

Innovations Thérapeutiques des Hémoglobinopathies

Yves Beuzard yvesbeuzard@yahoo.fr

17^{ème} Journée de la Filière MCGRE, Paris, 2 février 2024

Gérant et directeur scientifique de *Genetix Pharmaceuticals-France/bluebird bio-France*, de 2009 à 2013

I Thérapies Géniques

(dose unique)

Thérapie génique par Addition d'un gène (TGA) de globine:

bluebird bio → Hémoglobine thérapeutique HbA- β^{87Q}

AMM β -Thalassémie (TDT), Août 2022 (FDA-USA)

AMM Drépanocytose, décembre 2023 (FDA-USA)

Thérapie génique par Edition du génome (TGE), méthode CRISPR

CRISPR-Therapeutics/Vertex ↑↑ Hémoglobine Foétale

AMM β -Thal. et drépanocytose, Décembre 2023 (GB, USA), 2024 (UE)

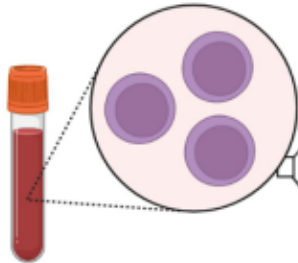
Thérapies géniques (TG) des Hemoglobinopathies

Ceglie et col. 2023

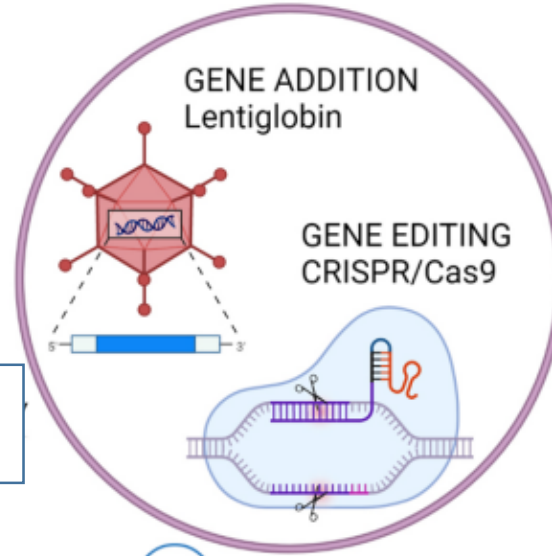
I *Ex VIVO*

Patient
Mobilisation
CSH

① Prélèvement



② Manipulation



Addition

Edition

↑ HbF
> 25%

II *In VIVO*

③ Produit de TG



Patient
Perfusion
IV
Patient

« Edition d'un Gène »



