

Biothérapies : opportunités et accessibilité

Par Alain FISCHER

Collège de France

Unité d'immunologie, hématologie et rhumatologie pédiatrique,

Hôpital Necker Enfants malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Institut Imagine

Les progrès de la recherche biomédicale conduisent à l'émergence de nombre de médicaments innovants issus des biothérapies : protéines recombinantes, anticorps monoclonaux, thérapie génique et thérapie fondée sur les ARN. Ces biothérapies sont utilisées comme traitement de cancers, de maladies inflammatoires, de maladies génétiques et en vaccination. Les perspectives sont encore plus prometteuses. Toutefois, ces médicaments innovants sont commercialisés à des prix très élevés qui mettent en péril leur accessibilité future pour l'ensemble de la population. De nouvelles règles d'établissement des prix doivent être élaborées à l'échelle internationale pour préserver l'équilibre entre intérêt privé et bien public. L'hypothèse de la production de centaines de ces médicaments par des entités sans but lucratif doit être également envisagée.

Aujourd'hui près de 50 % des nouveaux médicaments mis sur le marché sont des biothérapies, c'est à dire des produits issus du vivant : protéines recombinantes dont des anticorps monoclonaux, thérapie génique et cellulaire. Cette évolution spectaculaire a débuté il y a un peu plus de 40 ans avec la mise au point des techniques qui permettent de produire à volonté des protéines par des réacteurs cellulaires. Ces avancées furent les conséquences directes de la connaissance du génome et de son fonctionnement après la seconde guerre mondiale.

Les protéines recombinantes et les anticorps monoclonaux

Par l'introduction de plasmides (ADN circulaire d'origine bactérienne) au sein des cellules, on peut induire la production à façon de protéines dont on connaît la séquence de l'ADN codant. Ces cellules utilisées en réacteurs peuvent être bactériennes, issues d'insectes ou de mammifères. Les protéines sont récupérées dans le surnageant cellulaire et purifiées. C'est ainsi que sont produits l'insuline, l'hormone de croissance, les facteurs de coagulation ou encore des enzymes déficientes dans une série de maladies génétiques dites de surcharge (comme la maladie de Gaucher ou la mucopolysaccharidose de type 1. L'avantage de cette technique est de permettre une production en très grande quantité tout en assurant la sécurité microbiologique (en opposition aux protéines purifiées du plasma de donneur de sang). Les protéines recombinantes servent aussi à la fabrication de vaccins comme par exemple les vaccins contre l'hépatite B ou les papillomavirus.

Une seconde vague de protéines recombinantes a ensuite diffusé avec la production selon une technologie globalement similaire d'anticorps monoclonaux : il s'agit d'anticorps capables de reconnaître un antigène donné et d'induire ainsi après injection une réponse immunitaire thérapeutique (1,2). Il est possible aujourd'hui de produire à façon des anticorps contre un très grand nombre de protéines dont l'origine est entièrement humaine ce qui réduit considérablement les risques d'accident d'intolérance par réaction d'hypersensibilité immédiate liée à la production d'anticorps contre ces anticorps monoclonaux. Ces anticorps sont utilisés dans de nombreux champs de la médecine : pour neutraliser un microbe (par exemple le virus respiratoire syncytial chez des nourrissons fragiles), mais surtout comme arme anticancéreuse, ou encore anti inflammatoire ou immunosuppressive. C'est là une très grande réussite de la thérapeutique développée au cours de ces vingt dernières années. On dénombre à ce jour environ 50 anticorps médicaments pour traiter des cancers dont les anticorps anti PD1 (PDL1) et CTLA4 qui stimulent la réponse anti cancéreuse des lymphocytes T et permettent d'obtenir de longues rémissions de certains cancers jusque-là intraitables comme le mélanome métastatique. Plus de 30 anticorps médicaments sont couramment utilisés pour combattre des maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou la maladie de Crohn en neutralisant des cytokines (protéines) pro inflammatoires : TNF, interleukines (1,6).

Des anticorps modifiés par exemple rendus bispécifiques (reconnaissant 2 cibles) sont utilisés avec succès pour activer les cellules du système immunitaire à proximité immédiate des cellules tumorales.

