



La thérapie génique en marche aux USA

Publié le vendredi 16 février 2018

Voir en ligne : <https://www.france-science.org/La-therapie-genique-en-marche-aux.html>

Le 30 août 2017 a été marqué par l'arrivée du Kymriah, premier traitement de thérapie génique sur le marché américain, qui cible la leucémie aigüe lymphoblastique chez les enfants. (Voir cette [brève](#) du 22 septembre 2017).

Le Kymriah, produit par Novartis, repose sur la modification *ex vivo*, à l'aide de vecteurs viraux appelés lentivirus, des cellules immunitaires du patients. Cette technique aussi appelée thérapie cellulaire à base de « Chymeric Antigen Receptor T lymphocytes » (CAR-T) reste extrêmement chère, 475 000\$, mais présente l'avantage de permettre la guérison des patients à l'aide d'une seule et unique dose. Ce coût élevé est notamment dû à l'impossibilité actuelle de dériver des cellules CAR-T universelles pouvant être utilisées chez tous les patients. Ces cellules doivent être produites, et modifiées à façon pour chaque patient ce qui implique des coûts expérimentaux élevés. S'agissant par ailleurs d'un traitement théoriquement à dose unique, le tarif proposé par les entreprises pharmaceutiques prend en compte le gain économique réalisé sur des traitements et des soins au long cours. Un tel coût pour le traitement d'un seul patient pose cependant de vraies questions en termes de finances publiques et d'éthique plus particulièrement dans le cas des maladies rares où les économies d'échelles ne peuvent être réalisées.

Novartis n'est pas la seule entreprise à travailler sur des traitements *ex vivo*, une jeune entreprise du Massachusetts, AvroBio, a levé 60 millions de dollars en février 2018 pour le lancement d'un essai clinique de phase 2 [1] dans le cadre de la mise au point d'un traitement par thérapie génique de la maladie de Fabry, une maladie orpheline réduisant l'espérance de vie des malades de 10 à 20 ans. La France n'est pas en reste sur le développement de ces traitements *ex vivo*. Le Généthon et sa spin-out YposKesi, un des plus gros centre de développement et de production de vecteurs viraux pour le traitement des maladies orphelines développe actuellement 6 traitements pour les désordres sanguins et immunitaires utilisant cette approche. Trois de ces 6 traitements sont actuellement en phase 2.

Vers le développement thérapies plus abordables

Plusieurs stratégies existent pour tenter de réduire le coût de ces traitements. La première consiste à utiliser des techniques plus efficaces que les lentivirus. C'est l'approche que soutient actuellement l'agence américaine de la recherche biomédicale (National Institutes of Health). Elle a annoncé en janvier 2018 le lancement d'un [programme de financement](#) de recherches de 190 millions de dollars. Ce programme a pour objectif d'accélérer le développement de traitements de thérapie génique innovants permettant de modifier des cellules somatiques *ex vivo*. Parmi les axes de financement, on peut noter un focus particulier sur le développement de tests permettant de vérifier la sécurité et l'efficacité des méthodes d'édition du génome animal et humain.

L'entreprise française Celectis a adopté une autre stratégie de réduction des coûts et développe actuellement une nouvelle gamme de cellules CarT « génériques ». Cette approche présente plusieurs avantages, le premier étant que ces cellules ne sont pas spécifiques d'un seul patient, il est alors possible de les produire en

grande quantité pour traiter plusieurs patients. Le second avantage non négligeable de cette approche est d'éviter l'extraction et la purification des cellules à partir d'un prélèvement effectué chez le patient, rendant la thérapie moins invasive, moins longue et moins coûteuse. Malgré des débuts difficiles puisque l'un des premiers patients volontaires est décédé des suites d'un Syndrome de relargage de cytokines associé à un syndrome de fuite capillaire [2], la Food and Drug Administration [3] a autorisé la poursuite de l'essai après modification du protocole de l'essai clinique (ajout d'une limite d'âge maximale de 65 ans, limite sur la dose maximale de cellules injectées).

L'arrivée des premières thérapies géniques *in vivo* sur le marché américain

Une approche différente de la thérapie génique consiste à modifier directement les cellules *in vivo*. Le premier pas vers le développement de ces thérapies a été réalisé en décembre dernier avec l'autorisation par la FDA de la mise sur le marché du premier traitement de thérapie génique *in vivo* chez l'être humain aux Etats-Unis. Cette thérapie, développée par l'entreprise américaine Spark Therapeutics permet le traitement de la dystrophie rétinienne chez les patients ayant une mutation du gène RPE65. La thérapie mise au point par Spark Therapeutics repose sur l'utilisation d'un autre type de vecteur viral. Ces derniers sont directement injectés dans l'œil des patients. Ils pénètrent ensuite à l'intérieur des cellules de la rétine et insèrent une copie non mutée du gène RPE65. Ce gène permet la production d'une enzyme indispensable pour la régénération cellulaire des cellules de la rétine responsable de la réponse à la lumière.

Ce traitement, qui offre la promesse aux patients atteints de cette pathologie d'un traitement curatif en une seule dose coûterait quant à lui 850 000\$! Ce prix très élevé a relancé le débat de la viabilité économique des thérapies géniques. Rappelons qu'en Europe, deux traitements de thérapie génique autorisée par les autorités ne sont plus commercialisés faute de rentabilité économique, le Glybera commercialisé par UniQure (1M€) destinés aux personnes atteintes d'un déficit familial en lipoprotéine lipase, une maladie rare qui touche 1 personne sur 100 000 et le Strimvelis (594 000 €) destiné au traitement du Déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase qui touche 1 personne sur 1 million commercialisé par GSK.

L'avenir semble toutefois être plus radieux pour le traitement de Spark Therapeutics puisque l'entreprise a réussi à mettre au point un partenariat avec l'assureur de Nouvelle-Angleterre Harvard Pilgrim Healthcare pour le remboursement de l'utilisation de ce traitement au sein du Massachusetts Eye and Ear Infirmary à Boston. Ce partenariat précise que le traitement n'est facturé par Spark Therapeutics qu'en cas de succès. Spark Therapeutics a également signé en janvier dernier un accord de licence avec Novartis pour l'exploitation de ce traitement partout dans le monde à l'exception des Etats-Unis.

La France n'est pas en reste pour le développement de traitement de thérapie génique *in vivo*, le Généthon développe actuellement 8 traitements de thérapie génique *in vivo* dont 2 en phase 2 pour le traitement de la Neuropathie Optique de leber et pour la Myopathie myotubulaire.

Le développement de la thérapie génique aux Etats-Unis et dans le Monde est donc loin d'être terminé malgré les questions qui se posent concernant le modèle économique associé à ces traitements sur l'égalité d'accès aux traitements pour les populations pauvres ou isolées.

Rédacteur

- Damien Colin, Attaché adjoint pour la Science et la Technologie, Consulat Général de France à Boston, deputy2-inno@ambascience-usa.org

Notes

[1] Les essais cliniques de phase 2 ont pour objectif de déterminer chez des patients malades la dose optimale du médicament et les effets indésirables qui y sont associés

[2] Le syndrome de fuite capillaire correspond à la perte d'imperméabilité des vaisseaux sanguins du patient et à la fuite de sang à l'extérieur de ces vaisseaux. Ce syndrome provoque la défaillance généralisée des organes du patient faute d'une irrigation sanguine adéquate

[3] Agence délivrant les autorisations de commercialisation des traitements médicaux aux USA