**Emmanuelle
Charpentier**

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

Fondatrice de
CRISPR
THERAPEUTICS
en 2013
**Prix Nobel en
2020**

Victoria Gray

mère de 4 enfants,
caissière

1^{ère} patiente
drépanocytaire
traitée par
**Edition d'un gène
en 2019**

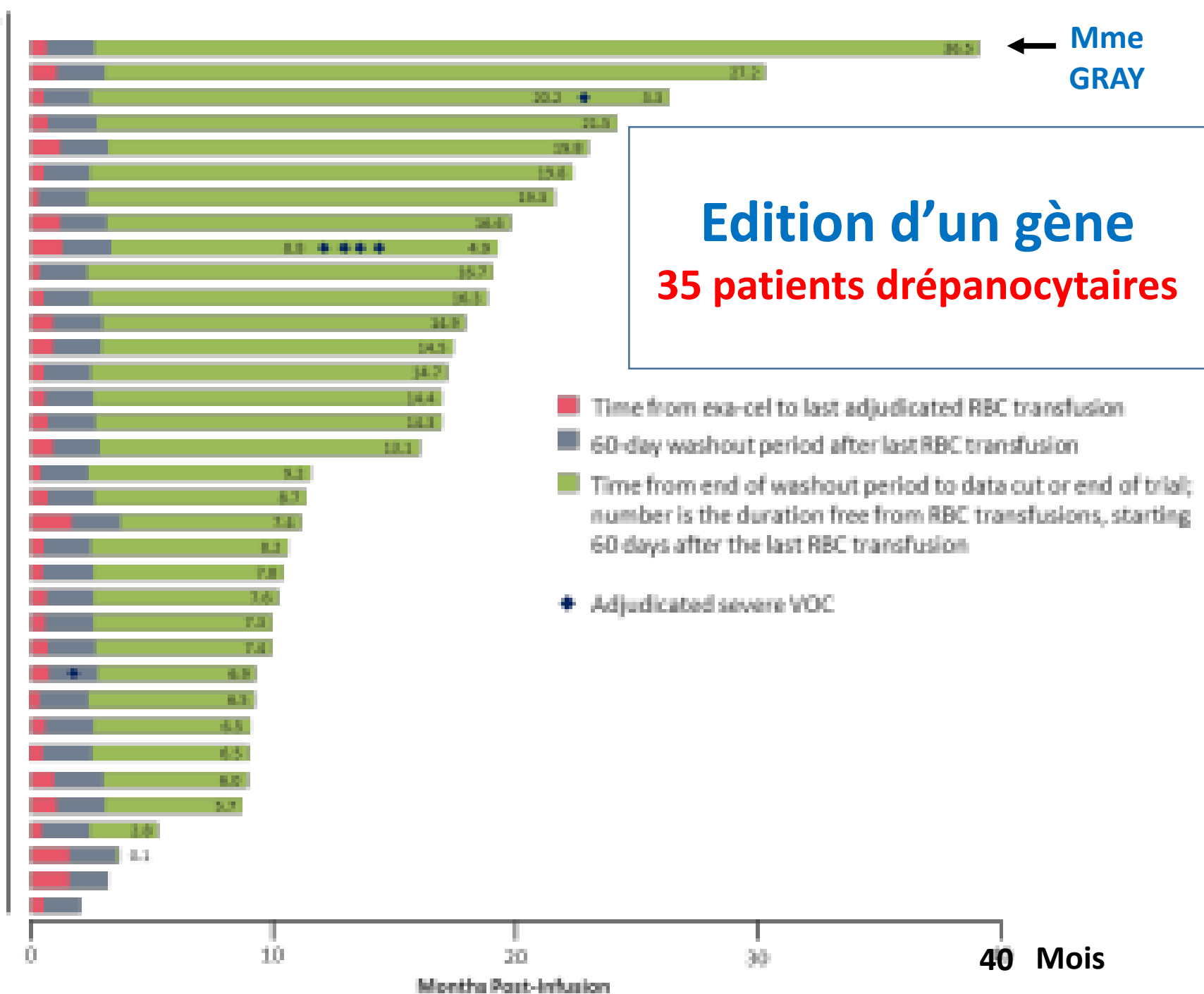
Victoria Gray
2023

Ne regardez pas vos pieds, mais regardez les étoiles »
Stephen Hawking



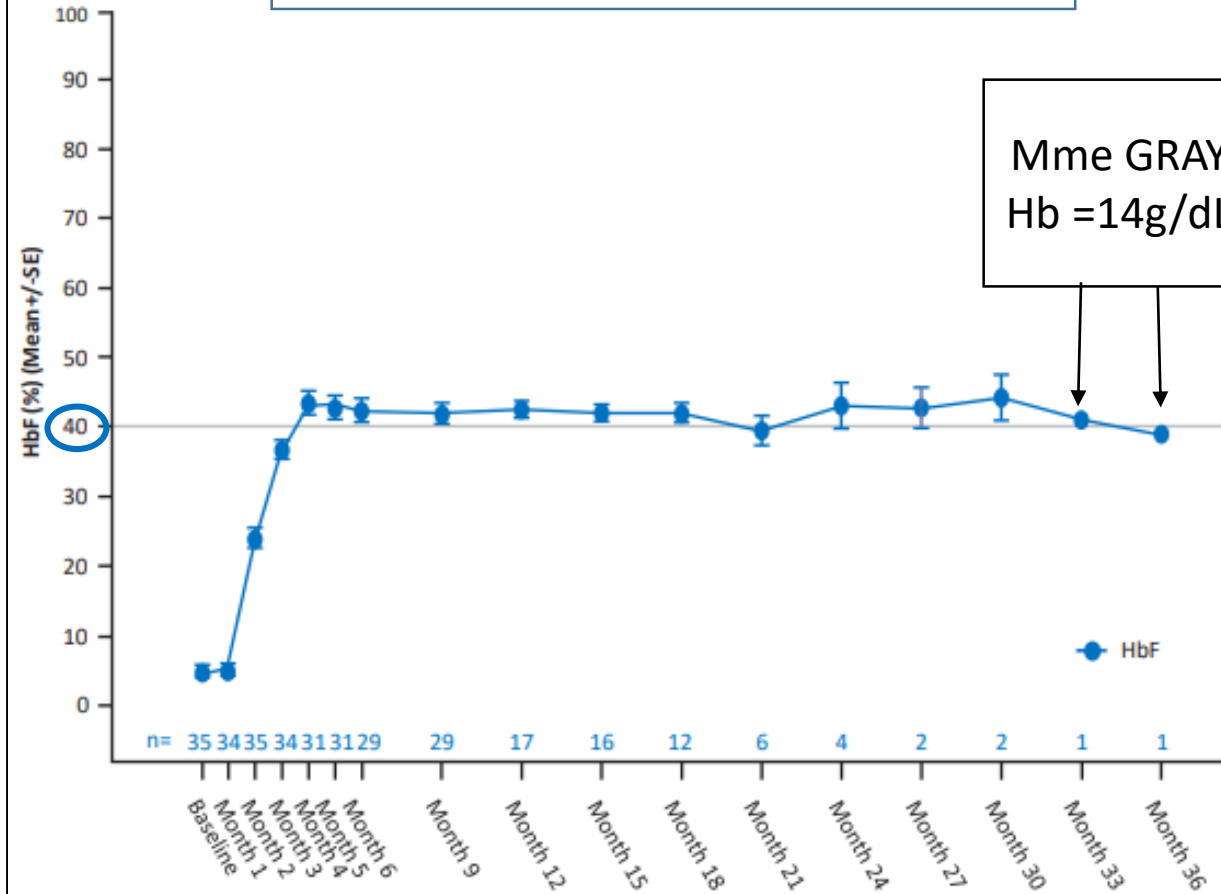
Patients Suivi en mois CVO/an

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

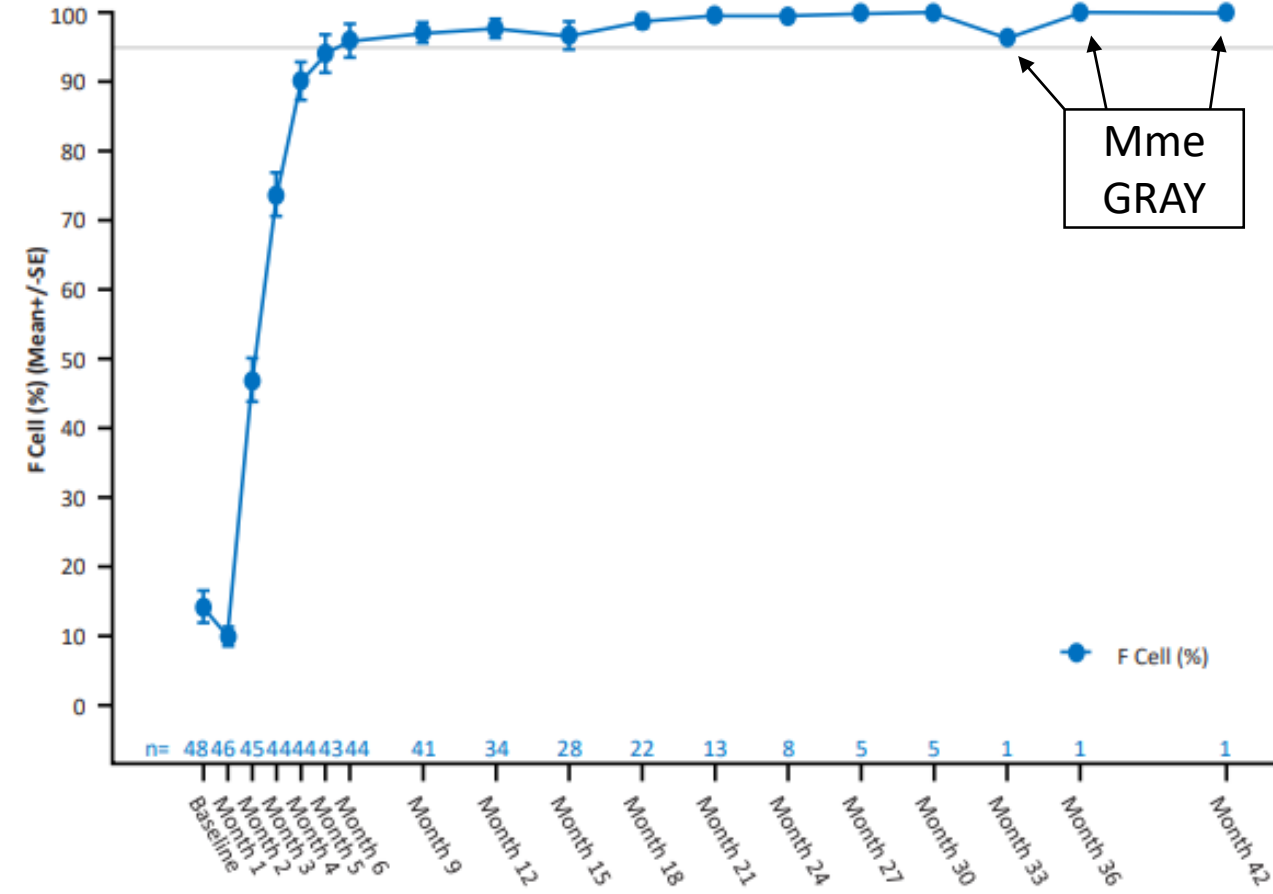


EDITION d'un gène *ex vivo*

% d'Hémoglobine foétale (% HbF)



% Globules rouges contenant de l'HbF (% 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

Prix du **Produit** de Thérapie Génique

ADDITION **AMM USA**

β -thalassémie: 2,8 M\$, 2022 Drépanocytose: 3,1 M\$, 2023

EDITION

2,2 M\$ (**AMM USA, GB, 2023, Europe 2024**)

France: Accès précoce pré-AMM, HAS 18 janvier 2024:

