

MOTS CLÉS

Thérapie génique
Recherche
Maladie rare
Médicament innovant
Essai clinique

dossier

ÉTAT DES LIEUX

Thérapies géniques Leur accès en établissements de santé

Il existe en France, comme en Europe, 7 000 maladies rares, dont une majorité ont une origine génétique et pour lesquelles il n'y a pas de solutions thérapeutiques⁽¹⁾. Seuls quelques patients sont aujourd'hui éligibles à des thérapies géniques, que l'on peut considérer comme des traitements de soins « courants ». Plusieurs d'entre elles ont d'ailleurs une autorisation de mise sur le marché (AMM) et le développement clinique et industriel de nombreuses autres devrait aboutir dans les trois à cinq ans. Si la France est leader dans le domaine de la recherche fondamentale⁽²⁾, elle n'a pas de filière industrielle organisée et la mise à disposition de ces traitements en soins « courants » est encore balbutiante.

La politique industrielle française de soutien à l'innovation thérapeutique a certes permis la mise à disposition rapide d'innovations prometteuses par le biais du dispositif d'accès précoce (nouvellement mis en œuvre le 1^{er} juillet 2021, remplaçant le dispositif d'autorisation temporaire d'utilisation - ATU), mais les difficultés d'accès au marché sont renforcées par le niveau élevé des prix demandés par les industriels, rendant difficile leur intégration dans un budget annuel de l'assurance maladie classique, et par ailleurs déjà fortement contraint.

Toutefois, compte tenu du bénéfice clinique de ces thérapies qui concerne des populations cibles de petite taille et, surtout, qui peuvent aller jusqu'à la guérison définitive après une administration unique, il est permis de considérer que le système traditionnel de fixation de prix n'est en conséquence plus adapté.

Il convient donc de considérer que le financement des thérapies géniques se doit d'être traité comme un investissement générant un retour sur de longues années, car le malade définitivement guéri ne consomme plus de soins coûteux et, par ailleurs et surtout, bénéficie d'une qualité de vie normale.

L'efficacité en termes de rentabilité collective s'avère aussi importante pour les thérapies géniques que pour certains traitements chroniques ou certains cancers, actuellement pris en charge de façon récurrente par l'assurance maladie.

La question du niveau de prix et de la soutenabilité à long terme des thérapies géniques doit donc faire l'objet d'une approche novatrice d'autant que l'on est face à l'arrivée de nombreuses innovations pour le traitement de pathologies plus courantes.

La crise sanitaire ayant généré un environnement relativement favorable pour sortir de la seule problématique du prix et de son financement par l'assurance maladie sur un exercice budgétaire, il semble judicieux de réfléchir de manière plus globale, pluriannuelle, au mode de financement de ces traitements innovants.

Trois impacts majeurs du financement de la thérapie génique sont ainsi à prendre en considération :

» **financièrement**, il constitue une source d'économie permettant de supprimer les coûts récurrents annuels de prise en charge chronique d'un patient, améliorant donc potentiellement l'efficacité du système de santé et permettant des investissements ;

» **sanitairement**, il répond largement à l'objectif des médecins et soignants de guérir les patients et à la définition de la santé de l'OMS, qui se mesure aussi par le bien-être du patient, trop souvent oublié ;

» **économiquement et socialement**, ces solutions thérapeutiques à visée curative

Christian ANASTASY
Ex-directeur de l'Anap et Igas
Président de Persan Conseil

Dr Olivier MARIOTTE
Président de Nile

augmentent la capacité à s'éduquer, l'employabilité des patients concernés, leurs revenus moyens et donc, indirectement, leurs cotisations sociales et impôts sur le revenu, leur consommation et les recettes issues de la TVA.

Comprendre la problématique du prix

Le cas du médicament Zolgensma est exemplaire, car ses coûts de production représentent à eux seuls près de la moitié des deux millions d'euros du prix final, et ce sans tenir compte des coûts de recherche et de la prise de risque. Des économies d'échelle pourraient être générées avec un appareil de production suffisamment important et une amélioration des rendements de fabrication qui permettraient de réduire le prix final du traitement.

Au-delà de l'aspect économique et financier, il n'est pas non plus possible de négliger l'effet de ces traitements sur la qualité de vie des patients, ni d'occulter leur impact sociétal. Une réflexion profonde s'impose donc quant à la volonté politique d'une prise en charge optimale des thérapies géniques conjuguant accès rapide et simple des patients à ces traitements innovants et opportunités pour la mise en place d'un véritable marché des thérapies géniques. L'année prochaine, la France sera à la tête de la présidence tournante de l'Union européenne, autre grand rendez-vous pour asseoir la stratégie européenne dans le domaine des maladies rares et dans le positionnement de l'Europe en tant que plateforme incontournable pour la mise au point et la commercialisation de thérapies géniques.

