

Biothérapies : s'adapter aux spécificités des médicaments de thérapies innovantes

Par Thierry HULOT

Président du Leem et président-directeur général de Merck en France

L'utilisation des biomédicaments, et en particulier des médicaments de thérapie innovante, se généralise et draine avec elle de nouvelles problématiques. Afin d'accompagner au mieux leur arrivée sur le marché français, les entreprises du médicament ont identifié trois enjeux principaux pour le système de soins, liés à la recherche clinique, à l'organisation intra-hospitalière et au parcours des patients qui vont en être largement modifiés.

41% du marché pharmaceutique en 2028, soit presque un médicament sur deux. C'est la part estimée que devraient représenter les biothérapies, selon la société d'études Evaluate Pharma, contre 25 % des ventes de médicaments en 2015 et 33 % en 2020. La croissance de ce segment est deux fois plus rapide que celle du marché global de la pharmacie, et entraîne avec elle une vague d'innovations sans précédent. « À l'horizon 2028, le top 10 mondial des médicaments sera de nature biologique », prévoit Evaluate Pharma. Un potentiel énorme donc pour ces composés qui représentent déjà plus de 40 % des portefeuilles de recherche des grands laboratoires.

Force est de constater qu'il s'agit d'un enjeu économique de taille. Le développement de la production de médicaments biologiques est un axe stratégique de développement économique pour la France qui n'a pas échappé au gouvernement. Son objectif est clair : être un *leader* européen de la bioproduction médicale. Mais nous ne sommes pas les seuls. Le *benchmark* réalisé par le Conseil national de l'industrie sur plusieurs pays dans le monde montre une forte volonté politique des pays à soutenir et/ou structurer leur filière nationale de bioproduction pour se positionner sur la scène internationale⁽¹⁾.

Il y a également un enjeu de santé publique crucial. Les biomédicaments concernent des traitements majeurs comme les vaccins, les hormones, les anticorps monoclonaux... mais ce sont aussi les médicaments de thérapie innovante (MTI) de plus en plus personnalisés comme les thérapies génique, cellulaire et tissulaire qui vont permettre de prévenir ou guérir de nombreuses maladies jusqu'alors incurables. C'est d'ailleurs déjà le cas des thérapies géniques en hémophilie qui

remplacent une prise en charge chronique par une administration unique.

Le développement des MTI, tant au niveau de la recherche clinique qu'à celui de leur administration, est particulier. Si la France souhaite être positionnée dans le secteur, il faudra procéder à des ajustements pour accompagner au mieux leur arrivée sur le marché. Les entreprises du médicament ont identifié trois enjeux principaux pour le système de soins. D'abord, la nécessité de favoriser l'attractivité de l'Hexagone dans la recherche clinique. Ensuite, le besoin de déployer une organisation intra-hospitalière adaptée aux modalités de préparation singulières des MTI et aux nouvelles contraintes qu'ils engendrent (prélèvement, stockage, gestion des déchets...). Enfin, l'adaptation du parcours des patients qui se transforme avec l'utilisation des MTI.

Attirer la recherche clinique en France

Les MTI sont souvent indiqués dans des maladies orphelines, c'est-à-dire des pathologies pour lesquelles il n'existe aucun traitement. Il s'agit donc de situations d'urgence et le développement clinique est alors souvent « raccourci » pour que les patients puissent en bénéficier plus rapidement. Concrètement, les deux premières phases sont fusionnées, ce qui permet de recueillir simultanément des données de preuve de concept, de tolérance ainsi que des premières données d'efficacité (voir la Figure 1). La troisième phase reste orientée vers la recherche des résultats d'efficacité.

La grande majorité des thérapies « classiques » obtiennent leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne à partir de données de phase III. Ces données – robustes car elles portent sur un nombre important de patients – sont privilégiées par les agences réglementaires. Les AMM obtenues

⁽¹⁾ DC_CSF Bioproduction - Rapport Final pour publication compressé.pdf

TYOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES

Pour mémoire	Nombre de patients requis	Durée	But
• Phase I	20 à 100	Plusieurs mois	Evaluer la sécurité du médicament et estimer sa dose maximale
• Phase II	100 à 200	Plusieurs mois à 2 ans	Tolérance à court terme et surtout efficacité
• Phase III	500 à 1000	1 à 4 ans	Evaluation et comparaison des bénéfices / risques du nouveau traitement à ceux apportés par un médicament précédemment homologué dans la pathologie
• Phase IV	Plusieurs milliers	1 à 4 ans	Tolérance et recherche des effets indésirables

Figure 1 : Typologie des essais cliniques.

jusqu'à présent par les MTI s'appuient, quant à elles, généralement sur des données issues de phases plus précoces (I/II ou II).