Traitement de la β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT)

Patients âgés de 12 ans à 35 ans éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible ».

AMM, 2024? **Nombre de patients éligibles en France: $\approx$ 200**

AVIS SUR LES MEDICAMENTS

exagamglogene autotemcel

CASGEVY 4 à 13 x 10⁶ cellules/mL

Dispersion pour perfusion

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence

le 20 décembre 2023

Prix réel: ?

Prix officiel USA: 2,2 M\$

Etapes de la thérapie génique par addition d'un gène *Ex Vivo*

Production du « vecteur thérapeutique »

- Mobilisation et prélèvement des CSH du patient
- Transfert *ex vivo* du vecteur → Produit de TG
- Logistique complexe
- Hospitalisation: secteur « greffe »
 - Conditionnement + traitements
 - Injection des cellules modifiées du patient
 - Suivi à long terme
 - Risques : conditionnement, vecteur?
- « Guérison fonctionnelle »: > 90% des enfants et des adultes
- Génotoxicité du vecteur : 0/110 patients traités et suivis jusqu'ici

Prix (USA) de « lancement » du Produit de thérapie génique (Drug Product) par Addition d'un Gène (Mullard, Nat. Rev. Drug Discovery 2023)

Drug (brand name)	Sponsor	Indication	Properties Vector	Launch price (US\$)	Approval year
Voretigene neparvovec (Luxturna)	Spark Therapeutics	Leber congenital amaurosis	AAV	\$850,000*	2017
Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma)	Novartis/AveXis	Spinal muscular atrophy	AAV	\$2.1 million	2019
Betibeglogene autotemcel (Zynteglo)	bluebird bio	<u>Beta-thalassaemia</u>	Lentivirus; ex vivo	<u>\$2.8 million</u>	2022
Elivaldogene autotemcel (Skysona)	bluebird bio	Cerebral adrenoleukodystrophy	Lentivirus; ex vivo	\$3 million	2022
Etranacogene dezaparvovec (Hemgenix)	CSL Behring/ uniQure	Haemophilia B	AAV	\$3.5 million	2022
Lovo-cel (Lyfgenia)	bluebird bio	<u>Sickle cell disease</u>	Lentivirus ex vivo	<u>\$3.1 millions</u>	2023

