

Drépanocytose: Innovations Thérapeutiques Problèmes et Solutions

Journée GREFFE, 6 octobre 2023

yvesbeuzard@yahoo.fr

Victoria Gray

37 ans
mère de 4 enfants,
caissière

1^{ère} patiente
drépanocytaire
(Homozygote S)

Traitée
en 2019

NEJM, 2021

« Edition d'un Gène »

Londres 2023

Victoria Gray



**Emmanuelle
Charpentier**

« Edition d'un gène »
par CRISP-R
Science, 2012

Prix Nobel: 2020

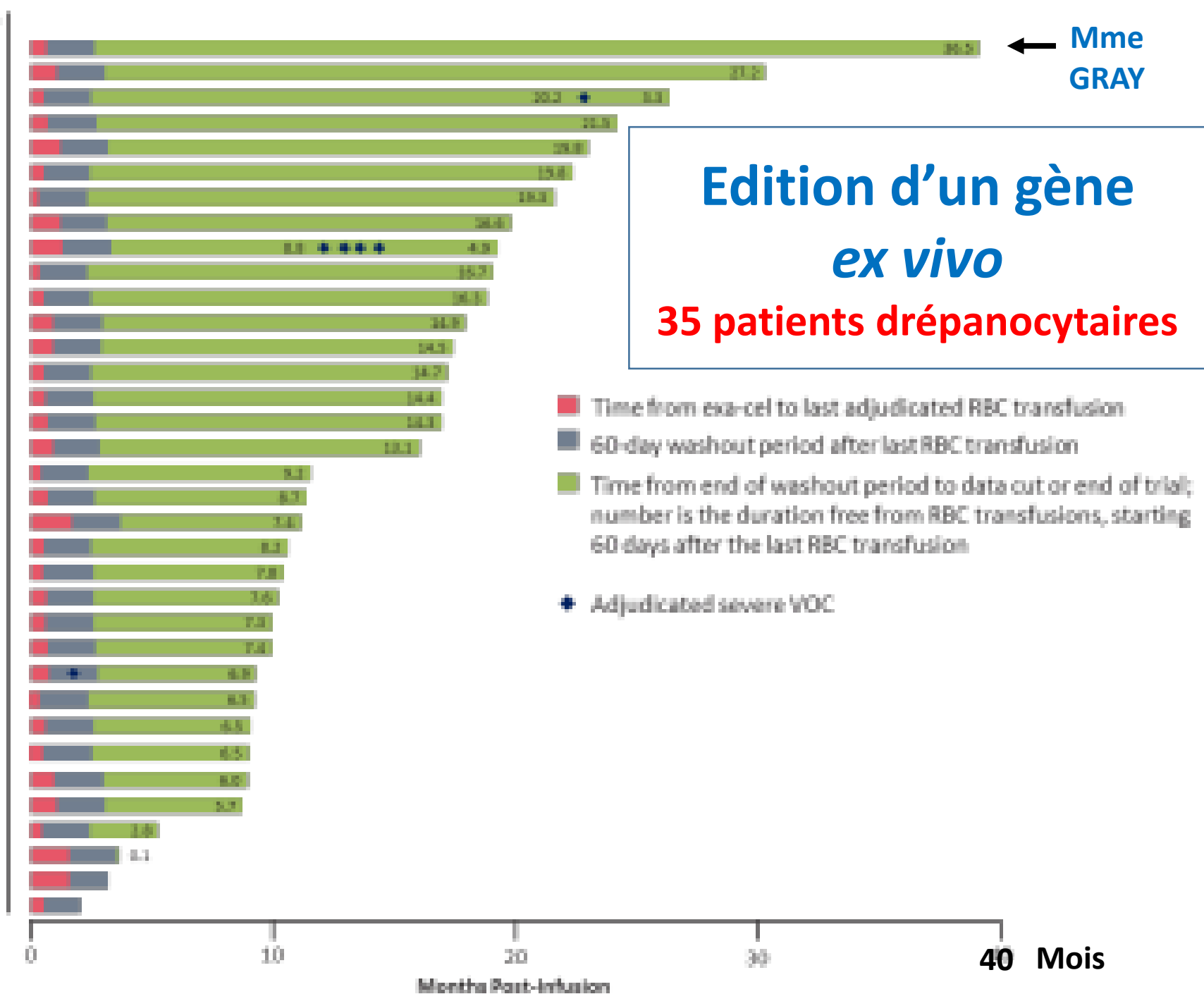
Fondatrice de
CRISPR
THERAPEUTICS
en 2013