Qu'est-ce qu'une thérapie génique ?

La thérapie génique apporte des solutions génétiques fonctionnelles permettant de traiter des anomalies chromosomiques (mutations, altérations) responsables de maladies. Ces solutions contiennent une séquence génétique modifiée qui régule, remplace, supprime, ajoute ou répare une séquence génétique altérée.

Les approches technologiques utilisées incluent l'utilisation de vecteurs (viraux inactivés et modifiés ou non viraux, liposomes, vecteurs synthétiques) et les techniques de correction ou de modification ciblée (par édition) du génome (CRISPR Cas9, TALEN, ZFN).

Les termes « thérapie génique » sont utilisés également pour qualifier une variété de traitements qui dérivent de cette définition initiale, visant plutôt la production de cellules « thérapeutiques ».

L'histoire des thérapies géniques

Cette histoire est relativement récente, le premier essai de thérapie génique chez l'homme remontant à 1995, avec le traitement d'un patient atteint d'immunodéficience sévère (de type ADA SCID) grâce à l'injection de cellules souches et de lymphocytes génétiquement modifiés. Ce premier pas a été transformé dans les années 2000 par un succès thérapeutique obtenu par l'équipe d'Alain Fischer, chez des enfants atteints d'une autre forme de déficit immunitaire (SCID de type X1), les « enfants bulles ».

La thérapie génique est souvent présentée comme un moyen de lutter contre des maladies monogéniques, c'est-à-dire liées

au dysfonctionnement d'un seul gène, en injectant un gène sain pour remplacer un gène malade.

La réalité est toute autre : de nombreux essais de thérapie génique ont eu lieu dans le champ des maladies rares. À titre d'exemples :

» **concernant la drépanocytose** : en 2016, une première mondiale a été réalisée par une équipe médicale de l'hôpital Necker qui a traité avec succès par thérapie génique un garçon âgé de 13 ans. Cet adolescent, qui souffrait d'une forme particulièrement sévère de drépanocytose, a vu la disparition de ses symptômes, telles les crises douloureuses, l'anémie chronique, la fatigue et des atteintes aux articulations qui l'empêchaient parfois même de marcher. Ce succès représente un espoir thérapeutique pour les millions de personnes dans le monde qui vivent avec la drépanocytose. Chaque année, en France, 480 bébés naissent avec cette maladie, dont les deux tiers en Île-de-France ;

» **concernant l'oncologie** : de nombreux essais sont en cours car la thérapie génique permet de donner au système immunitaire la capacité de détruire les cellules cancéreuses. Ce mécanisme était déjà utilisé dans les greffes de moelle pour traiter les leucémies : l'efficacité de la greffe repose sur l'action des lymphocytes du donneur, présents dans le greffon, lesquels vont s'attaquer aux cellules leucémiques. Le recours à un donneur compatible (souvent de la même famille) nécessite néanmoins de modifier au préalable le système immunitaire du patient greffé pour éviter le rejet. L'utilisation des lymphocytes du patient comme médicament évite au maximum les phénomènes de rejet. Les lymphocytes T-CAR constituent les résultats « industriels » développés à partir de cette idée : ils sont fabriqués à partir de lymphocytes T du patient puis modifiés génétiquement de manière à faire exprimer à leur surface un récepteur artificiel, dit « chimérique »

NOTES

(1) Trois millions de personnes en France sont concernées, 30 millions en Europe. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf

(2) Par exemple pour l'amyotrophie spinale, la b-thalassémie ou la drépanocytose.

(Chimeric Antigen Receptor – CAR), capable de reconnaître spécifiquement les cellules cancéreuses. Les CAR ont des récepteurs alternatifs fonctionnant indépendamment du système de détection et de reconnaissance des cellules étrangères à l'organisme. L'engouement pour la CAR thérapie vient du potentiel de cette technique : faire un médicament absolument spécifique, capable de distinguer les cellules tumorales des normales et réconciliant les impératifs parfois contradictoires de l'efficacité et de l'absence de toxicité.

Les thérapies géniques opérantes

Trente ans après les premiers essais de thérapie génique menés aux États-Unis, seize produits sont autorisés dans le monde et entrés dans l'arsenal thérapeutique, dont huit en Europe. L'Alliance for Regenerative Medicine (ARM), organisation qui regroupe un peu plus de 380 acteurs publics et privés actifs dans les domaines de la médecine régénérative et des thérapies avancées, montre que plus de 1 200 produits de thérapie génique sont en développement aujourd'hui dans le monde.

