

**Filière de Santé MCGRE  
(Maladies Constitutionnelles  
rares du Globule Rouge et de  
l'Erythroïèse)**

Groupe hospitalier Henri Mondor - APHP  
1 rue Gustave Eiffel, 94000 Créteil

Animateur

Prof. Frédéric Galactéros  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Tél. : 01 49 81 22 96

Assistante administrative

Sonia Udino  
Tél : 01 49 81 38 89

<http://filiere-mcgre.fr/>

Cheffe de projet opérationnelle

Lucile Guénégo  
Tel : 01 49 81 30 84  
[lucile.guenegou@aphp.fr](mailto:lucile.guenegou@aphp.fr)

Cheffe de projet scientifique

Catherine Pouzat  
[catherine.pouzat@aphp.fr](mailto:catherine.pouzat@aphp.fr)

Chargée de projet scientifique

Justine Fauvel  
[justine.fauvel@aphp.fr](mailto:justine.fauvel@aphp.fr)

Chargée de projet scientifique

Marwa Khomsi  
[marwa.khoms@aphp.fr](mailto:marwa.khoms@aphp.fr)

M. Aurélien Rousseau  
Ministre de la Santé et de la Prévention  
14, avenue Duquesne  
75350 Paris SP 07

Créteil, le 31 octobre 2023

*Objet : accessibilité de la thérapie génique pour les patients drépanocytaires et thalassémiques.*

Monsieur le Ministre,

Les formes graves de drépanocytose et de thalassémie se manifestent dès la petite enfance et nécessitent une prise en charge médicale lourde et des traitements à vie. Ces maladies génétiques (mutation du gène bêta de la globine) sont responsables de maladies chroniques invalidantes retentissant fortement sur la durée de vie et la qualité de vie des patients et des familles.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques à partir d'un donneur non malade est le seul traitement curatif disponible en pratique courante. Elle est très largement pratiquée s'il existe un donneur HLA-identique chez l'enfant atteint de thalassémie majeure et dans les formes les plus sévères de drépanocytose.

Lorsque la greffe est effectuée chez un enfant à partir d'un donneur familial HLA-identique (en règle un frère ou une sœur), le taux de réussite est d'au moins 90 %. Cependant, la probabilité d'avoir un donneur HLA-identique au sein de la famille n'est que d'1 chance sur 4 pour chaque frère et sœur issus de même père et de même mère. Dans ce contexte de manque de donneurs, des alternatives se sont développées : recours à un donneur volontaire de fichier HLA-identique dans la thalassémie, greffes semi-identiques pour les patients drépanocytaires et essais cliniques de thérapie génique dans les deux maladies. Le principe de thérapie génique est de corriger ex vivo les propres cellules souches hématopoïétiques (CSH) du patient : il s'agit d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques génétiquement modifiées. La thérapie génique présente l'avantage en comparaison à la greffe allogénique d'entraîner très peu de complications immunologiques et de pouvoir être proposée à des patients ne disposant pas de donneur. Il n'y a pas de risque de réaction aiguë ou chronique du greffon contre l'hôte ni de rejet du greffon par le receveur, contrairement à l'allogreffe, ni besoin d'irradiation du patient. Une préparation par chimiothérapie intensive reste cependant actuellement nécessaire. Le premier patient thalassémique

comme le premier patient drépanocytaire ayant reçu une thérapie génique dans le monde ont tous deux été traités en France à l'hôpital Necker.