Ce développement clinique un peu particulier nécessite un dialogue précoce entre les industriels et les autorités. C'est d'ailleurs l'un des objectifs du programme PRiority MEDicines (PRIME) mis en place par l'Agence européenne du médicament (EMA) : optimiser les plans de développement et accélérer l'évaluation pour que les médicaments arrivent aux patients plus tôt. Environ 25 % des médicaments ayant bénéficié de ce programme sont des MTI. Ce dispositif européen complète les mécanismes existants à un niveau national, tel que l'accès précoce en France.

Si l'on regarde de plus près l'origine géographique des centres où sont réalisés les études cliniques (un essai peut être localisé dans plusieurs régions), on constate

que l'Amérique du Nord, et en particulier les États-Unis, sont largement impliqués (voir la Figure 2). Hormis pour la phase III, plus de 50 % des essais y bénéficient, *a minima*, d'un centre d'étude. Un résultat logique puisqu'une grande partie des industriels développant des MTI sont américains.

Malheureusement, la proportion d'essais bénéficiant de centres en Europe est nettement plus faible, bien qu'il paraisse émerger une dynamique sur les phases de développement plus tardives. Il est intéressant de noter qu'au sein de l'Europe, la France occupe une place prépondérante dans la recherche clinique avec un centre participant dans au moins 63 % des phases II et 48 % des phases III ayant une implantation européenne. Il s'agit d'une position privilégiée qui peut avoir un impact fort si l'on se donne la peine de la maintenir.

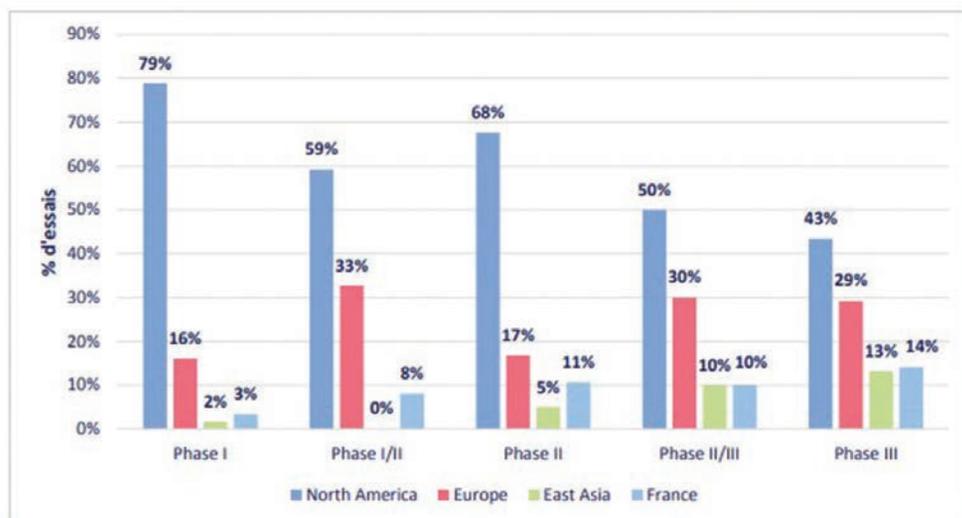


Figure 2 : Pourcentage d'essais présentant *a minima* un centre participant dans une aire géographique étudiée (données Leem, 2020).

Pour mettre en place un essai, il faut savoir que les réglementations spécifiques peuvent être différentes selon chaque territoire et qu'elles s'additionnent à celles des pays et à celles déjà en place pour les produits de santé classiques. Par exemple, en Europe, les thérapies géniques sont considérées comme des OGM, elles nécessitent donc l'obtention d'autorisations particulières avant de débiter un essai clinique, ce qui augmente les délais de mise en place. En outre, en France, l'utilisation de ces OGM dit « confinés », nécessitent une autorisation particulière de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) pour l'importation de cellules humaines, un avis du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) et un agrément du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI)... C'est dire la complexité réglementaire à laquelle la recherche clinique fait face alors que le développement des MTI se multiplie et que leur usage se démocratise. Des mesures ont tout de même été mises en place afin d'accélérer le déploiement d'essais cliniques. Depuis février 2019, l'ANSM a développé une procédure *Fast Track* pour accélérer l'accréditation et l'intégration des études cliniques de MTI sur notre territoire.

Puis les MTI doivent obtenir une AMM européenne, après une évaluation réalisée par le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

Adapter l'organisation hospitalière

Fabriquer des MTI de qualité, en assurant la reproductibilité et la sécurité des process de fabrication, requiert une réelle expertise des entreprises mais également des différentes structures impliquées dans les établissements.