La thérapie génique

Une autre avancée thérapeutique, qui émerge progressivement depuis une vingtaine d'année, consiste en la thérapie génique, c'est à dire la thérapie par l'introduction d'un gène dans les cellules de patients (3,4). Ce gène peut coder pour une protéine déficiente, cas des maladies héréditaires monogéniques, permettre d'inhiber ou de modifier l'expression d'une protéine pathologique ou encore conférer une propriété nouvelle aux cellules. Les progrès sont lents mais réels. Dix-sept maladies héréditaires (déficits immunitaires, maladies de surcharge, hémoglobinopathies, épidermolyse bulleuse, cécité héréditaire, hémophilies, amyotrophie spinale) bénéficient de la thérapie génique ainsi que des cancers, des lymphocytes B : leucémies aiguës, lymphomes et myélomes grâce à la technique dite des CAR-T (chimeric antigen receptor T cells). Il en résulte la mise sur le marché (nord-américain et/ou européen) de 12 médicaments de thérapie génique. L'ambition – parfois concrétisée – est l'obtention de guérir une maladie jusque-là difficilement curable. Schématiquement, deux stratégies sont utilisées : thérapie génique *in vivo* par injection du vecteur contenant le gène thérapeutique. Le vecteur principal est un virus modifié : Adeno Associated Virus (AAV) qui peut virtuellement infecter tous les types cellulaires de l'organisme et permettre l'expression grâce à un promoteur spécifique de tissu du gène thérapeutique dans le foie, le système nerveux ou la rétine par exemple. Cette technique n'est applicable qu'au ciblage de cellules dites post mitotiques qui ne se divisent que peu ou plus. La stratégie alternative consiste en l'utilisation *ex vivo* de vecteurs rétroviraux, dérivés du VIH, pour permettre l'intégration du gène thérapeutique dans les cellules cibles et sa réplication lors de la division cellulaire. Ces vecteurs sont principalement utilisés pour cibler les cellules souches de la moelle osseuse ou les lymphocytes T (CAR-T). Une nouvelle technologie d'ingénierie génomique est en plein développement : elle consiste, grâce à des enzymes capables de couper l'ADN en un point précis (« des sortes de ciseaux moléculaires ») soit d'inactiver un gène dont l'expression provoque une pathologie, soit de remplacer un fragment muté d'un gène, une forme de « chirurgie des gènes ». Le système dit CRISPR-Cas9 où l'enzyme est guidée vers la séquence cible par un ARN complémentaire de l'ADN apparaît comme le plus approprié. Des modifications de celui-ci pour modifier l'ADN sans le casser, l'édition de base ou l'édition par *priming* sont apparemment particulièrement prometteurs pour de très nombreuses applications.

La thérapie par les ARN

L'ARN messenger est le vecteur de l'information entre le gène (ADN) et la protéine. Bien que les molécules soient fragiles, on peut au prix de quelques modifications et en les transportant dans des nano particules lipidiques, également les utiliser pour induire l'expression d'une protéine après injection. Une application spectaculaire en est les vaccins dirigés contre l'agent du Covid, le Sars-CoV2. D'autres applications vacci-

nales de cette technologie sont en développement. L'ARNm peut aussi être utilisé pour apporter de façon régulière une protéine déficiente – thérapie de substitution – à la place de la protéine elle-même.

Des ARN différents constituent un autre type de médicaments. Il s'agit de petites molécules d'ARN modifiées pour être plus stables et pénétrer au sein des cellules 5. Ces ARN sont anti-sens (complémentaires) d'ARN cellulaire qu'ils peuvent ainsi déstabiliser et ainsi inhiber l'expression d'une protéine pathologique (ou modifier l'épissage d'une protéine). Des résultats convaincants ont été obtenus dans le traitement d'une forme d'amylose, dans une maladie inflammatoire par activation du complément (l'œdème angio-neurotique) ou le traitement de l'amyotrophie spinale. Les nouvelles possibilités de vectorisation dans des gouttelettes lipidiques évoquées plus haut sont susceptibles d'en élargir le champ des indications.