Calcul du prix de la Thérapie Génique des Hémoglobinopathies

Production et purification du vecteur (GMP)

Production du Produit de Thérapie Génique, PTG (Drug Product)

+ Certification (Assurance Qualité)

- Amortissement des « recherches et développements » et des brevets
- Coûts administratifs: Autorisation de mise sur le marché (AMM)
- Logistique complexe

- **Frais médicaux et d'hospitalisation** (secteur greffe, conditionnement....)
- Frais de suivi: tests d'efficacité et de sécurité, à long terme (15 ans)
- Prise en compte de l'espérance de vie accrue et de la qualité de vie (QOL)
- Rapport coût/bénéfice par rapport au Traitement standard de référence x années de vie

QUESTIONS

- Qui finance les recherches et les dépôts de brevets? **Instituts/Universités/Etats**
- Qui finance les développements initiaux, brevets? Fondations, **Start-up, investisseurs**
- Qui finance les essais cliniques?
 - Phase I/II : **Start-up + bourse** (NASDAQ...)
 - Phase III ou pivot + AMM : **Big-Pharma**
- Qui établit le prix d'un traitement innovant? **Laboratoire Pharmaceutique**
- Qui contrôle les prix et les remboursements? Comité de Transparence (opaque), ristourne
- Qu'est-ce qu'un profit raisonnable?

SOLUTIONS POUR REDUIRE LES COUTS

- Techniques :
 - Plateformes GMP à « prix coûtant » (allogreffes),
 - Etablissements d'intérêts publiques, coopération des Hôpitaux Suisses, EFS
 - ↓ des coûts de production du vecteur et de logistique (économies d'échelle)
 - Sauts technologiques TG *ex vivo* → **TG *in vivo* des hémoglobinopathies**
- Simplification et réduction des autres coûts
 - de la propriété intellectuelle (brevets, licences, génériques)
 - des essais cliniques
 - administratifs: Agences, autorisation de mise sur le marché (AMM)
- Pression de l'Etat
 - Pour les « **thérapeutiques vitales** » (**législation**)
 - Rabais en cas de recherches/développements financées par des fonds publiques

II Thérapie génique *in vivo*

(Li et col. Blood, 2023)

- Production du vecteur
- Mobilisation dans le sang des cellules souches
- ~~• Prélèvement~~
- ~~• Sélection des cellules in vitro~~
- ~~• Culture~~
- ~~• Logistique complexe~~
- ~~• Auto-Greffe~~
- ~~• Conditionnement myéloablatif génotoxique~~
- **Injection IV** du vecteur thérapeutique ciblant les cellules souches *in vivo*
- Sélection *in vivo* des cellules souches modifiées
- Coût ↓↓ (inférieur à celui de l'allogreffe)
 - Sans hospitalisation et avec de faibles risques?
 - AMM < 2029 ?

III Autres Thérapeutiques Innovantes des Hémoglobinopathies

Drépanocytose

Oxbryta[®] (Voxelotor ↑ [Hb] et ↑affinité Hb pour O₂)

Crizanlizumab[®] (anticorps anti-P-selectine, CVO)

Endari[®] (L-Glutamine, antioxydant)

β-Thalassémie

Reblozil[®] (Luspatercept qui améliore l'érythropoïèse

Drépanocytose et **Thalassémies**

Mitapivat[®] (activateur de la Pyruvate kinase)

CONCLUSION: Prix élevés > 100 000 \$/ an

Hydroxyurée: U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR)

↓ coût: 67 \$/patient drépanocytaire/an en Afrique sub-saharienne ≈ 100 millions \$ / an.

CONCLUSION

Il est horrible de savoir que vous pouvez guérir de votre maladie mais que vous ne pouvez pas avoir accès au “traitement vital”

Victoria Gray, 2023

L’union fait la force

La communauté internationale doit s’unir afin que ces biothérapies radicales soient accessibles à prix réduit, comme d’est le cas pour la trithérapie anti-sida dans les pays à faibles revenus ou pour certaines vaccinations.



**ERYTHROCYTE
GENE
FEDERATION**