Pour analyser la complexité de leur parcours hospitalier, nous pouvons prendre l'exemple des CAR-T (voir l'encadré 1), qui représentent la majorité des MTI utilisés dans les établissements français (voir la Figure 3). Voici les différentes étapes :

- prélèvement chez le donneur, au sein d'une « unité d'aphérèse » ;
- réception du prélèvement par l'Unité de Thérapie Cellulaire (UTC), contrôle de sa qualité, puis envoi de l'échantillon sur le site de fabrication de l'industriel.

Encadré 1 : Zoom sur les CAR-T

Les CAR-T *cells* (ou cellules CAR-T en français) constituent une nouvelle forme d'immunothérapie en plein développement. Elle repose sur la modification génétique des cellules immunitaires d'un patient (les lymphocytes T) pour qu'elles deviennent capables de reconnaître et de détruire les cellules cancéreuses.

Selon les CAR-T, une étape de cryoconservation peut être préalablement réalisée par l'UTC ;

- après intervention de l'industriel, réception et stockage du CAR-T par l'établissement de santé sous la responsabilité de la pharmacie de l'hôpital. Le stockage peut éventuellement être réalisé au sein de l'UTC, lorsque la pharmacie ne dispose pas de la structure adéquate ;
- déstockage et distribution du CAR-T au service clinique de l'établissement de santé ou d'un établissement tiers.

Pour quelques thérapies dites « prêtes à l'emploi », certaines étapes de ce parcours peuvent être optionnelles (en l'occurrence la 1 et la 3).

La délivrance des MTI au sein des établissements de santé nécessite l'implication et la coordination d'un grand nombre de structures (unité d'aphérèse, UTC, pharmacie, site de production, service clinique) par rapport à des thérapies classiques. Cette démultiplication des acteurs entraîne des contraintes et des modifications organisationnelles importantes pour les établissements de santé. C'est un enjeu de taille pour lequel il faudra s'adapter rapidement et efficacement.

Les entreprises du médicament ont identifié plusieurs pistes de réflexion pour faciliter l'intégration des MTI aux pratiques hospitalières. Parmi elles, la mise en place d'une plateforme de formation commune développée au niveau européen, le développement de synergies entre les services hospitaliers pour préparer à l'arrivée de MTI dans de nouvelles indications, la décentralisation des établissements experts sur le long terme, le renforcement des structures nécessaires qui pourrait être financé par le gain de ressources induites par les MTI.

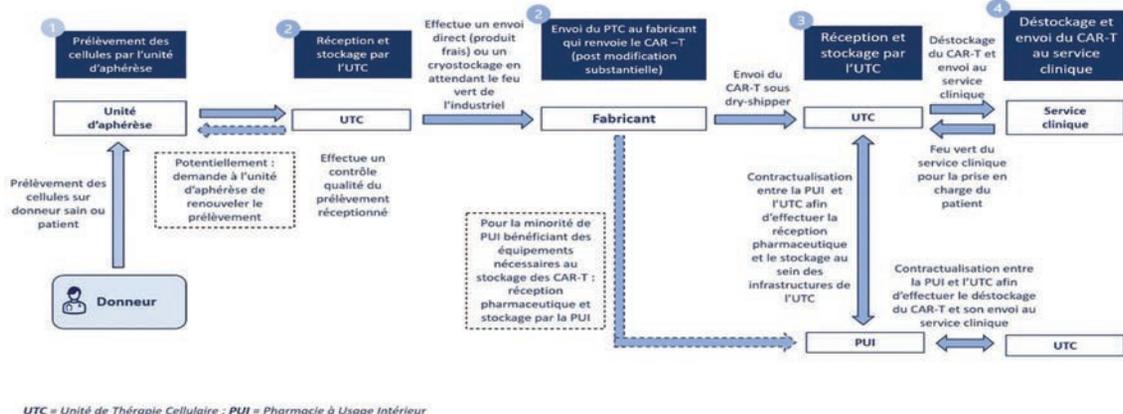


Figure 3 : Cheminement d'un MTI au sein d'un établissement de santé, exemple des CAR-T.

Structurer le parcours de soins des patients

Les MTI sont des produits médicaments contenant des composants issus de l'organisme humain (cellules, gènes ou tissus).