L'essentiel de ces produits est en phase préclinique : 69 % d'entre eux et 25 médicaments sont actuellement en phase II. Le nombre de produits qui entrent en clinique est en croissance exponentielle depuis plus de cinq ans.

En 2015, 50 essais cliniques de produits de thérapie génique étaient initiés chaque année. En 2021, il y en a plus de 220. Comme pour l'ensemble du secteur des biotechnologies, les États-Unis sont en tête, avec plus de 650 essais en cours, devant la Chine, avec plus de 300 essais ; arrivent en troisième et quatrième positions le Royaume-Uni et la France, avec à peu près une centaine d'essais.

Il est permis d'estimer que les développements cliniques de thérapies géniques concerneront prochainement les thérapies ophtalmologiques, métaboliques, hématologiques, neurologiques et oncologiques.

Au niveau des indications thérapeutiques, la majorité des résultats encourageants jusqu'à présent concernent des maladies rares, en particulier des pathologies du système immunitaire, des pathologies rétinienne et des maladies hématologiques, comme la b-thalassémie, ou les hémophilies. Le champ de la thérapie génique s'est lui aussi considérablement élargi pour les cancers, les maladies neurodégénératives par le progrès du développement de vecteurs non viraux avec les apports de la biologie de synthèse et de l'identification de nouvelles cibles. Ces avancées sont fondamentales car on estime aujourd'hui que 70 % des maladies visées par un traitement de thérapie génique en cours de développement pour des pathologies n'ont aucune autre solution thérapeutique. Neuf produits bénéficient aujourd'hui d'une AMM européenne ⁽³⁾.

La recherche française

Pas moins de 515 sociétés, dont une vingtaine d'origine française, sont actives dans le champ des thérapies géniques dans le monde, dont 111 en Europe et en Israël. Elles ont levé 7,9 milliards de dollars au premier semestre 2020. En 2018, année record pour les financements dans ce secteur, les montants levés ont atteint 13,5 milliards de dollars ⁽⁴⁾.

Concernant l'effort de recherche, le panorama des essais cliniques s'établit ainsi ⁽⁵⁾ :

- » 211 essais cliniques en cours dans 10 aires thérapeutiques ;
- » 106 laboratoires impliqués dans 13 pays : 50 laboratoires académiques conduisant 65 essais et 56 laboratoires industriels menant 146 essais ;
- » 72 % des essais cliniques conduits en Europe : 37 au Royaume-Uni, 26 en France, 25 en Italie, 16 en Allemagne, 13 en Espagne ;
- » 72 % des essais cliniques concernent les phases précoces (I ou I-II),
- » les pathologies hématologiques et ophtalmologiques sont les aires thérapeutiques les plus avancées et les vecteurs les plus utilisés sont des adénovirus et des lentivirus.

Industriels : des difficultés à « passer à l'échelle »

L'exemple précédent du médicament Zolgensma illustre de façon « emblématique » la difficulté à entreprendre en France. Alors que les travaux de recherche à l'origine de cette thérapie génique ont été réalisés en France avec le soutien de la générosité publique, la perte pour notre pays de la production de cette thérapie a été estimée à plusieurs milliards de dollars. Si les investissements nécessaires avaient été consentis dès le départ, ils auraient donc été, à l'évidence, largement amortis et la place de pionnier de la thérapie génique de la France en aurait été d'autant plus renforcée et crédibilisée.

Certes, la propriété des découvertes en thérapie génique, entre les équipes de chercheurs et les industriels, n'est pas établie selon un modèle unique mais souvent selon un continuum. En effet, dans le cadre des thérapies très innovantes, notamment géniques, énormément de brevets sont en jeu. La propriété intellectuelle des chercheurs à l'origine de la découverte ne représente qu'une partie de la propriété intellectuelle nécessaire.

La complexité de la chaîne de production concerne ainsi souvent des centaines de brevets et implique également nombre

NOTES

(3) Les thérapies CAR-T, KymriahTM et YescartaTM, les thérapies géniques *ex vivo*, Strimvelis, Zalmoxis, Libmeldy, ZyntegloTM, SkysonaTM et les thérapies géniques *in vivo* Luxturna et Zolgensma. <https://www.ema.europa.eu/en>

(4) Source : BioPharmAnalyses, Octopusyx BioConsulting, November 2020.