3 Traitements de fond de la drépanocytose

- 1) ↓ Crises Douloureuses Vaso-Occlusives (CVO); Hydroxyurée ↑ HbF (1985)
- 2) **Allogreffe: cellules souches** des cellules du sang d'un donneur (1982)
- 3) **Thérapies géniques**
 - **Addition d'un gène thérapeutique *ex vivo*** (AMM: 2019 et 2023?)
 - **Edition d'un gène *ex vivo*** (AMM: 2023-2024) ↑ ↑ HbF

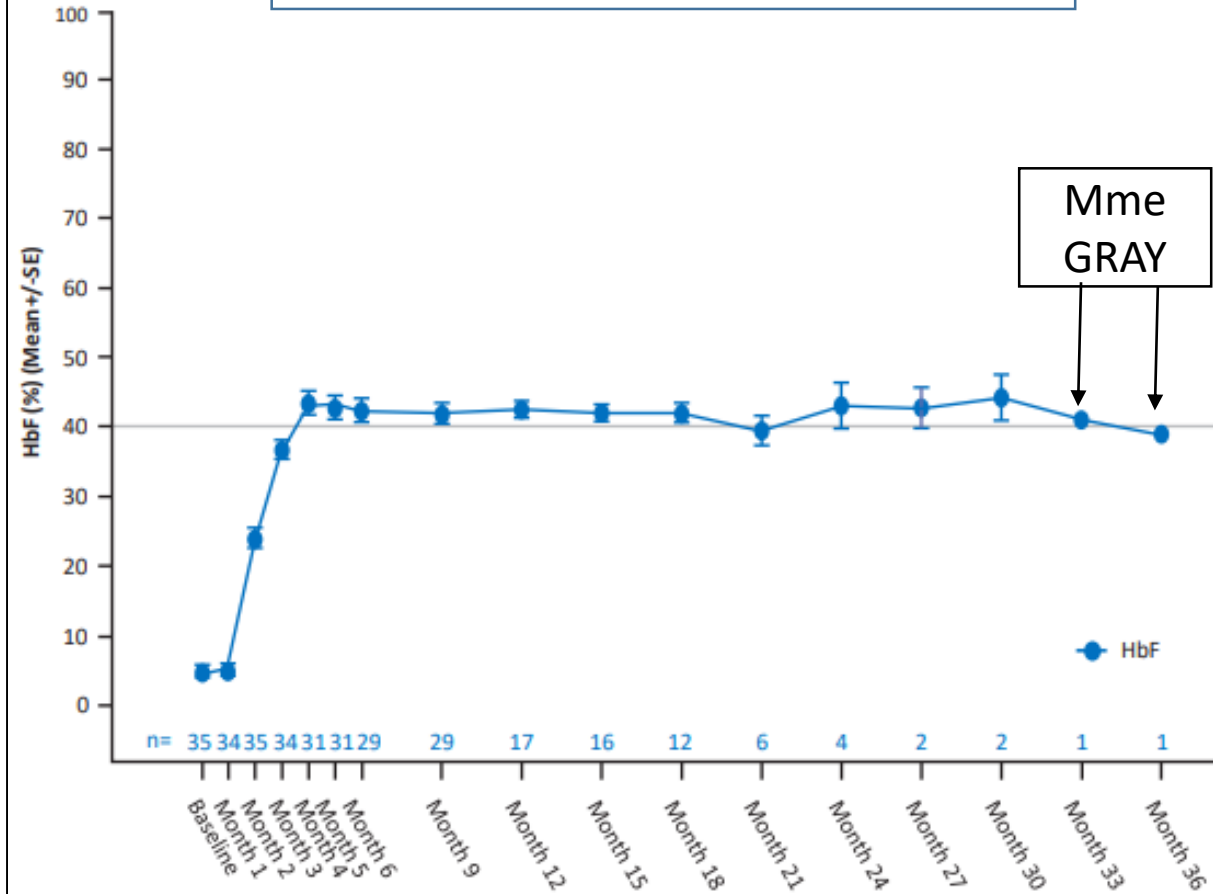
Patients Suivi en mois CVO/an

1 ^a	39.1	7
2 ^a	30.1	8.5
3 ^a	26.1	4
4 ^a	24.1	2.5
5 ^a	23.0	5.5
6 ^a	22.1	9.5
7 ^a	21.6	4
8 ^a	19.8	6
9 ^a	19.3	3
10 ^a	19.1	2
11 ^a	18.8	2.5
12 ^a	17.9	2.5
13 ^a	17.4	4.5
14 ^a	17.2	8.5
15 ^a	17.0	4
16 ^a	17.0	2.5
17 ^a	16.0	2
18	11.6	2.5
19	11.4	2
20	11.1	3
21	10.7	2
22	10.4	2.5
23	10.1	5.5
24	10.0	2
25	10.0	2
26	9.3	4
27	9.3	2.5
28	9.0	1.5
29	9.0	4
30 ^a	8.9	3
31	8.8	3.5
32	5.3	18.5
33	1.7	4
34	1.2	2
35	2.0	3.5

