

Chroniques génomiques

Les thérapies géniques peuvent-elles devenir abordables ?

Bertrand Jordan



Un tableau catastrophique

Au bout de près de quarante années d'efforts, d'avancées techniques majeures, de grands espoirs mais aussi de désillusions sévères et d'accidents dramatiques, la thérapie génique devient une réalité. Le développement des thérapies utilisant le système CRISPR/Cas9 pour modifier *ex vivo* ou même *in vivo* de manière efficace et précise un gène [1,2] (→) rend possible une approche modulaire dans laquelle il suffit de modifier la séquence de l'ARN guide (qui dirige l'enzyme Cas vers sa cible sur l'ADN à modifier) pour cibler un nouveau gène, multipliant ainsi les possibilités d'intervention génique [3] (→).

(→) Voir *m/s* n° 10, 2021, page 933 et n° 8-9, 2023, page 589

(→) Voir *m/s* n° 8-9, 2024, page 677

Dès aujourd'hui, une vingtaine de traitements s'adressant à des maladies génétiques rares ou très rares ont été approuvés aux États-Unis après des essais cliniques concluants [4]. La plupart sont commercialisés, du moins outre-Atlantique, et une partie en Europe. Mais les tarifs annoncés sont exorbitants [5] (→), souvent supérieurs au million de dollars américains par patient (sans compter les frais d'hospitalisation), ce qui les met hors de portée de la grande majorité des malades et/ou impossibles à prendre en charge par les systèmes de santé socialisés de type Européen. Une étude prospective récente [6] estime le coût prévisionnel des thérapies géniques, pour les seuls États-Unis, à environ vingt milliards de dollars par an (Figure 1).

(→) Voir *m/s* n° 2, 2023, page 187

Et pourtant, les entreprises qui se sont lancées dans cette voie ne sont pas florissantes, loin de là : *Bluebird Bio* (Sommerville, Massachusetts), une des firmes pionnières qui a à son actif des traitements pour la drépanocytose, pour la bêta-thalassémie et pour l'adrénoleucodystrophie, est dans une situation désespérée¹ : ses actions, qui valaient plus de cent dollars il y a quelques années, sont tombées aujourd'hui à



Biologiste, généticien et immunologiste, Président d'Aprogène (Association pour la promotion de la Génomique), 13007 Marseille, France. brjordan@orange.fr

36 centimes. Les firmes fondées par les découvreurs du système CRISPR/Cas9 pour l'application de cette approche d'édition du génome à la thérapie génique ne vont guère mieux : *Caribou Biosciences* (Jennifer Doudna), *Editas Medicine* (Fan Zhang, George Church), et *CRISPR Therapeutics* (Emmanuelle Charpentier) réduisent leurs programmes et licencient une partie de leur personnel. Il est clair que le modèle classique du développement de médicaments ne fonctionne pas pour ces thérapies complexes qui s'adressent chacune à un petit nombre de patients.

Une structure et une tentative

Fondé en 2015 à l'initiative de Jennifer Doudna, *Innovative Genomics Institute*² (IGI, UC Berkeley, Californie) est un institut sans but lucratif qui fédère des dizaines d'équipes de recherche californiennes mais dispose aussi de locaux et personnels propres pour poursuivre des travaux sur l'amélioration des technologies CRISPR/Cas 9 et pour développer leurs applications en santé humaine et en agriculture. C'est une structure importante, bien intégrée dans le dynamique paysage scientifique californien, bien financée, et qui a déjà donné naissance à de nombreuses *start-up*. À l'initiative de Jennifer Doudna, l'IGI a créé une *task force* dont le but est de définir comment rendre abordables les thérapies géniques [7]. Elle comporte une trentaine d'experts (scientifiques, économistes, juristes), pratiquement tous Nord-Américains, répartis en quatre groupes : « Prix et accessibilité », « Fabrication et

¹ [news/bluebird-withdraw-gene-therapy-europe-skysona/608666/](https://www.nytimes.com/2024/01/16/health/bluebird-bio.html)