On le voit, les biothérapies à travers les protéines recombinantes, l'ADN et l'ARN et sans doute demain des thérapies cellulaires ont ouvert un nouveau champ de la thérapeutique dans bien des domaines. Elles contribuent de façon très significative au progrès de la médecine. Il importe que chaque patient éligible puisse en bénéficier, autrement dit que ces nouveaux médicaments soient accessibles.

L'accessibilité des médicaments innovants

Sans exception les nouveaux médicaments vraiment innovants dont les biothérapies sont commercialisés à des prix qui sont sans commune mesure avec ceux des médicaments classiques. Quelques exemples : les protéines substitutives utilisées dans des maladies de surcharge coûtent entre 50 et 100 000 €/an et par patient, les cures d'anticorps monoclonaux entre 10 et 100 000 € (6,7), les traitements des hémophilies par protéines recombinantes et dérivés plusieurs centaines de milliers d'euros par an et par patient. Le prix des médicaments des thérapies géniques est de l'ordre de 1,5 à 3,5 millions d'euros ! (8,9). Comment justifier de tels prix ? L'industrie pharmaceutique avance trois arguments : la complexité de la recherche, du développement et de la production de tels médicaments, la rareté de la plupart des maladies concernées et surtout le caractère transformant de ces traitements qui apportent la guérison (thérapie génique) ou une amélioration considérable de l'espérance et de la qualité de vie. Pourtant, on peut objecter :

- que l'essentiel de la recherche y compris jusqu'au stade des premiers essais cliniques a été porté par le monde académique (10), ce qui limite considérablement le risque pris par les entreprises du médicament qui *in fine* rachètent (*via* l'intermédiaire d'une *start-up*) le médicament ;
- il n'y a pas de corrélation entre prix et taille du marché pour les médicaments ;
- le caractère transformant est réel mais n'aboutit pas toujours à une guérison si bien que les patients restent des patients !

Bien sûr, dans certains cas il est indéniable que l'utilisation du médicament innovant évite de nombreux soins qui *in fine* s'avèrent plus onéreux que le prix de ce médicament. Il y a donc un bénéfice économique possible. La question posée dans ce cas est alors la suivante : qui doit en bénéficier ? Les actionnaires de l'industriel producteur du médicament ou la collectivité ? À ce jour à l'évidence, l'intérêt privé l'emporte sur l'intérêt collectif. Ne peut-on envisager un équilibre plus juste ?

Cela paraît d'autant mieux concevable que les industriels de la pharmacie représentent un des secteurs industriels les plus profitables (11,12) et que par ailleurs leurs dépenses de recherche et développement sont bien inférieures aux dépenses de marketing et aux bénéfices (incluant les opérations financières) issues de la vente de ces médicaments (12).

Si rien ne change et devant l'afflux prévisible de nouveaux médicaments innovants, les systèmes de prise en charge, la sécurité sociale en France auront du mal à couvrir ces dépenses croissantes. En témoigne la création puis l'augmentation progressive du budget de la « liste en sus » qui couvre la prise en charge de la plupart de ces médicaments. Il faut ajouter que la pression exercée par la quasi absence de contrôle des prix de ces médicaments aux États-Unis pèse aussi sur les prix en Europe, avec la menace mise à exécution par une firme (Bluebird) de ne pas commercialiser ses produits en Europe. En France, le prix des médicaments est déterminé par négociation entre les industriels et le Comité économique des produits de santé (CEPS). Ces négociations et leur issue sont confidentielles, ce qui n'est pas forcément à l'avantage des autorités de santé. L'Organisation Mondiale de la Santé a appelé dans son assemblée générale de mai 2019 à une plus grande transparence sur la construction des prix des médicaments (13). Mais faute de caractère contraignant, cette résolution n'est pas opérationnelle. Il pourrait être envisagé de placer cette négociation à l'échelle de l'Union européenne comme cela a été le cas avec le succès pour les vaccins contre le Covid. La taille du marché européen donnerait aux négociations publiques un poids évidemment bien plus fort.

Un autre point critique concerne la détermination d'un prix « juste ». Les critères devraient faire l'objet d'une discussion réunissant toutes les parties pour évaluer la part des coûts de recherche/développement, de production/distribution, des mérites du médicament et enfin d'un bénéfice raisonnable. À ce propos, l'instauration d'une clause de prix raisonnable (comme mise en place très transitoirement par le NIH aux États-Unis) devrait pouvoir être incluse dans la contractualisation des transferts de droit entre milieu académique, *start-up* et *in fine* industrie du médicament. Enfin, la contribution académique devrait faire l'objet d'une rémunération plus juste eu égard au prix de vente final. On le voit, beaucoup de sujets de négociation sont sur la table !

Sur un autre plan, au moins pour le traitement de maladies ultra rares, pourrait on développer des plateformes de fabrication sans but lucratif. Cela impliquerait un investissement public initial auquel pourraient

se joindre des fondations privées. Une étude de faisabilité économique mériterait d'être lancée avec là aussi une perspective de coordination européenne. Le périmètre de ces centres de production de médicaments innovants pourrait évoluer en fonction du marché !

Nous sommes à l'évidence loin à ce jour de la mise en place d'une situation satisfaisante tant pour l'intérêt général que pour le maintien d'une nécessaire activité de développement pharmaceutique par l'industrie. La route est escarpée, les implications internationales pèsent lourd. Mais les perspectives (heureuses) d'arriver sur le marché de nombre de médicaments innovants et notamment de biothérapies, imposent de réformer le système de fixation des prix pour éviter d'évoluer vers un système où *in fine* le progrès médical ne deviendrait accessible qu'à une fraction de la population.

Références

1. CARTER P. J. & RAJPAL A. (2022), "Designing antibodies as therapeutics", *Cell*, 185(15), pp. 2789-2805.
2. WALSH G. & WALSH E. (2022), "Biopharmaceutical benchmarks 2022", *Nat Biotechnol*, 40, pp. 1722-1760.
3. HIGH K. A. & RONCAROLO M. G. (2019), "Gene Therapy", *N Engl J Med*, 381, pp. 455-464.
4. FISCHER A. (2023), "Gene therapy for inborn errors of immunity: past, present and future", *Nat Rev Immunol*, 23, pp. 397-408.
5. CHILDS-DISNEY J. L., YANG X., GIBAUT Q. M. R., TONG Y., BATEY R. T., & DISNEY M. D. (2022), "Targeting RNA structures with small molecules", *Nat Rev Drug Discov*, 21, pp. 736-762.
6. LUZZATTO L., HYRY H. I., SCHIEPPATI A., COSTA E., SIMOENS S., SCHAEFER F., ROOS J. C. P., MERLINI G., KAARIAINEN H., GARATTINI S., HOLLAK C. E., & REMUZZI G. (2018), "Second Workshop on Orphan Drugs p. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration", *Lancet*, 392, pp. 791-794.
7. VOKINGER K. N. (2023), "Determinants of cancer drug pricing and how to overcome the cancer premium", *Cell*, 186, pp. 1528-1531.
8. FISCHER A., DEWATRIPONT M. & GOLDMAN M. (2020), «L'innovation thérapeutique, à quel prix ? [What is the fair price of innovative therapy?]", *Med Sci (Paris)*, 36(4), pp. 389-393.
9. MAZZUCATO M. (2016), "High cost of new drugs", *BMJ (Clinical research ed.)*, 354, i4136.
10. STEVENS A. J., JENSEN J. J., WYLLER K., KILGORE P. C., CHATTERJEE S., & ROHRBAUGH M. L. (2011), "The role of public-sector research in the discovery of drugs and vaccines", *N Engl J Med*, 364, pp. 535-541.
11. THAKOR R. T., ANAYA N., ZHANG Y., VILANILAM C., SIAH K. W., WONG C. H., & LO A. W. (2017), "Just how good an investment is the biopharmaceutical sector?", *Nat Biotechnol*, 35, pp. 1149-1157.
12. ANGELIS A., POLYAKOV R., WOUTERS O. J., TORREELE E., & MCKEE M. (2023), "High drug prices are not justified by industry's spending on research and development", *BMJ (Clinical research ed.)*, 380, e071710.
13. SEVENTY-SECOND WORLD HEALTH ASSEMBLY (2019), "Improving the transparency of markets for medicines, vaccines, and other health products", 28 May 2019, WHA72.78.