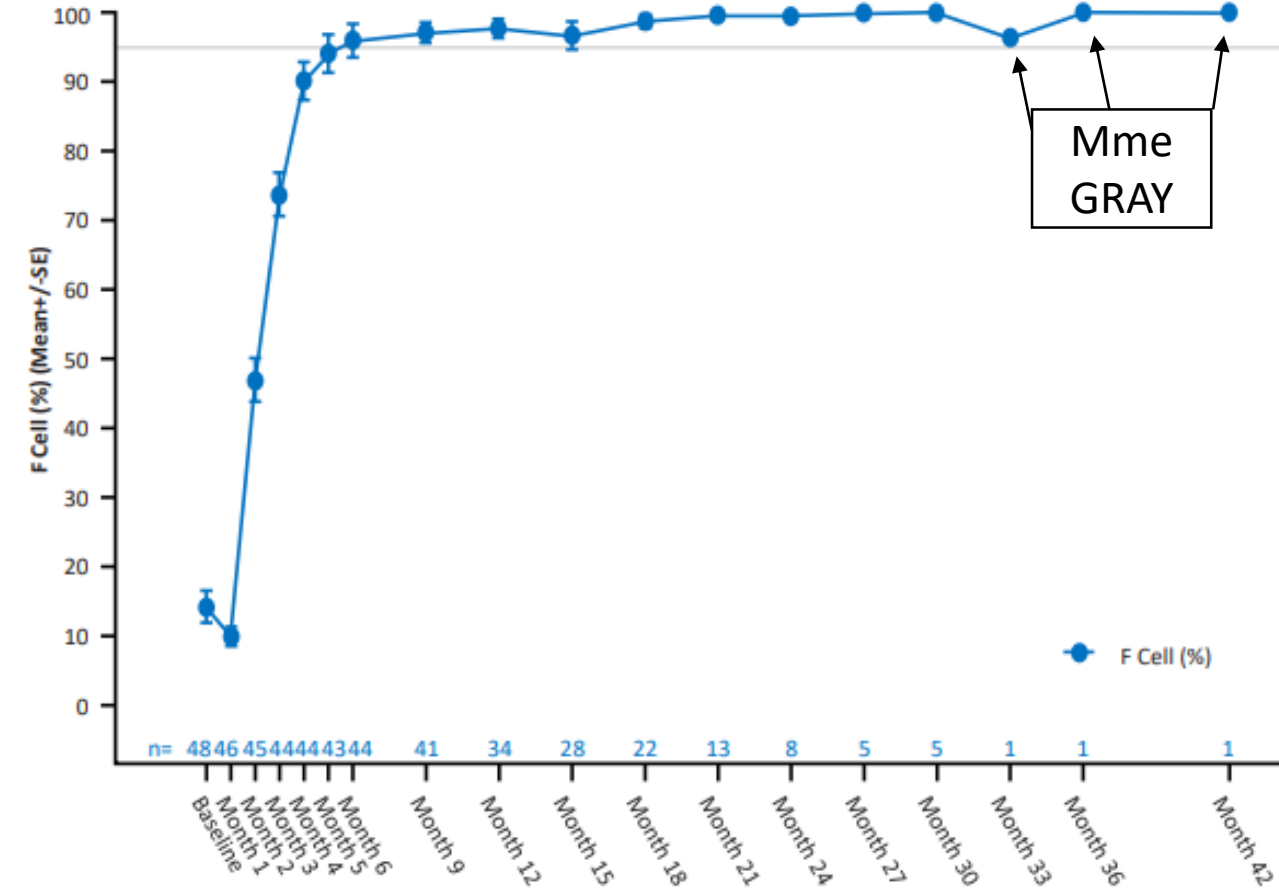


EDITION d'un gène *ex vivo*

% d'Hémoglobine foétale (% HbF)



% Globules rouges contenant de l'Hb F (GR-F)