² <https://innovativegenomics.org/>

réglementation », « Propriété intellectuelle et politique de licences », « Modèles d'organisation et de financement ». Le cadre fixé est celui des thérapies géniques par CRISPR/Cas 9 *ex vivo* et *in vivo* [1,2], en se limitant à ce qui est envisageable dans le cadre de la législation États-Unienne existante, sans changement législatif majeur. Les groupes ont travaillé durant plus d'une année et ont abouti à des conclusions présentées dans un *white paper* librement accessible intitulé « *Making genetic therapies affordable and accessible* »³ [8] ainsi que dans un article publié par *Nature* en octobre 2024 [9]. Leur conclusion est qu'il serait possible de diviser par dix le coût des thérapies géniques CRISPR et d'arriver ainsi à des montants de l'ordre de deux cent mille dollars par patient, considérés comme acceptables (et soutenables) pour de telles thérapies lorsqu'elles sont définitivement curatrices pour des affections graves et coûteuses. L'article de *Nature* présente un exemple dans lequel tous les coûts sont chiffrés (y compris les intérêts du capital investi et la construction de la structure de production) et aboutit à un total par patient d'environ 250 000 dollars tout en ménageant, sur une période de sept ans (durée d'exclusivité pour les traitements de maladies rares) et pour un total de 14 000 patients, un honnête profit de deux cent millions de dollars [9].

Des leviers accessibles (en principe)

Les pistes principales sur lesquelles portent les propositions concernent les différentes étapes du développement et de l'implémentation d'une thérapie génique. Au point de départ, lors du transfert de propriété intellectuelle depuis l'équipe de recherche universitaire vers une entreprise, le rapport insiste sur la nécessité d'encourager (d'imposer ?) des contrats ménageant de larges possibilités d'accès via des licences non exclusives. Vient ensuite un ensemble de simplifications des pratiques réglementaires évitant d'avoir à repasser par toutes les étapes de validation (certification des réactifs, données précliniques...) lors, par exemple, d'un changement de site de fabrication ou même, dans le cas de thérapies modulaires [3], du ciblage d'un autre gène grâce à la modification de l'ARN guide sans changement de tout le système. Sont aussi suggérées la validation et la diffusion de protocoles de fabrication standardisés, l'organisation de la disponibilité de réactifs de base répondant aux normes GMP (*Good Manufacturing Practice*), et enfin la possibilité de se contenter de résultats d'essais cliniques en phase I pour des affections ultra-rares ne concernant que quelques cas sur l'ensemble de la population. En ce qui concerne la fixation du prix auquel seront commercialisés les traitements, le rapport insiste sur la nécessité de s'affranchir des devoirs dus aux actionnaires (*shareholder responsibility* : maximiser les profits), en optant plutôt pour des structures de type partenariat public/privé, et dénonce les défauts du *value-based pricing* (fixation du tarif par rapport au meilleur traitement existant⁴) qui aboutit à figer des



Figure 1. Une vision très schématique (mais parlante !) de la thérapie génique (<https://kffhealthnews.org/news/>).

tarifs très élevés et sans rapport avec le coût réel de la thérapie. Il s'appuie pour cela sur les exemples réussis de structures atypiques déjà expérimentées pour des affections rares ou négligées [10]. Au total, on a là un ensemble cohérent de mesures non utopiques qui devraient permettre de rendre les thérapies géniques raisonnablement accessibles, même si, à l'évidence, ce ne seront jamais des traitements bon marché !

Une nécessité pour concrétiser les promesses de la thérapie génique

En dehors même du cas particulier des États-Unis où le système de financement des soins médicaux est si dysfonctionnel qu'il a récemment suscité un attentat mortel contre le PDG d'une importante firme d'assurances médicales⁵, le coût de traitements de plus en plus sophistiqués pose à l'évidence un problème, y compris dans les pays les plus riches. Les thérapies géniques sont l'exemple le plus frappant de cette « médecine de précision » parfois très efficace mais souvent inabordable. *L'Innovative Genomics Institute* n'est bien sûr pas le seul à réfléchir à l'accessibilité de ces approches. Au Canada, le réseau canadien d'immunothérapie a non seulement étudié la question mais effectivement mis en place une plate-forme qui rend accessible les traitements par cellules CAR-T à un coût de l'ordre de cinquante mille dollars, très inférieur aux tarifs des entreprises⁶. En Europe, un consortium appelé AGORA a été formé avec le même objectif [11,12]. En France, l'AFM et son laboratoire Généthon ont suscité la création d'une *start-up*, Yposkesi, destinée à faciliter l'implémentation des thérapies géniques, notamment

