorsqu'on intègre l'ensemble des coûts de R&D, le prix moyen d'un médicament innovant semble dépasser les 2 milliards d'euros.^{46,47}

Pour autant, certains critiquent cet argument au motif que les laboratoires bénéficient de soutiens publics⁴⁸ et dépensent autant en marketing qu'en R&D.⁴⁹ Ces arguments suggèrent que le prix des médicaments pourrait être plus faible sans nuire à l'innovation médicale. Néanmoins, les dépenses de marketing et de R&D ne sont pas des substituts mais des compléments, car les investissements dépendent des anticipations de retours sur investissement qui dépendent eux-mêmes en partie du marketing. Par ailleurs, plusieurs thérapies pourtant efficaces, telles que les bêta-bloquants, sont sous-utilisées par les patients et sous prescrites par les médecins, ce qui implique d'investir en marketing pour atteindre les patients.⁵⁰

L'innovation médicale est donc une activité particulièrement risquée. Or, lorsqu'elle est assurée par les entreprises, celle-ci est financée presque exclusivement par des fonds privés – 99,7%.⁵¹ Autrement dit, **les entreprises produisant des innovations médicales sont en concurrence avec l'ensemble des autres entreprises présentes sur les marchés financiers pour attirer des investisseurs**. Aussi, puisque

California Biomedical Association, *Fact Sheet : New Drug Development Process*, <https://www.ca-biomed.org/pdf/media-kit/fact-sheets/CBRADrugDevelop.pdf>.

⁴⁴ JW Scannel et al. « Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency », *Nature Reviews Drug Discovery*, 11: 191-200, 2012.

F Pammolli et al. « The productivity crisis in pharmaceutical R&D », *Nature Reviews Drug Discovery*, 10: 428-438, 2011.

⁴⁵ E Berndt, « Decline in Economics Returns from New Drugs Raises Questions about Sustaining Innovations », *Health Affairs*, 34(2) : 245-252, 2015.

⁴⁶ JA DiMasi et al., « The price of innovation : new estimates of drug development costs », *Journal of Health Economics*, 22(2) : 151-185, 2003.

⁴⁷ L'estimation du coût de production d'un médicament varie grandement d'une étude à l'autre. L'estimation la plus conservatrice aboutit à un coût de 1 milliards de dollars, mais plusieurs études observant un échantillon aléatoire de laboratoires tendent vers un coût proche de 3 milliards. De même, en observant les dépenses de R&D des 15 laboratoires les plus innovants sur les 10 dernières années, le coût de production semble supérieur à 4 milliards de dollars. Voir : Deloitte, *A new future for R&D? Measuring the return from pharmaceutical innovation*, 2017; JA DiMasi, H Grabowski & R Hansen, « Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs », *Journal of Health Economics*, 47:20-33, 2016 et P Bentata, *Médicaments innovants : les prix sont-ils trop élevés ?*, Institut Molinari, 3 octobre 2016.

⁴⁸ AS Kesselheim, YT Tan et J Avom, « The roles of academia, rare diseases, and repurposing in the development of the most transformative drugs », *Health Affairs*, 34(2) : 286-293, 2015.

⁴⁹ R Fonseca et al., « The Importance of Economic Trade-offs in Cancer Drug Pricing », *Mayo Clinic Proceedings*, 93(8) : 976-979, 2018.

⁵⁰ *Ibid.*

⁵¹ B Lemoine, 2004, *op. cit.*

leur activité est risquée et requière de mobiliser d'importantes sommes sur un grand nombre d'années, le retour sur investissement doit être d'autant plus élevé pour pouvoir concurrencer les entreprises des autres secteurs.⁵² D'un point de vue économique, le risque inhérent à l'activité entraîne une volatilité des rendements qui nécessite à son tour des rémunérations plus élevées en cas de succès.

2.2 Les investisseurs déterminent le prix de vente

Le risque de développement d'une thérapie cellulaire ou génique dépend en grande partie de la taille de l'entreprise. En effet, s'agissant d'une entreprise du Big Pharma, le risque que représente le développement d'un produit particulièrement innovant est contrebalancé par la commercialisation d'autres produits, moins innovants, mais ayant déjà acquis une part de marché stable.

Dans ce cas, la valeur boursière de l'entreprise, tout comme les rendements demandés par les investisseurs institutionnels, seront déterminés par l'ensemble des produits commercialisés et en développement, ce qui signifie que la volatilité sera plus faible mais aussi que l'entreprise pourra fournir des rendements moins élevés. En d'autres termes, l'entreprise pourra se prémunir du risque de développement d'un produit innovant grâce à son portefeuille de produits, si bien que sa valeur sur les marchés ne sera pas directement influencée par le risque que représente le développement du produit innovant.

Il en va autrement pour les entreprises spécialisées dans la production d'un ou de quelques produits innovants, comme c'est le cas de beaucoup d'acteurs dans le secteur des thérapies cellulaires et géniques.⁵³ Si elles ne produisent pas de traitements moins risqués et déjà relativement installés sur le marché, les contraintes financières et techniques demeurent pour le développement des produits innovants. Aussi, **la valeur de l'entreprise sur le marché financier est directement déterminée par le niveau de risque et les rendements potentiels de l'innovation.**

Une étude a démontré que, pour les entreprises spécialisées dans la production de thérapies orphelines et n'ayant pas d'autres produits dans leur portefeuille ou dans leur pipeline, les prix des thérapies étaient en grande partie imposés par les marchés financiers.⁵⁴

Le raisonnement est le suivant. La décision, pour un investisseur d'investir dans le développement d'une thérapie innovante dépend de la performance financière de ce produit, c'est-à-dire des retours sur investissements potentiels par rapport à d'autres investissements ayant un même niveau de risque. Le retour sur investissement est le flux de trésorerie – recettes des ventes moins dépenses de R&D, de marketing et de production – pour toutes les années durant lesquelles la thérapie est protégée par un droit de propriété intellectuelle. Le taux actualisé de ces flux est le coût du capital propre, qui

⁵² Chan L, J Lakonishok & T Sougiannis, « The Stock Market Valuation of R&D Expenditures », *Journal of Finance*, 56(6) : 2431-2456, 2001.

⁵³ Pharma Intelligence, *Gene Therapy : A Paradigm Shift in Medicine*, November 2018.

⁵⁴ M Nuijten & J Vis, « Evaluation and valuation of innovative medicinal products », *Journal of Rare Diseases Research & Treatment*, 2 : 1-11, 2016.

Voir aussi : M Nuijten & J Vis, « Economic comments on proposal for a novel cancer drug pricing model », *Nature Reviews Clinical Oncology*, 15 : 587, 2018.

représente le coût d'opportunité de l'investissement, peut être approximé par le rendement moyen du capital sur le marché pharmaceutique.

A partir de ces données, il est possible de calculer le taux de rendement interne de l'investissement pour le prix demandé par l'entreprise et d'en déduire si ce dernier correspond au prix minimum acceptable pour un investisseur qui ferait face à des investissements alternatifs ayant un même niveau de risque. Dans le cas des investissements médicaux, ce taux est estimé à 12%.

L'étude met en pratique cette méthode pour évaluer un produit hypothétique dont le prix s'élèverait à 300 mille dollars.⁵⁵ Les caractéristiques de l'investissement sont les suivantes :

- **Coûts** : un coût de développement de 704 millions de dollars, des coûts d'essais cliniques en phase I, II, III de 84, 142 et 189 millions de dollars⁵⁶ et des coûts de production et de marketing estimés à 40% des recettes.⁵⁷
- **Timing** : 8 années de développement et d'essais durant lesquelles le produit ne fournit aucune recette, puis 12 années d'exploitation.⁵⁸
- **Population** : 6750 personnes par an (en considérant une maladie similaire à la maladie de Pompe touchant une naissance sur 40 mille et 10% de malades non éligibles).⁵⁹
- **Probabilité de succès** : les probabilités que la thérapie passe avec succès les phases I, II et III d'essais cliniques sont respectivement de 70%, 39% et 69%.⁶⁰
- **Fiscalité** : une taxe de 25% sur les recettes est déjà incorporée aux données précédentes.

Selon ces données, le TRI pour un prix de 300 mille dollars est de 12,4%, soit un taux très proche de celui du marché, et pour un taux égal à celui du marché, 12%, le prix minimum acceptable pour un investisseur serait de 285 mille euros.

Cet exemple chiffré met en évidence la problématique à laquelle font face les entreprises spécialisées dans la production de thérapies innovantes. Contrairement aux entreprises du Big Pharma qui pourraient, peut-être, survivre à un prix plus faible, les entreprises de type startups de la Biotech ou spécialisées dans les produits innovants ont une valeur financière qui dépend directement de la rentabilité espérée de leurs innovations. Aussi, tout plafonnement du prix, à un niveau inférieur aux exigences de rentabilité des investisseurs, entraînera inévitablement un tarissement des capitaux et donc une incapacité à innover à moyen et long terme.

Ce raisonnement est d'ailleurs confirmé par des observations empiriques.⁶¹ Il apparaît clairement qu'un plafonnement des prix des médicaments conduit à une baisse de la R&D et in fine de l'innovation :

⁵⁵ Total Orphan Drugs, <http://www.orphan-drugs.org/2014/03/04/pricing-4-reasons-cost-orphan-drugs-high>.

⁵⁶ JA DiMasi, RW Hansen & HG Grabowski, « The price of innovation : new estimates of drug development costs », *Journal of Health Economics*, 22(2) : 151-185, 2003.

⁵⁷ JH Fugel, M Nuijten & M Postma, « Economic viability of Stratified Medicine concepts: An investor perspective on drivers and conditions that favour using Stratified Medicine approaches in a cost-contained healthcare environment », *Nature Biotechnologies*, 33(6) : 860-867, 2016.

⁵⁸ JH Fugel, M Nuijten & M Postma, 2016, *op. cit.*

⁵⁹ JH Fugel, M Nuijten & M Postma, 2016, *op. cit.*

R Hirschhorn, AJJ Reuser, « Glycogen Storage Disease Type II : Acid Alpha-Glucosidase (Acid Maltase) Deficiency », in C Scriver, A Beaudet, W Sly & D Valle (editors), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, McGraw-Hill, 3389-3420, 2001.

⁶⁰ J Sloand, « Assessing the financial viability of stratified medicine using decision tree analysis », *Working paper Lehigh University*, 2014.

⁶¹ SF Ellison & WP Mullin, « Gradual Incorporation of Information : Pharmaceutical Stocks and the Evolution of President Clinton's Health Care reform », *Journal of Law & Economics*, 44 : 89-129, 2001.

- **Baisse des marges.** D'abord, toute baisse des prix se traduit par une baisse des marges qui est répercutée par une baisse de la demande des actions et obligations de l'entreprise. Les entreprises pharmaceutiques sont soumises à une concurrence mondiale pour attirer les capitaux nécessaires au développement de produit ; aussi, toute baisse de leur rentabilité entraîne une baisse de leur attractivité et donc une baisse nette des capitaux disponibles.⁶²
- **Baisse des risques.** De même, l'imposition d'un prix limite contraint l'entreprise à revoir à la baisse les risques qu'elle peut couvrir ce qui, dans le secteur de l'innovation médicale, se traduit par une baisse de la R&D.⁶³ A cet égard, une étude de 2004 observant la situation financière des 20 plus grandes entreprises pharmaceutiques entre 1994 et 1999 observe que si les Etats-Unis imposaient des prix maximums proches de ceux pratiqués en Europe, la R&D globale dans le secteur pharmaceutique baisserait de plus de 23%.⁶⁴ Cela tient au fait que les décisions de R&D futures sont déterminées en grande partie par les recettes des ventes présentes.⁶⁵
- **Baisse de la R&D.** Par ailleurs, en imposant une limite au prix de vente, la réglementation réduit l'incitation à innover en affectant davantage les produits dont les prix devraient être très élevés – en raison de leurs coûts de production et de leur valeur sociale. Le plafonnement des prix rapproche mécaniquement les recettes générées par les différents types de produits, au détriment des thérapies innovantes.⁶⁶
- **Baisse de l'innovation.** Enfin, ces différentes incitations à réduire la R&D ont un impact direct sur la découverte de nouvelles thérapies et de nouveaux médicaments.⁶⁷

⁶² SF Ellison & WP Mullin, « Gradual Incorporation of Information : Pharmaceutical Stocks and the Evolution of President Clinton's Health Care reform », *Journal of Law & Economics*, 44 : 89-129, 2001.

⁶³ JA Vernon, « The Relationship Between Price Regulation and Pharmaceutical Profit Margins », *Applied Economics Letters*, 10 : 467-470, 2003.

JA Vernon, « Examining the Link Between Price Regulation, Reimportation, and Pharmaceutical R&D Investment », *AEI-Brookings Joint Center for Regulatory Studies*, n 04-06, 2004.

⁶⁴ JA Vernon, 2004, *op. cit.*

⁶⁵ A Gambardella, *Science and Innovation : the US Pharmaceutical Industry during the 1980s*, Cambridge University Press, 1995.

C Giaccotto, R Santerre & JA Vernon, « Explaining Pharmaceutical R&D Growth Rates at the Industry Level : New Perspectives and Insights », *AEI-Brookings Joint Center for Regulatory Studies*, 03-31, 2003.

FR Lichtenberg, « Public Policy and Innovation in the US Pharmaceutical Industry », in D Holtz-Eakin (ed) *Entrepreneurship and Public Policy*, 2004.

⁶⁶ PA Danzon & LW Chao, « Does Regulation Drive Out Competition in Pharmaceutical Markets ? », *Journal of Law & Economics*, 63 : 311-357, 2000.

PA Danzon & LW Chao, « Cross-national Price Differences for Pharmaceuticals : How Large, and Why ? », *Journal of Health Economics*, 19 : 159-195, 2000.

⁶⁷ EJ Jensen, « Research Expenditures and the Discovery of new Drugs », *Journal of Industrial Economics*, 36 : 83-95, 1987.

JA DiMasi et al., « Cost of Innovation in the Pharmaceutical Industry », *Journal of Health Economics*, 10 : 107-142, 1991.

CONCLUSION

Le développement des thérapies cellulaires et géniques marque un tournant dans la logique des soins qui s'apparente à un changement de paradigme. En effet, ces thérapies se caractérisent par des traitements administrés généralement en une fois, pouvant potentiellement guérir les patients mais aux effets incertains à long terme.

Or, actuellement, le système de soins est adapté à des traitements qui se répètent dans le temps, fournissant des soins chroniques ou palliatifs mais aux effets relativement bien identifiés tout au long de la vie du patient. Ainsi, les modes d'évaluation des bénéfices thérapeutiques sont fondés sur ces caractéristiques.

En conséquence, le système actuel semble inadapté aux spécificités des thérapies cellulaires et géniques. Afin de bénéficier de ces nouveaux traitements, il convient donc de revoir le mode d'évaluation des bénéfices thérapeutiques, en prenant en considération le fait que ces traitements pourraient véritablement guérir les patients mais aussi que leurs effets demeurent incertains.

Pour ce faire, seule l'évaluation en données de vie réelle apparaît pertinente, et la valeur des traitements doit s'apprécier au regard des bénéfices ressentis par le patient et son entourage mais aussi par l'ensemble de la communauté, car le fait de guérir les patients constitue non seulement des gains pour la société mais représente aussi des économies pour l'Assurance Maladie qui sont autant de moyens supplémentaires pour soigner d'autres pathologies.

A S T E R è S
p r o d u c t e u r d ' i d é e s

Charte éthique

Asterès est régulièrement sollicité par des entreprises et des fédérations professionnelles pour intervenir en amont de leurs activités de lobbying, particulièrement lors des débats d'orientation budgétaire. Asterès peut donc être amené à réaliser des travaux financés par des donneurs d'ordres et démontrant l'impact économiquement nocif d'une mesure qui pourrait leur être appliquée.

Dans ce cas, notre démarche répond à une charte éthique stricte. Notre client s'engage à accepter que les travaux menés par Asterès répondent aux principes intangibles suivants :

- Asterès ne peut s'engager sur les résultats d'une étude avant de l'avoir réalisée. Nous ne délivrons nos conclusions qu'au terme de nos analyses.
- Nos travaux suivent une méthodologie standard (*top down*), qui s'appuie sur l'utilisation de données statistiques publiques, ou conçues par nous-mêmes.
- Si un client souhaite modifier des conclusions de travaux réalisés par Asterès sans une totale approbation de nos consultants, il devient le seul signataire de l'étude, et n'a plus le droit d'utiliser la marque Asterès.
- Les consultants d'Asterès ne défendent dans le débat public que des travaux qu'ils ont réalisés eux-mêmes. En aucun cas ils n'acceptent de se faire le relais de travaux réalisés par d'autres.

Contestations & litiges

Par le présent contrat, la société ASTERES sarl s'engage à mettre en œuvre les moyens pour réaliser les travaux décrits dans le présent document contractuel. En cas de litige, les parties s'engagent à rechercher un accord amiable préalablement à toute instance judiciaire. En l'absence de conciliation dans un délai d'un mois après stipulation du litige par lettre recommandée avec accusé de réception, le litige sera soumis au Tribunal de Commerce de Paris à la requête de la partie la plus diligente.

Il est entendu entre les parties qu'Asterès intervient en tant que prestataire externe. Asterès ne saurait être tenue en aucun cas pour responsable des interprétations qui pourraient être données de ses travaux ou de leurs conséquences. Asterès est en outre tributaire de la qualité des statistiques utilisées, dont elle n'est pas responsable.