Ils se répartissent en quatre catégories distinctes :

- les thérapies cellulaires somatiques qui contiennent soit des cellules/tissus modifiés biologiquement, physiologiquement ou structurellement par manipulation, soit des cellules ou tissus qui ne seront pas utilisés pour les mêmes fonctions essentielles chez le donneur et receveur (exemple : les thérapies à base de cellules souches) ;
- les thérapies géniques qui contiennent un acide nucléique modifié génétiquement qui a pour but de réguler, remplacer, supprimer, ajouter, réparer une séquence génétique (exemple : les CAR-T) ;
- les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire qui contiennent des cellules ou tissus issus de l'ingénierie et ayant des propriétés ou étant administrés à l'homme dans le but de régénérer, réparer ou remplacer des tissus humains ;
- les médicaments combinés de thérapie innovante qui associent un MTI à un ou plusieurs dispositif(s) médical(aux).

Actuellement, les thérapies géniques ou cellulaires *ex vivo* sont les MTI faisant l'objet du plus grand recul.

Le parcours du patient traité par celles-ci se divise en six étapes (voir la Figure 4) :

- adressage du patient au centre traitant ;
- bilan d'entrée du patient à son arrivée dans le centre traitant et prélèvement par le service d'aphérèse ;
- administration du traitement ;
- suivi à court terme ;
- suivi à moyen terme ;
- suivi à long terme.

Les particularités associées aux populations cibles de ces MTI nécessitent tout de même certaines adaptations de la part des services de soins. En outre, la complexité, la qualité requise et les conditions de traçabilité impactent de façon importante le parcours de soins et nécessitent une coordination forte entre les nombreux acteurs.

D'autres facteurs peuvent également influencer sur la fluidité du parcours :

- l'état général du patient (ceux traités par CAR-T sont généralement fragiles) qui complexifie la planification de certains actes tels que le prélèvement ;

- le lieu de vie des patients qui peut nécessiter la mise en place d'un système de transport adapté (notamment les enfants) ;
- l'âge du patient et la nécessité de prendre en compte son parent ou aidant.

Afin de planifier de la manière la plus optimale les différents jalons du parcours, une tierce personne peut être dédiée à cette mission de coordination. Par exemple, le service d'hématologie des Hospices Civils de Lyon et ceux des hôpitaux Saint-Louis et Robert Debré à l'AP-HP ont créé un poste dédié à la coordination du parcours des patients bénéficiant d'un CAR-T, avec succès sur la structuration du parcours de soins.

Il existe aussi un enjeu sur le suivi à long terme des patients, notamment parce qu'il s'agit souvent, comme nous l'avons vu plus haut, d'autorisations basées sur l'examen de phases précoces d'essais cliniques. Afin de permettre une évaluation sur le long terme de ces thérapies, et de valider leur efficacité, les autorités ont demandé aux industriels de mettre en place des registres de suivi en vie réelle des patients. Pour la France, il existe deux niveaux de registres : un à l'échelle nationale et l'autre à l'échelle européenne. L'interopérabilité de ces registres (et de ceux à venir) est un élément essentiel. De même, leur appariement avec les données de l'Assurance maladie permettrait davantage de fiabilité et ajouterait une dimension médico-économique.

Enfin, il existe un besoin d'optimisation des financements du parcours de soin pour couvrir la totalité des coûts de prise en charge des patients traités par MTI à l'hôpital. Aujourd'hui, ce n'est pas le cas. La mise en place d'investissements, d'une part sur les capacités des structures et d'autre part, sur le parcours en lui-même, permettrait d'accompagner le développement de la prise en charge par MTI. Il y a des coûts importants pour répondre aux exigences techniques et organisationnels spécifiques (équipements, pharmacies à usage intérieur – PUI, formation initiale, coordination...).

À titre d'exemple, les Hospices Civils de Lyon ont déboursé 300 000 € pour la mise en conformité de leurs infrastructures de manière à être éligible à l'usage des CAR-T. L'hôpital Saint-Louis a par exemple montré que le temps investi par les PUI par patient est considérable, de l'ordre de 20 à 25 heures.

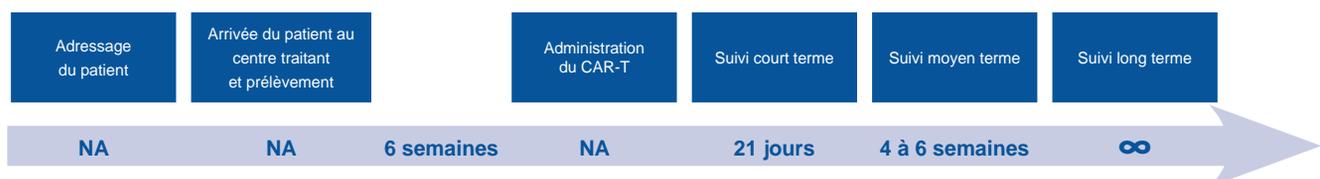


Figure 4 : Parcours de soins du patient illustré avec l'exemple d'un CAR-T.