³ <https://innovativegenomics.org/making-genetic-therapies-affordable-and-accessible/>

⁴ Par exemple, fixer le prix d'une thérapie génique pour l'hémophilie par rapport au coût (très élevé) d'un traitement à vie par des facteurs de coagulation.

⁵ Le PDG de United Healthcare (51 millions d'assurés) a été assassiné le 4 décembre 2024 par Luigi Mangione, un malade insatisfait de la prise en charge de ses traitements par la compagnie d'assurance.

⁶ <https://biocanx.com/research/made-canada-car-t-platform>

par la mise à disposition de vecteurs bien caractérisés et validés⁷. On peut espérer que, malgré les obstacles réglementaires et l'opposition des bénéficiaires du système actuel, ces efforts aboutissent à faire redescendre les prix des thérapies géniques des hauteurs stratosphériques actuelles et permettent ainsi de réaliser effectivement les promesses de la thérapie génique. ♦

SUMMARY

Affordable gene therapies?

Twenty gene therapies have now been approved in the USA by the FDA, but their stratospheric price tag (often above one million USD per patient) makes them essentially unaffordable for most. A systematic study of the various steps involved in the development and manufacture of these therapies, undertaken (among others) by the Innovative Genomics Institute in California, shows that the cost could be reduced up to tenfold without major legislative changes, and offers hope for affordable genetic therapies. ♦

⁷ <https://www.yposkesi.com/>

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Jordan B. Édition de gènes *in vivo* et thérapie génique *Med Sci (Paris)* 2021 ; 37 : 933-5.
2. Chneiweiss H. Premiers succès et nouveaux enjeux de l'édition du génome en thérapeutique humaine. *Med Sci (Paris)* 2023 ; 39 : 589-90.
3. Jordan B. Thérapie génique *in vivo* : une approche modulaire. *Med Sci (Paris)* 2024 ; 40 : 677-9
4. Center for Biologics Evaluation and Research. *Approved cellular and gene therapy products*. FDA, 21 Nov. 2024. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-an-gene-therapy-products>
5. Jordan B. Une thérapie très attendue et un prix exorbitant ! *Med Sci (Paris)* 2023 ; 39 : 187-90
6. Wong CH, Li D, Wang N, et al. The estimated annual financial impact of gene therapy in the United States. *Gene Ther* 2023 ; 30 : 761-73
7. Witkowsky L, Norstad M, Glynn AR, Kliegman M. Towards affordable CRISPR genomic therapies: a task force convened by the Innovative Genomics Institute *Gene Ther* 2023 ; 30 : 747-52.
8. The Innovative Genomics Institute (2023). Making genetic therapies affordable and accessible. [white paper]. <https://innovativegenomics.org/making-genetic-therapies-affordable-and-accessible/>
9. Kliegman M, Zaghula M, Abrahamson S, et al. A roadmap for affordable genetic medicines. *Nature* 2024 ; 634 : 307-14
10. Dredge C, Scholtes S. The health care utility model: a novel approach to doing business. *NEJM Catalyst* (8 July 2021). <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.21.0189>
11. Fox T, Bueren J, Candotti F, et al., AGORA Initiative. Access to gene therapy for rare diseases when commercialization is not fit for purpose. *Nat Med* 2023 ; 29 : 518-9
12. Fox TA, Booth C. Improving access to gene therapy for rare diseases. *Dis Model Mech* 2024 ; 17 : doi: 10.1242/dmm.050623

TIRÉS À PART

B. Jordan



**Avec m/s, vivez en direct
les progrès et débats
de la biologie et de la médecine**

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org