- Mean HbF was 36.8% at Month 3 and was then maintained at ~40.0% through follow-up
- Mean total Hb was 12.0 g/dL at Month 3 and was then maintained at ≥ 11.0 g/dL through follow-up
- Pancellular distribution of HbF observed early and maintained following exa-cel infusion: >95% of red blood cells express fetal hemoglobin

Comparaison entre Greffe et Thérapie Génique

Allogreffe (< 20% des patients)

- **Sélection du Donneur**
- Mobilisation et prélèvement des cellules (CSH) du donneur
- **Hospitalisation: secteur « greffe »**
 - Conditionnement
 - Injection des cellules du donneur
 - suivi
 - **Complications: conditionnement, rejet, GVH**
- **Immunosuppression pré et post greffe**
- **Efficacité et tolérance: bonne**
- **Prix: coutant: USA > Europe >> Inde**
- **Accessibilité: non limitée en France?**

Thérapie Génique *Ex vivo* (100%)

- **Production du vecteur thérapeutique**
- Mobilisation et prélèvement des CSH du patient
- **Transfert *ex vivo* du vecteur**
- **Logistique complexe**
- **Hospitalisation: secteur « greffe »**
 - Conditionnement
 - Injection des cellules modifiées du patient
 - Suivi à long terme
 - Complications : **conditionnement**
- **Efficacité et tolérance : très bonne**
 - **Prix: 2,8 millions \$ (2,5 millions €)**
- **Accessibilité réduite: USA, Assurance?**

Analyse du prix de la thérapie génique *ex vivo*

- **Production du vecteur et du produit thérapeutique**

Contrôles (Assurance qualité)

- **Amortissement des « recherches et développements » et des brevets**

Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Logistique complexe

- Frais médicaux et d'hospitalisation
- Suivi: tests d'efficacité et de sécurité, à long terme

- **Profits maximums**

= PRIX TG > Traitement Standard de Référence annuel X 50 années de survie !!!

QUESTIONS et PROBLEMES concernant les thérapies innovantes

- Qui finance les recherches et les dépôts de brevets? **Etats-Universités**
- Qui finance les développements? Fondations, **Start-up + Bourse**
- Qui finance les essais cliniques? Start-up --> Big-Pharma
 - Phase I/II : Start-up
 - Phase III ou pivot + AMM : Big-Pharma
- Qui établit le prix des traitements innovants (Biologics)? **Big-Pharma**
- Qui contrôle les prix et les remboursements?
- Qu'est-ce qu'un profit raisonnable?
- Comment assurer l'accès de traitements vitaux à tous les patients?

SOLUTIONS

- **Techniques :**
 - Plateformes centralisées à prix coutant (allogreffes, Etablissements d'intérêts publiques Hôpitaux Suisses,...)
 - ↓ des coûts de production du vecteur et du produit thérapeutique (économies d'échelle)
 - Sauts technologiques TG ex vivo → TG in vivo
- **Simplification et réduction des coûts**
 - de la propriété intellectuelle (license, génériques)
 - des essais cliniques
 - des autorisations de mise sur le marché
- **Pression des Etats (Union Européenne)**
 - Ministères de la Santé et des Finances pour les « thérapeutiques vitales »
 - Réduction des profits en cas de recherches financées par des aides publiques
- **Pression populaire (Associations)**

Thérapie génique *in vivo* par Edition ciblée

David Liu (Li et col. Blood, 2023)

- Mobilisation dans le sang des cellules souches
- ~~• Prélèvement~~
- ~~• Sélection des cellules~~
- ~~• Culture~~
- ~~• Logistique complexe~~
- ~~• Greffe~~
- ~~• Conditionnement~~
- **Injection** du vecteur thérapeutique ciblant les cellules souches *in vivo* (CD117)
- **Sélection cellulaire *in vivo***
- **Coût ↓↓** (inférieur à celui de l'allogreffe)
- Rapide, efficace et peu de risques? à confirmer.

CONCLUSION

- L'accessibilité des traitements transformant la qualité et l'espérance de vie des patients drépanocytaires est un grand défi inattendu.
- L'union reste notre plus grande force comme dans les combats passés
 - Hydroxyurée
 - 1^{er} chélateur oral du fer.
- Sickle Cell Alliance, regroupant les **partenaires concernés** incluant les Associations représentatives.

“Il est horrible de savoir que vous pouvez guérir de votre maladie mais que vous ne pouvez pas y avoir accès.”

Victoria Gray (2023)