(5) *Idem*.

d'acteurs. Ce n'est pas comparable avec un système de production de molécules dont la propriété de la découverte a proportionnellement plus de valeur.

Quelques petites biotech ont, par leur modèle de R&D intégré, une capacité à développer des thérapies, mais souffrent de deux difficultés majeures :

» un manque de visibilité sur la tarification permettant l'accessibilité du médicament pour les malades qui en auront besoin avec un prix négocié ;

» un défi de production qui, selon les caractéristiques techniques, dépend de tel ou tel pays.

Dans une logique d'accès à ces innovations, un modèle économique en rupture avec le modèle actuel doit être mis en place en collaboration avec l'ensemble des parties prenantes du système de santé. Au-delà de la seule considération tarifaire, les thérapies géniques doivent être perçues comme un investissement pour les malades qui vont en bénéficier, nonobstant un système français qui se heurte toujours à la difficulté d'appréhender la valeur en santé.

L'importance des données

L'accessibilité des patients aux thérapies géniques est encore trop lente, mais un développement rapide du suivi des données en vie réelle peut aider à corriger cette situation. Alors que des données confirmatoires doivent être générées dans un délai maximal de trois ans, à la fin du développement du produit ou de la collecte de données via le registre demandé par la commission de la transparence de la Haute Autorité de santé (HAS), il semble souhaitable de revoir la doctrine de cette dernière et de pouvoir travailler sur des critères intermédiaires. Un changement d'état d'esprit semble en cours, de même que progresse la notion d'un service médical rendu (SMR) conditionnel, permettant un remboursement provisoire sur la base d'une production rapide de données (intermédiaires?).

L'interrogation sur l'efficacité à long terme ne doit pas non plus constituer un frein à une mise à disposition rapide des thérapies géniques, dès lors que leur efficacité à court terme se manifeste immédiatement.

Aujourd'hui, tout âge confondu, enfants et adultes, ces thérapies sont synonymes de vies sauvées, avec un niveau d'efficacité qui n'est pas discutable. Ici, la réévaluation des registres des données en vie réelle va jouer un rôle clé pour traduire concrètement les apports de la thérapie génique en termes de limitations du handicap, d'années de vie gagnées et de qualité de vie.

Une qualité de vie positivement modifiée

Conçues pour éradiquer une maladie plutôt que d'en atténuer uniquement les symptômes, les thérapies géniques, grâce à leur effet thérapeutique et à leur administration généralement unique, permettent à des personnes jusqu'alors dépendantes d'une maladie chronique, souvent mortelle, de retrouver la liberté de vivre pleinement. Elles promeuvent une médecine individualisée, représentant une véritable rupture dans le traitement de nombreuses maladies graves.

« Si la plupart des médicaments conventionnels doivent être pris en continu, sans espoir de guérison rapide et définitive, les thérapies géniques proposent une solution inédite respectueuse de l'intérêt des patients et de leur qualité de vie.

En effet alors que la plupart des médicaments conventionnels doivent être pris en continu, sans espoir de guérison rapide et définitive, ces thérapies proposent une solution inédite respectueuse de l'intérêt des patients et de leur qualité de vie.

Sans compter que le bénéfice clinique de ces thérapies géniques dépasse le cadre d'un traitement d'un seul malade pour se répercuter aux niveaux collectif et sociétal par la normalisation du parcours de vie de la personne et une meilleure intégration dans son environnement familial. Plutôt que de subir régulièrement des traitements invasifs et fatigants qui les coupent de toute vie sociale épanouissante, ces personnes, souvent jeunes, en bénéficiant de ces thérapeutiques curatives définitives, retrouvent une vie normale avec une pleine autonomie pour s'éduquer, exercer une profession ou s'insérer dans la cité afin de participer aux projets collectifs. Elles retrouvent ainsi leur place sociale contributive à tous les niveaux de la vie de la nation.

Quant aux soignants, ils sont coutumiers d'un travail organisationnel et procédural pour créer et mettre en place de nouveaux types de soins, surtout quand ils permettent de donner un grand espoir de traitement durable dans le temps à leurs malades atteints de maladies graves, invalidantes, voire rares et/ou mortelles. Leur satisfaction est de pouvoir participer à de tels essais cliniques et de rendre possible un accès pour leurs malades à de telles thérapies, avec un bénéfice à long terme quand ces derniers n'ont pas d'autres choix thérapeutiques.