En 2023, près de 150 patients atteints bêta-thalassémie majeure, forme dite dépendante des transfusions (TDT) car imposant des transfusions sanguines mensuelles dès la petite enfance, ont été traités dans le monde et en France par thérapie génique dans le cadre d'essais cliniques. La première technique de thérapie génique utilisée a été l'addition d'un gène bêta globine fonctionnel via un vecteur lentiviral avec pour les essais les plus récents 85 à 90 % de succès : la grande majorité des adultes et enfants TDT traités ont pu arrêter toute transfusion avec un taux d'hémoglobine proche de la normale et un recul maintenant de plusieurs années. Dans la drépanocytose les essais utilisant la même technique d'addition de gène montrent une amélioration de l'anémie et une quasi-disparition des crises douloureuses drépanocytaires grâce à la production d'hémoglobine « thérapeutique ». Un premier médicament de thérapie génique (Zynteglo) a reçu une AMM européenne en 2019 chez les patients thalassémiques de plus de 12 ans sans donneur HLA-identique intrafamilial et un avis favorable de la Commission de la transparence en France. Sa commercialisation a par la suite échoué en Europe, principalement du fait de son prix très élevé (1,5 - 2 millions d'euros) et également de la lenteur des discussions avec les autorités de santé. Le laboratoire (Bluebird bio) s'est donc retiré du marché européen et a obtenu pour son médicament en 2022 l'AMM de la FDA. En parallèle, les premiers patients thalassémiques et drépanocytaires étaient traités avec succès par une autre approche de thérapie génique utilisant la technique révolutionnaire CrispR-cas9 (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats associated protein 9*) pour modifier les CSH. En 2023 plus de 50 patients ont reçu ce nouveau procédé de thérapie génique par « édition de gènes ». Les résultats sont aussi très prometteurs, avec une absence de récurrence des événements vaso-occlusifs chez les patients drépanocytaires et l'arrêt des transfusions chez les patients thalassémiques. Le dossier de mise sur le marché d'exa-cel, commercialisé par le laboratoire Vertex, a été déposé fin 2022 en Europe. Une demande d'accès précoce a également été déposée en France pour la thalassémie rendant potentiellement ce nouveau traitement disponible en fin d'année 2023 à partir de l'âge de 12 ans et en l'absence de donneur HLA-identique. Le dépôt d'une demande d'accès précoce devrait suivre pour les patients drépanocytaires en fin d'année 2023. Egalement, de nouvelles approches d'édition du génome (édition de base et prime editing) sont actuellement évaluées dans les hémoglobinopathies.

Au total le traitement par thérapie génique des patients présentant une forme sévère de thalassémie ou de drépanocytose, sans possibilité d'allogreffe HLA-identique, semble véritablement en marche, offrant un espoir de guérison à de nombreux patients résidant en France. Si l'accès aux thérapies géniques s'ouvre pour les patients TDT et drépanocytaires sévères, plusieurs défis organisationnels sont à anticiper :

En premier lieu la thérapie génique est une procédure lourde qui nécessite une préparation chimiothérapique intensive et induit une période d'aplasie prolongée. Les délais de reconstitution hématologique nécessitent une hospitalisation de cinq à six semaines en secteur protégé en hématologie, donc de durée comparable à celle d'une allogreffe. Or les unités de transplantation médullaire auront des difficultés à répondre à ce nouveau besoin.

En second lieu, le parcours de soins du patient est à établir avec soin :

- sélection du patient et définition des patients prioritaires ;
- équité d'accès à ce nouveau traitement qui ne sera disponible que dans certains établissements.


La mise en place avec le soutien de la Filière MCGRE de réunions de concertation pluridisciplinaire spécifiques nationales pour valider les indications est indispensable :

- information sur cette procédure complexe et nouvelle, ses potentiels risques à long terme, avec délai de réflexion et recueil du consentement des patients et/ou de leur famille ;
- suivi à très long terme des patients traités par thérapie génique.

La filière MCGRE soutient le développement de cette nouvelle thérapeutique à visée curative et met en place un groupe de travail pour faciliter et coordonner l'accès futur des patients à la thérapie génique.

Nous vous remercions de l'attention que vous porterez à ce courrier et du soutien que vous pourrez apporter aux démarches entreprises par la filière. Nous sommes tout à fait disponible pour en discuter plus avant.

Bien respectueusement,



Pr F. GALACTEROS

Animateur de la Filière de Santé Maladies Rares MCGRE

Copie envoyée par mail au destinataire