Une autre organisation hospitalière

Les filières de santé dans les maladies rares sont très bien organisées sur le territoire national, avec des centres de référence et des centres de compétence. Mais les thérapies géniques nécessiteront un élargissement des missions de ces centres dans les cinq ans à venir. En particulier, les pôles de recours devront établir un lien et un suivi totalement intégrés avec les pôles de compétence. Les conditions requises pour développer et mettre à disposition des innovations à grande échelle induisent la nécessité de bâtir un socle large de structures pionnières poursuivant les mêmes objectifs. Les thérapies géniques *ex vivo* impactent l'organisation intrahospitalière en raison de leurs modalités de productions individuelles singulières, et des nouvelles étapes qu'elles engendrent :

- » le circuit des cellules du patient prélevées en amont de l'administration, qui implique tests, traçabilité, intégration des données et envoi par les unités de thérapie cellulaire au site de production;
- » le circuit pharmaceutique de la solution thérapeutique, sous la responsabilité des pharmacies à usage intérieur et en collaboration avec les unités de thérapie cellulaire, avec réception, stockage en conditions et réservoirs spécifiques, préparation du malade et administration;
- » l'accueil du patient et son suivi clinique pendant quinze ans après le traitement, comme le requiert l'EMA, l'Agence européenne d'évaluation des médicaments.

Si les structures de soin sont choisies sur la base de caractéristiques répondant aux objectifs généraux du déploiement envisagé de la thérapie génique, les nouvelles compétences, l'expertise requise, l'adaptation des organisations internes et la création des procédures associées pour assurer le niveau de qualité attendu sont chronophages et coûteuses en ressources humaines, d'autant qu'elles ne sont pas encore standardisées.

Ce temps et ces ressources nécessaires n'ont pas encore été anticipés par les décideurs.

Accueillir les malades sans liste d'attente

La qualification ou certification des centres par l'administration centrale doit assurer un accès dans des conditions de sécurité et d'excellence de pratiques à tous les malades éligibles. L'expérience des premiers centres en cours de qualification pour des thérapies géniques émergentes montre la nécessité d'homogénéiser et de simplifier ce processus. Concernant l'organisation des soins, la capacité en unités de greffe de moelle osseuse ou en unités de thérapie cellulaire n'est pas anticipée pour accueillir les patients concernés par les prochains traitements. Il existe en conséquence le risque d'avoir recours à des listes d'attente.

Initier un travail partenarial autour de l'excellence

Il s'agit donc de mener un travail avec les autorités, les hôpitaux, les médecins et les associations de malades afin de mettre en œuvre des actions nécessaires pour faire de la France un pionnier européen et mondial dans la prise en charge effective et actuelle des patients avec ces solutions thérapeutiques.

La thérapie génique offre au secteur tout entier l'opportunité de créer une autre façon de dispenser la médecine aux malades et de créer de la valeur à tous les niveaux des pratiques.

Au-delà, de l'accès aux patients français, les patients européens et de toutes origines géographiques pourraient avoir accès aux thérapies géniques en France. Le nombre potentiel de malades est de 30 millions en Europe (3 millions en France)⁽⁶⁾. Il s'agit d'organiser et de clarifier cette prise en charge pour maintenir et afficher la place internationale de la France au niveau d'accès aux soins innovants. Pour ce faire :

- » les informations relatives aux parcours de remboursement et aux compétences chargées de ces thérapeutiques dans chaque État doivent être accessibles;
- » l'accueil des patients étrangers doit être organisé sous la responsabilité des différents intervenants;
- » la création de bases de données de suivi des malades doit être décidée.

Conclusion

La thérapie génique, un atout stratégique pour le rayonnement de la France ?

Le savoir-faire français en matière de médecine et l'excellence de ses centres ne sont plus à démontrer. Tout particulièrement dans le champ des maladies rares, la prise en charge se fera dans un nombre restreint de structures. Chaque pays, du fait du petit nombre de malades concernés, n'aura pas la possibilité d'investir dans un ou plusieurs de ces centres d'excellence.

Le 29 juin 2021, à l'occasion du 9^e Conseil stratégique des industries de santé (CSIS), le président de la République a annoncé que le gouvernement allait mobiliser 7 milliards d'euros pour le plan Innovation-Santé 2030, afin de redynamiser la recherche en santé et doter la France d'une politique industrielle forte en innovation médicale. Par la création d'une Agence nationale de l'innovation de santé, une des mesures phares du CSIS, les acteurs de l'écosystème de santé de la thérapie génique espèrent qu'elle sera la clé de voûte de la mise en œuvre de la politique française en matière d'innovation et, pourquoi pas, dans celle des thérapies géniques ? ●

NOTE

(6) https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf