

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le lundi 28 septembre 2026

Par M. Yanis CHOUARBI

**Les implications de la propriété industrielle dans le développement
et la commercialisation du médicament Casgevy, premier traitement
autorisé utilisant la technologie CRISPR/Cas9**

Membres du jury :

Président : M. SERGHERAERT Eric, Professeur des Universités (PU), Université de Lille

Assesseur : Mme PERROY Anne-Catherine, Professeur des Universités (PU), Université de Lille

Membre extérieur : Mme GOVAERT Marie, Docteur en Pharmacie, Conseil en propriété industrielle mention brevets

Remerciements

A mes parents et mon frère pour leur soutien constant depuis toujours, leurs conseils avisés et le temps qu'ils m'ont consacré. Mon parcours n'aurait pas été possible sans eux.

A mes grands-parents qui sont une source d'inspiration pour moi.

A Leïla pour toutes ces choses que l'on a vécues ensemble et ce que tu m'apportes chaque jour.

A mes cousins, oncles, tantes, pour tous les bons moments passés.

A mes amis, pour nos discussions, mais aussi nos (nombreux) fous rires...et tous ceux à venir.

A Monsieur Eric Sergheraert qui, après m'avoir fait découvrir le droit des brevets, me fait aujourd'hui l'honneur de présider ce jury.

A Madame Perroy pour avoir accepté de m'accompagner dans la rédaction de cette thèse. Vous avez prouvé, par votre double-formation de pharmacien et d'avocat, qu'une telle voie était possible.

A Madame Marie Govaert pour ton aide précieuse et ta disponibilité, j'ai apprécié recevoir tes conseils et te remercie pour le temps consacré aux relectures de mon travail.

A Monsieur Jean-Baptiste Lecoer, avocat et ancien maître de stage, pour m'avoir tant transmis, et être pour moi un exemple dans la profession d'avocat.

A Monsieur et Madame Campion, qui m'ont fait découvrir le métier de pharmacien d'officine avec bienveillance.

A Monsieur Jean-Christophe Galloux, pour m'avoir donné l'opportunité d'intégrer son prestigieux master de propriété industrielle de l'Université Panthéon-Assas. Sa passion pour sa matière et ses qualités d'enseignement ont confirmé mon appétence pour le droit des brevets.

A Monsieur Thomas Morgenroth, à l'origine de la création de la filière droit-pharmacie à la faculté de pharmacie de Lille. Rédiger ces remerciements sans vous

mentionner aurait été inenvisageable. Vous m'avez donné une opportunité fantastique qui a bouleversé ma vie d'étudiant et ma vie professionnelle.

A Madame Mounira Hamoudi, directrice de la filière industrielle à la faculté de pharmacie de Lille, que je remercie de m'avoir permis de mener à bien mes études de droit en parallèle de mes études de pharmacie.

À Monsieur le Doyen Damien Cuny, qui accueillait notre promotion au sortir de la PACES par cette formule : « *vous n'êtes plus des numéros* ». Vous n'imaginiez peut-être pas à quel point j'attendais d'entendre ces quelques mots.

A toutes les personnes rencontrées durant mes études : merci !

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELI

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87

Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85

Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais

M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	

M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Table des matières

<i>Abréviations</i>	18
<i>Introduction</i>	22
<i>I. Les difficultés de l'obtention de la protection d'une invention dans le domaine des biotechnologies à application médicale</i>	27
A. Les conditions de brevetabilité	27
1. Conditions de fond	27
a. Nouveauté	28
b. Activité inventive	32
c. Application industrielle	35
2. Conditions de forme	36
a. Suffisance de description	36
b. Extension de l'objet au-delà de la demande	36
B. Les obstacles à la brevetabilité de l'utilisation de CRISPR/Cas9 sur les cellules eucaryotes au regard des conditions de fond	37
1. Les exclusions de brevetabilité	37
2. La nouveauté	38
3. L'activité inventive	41
4. Application industrielle	45
C. Le respect des conditions de forme par les brevets portant sur l'utilisation de CRISPR/Cas9 sur les cellules eucaryotes	46
1. Suffisance de description	46
2. Extension de l'objet au-delà de la demande	48
D. Procédure d'obtention du brevet	50
1. Le dépôt de la demande	50

a.	La personne du déposant	50
b.	Demande nationale	50
c.	Demande internationale, dite PCT	52
d.	Un régime procédural commun	53
2.	Précisions sur le droit de priorité	54
a.	Le principe de l'antériorité et l'exception du droit de priorité	54
b.	Les objectifs stratégiques du droit de priorité.....	55
c.	Le mécanisme de la demande divisionnaire	56
E.	Le conflit juridique quant à la paternité de l'invention CRISPR/Cas9 pour son utilisation sur les cellules eucaryotes	57
1.	Aux Etats-Unis	57
2.	En Europe.....	61
3.	La stratégie de Vertex pharmaceuticals.....	63
II.	<i>L'exploitation de l'invention de biotechnologie pour son application médicale.....</i>	65
A.	Le choix stratégique du type de contrat donnant le droit aux tiers d'exploiter l'invention	65
1.	La cession.....	66
2.	La licence.....	67
3.	Le contrat de collaboration	69
B.	L'exploitation du médicament innovant mettant en œuvre la technologie	71
1.	Monopole d'exploitation et formalités réglementaires.....	72
2.	Les médicaments génériques ou biosimilaires	74
III.	<i>L'accès au marché de Casgevy.....</i>	78
A.	Pathologies visées par Casgevy et mécanisme d'action du médicament	78

1. Drépanocytose.....	78
2. β -thalassémie	82
B. Les essais cliniques.....	84
1. Description des études cliniques	84
a. Le design des études	85
b. Une évaluation bénéfice-risque jugée positive.....	89
2. Exception Bolar et obtention d'une AMM sans droits sur l'invention	92
3. La demande d'interdiction provisoire	97
C. Autorisation de mise sur le marché	99
D. Le prix de Casgevy.....	104
<i>IV. L'éthique face aux inégalités pharmaceutiques : enjeux et perspectives pour les pays à faible revenu</i>	<i>107</i>
A. Drépanocytose et β-thalassémie : origines génétiques et défis thérapeutiques dans certains pays à faible revenu	107
1. Origine génétique des maladies	108
a. La drépanocytose.....	108
b. La β -thalassémie.....	109
2. État des lieux des traitements de la drépanocytose et de la β -thalassémie	110
a. Traitements actuels	110
b. Traitement de la drépanocytose en Afrique subsaharienne	112
c. Traitement de la β -thalassémie en Afrique du Nord et en Asie du Sud-Est	113
B. Engagements en faveur de l'accessibilité des médicaments innovants dans les pays en voie de développement	114
1. L'article 12 du PIDESC	115
2. La déclaration de Doha.....	116

3. L'amendement dit de « flexibilité dans le domaine de la santé » de l'article 31bis des accords ADPIC	116
4. Les Principes directeurs de l'ONU relatifs aux entreprises et aux droits de l'Homme (2011) : la responsabilité des entreprises pharmaceutiques.....	118
5. La décision de la 12e Conférence ministérielle de l'OMC (2022) : une dérogation ciblée face à la pandémie de covid-19.....	119
6. L'engagement de l'OMS en faveur d'un meilleur accès aux traitements des maladies rares et orphelines	120
C. Les alternatives envisageables permettant de pallier les inégalités en partie induites par le monopole conféré par le brevet.....	121
1. Licence d'office	122
2. L'hypothèse de la licence de dépendance	126
3. Patent pool.....	127
4. Domaine public	130
5. Autres hypothèses	131
D. Pistes de réflexion pour des thérapies géniques plus abordables.....	135
V. Conclusion	138
Bibliographie	140

Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADPIC : Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARN : Acide ribonucléique

ARNi : ARN interférent

ARNm : ARN messenger

BLA : Biologics License Application (Demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament biologique)

C. cass : Cour de cassation

CAFC : Court of Appeals for the Federal Circuit (Juridiction fédérale américaine d'appel en matière de brevets)

Cas9 : CRISPR-associated protein 9 (protéine endonucléase guidée par ARN associée au système CRISPR)

CBE : Convention sur le brevet européen

CCP : Certificat complémentaire de protection

CEESP : Commission d'évaluation économique et de santé publique

CEPS : Comité économique des produits de santé

Civ : Civile

CJ : Cour de justice (de l'Union européenne)

Com : Commerce

COM (brevet) : Composition of Matter

CPI : Code de la propriété intellectuelle

CRISPR : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (« Courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées »)

crRNA : CRISPR RNA (ARN de guidage issu du locus CRISPR bactérien)

CSP : Code de la santé publique

CT : Commission de la Transparence

CUP : Convention d'Union de Paris

CVC : Consortium University of California – University of Vienna – Charpentier (CVC est titulaire de brevets CRISPR)

DCEA : Distributional cost-effectiveness analysis (Analyse du rapport coût-efficacité au niveau de la distribution)

DO : Division d'opposition (de l'office européen des brevets)

EMA : European Medicine Agency (Agence européenne des médicaments)

EPAR : European Public Assessment Report (Rapport public européen d'évaluation)

ETS : Evaluation des Technologies de Santé

FDA : Food and Drug Administration (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)

FRAND : Fair, reasonable and non discriminatory (« équitable, raisonnable et non discriminatoire »)

HAS : Haute autorité de santé

HbA : Hémoglobine adulte normale

HbF : Hémoglobine fœtale

HbS : Hémoglobine anormale présente chez le patient atteint de drépanocytose

JO : Journal officiel

LEEM : Organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France

MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé)

MTI : Médicament de Thérapie Innovante

NHRA : National Health Regulatory Authority au Bahreïn (Autorité nationale de réglementation de la santé)

NICE : National Institute for Health and Care Excellence (Institut national pour l'excellence en matière de santé et de soins)

OEB : Office européen des brevets

OMC : Organisation mondiale du commerce

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONU : Organisation des Nations unies

PAM : Protospacer Adjacent Motif

PCT : Patent Cooperation Treaty (Traité de coopération en matière de brevets)

PI : Propriété intellectuelle

PIDESC : Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels

PTAB : Patent Trial and Appeal Board (Commission des recours en matière de brevets)

R&D : Recherche et développement

RNP : Ribonucléoprotéine, désigne un complexe formé d'un ARN et d'une protéine (exemple : un ARN guide et la protéine Cas9)

SCD : sickle cell disease (drépanocytose)

sgRNA : single guide RNA (ARN guide unique)

TDT : transfusion-dependent β -thalassemia (β -thalassémie transfusion-dépendante)

TGI : Tribunal de grande instance

tracrRNA : trans-activating CRISPR RNA (ARN trans-activateur du système CRISPR)

USPTO : United States Patent and Trademark Office (Office américain des marques et des brevet)

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

L'outil CRISPR/Cas9 est l'une des inventions récentes les plus prometteuses dans le domaine des biotechnologies.

Cette technologie dite des « ciseaux moléculaires » a fait l'objet d'un prix Nobel de chimie décerné en 2020 aux chercheurs Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier, et constitue une révolution dans la modification de l'ADN. Les applications de CRISPR/Cas9 sont vastes, avec notamment une utilisation dans le traitement des maladies génétiques, mais aussi pour le traitement des pathologies virales comme le VIH¹. Il ouvre également de nouvelles possibilités dans la recherche contre le cancer.

Le système CRISPR/Cas9, qui a été découvert dans les bactéries, est basé sur un mécanisme d'immunité adaptative utilisé par ces microorganismes pour se protéger des virus et des plasmides.² Lorsqu'une bactérie est exposée à un agent étranger, elle peut intégrer de courtes séquences de l'ADN de cet agent dans son propre génome, au sein de régions appelées loci CRISPR.³ Lors d'une nouvelle infection, ces séquences servent de mémoire immunitaire : elles sont transcrites en ARN (les crRNA), qui s'associent à un second ARN, le tracrRNA, pour former un complexe à deux ARN. Ce complexe recrute et active la protéine Cas9, qui cible alors la séquence d'ADN viral correspondante et la coupe.⁴

La technologie CRISPR/Cas9 finale repose sur l'utilisation d'un ARN guide (qui est un ARN chimère issu de la jonction des deux ARN naturels crRNA et tracrRNA), une séquence d'acides ribonucléiques qui correspond à la région cible dans le génome, qui dirige la protéine Cas9 vers la zone précise de l'ADN à modifier. Une fois

¹ Huang Z., Tomitaka A., Raymond A., Nair M. Current application of CRISPR/Cas9 gene-editing technique to eradication of HIV/AIDS. *Gene Therapy*. 2017;24(7):377–384. doi:10.1038/gt.2017.35

² Deltcheva E., Chylinski K., Sharma C.M. et al. CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III. *Nature*. 2011;471(7340):602–607. doi:10.1038/nature09886

³ Barrangou R., Fremaux C., Deveau H. et al. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science*. 2007;315(5819):1709–1712. doi:10.1126/science.1138140

⁴ Jinek M., Chylinski K., Fonfara I. et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012;337(6096):816–821. doi:10.1126/science.1225829

positionnée, la Cas9 effectue une coupure double-brin de l'ADN, entraînant une réparation cellulaire. Lors de cette réparation, il est possible d'introduire des modifications génétiques, soit en induisant une mutation au site de coupure, soit en insérant un nouveau fragment d'ADN.⁵

Ainsi, CRISPR/Cas9 est devenu un outil majeur pour l'édition génétique, car il permet de découper l'ADN à des endroits extrêmement précis, facilitant ainsi l'insertion, la suppression ou la modification de gènes spécifiques.

Dans un contexte de médecine personnalisée et ciblée, le monde pharmaceutique s'apprête à assister à l'émergence de médicaments de thérapie innovante⁶ d'un nouveau genre : les médicaments biologiques de thérapie génique, soit des médicaments produits à partir d'une source biologique⁷ ayant pour objectif de prévenir ou guérir une maladie grâce à l'action d'un acide nucléique recombinant, soit de l'ADN ou ARN, sur une séquence génétique cible⁸. L'invention révolutionnaire de la technologie d'édition de gènes CRISPR a laissé entrevoir la possibilité de développer de nouveaux traitements dans des aires thérapeutiques particulièrement vastes, tant les gènes sont impliqués dans de nombreuses maladies. Cela est particulièrement le cas en oncologie⁹ ou pour les maladies rares, lesquelles sont dans 80% des cas d'origine génétique¹⁰. Le premier médicament utilisant la technologie CRISPR a été approuvé pour la première fois le 8 décembre 2023 aux Etats-Unis¹¹. Il s'agit du Casgevy, exploité par l'entreprise Vertex Pharmaceuticals. En Europe, l'EMA a accordé à ce médicament une AMM conditionnelle valide depuis le 9 février 2024¹².

⁵ Cong L., Ran F.A., Cox D. et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. Science. 2013;339(6121):819–823. doi:10.1126/science.1231143

⁶ Règlement (CE) n°1394/2007 du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, article 2

⁷ Article L. 5121-3 du CSP

⁸ Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, Annexe I partie IV

⁹ Institut CURIE, Le cancer une maladie des gènes, publié le 23 mars 2017

¹⁰ Ministère de la santé et des solidarités, Plan national maladies rares 2005-2008, Version rééditée, février 2006

¹¹ FDA, Approval letter Casgevy, 8 décembre 2023

¹² EMA, EPAR, RCP Casgevy, 9 février 2024

Casgevy (exagamglogène autotémcel), aussi connu sous le nom CTX001, est un médicament de thérapie innovante appartenant à la sous-catégorie des thérapies géniques. Il est indiqué dans le traitement de la β -thalassémie et de la drépanocytose, qui sont des maladies du sang dues à des mutations sur des gènes codant pour l'hémoglobine. Casgevy est un médicament biologique fabriqué à partir d'un prélèvement dans le sang du patient de cellules-souches et progénitrices hématopoïétiques CD34+.

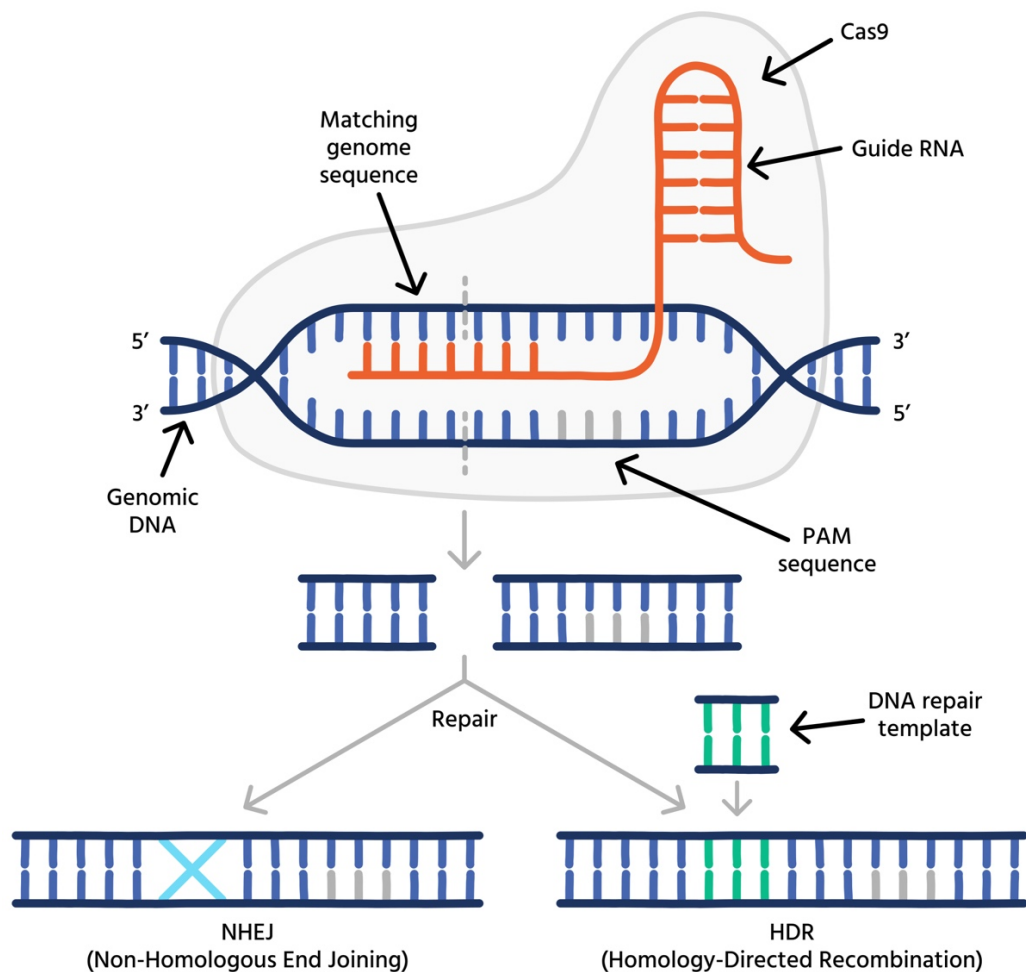


Figure 1 : Mécanisme d'édition génomique par CRISPR/Cas9¹³

La région régulatrice (*enhancer*) du gène BCL11A de ces cellules est modifiée génétiquement *ex vivo* grâce à la technologie CRISPR/Cas9. En effet, Casgevy introduit, via le complexe CRISPR/Cas9 guidé par le sgRNA SPY101-RNP, une coupure double brin précise au site de liaison GATA1 dans la région *enhancer* érythroïde spécifique du gène BCL11A. L'ARN guide reconnaît la séquence cible par

¹³ schéma disponible sur le site iotasciences : <https://iotasciences.com/applications/crispr-cas9/>

complémentarité de bases, tandis que la protéine Cas9 identifie une séquence PAM (*Protospacer Adjacent Motif*) adjacente, indispensable au déclenchement de la coupure. Cette coupure double-brin est ensuite réparée par le mécanisme endogène de *non-homologous end joining* (NHEJ) ce qui signifie qu'en l'espèce, CRISPR/Cas9 ne vient pas remplacer une séquence génétique par une autre (ce qui correspond à la réparation HDR), mais introduire une coupure que la cellule réparera elle-même de manière imprécise, en générant des indels, soit une suite d'insertions et de délétions (réparation NHEJ). Ces indels perturbent irréversiblement la liaison GATA1 et réduisent l'expression de BCL11A dans les cellules érythroïdes.¹⁴

Par la suite, ces cellules CD34+ génétiquement modifiées, qui constituent ainsi le médicament Casgevy, sont réadministrées chez le patient donneur.

La modification de la région régulatrice du gène BCL11A va permettre aux cellules CD34+ de produire *in vivo* davantage d'hémoglobine fœtale, qui palliera le déficit en hémoglobine adulte fonctionnelle chez le patient.

En d'autres termes, la diminution de l'expression de BCL11A entraîne une augmentation de l'expression de la γ -globine et donc de la synthèse d'hémoglobine fœtale (HbF) dans les cellules érythroïdes, ce qui remédie à l'absence de globine dans la β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) et compense la globine anormale dans la drépanocytose.¹⁵

La protection d'une telle invention soulève nécessairement la question de la brevetabilité du vivant. La directive n° 98/44/CE énonce clairement dans son article 5, 2° qu'« Un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, peut constituer une invention brevetable, même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel. »

¹⁴ Kerwash E. et al. *Regulatory Assessment of Casgevy for the Treatment of Transfusion-Dependent β -Thalassemia and Sickle Cell Disease with Recurrent Vaso-Occlusive Crises*. Curr Issues Mol Biol. 2024 Jul 30;46(8):8209-8225. doi: 10.3390/cimb46080485

¹⁵ EMA, EPAR, RCP Casgevy, 9 février 2024, rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques, mécanisme d'action

Malgré les vifs débats ayant été engendrés par cette possibilité de breveter le vivant, un arrêt de la Cour de Justice européenne¹⁶ vient préciser la réalité de cette protection. A l'argument selon lequel la directive, en permettant la délivrance de brevets pour des éléments isolés du corps humain, porterait atteinte aux principes fondamentaux de dignité et d'intégrité de la personne humaine, la Cour répond que la directive est suffisamment protectrice puisqu'elle n'admet pas que le corps humain, aux différents stades de sa constitution et de son développement, puisse constituer une invention brevetable. La CJUE résume la situation juridique en ces termes : « Seules peuvent faire l'objet d'une demande de brevet les inventions qui associent un élément naturel à un procédé technique permettant de l'isoler ou de le produire en vue d'une application industrielle. Ainsi, un élément du corps humain peut faire partie d'un produit susceptible d'obtenir la protection du brevet mais il ne peut, dans son environnement naturel, faire l'objet d'aucune appropriation. Cette distinction s'applique au cas de travaux portant sur la séquence ou la séquence partielle des gènes humains ».

Ainsi, il est possible de protéger une cellule telle que la cellule CD34+ existant certes à l'état naturel, mais ayant été modifiée génétiquement par un procédé technique inventif. En somme, ce qui fait l'objet de la protection est la cellule telle que modifiée en utilisant l'outil de biotechnologie CRISPR/Cas9 et pour son utilisation thérapeutique précise, mais en aucun cas la cellule CD34+ telle qu'existant de façon naturelle dans l'organisme.

La recherche dans le traitement de la β -thalassémie et de la drépanocytose avec la technologie CRISPR/Cas9 est un axe stratégique de recherche pour Vertex. L'entreprise a ainsi conclu plusieurs contrats en ce sens, dont notamment un contrat de licence avec EDITAS Medicine et un contrat de R&D avec CRISPR Therapeutics, ce dernier ayant permis le développement de Casgevy.

L'étude des difficultés de l'obtention de la protection d'une invention dans le domaine des biotechnologies à application médicale (I) permettra d'analyser ensuite la phase d'exploitation de l'invention de biotechnologie pour son application médicale (II) ainsi que l'accès au marché du médicament Casgevy (III). Enfin, les enjeux éthiques au

¹⁶ CJCE, 9 oct. 2001, C-377/98, Royaume des Pays-Bas c/ Parlement européen et Conseil de l'Union européenne

regard des inégalités pharmaceutiques entre pays riches et pays à faibles revenus (IV) seront envisagés.

I. Les difficultés de l'obtention de la protection d'une invention dans le domaine des biotechnologies à application médicale

Vertex exploite Casgevy en situation de monopole. Toutefois, certains brevets ayant une portée suffisamment large pour couvrir le médicament Casgevy ont fait l'objet de contestations devant les offices. Il s'agit alors d'analyser les obstacles rencontrés lors des procédures d'examen et d'opposition devant les divisions compétentes de l'OEB et devant les chambres de recours le cas échéant, ainsi que devant les autres offices saisis de ces différentes demandes (USPTO, office indien de la propriété intellectuelle), tant sur le fond que sur la forme.

Un rappel des conditions de brevetabilité (A), des obstacles à la brevetabilité au regard des conditions de fond (B) et de forme (C), ainsi que la description de la procédure d'obtention d'un brevet (D), permettront d'apprécier les enjeux du conflit juridique quant à la paternité de l'invention CRISPR/Cas9 pour son utilisation sur les cellules eucaryotes (E).

A. Les conditions de brevetabilité

Les conditions de brevetabilité se divisent en plusieurs conditions de fond (1) et de forme (2).

1. Conditions de fond

Les conditions de fond correspondent aux exigences de nouveauté (a), d'activité inventive (b) et d'application industrielle (c).

a. Nouveauté

La nouveauté comprend une fonction sociale essentielle : l'autorité compétente délivre un titre de protection en échange de la divulgation d'une invention nouvelle.

L'exigence de nouveauté n'est pas spécifique aux brevets. On la retrouve pour tous les types de créations techniques (inventions, dessins et modèles, topographies de semi-conducteurs et certificats d'obtention végétale). Mais pour chacune de ces créations, le régime de la nouveauté est différent.

Le régime de la nouveauté est également différent d'un système juridique à un autre. En Europe, il est harmonisé grâce à la CBE. En revanche, ce n'est pas le cas dans d'autres pays, bien que le concept soit identique car défini dans les accords ADPIC et la convention de Paris 1883.

En Europe, le concept de la nouveauté est théoriquement la nouveauté absolue. Les rédacteurs de la CBE ont voulu un brevet européen fort, avec une exigence élevée. La nouveauté absolue renvoie au fait que tout document divulgué antérieurement peut faire partie de l'état de la technique, peu importe la langue et le support de cette divulgation, le seul critère pertinent étant l'accessibilité au public antérieurement à la date de dépôt de la demande ou de la date de priorité.

Selon l'article L. 611-11 CPI, « Une invention est considérée comme nouvelle si elle n'est pas comprise dans l'état de la technique. L'état de la technique est constitué par tout ce qui a été rendu accessible au public avant la date de dépôt de la demande de brevet par une description écrite ou orale, un usage ou tout autre moyen. »

En pratique, l'état de la technique est constitué par toutes les connaissances divulguées avant la date de dépôt de la demande. En matière de brevets portant sur des produits de santé, les documents correspondent souvent à des demandes ou brevets antérieurement publiés, des études scientifiques, des essais cliniques, des présentations scientifiques divulguées à l'occasion de colloques, ou encore d'autres brevets antérieurs.

Cela implique que lorsqu'une invention n'a pas été divulguée, elle ressort ainsi du secret des affaires. Le premier déposant sera considéré comme propriétaire de l'invention, au détriment du primo-inventeur. Celui-ci conservera uniquement un droit

de jouissance sur son bien¹⁷, correspondant au droit de possession personnelle antérieure prévu à l'article L. 613-7 CPI : celui qui, de bonne foi, à la date de dépôt ou de priorité, était en possession de l'invention objet du brevet, a le droit d'exploiter l'invention à titre personnel, malgré l'existence du brevet. Le droit de possession personnelle antérieure ne peut être transmis qu'avec le fonds de commerce, l'entreprise ou la partie de l'entreprise auquel il est attaché.

Quant à la divulgation, il est important de noter qu'au regard de la nouveauté, la Cour de cassation exige dans un arrêt du 19 mai 1987 que le document de l'état de la technique retenu divulgue toute l'invention. Ainsi, contrairement à l'activité inventive, la nouveauté n'admet aucune combinaison de documents de l'art antérieur.

Ce critère de nouveauté montre tout l'intérêt de mettre en place des accords de confidentialité avec les personnes qui auront à connaître de l'invention avant la date de dépôt ou de priorité. En effet, l'article 611-13 CPI et l'article 55 CBE prévoit que l'absence de nouveauté ne peut pas résulter directement ou indirectement d'un abus évident à l'égard du demandeur ou de son prédécesseur en droit. Ainsi, certaines divulgations ne sont pas prises en compte dans l'état de la technique si elles ont eu lieu dans les six mois précédant le dépôt de la demande de brevet européen (et non à partir de la date de priorité éventuellement revendiquée¹⁸), et à condition qu'elles résultent soit d'un abus évident à l'égard du demandeur (par exemple une violation d'un accord de confidentialité), soit de la présentation de l'invention à une exposition officielle reconnue.

Pour apprécier la nouveauté, le document de l'art antérieur est interprété du point de vue de l'homme du métier doté de ses connaissances générales à la date à laquelle ledit document a été rendu accessible au public. Ce document ne détruit la nouveauté que s'il divulgue de manière directe et sans ambiguïté l'ensemble des caractéristiques de l'invention revendiquée. Le document de l'art antérieur doit alors décrire « clairement et sans équivoque » le bien intellectuel faisant l'objet de la demande, pour que la nouveauté soit exclue.¹⁹ Il ne s'agit donc pas de lire le document antérieur à la

¹⁷ Binctin Nicolas, Droit de la propriété intellectuelle : droit d'auteur, brevet, droits voisins, marque, dessins et modèles, 8e édition, LGDJ, 2024

¹⁸ Décisions G 3/98 et G 2/99 de la Grande Chambre de recours de l'OEB

¹⁹ Cass. com., 8 déc. 2009, n°08-20032

lumière de l'invention postérieure, mais de déterminer objectivement ce que l'homme du métier en aurait tiré à sa date de publication. Cette approche se distingue de l'interdiction du raisonnement *ex post facto* propre à l'activité inventive, laquelle vise à empêcher l'examineur de reconstruire a posteriori le cheminement inventif à partir de la connaissance de l'invention revendiquée.

En matière de médicaments, trois catégories d'inventions fréquentes méritent quelques explications au regard du critère de nouveauté.

D'abord, les inventions de sélection. Elles correspondent à l'invention issue d'une sélection d'un sous-ensemble d'éléments ou de valeurs à l'intérieur d'un ensemble plus large d'éléments ou de valeurs ayant, lui, déjà été divulgué. La sélection d'une plage de valeurs limitée à partir d'une plage de valeurs numériques plus large, comprise dans l'état de la technique, est considérée comme nouvelle si, en application de la norme de référence, rien ne permet d'établir que la personne du métier, à l'aide de ses connaissances générales, peut déduire directement et sans ambiguïté cette plage de valeurs limitée de l'état de la technique²⁰. En ce qui concerne l'activité inventive, la sélection d'un sous-ensemble d'éléments ou de valeurs doit être liée à un effet technique particulier et aucun indice ne doit conduire la personne du métier à cette sélection (l'effet technique qui se produit à l'intérieur de la plage de valeurs sélectionnée peut aussi être identique à l'effet obtenu avec la plage de valeurs plus large et connue, tout en ayant des proportions inattendues).

Se contenter de sélectionner un sous-ensemble dans une liste unique d'éléments ou de valeurs divulguée antérieurement ne suffit pas à vérifier la nouveauté. Toutefois, en ce qu'il s'agit de sélection de valeurs²¹, la sélection à partir d'une liste unique peut constituer une invention si trois éléments sont vérifiés :

- La liste de valeurs sélectionnée est plus étroite que la liste de valeurs divulguée antérieurement dans l'état de la technique
- La sélection n'a pas été permise par la divulgation antérieure d'un exemple spécifique opérant déjà cette sélection
- L'effet technique obtenu pour les valeurs sélectionnées ne peut pas être obtenu pour les autres valeurs de la liste antérieurement divulguée (ce qui empêche la

²⁰ Décisions G 2/10 et T 1688/20 de la Grande Chambre de recours de l'OEB

²¹ Directives relatives à l'examen pratiqué par l'OEB, décembre 2007, partie C IV-23

demande de protection « artificielle » ayant pour unique but d'obtenir une protection malgré la divulgation antérieure des valeurs).

Dans les autres cas, pour que la sélection soit nouvelle, il faut que cette sélection s'opère sur la base de plusieurs ensembles différents antérieurement divulgués, aboutissant à une combinaison spécifique²².

Plus concrètement pour les médicaments, cela impliquerait par exemple qu'un médicament nouveau dont le principe actif correspond à une molécule déjà connue, dans un dosage que l'on n'avait certes déjà divulgué antérieurement, mais pas retenu pour autant dans l'indication en question, pourra être nouvelle, à condition que :

- Soit le choix de la dose ait été opéré sur la base d'une liste unique antérieurement divulguée, mais pour laquelle la sélection correspond à un sous-ensemble, qu'aucun exemple antérieur n'ait divulgué un quelconque effet technique pour les doses sélectionnées, et que l'effet technique, c'est-à-dire l'effet thérapeutique revendiqué ne soit pas obtenu pour les autres doses non sélectionnées et issues de la liste antérieurement divulguée ;
- Soit le choix de la dose se soit fait sur la base de plusieurs essais cliniques différents ayant utilisé ou mentionné cette dose.

Ensuite, concernant les inventions de seconde application thérapeutique, il s'agit, comme leur appellation l'indique, d'inventions consistant en l'utilisation d'une invention précédemment divulguée (un médicament pour une indication donnée à une posologie donnée), mais dans une autre indication. En pharmacie, les exemples de ce type d'invention abondent, et la recherche de seconde application thérapeutique est d'ailleurs très répandue, avec notamment l'étape de screening des molécules au stade de la recherche. On peut par exemple penser à la seconde application du sildénafil, molécule d'abord commercialisée pour l'hypertension, et qui a ensuite trouvé une seconde application thérapeutique dans l'impuissance érectile masculine.

Le CPI consacre explicitement, depuis son alignement sur l'article 54(5) de la CBE, cette catégorie d'inventions à son article 611-11 CPI, lequel dispose « *les deuxième et troisième alinéa n'excluent pas non plus la brevetabilité d'une substance ou*

²² Binctin Nicolas, Droit de la propriété intellectuelle : droit d'auteur, brevet, droits voisins, marque, dessins et modèles, 8e édition, LGDJ, 2024

composition visée au quatrième alinéa pour toute utilisation spécifique dans toute méthode visée à l'article L 611-6, à condition que cette utilisation ne soit pas comprise dans l'état de la technique ».

Enfin, les inventions de combinaison correspondent aux inventions issues de la combinaison de plusieurs inventions antérieurement divulguées. En matière pharmaceutique, ces médicaments prenant la forme d'une bithérapie ou d'une trithérapie sont particulièrement répandus. Toutefois, la simple juxtaposition de deux inventions de l'état de la technique ne suffit pas pour obtenir une invention de combinaison brevetable. En effet, J-C Galloux rappelle que « *l'existence d'une combinaison brevetable implique la reconnaissance d'une fonction propre obtenue par le groupement de moyens et caractérisée par la production d'un effet technique distinct de la somme des effets techniques de ses composants* »²³. Concrètement, l'addition de deux principes actifs déjà divulgués et pour une indication également divulguée antérieurement, ne peut constituer une invention brevetable que si la synergie des deux principes actifs aboutisse à une efficacité thérapeutique supérieure à la simple somme des effets thérapeutiques des deux principes actifs tels que connus antérieurement (synergie d'action).

b. Activité inventive

Alors que la nouveauté est considérée comme un critère objectif de brevetabilité, puisque fondée sur l'existence ou non d'une divulgation antérieure, l'activité inventive est une notion plus complexe à maîtriser, puisqu'elle correspond à un critère de brevetabilité considéré par la doctrine comme subjectif.

Une invention vérifie la condition de l'activité inventive lorsque, selon l'article L. 611-14 CPI et 56 CBE, pour l'homme du métier, l'invention « *ne découle pas de manière évidente de l'état de la technique* ».

Contrairement à la nouveauté pour laquelle l'état de la technique ne peut correspondre en général qu'à un seul document antérieurement divulgué, l'état de la technique pris en considération pour apprécier l'activité inventive se compose le plus souvent de plusieurs documents pertinents ou d'un seul document comprenant des modes de

²³ Azema Jacques et Galloux Jean-Christophe, Droit de la propriété industrielle, 8e éd., Dalloz, 2017

réalisation distincts. Les apports de ces documents antérieurs seront combinés pour permettre d'évaluer si l'activité inventive est vérifiée (cette combinaison de documents de l'art antérieur étant totalement exclue en matière de nouveauté).

Pour apprécier l'activité inventive, la méthode s'étant largement imposée en Europe est celle préconisée par l'OEB, qui se nomme l'approche « problème-solution ». Celle-ci se déroule en trois étapes :

- déterminer l'état de la technique le plus proche
- définir le problème technique objectif à résoudre
- vérifier que l'homme du métier, en partant de l'état de la technique le plus proche, parvient à résoudre le problème technique objectif de façon évidente.

Si tel est le cas, alors l'activité inventive n'est pas démontrée. Dans le cas contraire, la condition d'activité inventive est vérifiée.

Pour ce faire, il faut d'abord définir le profil de l'homme du métier. C'est de son point de vue que sera menée la réflexion sur l'activité inventive.

L'homme du métier est « *celui qui possède les connaissances normales de la technique en cause et est capable, à l'aide de ses seules connaissances professionnelles, de concevoir la solution du problème que propose de résoudre l'invention* »²⁴. L'homme du métier est donc un expert dans le domaine technique en question. En matière de médicaments, on peut par exemple retenir comme homme du métier un spécialiste en chimie thérapeutique. Il est même possible, lorsque le domaine technique est particulièrement complexe, de choisir plusieurs personnes comme un seul et même homme du métier, ce qui peut par exemple correspondre à une équipe de chercheurs comprenant un expert en chimie thérapeutique et un spécialiste en oncologie (si le médicament est un anti-cancéreux).

Pour compléter cette définition de l'homme du métier, l'OEB ajoute que l'homme du métier ne dispose pas simplement de connaissances expertes dans son domaine technique de spécialité, mais également de connaissances générales. Ainsi, l'OEB précise que pour apprécier l'activité inventive, « *l'état de la technique devant être pris en considération [...] comprend, en dehors du domaine spécifique de la demande,*

²⁴ Cass. com., 15 juin 2010, n°09-11931

*l'état de la technique pertinent dans des domaines voisins et l'état de la technique dans un domaine non-spécifique (général) [...]. Il convient de considérer que de telles solutions aux problèmes techniques d'ordre général dans des domaines non-spécifiques (généraux) font partie des connaissances techniques générales que l'on prête a priori à tout homme du métier »*²⁵. La Cour de cassation reconnaît également la connaissance par l'homme du métier de son domaine technique spécifique, mais aussi des domaines voisins de celui-ci²⁶.

Cela signifie que l'homme du métier, qui pourrait être un expert en chimie thérapeutique dans le cas d'une invention de médicament, aurait également des connaissances générales en biostatistiques et en biologie par exemple.

L'activité inventive se définit en réalité par opposition à la notion d'évidence, laquelle désigne ce qui s'impose à l'esprit sans démonstration supplémentaire. En droit des brevets, l'évidence marque la frontière de la brevetabilité : une solution qui découle de façon évidente de l'état de la technique, sans exiger de l'homme du métier une habileté supérieure à ses aptitudes habituelles, ne peut être considérée comme une invention. La Cour de cassation confirme cette approche en excluant du brevet toute technique susceptible de « s'imposer d'elle-même » ou résultant d'une simple application de connaissances rationnelles.²⁷

L'appréciation de cette non-évidence repose sur un état de la technique défini à l'article 54(2) de la CBE, distinct de celui utilisé pour la nouveauté. Si son périmètre est plus réduit (exclusion des demandes antérieures non encore publiées à la date de dépôt, alors que celles-ci sont admises pour l'appréciation de la nouveauté), son analyse permet la combinaison de documents antérieurs. L'invention est ainsi caractérisée si la réunion de plusieurs antériorités ne semble pas naturelle ou évidente pour l'homme du métier à la veille du dépôt. Selon l'OEB, l'exigence de combiner plusieurs divulgations pour aboutir à l'invention peut constituer l'indice d'une activité inventive, à condition qu'il existe un motif raisonnable pour l'homme du métier d'associer ces éléments entre eux.²⁸

²⁵ OEB, Chambre de recours technique, 10 oct. 1985, T 195/84

²⁶ Cass. com., 23 juin 2015, n°13-25082

²⁷ Cass. com., 30 mai 2018, n°16-15422

²⁸ Binctin Nicolas, Répertoire IP/IT et Communication Brevet d'invention, Dalloz, 2018, chap. 4 sect. 1

c. Application industrielle

Le critère de l'application industrielle constitue une condition fondamentale de la brevetabilité, dont l'interprétation juridique a progressivement évolué d'une exigence d'effet industriel concret vers une simple possibilité de fabrication ou d'utilisation. Selon l'article L. 611-15 du Code de la propriété intellectuelle, en conformité avec l'article 57 de la CBE, une invention est considérée comme ayant une application industrielle dès lors que « *son objet peut être fabriqué ou utilisé dans tout genre d'industrie, y compris l'agriculture* ».

Cette condition joue un rôle de filtre essentiel en écartant les théories scientifiques (lesquelles sont traditionnellement exclues du champ de la brevetabilité) et les créations purement abstraites dépourvues de concrétisation technique, l'invention étant fondamentalement définie comme une solution technique à un problème technique.

Pour comprendre le critère de l'application industrielle, il faut donc définir l'industrie au sens du droit des brevets. La jurisprudence adopte une vision particulièrement large de la notion d'industrie, l'assimilant à toute activité humaine aboutissant à la fabrication d'un produit manufacturé pour les inventions de produit²⁹, tandis que pour les inventions de procédé, c'est l'utilité économique dudit procédé qui permet de remplir le critère d'application industrielle³⁰. Il faut préciser que l'usage d'une machine n'est pas impératif pour caractériser l'application industrielle d'une invention.³¹

Toutefois, le développement du numérique soulève de nouveaux défis, notamment pour les inventions dites mixtes mêlant caractéristiques techniques et non techniques. En définitive, si le caractère industriel semble acquis pour les produits manufacturables, la description du brevet doit impérativement expliciter la finalité technique de l'invention lorsque son application n'est pas immédiatement évidente, garantissant ainsi l'ancrage de la propriété industrielle dans la réalité matérielle.

²⁹ Cass. com., 19 déc. 2000, PIBD 2001, III-277

³⁰ OEB, Chambre de recours, 9 nov. 1994, T 74/93

³¹ Binctin Nicolas, Répertoire IP/IT et Communication Brevet d'invention, Dalloz, 2018, chap. 4 sect. 1

Malgré ces problématiques, le critère d'application industrielle ne constitue pas une source importante de contentieux.

2. Conditions de forme

Les conditions de forme correspondent à la suffisance de description (a) et à l'absence d'extension de l'objet au-delà de la demande (b).

a. Suffisance de description

L'article L. 613-2 du CPI dispose « *L'étendue de la protection conférée par le brevet est déterminée par les revendications. Toutefois, la description et les dessins servent à interpréter les revendications* ». Il faut alors comprendre qu'au-delà des revendications, la description d'une invention dans une demande de brevet exerce une fonction fondamentale en ce qu'elle définit le périmètre du droit exclusif du brevet.

La description doit également être suffisamment claire et complète pour permettre à l'homme du métier de reproduire l'invention sans devoir faire preuve d'activité inventive (article L. 612-5 du CPI et article 83 de la CBE).

Enfin, la description doit comporter le support de chacune des revendications de la demande. Cela est défini à l'article 84 de la CBE qui rappelle que les revendications doivent « *se fonder sur la description* ». Or, contrairement à l'insuffisance de description (article 83 CBE), le défaut de clarté ou de support au sens de l'article 84 CBE ne constitue pas un motif d'opposition devant l'OEB, sauf si l'absence de clarté résulte d'une modification apportée après la délivrance du brevet.

b. Extension de l'objet au-delà de la demande

Conformément à l'article 123(2) de la CBE, une demande de brevet européen ou un brevet européen ne peut être modifié de manière à étendre son objet au-delà du contenu de la demande initiale telle que déposée (ce qui vaut également pour les modifications des revendications en cours de procédure d'opposition). Cette exigence peut créer un « piège inextricable » lorsqu'une correction nécessaire au titre de l'article

123(2) de la CBE entraînerait une extension de protection prohibée par l'article 123(3) de la même convention.

L'article L. 613-25 c) CPI dispose ainsi que l'extension de l'objet peut emporter la nullité du brevet.

B. Les obstacles à la brevetabilité de l'utilisation de CRISPR/Cas9 sur les cellules eucaryotes au regard des conditions de fond

Les obstacles à la brevetabilité de CRISPR/Cas9 pour son utilisation sur les cellules eucaryotes correspondent aux exclusions de brevetabilité (1), mais ont également trait à la démonstration de la nouveauté (2), de l'activité inventive (3) et de l'application industrielle (4).

1. Les exclusions de brevetabilité

L'article L. 611-16 du CPI traite des méthodes chirurgicales ou thérapeutiques appliquées au corps humain ou animal, ainsi que des méthodes de diagnostic. Elles sont par principe non protégeables par brevet, dans la mesure où le médecin doit pouvoir faire ses choix thérapeutiques sans que la propriété industrielle l'en empêche. Le médicament Casgevy correspond à une méthode thérapeutique qui consiste à prélever des cellules humaines, à les modifier génétiquement et à les réadministrer. Auparavant, et sans même discuter des autres conditions de brevetabilité, il ne devrait pas être protégeable. Pourtant, cette exclusion de principe a été mise à mal notamment en raison de l'absence de celle-ci aux Etats-Unis, ce qui a abouti à la possibilité de protéger les produits, substances ou compositions utilisées pour la mise en œuvre de ces méthodes. Ainsi, un médicament de thérapie génique, qui correspond à un produit directement issu de la réalisation d'une méthode thérapeutique, est protégeable, contrairement à la méthode thérapeutique elle-même qui reste exclue du champ de la brevetabilité³². Il est donc nécessaire de circonscrire ses revendications

³² OEB, Grande chambre de recours, 16 déc. 2005, G 1/04

au produit, et de ne revendiquer aucune activité physique ou acte correspondant à une étape de la méthode thérapeutique suivie lors de l'élaboration du Casgevy.

L'article L. 611-18 du CPI issu de la transposition partielle de la directive 98/44/CE du 6 juillet 1998, via la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, pose une autre exclusion particulièrement pertinente pour les inventions de biotechnologie, puisqu'il s'agit de l'exclusion du « *corps humain, aux différents stades de sa constitution et de son développement, ainsi que la découverte d'un de ses éléments, y compris la séquence totale ou partielle d'un gène* ». Cela ne signifie pas qu'une invention ne peut pas être protégée au motif qu'elle est issue de la recherche cellulaire ou génétique. C'est d'ailleurs ce que le législateur a mis en exergue par sa rédaction de l'ancien article L. 611-17 CPI, dans sa version du 30 juillet 1994, qui disposait « *à ce titre, le corps humain, ses éléments et ses produits ainsi que la connaissance de la structure totale ou partielle d'un gène humain ne peuvent, en tant que tels, faire l'objet de brevets.* », la précision utile résidant dans le « *en tant que tels* ». Pour un médicament de biotechnologie, et plus particulièrement de thérapie génique comme c'est le cas par exemple avec le médicament de Vertex, il est concrètement impossible de protéger les cellules CD34+ ainsi que la région régulatrice du gène BCL11A, malgré le fait qu'ils fassent partie de l'invention. En revanche, il est possible de protéger les cellules CD34+ génétiquement modifiées en ce qu'elles ciblent l'*enhancer* du gène BCL11A. Le rédacteur du brevet doit ainsi porter une attention toute particulière à ce point.

2. La nouveauté

La nouveauté s'apprécie au regard de l'état de la technique au jour du dépôt. Toute preuve postérieure au jour du dépôt ne peut être assimilée à une antériorité, même si celle-ci a été publiée antérieurement au jour de la publication de l'invention faisant l'objet de la demande. Un point important dans l'évaluation de la nouveauté est qu'il n'est pas possible de combiner plusieurs documents de l'art antérieur (contrairement à l'activité inventive).³³

³³ Cass. com., 12 mars 1996, n°94-15283

Concernant les brevets ayant pour objet une application de la technologie CRISPR, ils revendiquent bien souvent un droit de priorité, ce qui modifie quelque peu l'approche de la nouveauté puisque l'état de la technique correspond alors seulement à l'état de l'art antérieur à la date de priorité. Le droit de priorité unioniste³⁴ vise à faciliter l'obtention de brevets dans plusieurs pays en raison de la difficulté pour un inventeur de déposer simultanément plusieurs brevets à l'international. Ainsi, le mécanisme de priorité accorde à l'inventeur un délai de douze mois à compter de la première demande de brevet dans un pays membre de l'Union de Paris pour effectuer des dépôts dans d'autres pays membres, sans que la nouveauté de ces dépôts ultérieurs ne puissent être remise en cause par des faits intervenus depuis le premier dépôt (divulgations, dépôts par des tiers de demandes portant sur la même invention). L'article 4 des accords ADPIC a étendu le droit de priorité unioniste à tous les pays membres de l'OMC. Quant à la législation française, par les articles L. 611-12 et L. 612-7 du CPI, elle étend ce droit de priorité aux pays non-membres de la Convention de Paris sous condition de réciprocité.

Le brevet EP 2931897 « Distribution, ingénierie et optimisation de systèmes, de méthodes et de compositions pour la manipulation de séquences et/ou d'activités de séquences cibles »³⁵, dont le Broad *Institute* est titulaire, a fait l'objet d'une procédure d'opposition devant l'OEB s'étant soldée par la révocation du brevet³⁶. Une objection de nouveauté (art. 54 CBE) avait été soulevée par l'un des opposants, qui invoquait un document de l'art antérieur divulguant un système CRISPR présentant toutes les caractéristiques du système CRISPR tel que décrit dans la revendication 1 du brevet EP'897. De plus, ce document divulgue clairement que ledit système peut être utilisé à des fins thérapeutiques *in vivo* et *ex vivo*, ce qui est également revendiqué dans le brevet EP'897³⁷. Cette objection montre bien la difficulté à défendre un brevet d'application portant sur l'utilisation d'une biotechnologie, dans la mesure où ce qui est nouveau n'est bien souvent pas la possibilité d'utiliser l'invention pour une application thérapeutique, mais bien l'utilisation effective de l'invention dans une indication thérapeutique précise. C'est exactement la façon dont le titulaire a surmonté l'objection

³⁴ Convention d'Union de Paris, 1883, article 4

³⁵ Traduction libre, le titre original étant "Delivery, engineering and optimization of systems, methods and compositions for sequence manipulation and therapeutic applications"

³⁶ OEB, Division d'opposition, décision du 8 nov. 2022 (1ère instance) relative à l'EP 2931897

³⁷ Revendication 26 du brevet EP 2931897

auprès de la DO. Une requête auxiliaire visant à remplacer la revendication 1 a été proposée, celle-ci circonscrivant l'utilisation thérapeutique du système CRISPR aux seules « maladies ou troubles du métabolisme, du foie, des reins et des protéines ».

Vertex ne se contente pas d'exploiter les brevets des autres. Elle est titulaire en Europe d'un brevet COM EP3445388 et aux US d'un brevet de dosage US12161674, lesquels constituent des bases solides pour l'exploitation du médicament, puisqu'elles couvrent de façon très spécifique le produit. L'entreprise a également procédé au dépôt de plusieurs demandes couvrant le plus spécifiquement possible le médicament Casgevy, parmi lesquelles la demande indienne IN 202017027790 « cellules souches et progénitrices hématopoïétiques humaines CD34+ modifiées par CRISPR-Cas9 et leurs utilisations »³⁸ qui a fait l'objet d'un avis provisoire de la division d'examen indienne³⁹. Cet avis souligne notamment un défaut de nouveauté au regard d'un document antérieur divulguant la modification de cellules progénitrices hématopoïétiques humaines en utilisant CRISPR/Cas9 pour cibler l'*enhancer* du gène BCL11A, tout en suggérant d'utiliser de telles cellules pour le traitement des hémoglobinopathies (ce qui inclut la β -thalassémie et de la drépanocytose). Cela est très révélateur de la difficulté pour l'entreprise ayant développé le médicament, de sortir de la dépendance aux titulaires des brevets de base. En effet, bien que les brevets pour lesquels Vertex paie des licences ne contiennent pas tous les éléments permettant de développer le médicament, ces brevets sont toutefois riches en informations, rendant complexe le dépôt d'autres demandes protégeant très spécifiquement l'invention correspondant au médicament, et ainsi sortant de la portée du brevet de base, tout en vérifiant les conditions de brevetabilité et notamment la nouveauté (ainsi que l'activité inventive qui sera abordée par la suite).

Pour les inventions de seconde application thérapeutique, il est intéressant de noter que « *Conformément à la jurisprudence établie, une divulgation détruit la nouveauté seulement si l'enseignement qu'elle contient est reproductible, en d'autres termes si*

³⁸ Traduction libre, le titre original étant "CRISPR-Cas9 modified CD34+ human hematopoietic stem and progenitor cells and uses thereof"

³⁹ Office indien de la propriété intellectuelle, Division d'examen de New Delhi, avis provisoire du 13.01.2023 (1ère instance) relatif à la demande IN 202017027790

*elle peut être mise en œuvre par l'homme du métier [...]. Pour que l'exigence de reproductibilité soit considérée comme remplie en relation avec une utilisation médicale, il est nécessaire [...] que la divulgation dans le document de l'art antérieur soit telle qu'elle rende crédible que l'effet thérapeutique sur lequel le traitement divulgué repose puisse être atteint. Ainsi, dans le cas présent, un art antérieur détruit la nouveauté seulement s'il divulgue non seulement le produit mentionné dans la revendication [...] pour l'application thérapeutique revendiquée [...] mais aussi que le produit revendiqué est effectivement approprié pour l'application thérapeutique revendiquée. »*⁴⁰ Ce raisonnement peut donc s'appliquer pour un médicament biologique tel que Casgevy, pour lequel une antériorité ne faisant que suggérer un effet thérapeutique des cellules CD34+ modifiées génétiquement par l'outil CRISPR sans apporter de preuve rendant crédible ledit effet thérapeutique, ne pourront pas valablement servir à détruire la nouveauté de l'invention.

3. L'activité inventive

Le critère d'activité inventive, plus subjectif que celui de la nouveauté, vise à éviter l'octroi de brevets pour des avancées considérées comme évidentes, ce qui vise notamment les avancées issues de travaux de routine.

Le concept d'homme du métier est central dans l'évaluation de l'activité inventive, l'invention ne devant pas être une simple application de ses connaissances existantes. En revanche, les inventions de biotechnologie exigeant un niveau élevé de connaissances de la part de l'homme du métier, notamment pour une thérapie génique, celui-ci est volontiers assimilé à une équipe de spécialistes appartenant à des domaines différents⁴¹. Dans les contentieux relatifs à Casgevy, l'homme du métier peut tout à fait correspondre, par exemple, à une équipe composée d'un chimiste expert en chimie thérapeutique, d'un généticien et d'un praticien spécialisé dans le traitement des maladies du sang.

L'examen de l'activité inventive diffère de celui de la nouveauté : il permet de combiner plusieurs éléments de l'état de la technique pour juger si l'invention est effectivement

⁴⁰ OEB, Chambre de recours technique, 17 janv. 2014, T 1457/09

⁴¹ OEB, Chambre de recours technique, 31 août 1990, T 0060/89

évidente ou non. Seule une invention qui résulte d'une combinaison non évidente de connaissances antérieures peut être considérée comme inventive.

Au regard de l'approche « problème-solution », la formulation du problème technique objectif et le choix de l'état de la technique le plus proche font souvent débat à l'occasion des contentieux, tant ces choix ont une incidence forte sur le raisonnement du juge. En appliquant cette méthode d'évaluation de l'activité inventive, l'examineur ou le juge cherche à savoir si à partir de l'art antérieur le plus proche, il existe pour l'homme du métier une espérance raisonnable⁴² de parvenir à l'invention telle que décrite. Avant d'analyser certaines des objections ayant été soulevées dans les brevets couvrant Casgevy, il est utile de rappeler que le développement précédent concernant le droit de priorité a pour l'appréciation de l'activité inventive, les mêmes conséquences que pour l'appréciation de la nouveauté.

Dans la procédure d'opposition relative au brevet EP'897 précité⁴³, l'approche problème-solution a été appliquée. Le problème technique objectif est donc la recherche d'une thérapie alternative à celle enseignée dans le document de l'art antérieur le plus proche, celui-ci ayant divulgué que le ciblage du génome guidé par l'ARN aurait de vastes implications pour la thérapie génique ciblée *in vivo*. Les auteurs font alors référence à un autre document qui divulgue une thérapie ciblée *in vivo* différente de CRISPR, permettant de corriger le gène muté du facteur IX *in vivo* dans le foie, cette mutation étant à l'origine de la maladie du sang soignée par ce traitement (en l'espèce l'hémophilie B). La DO arrive à la conclusion que la connaissance du document de l'art antérieur le plus proche, en combinaison avec l'enseignement d'un autre document dont l'homme du métier aurait eu connaissance avec certitude, rendait évidente l'invention revendiquée (celle-ci étant pour rappel « Distribution, ingénierie et optimisation de systèmes, de méthodes et de compositions pour la manipulation de séquences et/ou d'activités de séquences cibles » pour notamment les maladies du foie), et que par conséquent, l'activité inventive ne pouvait pas être démontrée. En effet, l'homme du métier aurait tenté, avec une espérance raisonnable de succès, d'utiliser la thérapie ciblée CRISPR pour obtenir l'effet technique déjà obtenu avec une

⁴² OEB, Chambre de recours technique, 14 févr. 1989, T 0249/88

⁴³ OEB, Division d'opposition, décision du 8 nov. 2022 (1ère instance) relative à l'EP 2931897

autre thérapie ciblée, à savoir la mutation génétique *in vivo* du gène d'intérêt dans le foie.

L'objection est similaire pour la demande de brevet indien IN7853/DELNP/2014 mentionnant l'utilisation de CRISPR pour modifier l'expression des gènes de la globine pour le traitement des thalassémies, de la drépanocytose et d'autres hémoglobinopathies, déposé par le centre de recherche en cancérologie Fred Hutchinson. L'office indien cite dans son avis provisoire⁴⁴ plusieurs documents de l'art antérieur qu'il combine. Parmi ces derniers, on retrouve un document divulguant une cellule souche à génome modifié par l'introduction d'une endonucléase, avec la suggestion d'utiliser ladite cellule souche pour cibler une mutation génétique de l'hémoglobine liée au développement d'une maladie du sang. Un autre document divulgue le fait que le gène BCL11A devrait être considéré comme une cible thérapeutique pour augmenter l'HbF (hémoglobine fœtale) de manière ciblée chez les patients atteints de β -thalassémie. Enfin, un dernier document enseigne des méthodes de modulation de l'expression de HbF dans les cellules progénitrices hématopoïétiques via des inhibiteurs de l'expression ou de l'activité de BCL11A, tels que l'ARNi et les anticorps.

Par la combinaison de ces trois documents et sans faire un choix d'art antérieur le plus proche comme il est d'usage selon la méthodologie européenne, l'office indien considère comme une antériorité pertinente la divulgation d'une cellule souche modifiée génétiquement, différente de celle revendiquée par le demandeur, et qui suggère (sans avoir prouvé quelque efficacité) que ladite cellule souche pourrait avoir un effet thérapeutique en agissant sur une mutation génétique n'étant aucunement située sur le gène BCL11A, les deux gènes n'ayant en commun que leur implication commune dans la fabrication de l'hémoglobine. Le gène BCL11A est certes divulgué dans l'art antérieur comme pouvant se révéler être une cible thérapeutique dans le traitement des β -thalassémies visé par le demandeur, mais la méthode de modulation de ce gène ne semble être que très vaguement décrite (utilisation d'ARNi et d'anticorps).

⁴⁴ Office indien de la propriété intellectuelle, Division d'examen de New Delhi, avis provisoire du 30 août 2018 (1ère instance) relatif à la demande IN 7853/DELNP/2014

Ce raisonnement de l'office indien met en évidence la difficulté d'obtenir une protection spécifique pour un médicament biologique, dans la mesure où certains offices peuvent considérer comme pertinents des documents divulguant une approche thérapeutique similaire, bien qu'imprécisément décrite et comportant des différences certaines, qui combinées aux connaissances générales sur le rôle d'un gène, peuvent mener l'examineur à soulever un défaut d'activité inventive.

Pour le contentieux administratif relatif au brevet EP 3294873, dont le titre est « Ciblage des régions fonctionnelles de l'activateur de BCL11A pour la réinduction de l'hémoglobine fœtale », une objection d'activité inventive a été soulevée par les opposants⁴⁵. La DO a classiquement identifié un document de l'art antérieur le plus proche, celui-ci divulguant en l'espèce la fourniture d'une thérapie génique pour les hémoglobinopathies B en utilisant l'édition génique du gène BCL11A.⁴⁶ La question portait plus précisément sur les sites génomiques cibles revendiqués dans l'invention. En effet, l'inventeur doit apporter la preuve que les sites génomiques ciblés dans son invention ont effectivement un effet sur l'activation du gène BCL11A. L'examineur considère que certains des sites génomiques revendiqués ont été choisis de façon arbitraire, et qu'à ce titre, la revendication desdits sites génomiques est dépourvue d'activité inventive. La DO résume la situation en ces termes : « *Pour être brevetable, la sélection d'une alternative ne doit pas être arbitraire mais doit être justifiée par l'objectif technique, c'est-à-dire un effet technique jusqu'alors inconnu ou inattendu qui est causé par les caractéristiques qui distinguent la méthode de l'invention de l'art antérieur* »⁴⁷.

Pour les inventions de biotechnologie innovante, il faut garder à l'esprit que l'appréciation de l'activité inventive est susceptible de changer au fur et à mesure du temps. Pour exemple, les offices considéraient il y a encore trente ans que le fait de séquencer un gène à partir d'un extrait de protéine montrait une activité inventive

⁴⁵ OEB, Division d'opposition, décision du 25 janv. 2024 (1ère instance) relative à l'EP 3294873

⁴⁶ Pour rappel, la β -thalassémie et la drépanocytose traitées par Casgevy sont des hémoglobinopathies

⁴⁷ Traduction libre de la décision originale en anglais (OEB Division d'opposition, décision du 25 janvier 2024)

certaine, alors qu'à l'heure actuelle, l'utilisation routinière des outils de séquençage génétique ainsi que l'évolution des techniques de séquençage et d'identification des protéines font en sorte qu'une telle activité ne peut plus raisonnablement relever de l'activité inventive⁴⁸.

4. Application industrielle

Selon l'article L. 611-15 du CPI et l'article 57 de la CBE, « *une invention est considérée comme susceptible d'application industrielle si son objet peut être fabriqué ou utilisé dans tout genre d'industrie, y compris l'agriculture* ». Le terme « susceptible » est important et explique pourquoi cette condition de fond n'est presque jamais à l'origine du rejet d'une demande, ou de la nullité d'un brevet, puisqu'il suffit que l'invention puisse potentiellement être exploitée dans l'industrie, même si elle n'est pas immédiatement utilisable ou commercialisable, pour que la condition soit vérifiée. Il existe, au regard de ce critère, une spécificité pour les inventions de biotechnologie. L'article 5 de la directive 98/44/CE relative aux inventions de biotechnologie mentionne que « *L'application industrielle d'une séquence ou d'une séquence partielle d'un gène doit être concrètement exposée dans la demande de brevet* ». Le considérant (24) de la même directive précise « *considérant que, pour que le critère d'application industrielle soit respecté, il est nécessaire, dans le cas où une séquence ou une séquence partielle d'un gène est utilisée pour la production d'une protéine ou d'une protéine partielle, de préciser quelle protéine ou protéine partielle est produite ou quelle fonction elle assure* ». Ainsi, une invention de biotechnologie revendiquant une séquence d'ADN codant pour une protéine dont la fonction n'est que prédite, mais pas démontrée, ne permet pas de vérifier la condition d'application industrielle⁴⁹. Ce niveau d'exigence réhaussé pour la brevetabilité des inventions de biotechnologie, et notamment des inventions relatives aux gènes, a pour effet de limiter la protection des gènes par brevet sans avoir réellement connaissance de la (les) fonction(s) biologique(s) exercée(s) par ces derniers. Cela peut notamment être bénéfique pour la brevetabilité des inventions de thérapies géniques, qui comme évoqué

⁴⁸ Chemtob Marie-Catherine et Gallochat Alain, La brevetabilité des innovations biotechnologiques appliquées à l'homme, Lavoisier Tec & Doc, 2004

⁴⁹ OEB, Division d'opposition, décision du 20 juin 2001, ICOS Corporation c/ SmithKline Beecham et Duphar International Research

précédemment, sont parfois confrontées à des objections citant des documents antérieurs revendiquant un gène en se contentant de suggérer que celui-ci pourrait être un gène d'intérêt en thérapeutique, alors que ledit document n'apporte pas de preuve concrète de la fonction effectivement exercée par ce gène.

C. Le respect des conditions de forme par les brevets portant sur l'utilisation de CRISPR/Cas9 sur les cellules eucaryotes

Le respect des conditions de forme par les brevets portant sur l'utilisation de CRISPR/Cas9 sur les eucaryotes s'analyse au regard de la suffisance de description (1) et de l'extension de l'objet au-delà de la demande (2).

1. Suffisance de description

Pour une invention de thérapie génique, il paraît d'autant plus nécessaire de détailler, dans la description, les séquences génétiques ciblées (article R. 612-13 CPI). Il en est de même pour les propriétés pharmacologiques et les indications thérapeutiques qui doivent être décrites dans la description⁵⁰. Dans le domaine pharmaceutique, le niveau d'exigence est une nouvelle fois différent puisque des résultats expérimentaux doivent apporter la preuve des effets thérapeutiques allégués. En effet, la Cour de cassation a rappelé qu'il existait en la matière une exigence de résultat⁵¹. L'effet thérapeutique revendiqué doit être obtenu, et la preuve de l'obtention de cet effet doit se trouver dans la description. Pour autant, l'impossibilité pour l'homme du métier d'obtenir cet effet thérapeutique à partir de la description devrait davantage être assimilée à un défaut d'activité inventive⁵². Pour l'invention de biotechnologie correspondant au médicament Casgevy, la matière vivante n'étant pas strictement identique en fonction du patient

⁵⁰ TGI Paris, 6 oct. 2009, n°07/16446

⁵¹ Cass. com., 16 juin 1992, n°90-17466

⁵² Azema Jacques et Galloux Jean-Christophe, Droit de la propriété industrielle, 8e éd., Dalloz, 2017

chez lequel celle-ci est prélevée, l'exigence de reproductibilité de l'invention⁵³ se substituera nécessairement à celle de répétitivité de l'invention.

Durant la procédure d'opposition relative à l'EP'897, plusieurs griefs sont faits au brevet quant à la suffisance de description⁵⁴. D'abord, l'invention revendique la « distribution, l'ingénierie et l'optimisation de systèmes, de méthodes et de compositions pour la manipulation de séquences et/ou d'activités de séquences cibles ». Plus précisément, il s'agit d'administrer un ARNm codant pour Cas9, cette dernière permettant de modifier le gène *in vivo*. Toutefois, hormis les références à l'état de la technique général (à savoir l'utilisation de liposomes permettant d'acheminer l'ARNm jusqu'à sa cible *in vivo*), le brevet ne fournit aucun détail sur la manière dont l'ARNm codant pour Cas9 peut être utilisé pour une thérapie *in vivo*. Le brevet ne contient pas non plus d'exemple montrant qu'un système CRISPR/Cas9, dans lequel l'ARNm codant pour Cas9 est administré sous forme de nanoparticules, est capable de produire un effet thérapeutique.

La description ne peut ainsi être considérée comme suffisamment claire et complète pour permettre à l'homme du métier de parvenir à l'invention. En outre, il incombe au titulaire de prouver qu'un protocole expérimental hypothétique fonctionne dans la pratique, dès lors qu'il est revendiqué⁵⁵. Ici, la méthode thérapeutique revendiquée consiste en l'administration de nanoparticules contenant un ARNm codant pour Cas9. L'absence de toute expérience basée sur l'administration desdites nanoparticules constitue une insuffisance de description, la DO précisant que « *le fait que l'invention revendiquée fonctionne avec des nanoparticules développées après la date de dépôt du brevet opposé n'est pas suffisant pour établir la preuve que l'invention était suffisamment divulguée à la date de dépôt.* »⁵⁶. Un brevet d'invention revendiquant l'utilisation de l'outil CRISPR/Cas9 pour un médicament doit donc décrire avec précision la méthode employée, ainsi qu'apporter la preuve de l'efficacité de ladite méthode telle que décrite.

⁵³ OEB, Chambre de recours technique, 16 févr. 1989, T 301/87

⁵⁴ OEB, Division d'opposition, décision du 8 nov. 2022 (1ère instance) relative à l'EP 2931897

⁵⁵ OEB, Chambre de recours technique, 2 juill. 2002, T 792/00

⁵⁶ Traduction libre de la décision de la DO du 8 novembre 2022

Les doutes émis par un opposant sur la suffisance de description doivent par ailleurs être étayés. En effet, pour la procédure d'opposition relative au brevet EP'873⁵⁷ « Ciblage des régions fonctionnelles de l'activateur de BCL11A pour la réinduction de l'hémoglobine foétale », le titulaire décrit un ensemble de séquences génétiques à utiliser dans la thérapie génique CRISPR revendiquée. Un opposant a contesté le fait que l'homme du métier puisse parvenir à réaliser l'invention avec certaines de ces séquences génétiques. Or, n'ayant pas prouvé expérimentalement que l'invention était irréalisable avec lesdites séquences, la DO rejette l'objection et rappelle que pour qu'une telle objection soit admise, il faut que l'opposant étaye avec des faits vérifiables qu'il existe des doutes sérieux sur la suffisance de description.⁵⁸ Il semble donc possible, pour ce type d'invention de thérapie génique, de revendiquer de façon raisonnable un large nombre de séquences génétiques, dans la mesure où il existe une réelle difficulté pour les opposants à apporter la preuve de l'inefficacité de l'invention lorsque telle ou telle autre séquence génétique est spécifiquement utilisée.

2. Extension de l'objet au-delà de la demande

Dans le secteur pharmaceutique, les demandes divisionnaires sont extrêmement courantes. Le risque que l'objet de la demande s'étende au-delà de la demande initiale est alors important, et il convient d'être particulièrement attentif à cette condition. Une extension peut se produire lorsque l'objet est modifié. Cela peut être le cas lors de l'ajout d'une revendication secondaire, lorsque la caractéristique ajoutée, bien que supportée par la description, est *extraite d'un ensemble indissociable* sans inclure les autres caractéristiques qui lui sont fonctionnellement liées» (notion de « généralisation intermédiaire » en pratique OEB).⁵⁹

Le brevet EP3237615 a fait l'objet d'une procédure d'opposition s'étant soldée par le maintien du brevet tel que modifié. Ce brevet, intitulé « CRISPR présentant ou associé avec un domaine de déstabilisation », a notamment fait l'objet d'objections relatives à

⁵⁷ OEB, Division d'opposition, décision du 25 janv. 2024 (1ère instance) relative à l'EP 3294873

⁵⁸ OEB, Chambre de recours technique, 18 mars 1993, T 409/91

⁵⁹ TGI Paris, 21 oct. 2003, Propr. ind., déc. 2004

l'extension de l'objet au-delà de la demande initiale. La requête auxiliaire 2 a été considérée par la DO⁶⁰ comme non conforme à l'article 123(2) CBE, dans la mesure où la demande, telle qu'elle avait été déposée à l'origine, ne contenait pas de base pour la caractéristique nouvellement introduite selon laquelle en présence d'un ligand stabilisateur, les domaines de déstabilisation n'entraîneraient pas d'augmentation de la dégradation de CRISPR/Cas9.

Dans la demande initiale, le titulaire avait pourtant décrit que « Il est envisagé que des niveaux élevés de dégradation se produisent en l'absence de l'un ou l'autre des ligands stabilisateurs, des niveaux intermédiaires de dégradation en l'absence d'un ligand stabilisateur et en présence de l'autre [...], tandis que des niveaux faibles de dégradation se produisent en présence des deux (ou de deux ou plus) ligands stabilisateurs ». Selon la DO, revendiquer que la présence de ligands stabilisateurs induirait une non-augmentation de la dégradation est différent de ce qui était présent dans la demande initiale, à savoir que la présence des ligands stabilisateurs entraînait de faibles niveaux de dégradation.

En effet, selon la DO, cela ne préjuge en aucun cas d'une absence d'augmentation de la dégradation, comme cela est nouvellement revendiqué par le titulaire. Cette décision de la DO rappelle l'importance de la formulation dans la rédaction d'un brevet et la difficulté de déduire une information à partir d'une revendication sans en apporter la preuve formelle.

Pour pouvoir commercialiser sa spécialité Casgevy sans risquer d'action en contrefaçon, Vertex doit maintenant obtenir le droit d'exploiter les brevets d'intérêt.

Après avoir rappelé les conditions de brevetabilité (A) et les obstacles de la brevetabilité de l'invention CRISPR/Cas9 utilisée sur les cellules eucaryotes au regard des conditions de fond (B) et de forme (C), il est maintenant nécessaire de décrire la procédure d'obtention d'un brevet (D) pour comprendre le conflit juridique relatif à la paternité de l'invention CRISPR/Cas9 pour son utilisation sur les cellules eucaryotes (E).

⁶⁰ OEB, Division d'opposition, décision du 24 nov. 2022 (1ère instance) relative à l'EP 3237615

D. Procédure d'obtention du brevet

Le demandeur dépose d'abord une demande (1), laquelle pourra postérieurement servir à faire valoir un droit de priorité (2).

1. Le dépôt de la demande

a. La personne du déposant

En France, comme en Europe, l'article 611-6 du code de la propriété intellectuelle dispose : « Si plusieurs personnes ont réalisé l'invention indépendamment l'une de l'autre, le droit au titre de propriété industrielle appartient à celle qui justifie de la date de dépôt la plus ancienne ». Ainsi, le droit au brevet n'est pas reconnu au premier inventeur, mais revient à l'inventeur ayant été le premier déposant.

b. Demande nationale

Il est possible de solliciter la délivrance d'un brevet auprès de chacun des offices nationaux des pays choisis par le déposant. En France, la demande de brevet est soumise à un double examen : par l'office national (INPI) et par les services de la défense nationale. L'examen par les services de défense nationale, prévu par les articles L612-8 à L. 612-10 du CPI vise à sauvegarder les intérêts de la défense nationale, et peut aboutir à une prorogation du délai de mise au secret pour une durée d'un an renouvelable, au cours de laquelle l'exploitation de l'invention sera interdite⁶¹. Quant à l'examen par l'INPI, celui-ci comporte traditionnellement deux phases : un contrôle de la recevabilité de la demande au regard de la forme, du paiement des redevances, de la fourniture des pièces (examen administratif) ; et l'établissement du rapport de recherche (examen technique). Ce rapport de recherche consiste en un document, rédigé par les examinateurs de l'office, rassemblant les éléments constituant l'état de la technique du domaine de l'invention au moment du dépôt. C'est au regard de cet état de la technique que seront appréciées les conditions de

⁶¹ Direction générale de l'armement, Guide des usages des acteurs de la propriété intellectuelle en matière de défense, février 2016

brevetabilité⁶². Une opinion écrite sur la brevetabilité est ainsi établie sur la base du rapport de recherche. Le demandeur a la possibilité de répondre à cette opinion écrite en fournissant des observations et/ou des revendications modifiées. Depuis la loi PACTE de 2019 (entrée en vigueur en 2020) visant une plus grande sécurité juridique pour les titulaires de brevet français, ont été instaurés devant l'INPI une procédure d'opposition ainsi qu'un examen renforcé sur le fond qui concerne en particulier l'activité inventive, le défaut d'activité inventive étant le principal motif d'annulation des brevets en justice.⁶³

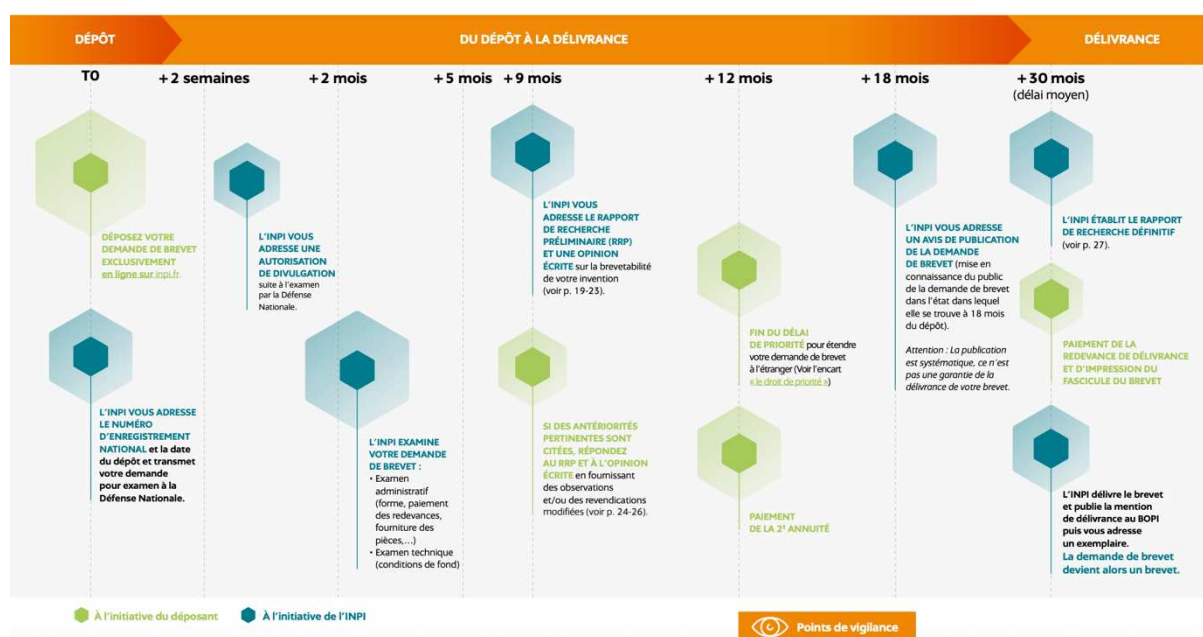


Figure 2 : Procédure de dépôt et d'examen d'une demande de brevet français devant l'INPI⁶⁴

La Convention de l'Union de Paris (1883) a institué un droit de priorité unioniste. En vertu de cette convention, le dépôt d'une première demande nationale ouvre au bénéficiaire du déposant un délai de 12 mois pour effectuer des dépôts subséquents auprès des offices de propriété industrielle des autres États membres de la CUP, tout en conservant le bénéfice de l'antériorité de la date du premier dépôt dans un des États-membres de la CUP, ce qui représente tout de même 179 pays.

⁶² Azéma Jacques et Galloux Jean-Christophe, Droit de la propriété industrielle, 8e éd., Dalloz, 2017

⁶³ INPI, communiqué de presse « Loi PACTE : prise en compte de l'activité inventive pour la délivrance des brevets à compter du 22 mai », 20 mai 2020

⁶⁴ INPI, Le guide du brevet, page 4

Le choix de réaliser plusieurs dépôts nationaux peut être privilégié lorsque la stratégie de protection est géographiquement restreinte (exploitation souhaitée dans peu de pays). Néanmoins, il exige de réaliser soi-même plusieurs procédures sur la même période devant chaque office national afin d'obtenir un ou plusieurs brevets nationaux indépendants les uns des autres. De plus, il a pour conséquence qu'une fois le délai de 12 mois écoulé, des tiers pourront déposer l'invention dans les pays délaissés par l'inventeur, et ainsi en devenir propriétaire et l'exploiter en toute légalité.

c. Demande internationale, dite PCT

Le système du PCT institue une procédure de dépôt unifiée permettant de solliciter la protection d'une invention simultanément dans la pluralité des États contractants. Ce système est institué par le traité de coopération en matière de brevets signé à Washington en 1970 et regroupant 158 état membre. L'objectif du PCT est de faciliter l'obtention d'un brevet pour une même invention dans plusieurs pays sans avoir à répéter certains actes de la procédure de délivrance qui sont similaires dans chacun desdits pays⁶⁵. Après une première phase de dépôt auprès d'un office unique appelé office récepteur, le mécanisme s'articule autour d'une phase internationale, au cours de laquelle est établi un rapport de recherche international (article 15 à 18 du traité PCT). À l'issue de la phase internationale, la demande internationale se divise en un faisceau de demande nationale ou régionale (exemple : demande de brevet européen devant l'OEB). La caractéristique fondamentale de ce traité réside dans l'instauration d'un délai de report, portant généralement le délai d'entrée en phase nationale à 30 mois à compter de la date de priorité⁶⁶. Cette extension temporelle offre au déposant une sécurité juridique accrue pour évaluer l'opportunité économique de sa protection territoriale tout en différant les charges financières afférentes (frais de traduction, taxes nationales et honoraires de conseils locaux) dont il doit s'acquitter auprès de chaque office au moment de l'entrée en phase nationale ou régionale. L'examen préliminaire international constitue alors une base technique solide, visant à harmoniser et faciliter le traitement de la demande par les administrations nationales ou régionales lors de la phase ultérieure.

⁶⁵ Azema Jacques et Galloux Jean-Christophe, Droit de la propriété industrielle, 8e éd., Dalloz, 2017

⁶⁶ Article 22.1 du traité PCT

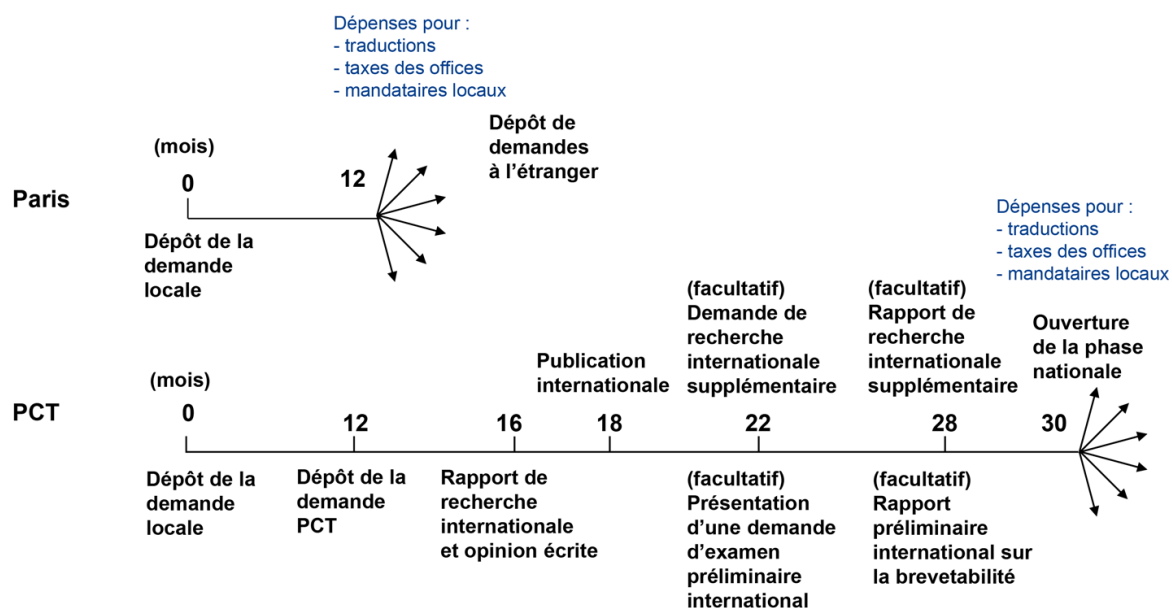


Figure 3 : Comparaison entre la procédure prévue par la Convention de Paris et la procédure selon le PCT⁶⁷

d. Un régime procédural commun

Indépendamment de la voie choisie, les demandes demeurent confidentielles et ne font l'objet d'une publication qu'à l'expiration d'un délai de 18 mois. Durant cette période intercalaire, l'office compétent procède à un examen de forme (vérification des exigences administratives, linguistiques et documentaires) ainsi qu'à une recherche d'antériorités. Cette phase critique vise à identifier tout élément de l'état de la technique susceptible d'affecter notamment la nouveauté ou l'activité inventive. Les résultats sont consignés dans un rapport de recherche, document pivot permettant au demandeur d'amender ses revendications afin de se conformer aux conditions de fond de brevetabilité.

Sur le plan stratégique, l'absence de publication durant ces 18 premiers mois permet à l'invention de continuer à bénéficier de la protection par le secret des affaires. Ce délai de latence implique qu'une période d'ombre subsiste : deux déposants peuvent solliciter un titre pour des inventions concurrentes ou similaires sans avoir connaissance de leurs démarches respectives, ce qui a été le cas pour le dépôt de

⁶⁷ OMPI - Système du PCT

l'invention CRISPR/Cas9 aux Etats-Unis. Ce n'est qu'au moment de la publication que l'invention est portée à la connaissance du public.

Entre la publication et la délivrance, le demandeur ne peut toujours pas interdire aux tiers l'exploitation de son invention. Une action en contrefaçon peut certes être intentée sur le fondement de la demande publiée, laquelle donne qualité à agir au demandeur de brevet, mais le juge doit surseoir à statuer jusqu'à la délivrance (art. L. 615-4 CPI, dernier alinéa). Toute mesure d'interdiction, y compris sur procédure de référé, doit en effet se fonder sur un titre délivré (art. L. 615-3 CPI). Toutefois, le futur brevet délivré sera opposable à cette période située entre la publication et la délivrance du titre, uniquement dans la limite des revendications non étendues depuis la publication (art. L. 615-4, 1° CPI). Ainsi, le demandeur peut solliciter une indemnité raisonnable en réparation de la contrefaçon commise entre la date de publication de la demande et la date de délivrance du brevet (article 67 CBE).

Après la délivrance du brevet, le titre est pleinement opposable aux tiers (art. L. 615-3 CPI).

2. Précisions sur le droit de priorité

Le droit de priorité met en œuvre un principe d'antériorité créant une exception au profit du primo-demandeur (a). Ce mécanisme poursuit des objectifs stratégiques (b) donnant la possibilité de déposer des demandes divisionnaires (c).

a. Le principe de l'antériorité et l'exception du droit de priorité

En droit des brevets, l'examen des conditions de fond, à savoir la nouveauté et l'activité inventive, s'effectue classiquement *in concreto* au jour du dépôt de la demande. Toutefois, ce principe de concordance chronologique connaît une dérogation majeure à travers le droit de priorité, pilier de la protection internationale institué par l'article 4 de la Convention d'Union de Paris (CUP), lequel dispose :

« Celui qui aura régulièrement fait le dépôt d'une demande de brevet d'invention [...] dans l'un des pays de l'Union, ou son ayant cause, jouira, pour effectuer le dépôt dans les autres pays, d'un droit de priorité pendant les délais déterminés ci-après. [...] Les

délais de priorité mentionnés ci-dessus seront de douze mois pour les brevets d'invention et les modèles d'utilité [...]. Ces délais commencent à courir de la date du dépôt de la première demande ; le jour du dépôt n'est pas compris dans le délai.»

Ce mécanisme permet au déposant de bénéficier d'une « fiction juridique » : la date du premier dépôt (dite date de priorité) est opposable aux tiers et aux offices pour toute demande subséquente effectuée dans le délai de 12 mois, neutralisant ainsi tout état de la technique qui interviendrait entre-temps.

b. Les objectifs stratégiques du droit de priorité

Le droit de priorité poursuit plusieurs finalités.

D'abord, le droit de priorité permet une harmonisation des conditions de protection à l'internationale. En effet, le délai de 12 mois donne le temps nécessaire au déposant pour véritablement décider de l'opportunité de protéger son invention dans les pays membres des conventions internationales sur le brevet dans lesquels il n'aurait initialement pas choisi de protéger son invention. En revanche, à l'issue du délai de 12 mois, des tiers seront en droit de déposer des demandes visant à protéger la même invention dans les pays membres où aucune protection n'aurait été sollicitée par le demandeur initial.

Surtout, l'intérêt du droit de priorité réside dans le fait que lorsqu'une demande revendique un droit de priorité (demande identique à la demande initiale, ou demande divisionnaire de la demande initiale parente), les conditions de brevetabilité qui classiquement s'apprécient au jour du dépôt de la demande examinée, s'apprécient alors au jour du dépôt de la demande initiale. Cela prémunit la demande postérieure de toute attaque de nouveauté (ou d'activité inventive) fondée sur une demande faite par un tiers postérieure à la demande initiale. Ainsi, la demande divisionnaire est considérée comme déposée à la date de dépôt de la demande initiale et bénéficie de son droit de priorité.

c. Le mécanisme de la demande divisionnaire

La demande divisionnaire est un outil particulièrement présent dans le secteur pharmaceutique. Une demande divisionnaire (ou « demande fille ») est issue d'une « demande parente » déposée antérieurement, dont elle reproduit le contenu (description et dessins) en dirigeant ses revendications vers une partie distincte de l'objet divulgué dans la demande parente. Le dépôt d'une divisionnaire nécessite que la demande parente soit encore pendante au moment du dépôt.

Dans cette configuration, les conditions de brevetabilité de la demande fille sont appréciées non pas à sa date de dépôt effective, mais à la date de dépôt de la demande parente (ainsi que, le cas échéant, du droit de priorité) de la demande parente en application de l'article 76(1) de la CBE⁶⁸. Elle « revendique » l'antériorité de la demande initiale. Ce mécanisme est essentiel lorsque l'inventeur s'aperçoit que son dépôt d'origine couvre plusieurs inventions indépendantes : il peut alors scinder sa demande sans perdre le bénéfice de la date de dépôt initiale (ou, le cas échéant, de la date de priorité dont la demande initiale a bénéficié), protégeant ainsi chaque fraction de son invention contre l'état de la technique constitué entre le dépôt parent et la division effective. En pratique, le dépôt de divisionnaires ne se limite pas à cette hypothèse de défaut d'unité d'invention : il constitue également un choix stratégique volontaire, particulièrement répandu dans le domaine pharmaceutique, permettant d'obtenir plusieurs brevets de portées distinctes à partir d'une même demande initiale.

Suite au rappel des conditions de brevetabilité (A) et de l'analyse des obstacles à la brevetabilité de CRISPR/Cas9 pour son utilisation chez les eucaryotes au regard des conditions de fond (B) et de forme (C), il était nécessaire de s'intéresser à l'explication de la procédure d'obtention du brevet (D). Il s'agit maintenant d'exposer le conflit juridique relatif à la paternité de CRISPR/Cas9 pour son utilisation chez les eucaryotes (E).

⁶⁸ Directives d'examen de l'OEB, Partie A, Chapitre IV

E. Le conflit juridique quant à la paternité de l'invention CRISPR/Cas9 pour son utilisation sur les cellules eucaryotes

La question de la paternité de l'invention est au cœur d'un conflit juridique opposant plusieurs entités universitaires, et dont la finalité donne lieu à une situation juridique aussi étonnante que complexe.

A l'origine, les premières séquences CRISPR sont découvertes dans des bactéries *Escherichia Coli* en 1987 par Yoshizumi Ishino.

Ce contentieux relatif à la paternité est actif tant aux Etats-Unis (1) qu'en Europe (2), et amène logiquement Vertex à adapter sa stratégie en conséquence (3).

1. Aux Etats-Unis

A titre préliminaire, durant la période des dépôts de demandes de brevets protégeant l'invention CRISPR/Cas9, le système juridique américain relatif à la titularité des brevets a été modifié. Alors qu'auparavant, les Etats-Unis appliquaient une logique dite « *first to invent* », à savoir que le premier à avoir inventé devait être considéré comme le titulaire du brevet protégeant ladite invention, l'*America Invents Act* (« AIA ») a introduit une logique dite « *first to file* », laquelle attribue la titularité de l'invention au premier déposant de ladite invention. Cette disposition de l'AIA est entrée en vigueur à compter du 16 mars 2013.⁶⁹

Pour clarifier les litiges autour de la titularité aux Etats-Unis, les premiers dépôts des principaux acteurs sont intervenus avant le 16 mars 2013, de sorte que l'ancien système « *first to invent* » reste applicable pour déterminer la titularité d'une invention.

En juin 2012, Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier publient un article dans *Science* décrivant comment le système immunitaire bactérien CRISPR, associé à l'enzyme Cas9, peut être reprogrammé pour couper l'ADN in vitro.⁷⁰ Les chercheuses

⁶⁹ Leahy-Smith America Invents Act, sec.3 (n) Effective date

⁷⁰ Jinek M., Chylinski K., Fonfara I. et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012;337(6096):816–821. doi:10.1126/science.1225829

Doudna et Charpentier (que l'on désignera par l'entité « CVC⁷¹ ») déposent une première demande de brevet aux États-Unis, portant sur l'utilisation de CRISPR/Cas9 comme outil de modification génétique en mai 2012⁷².

Toutefois, et postérieurement à cette invention, le chercheur Feng Zhang et son équipe (que l'on désignera par l'entité « *Broad Institute* ») sont parvenus à adapter ce système CRISPR/Cas9 pour son utilisation dans les cellules eucaryotes, incluant les cellules humaines et animales⁷³, et ont déposé, en décembre 2012, une demande portant sur l'utilisation de CRISPR/Cas9 dans les cellules eucaryotes.⁷⁴ Cette adaptation revêt une importance majeure, car elle ouvre la voie à une potentielle utilisation de la technologie pour le développement de médicaments en médecine humaine.

Ces deux demandes étant déposées quasi-concomitamment, les déposants n'ont pas connaissance qu'ils ne sont pas les seuls à solliciter une protection relative à la technologie CRISPR/Cas9. En effet, conformément à ce qui a été expliqué précédemment, l'invention reste protégée par le secret des affaires jusqu'à publication de la demande, laquelle intervient 18 mois après le dépôt.

Une différence de nature procédurale existe toutefois entre ces deux demandes, puisque bien que le *Broad Institute* ait déposé sa demande postérieurement à celle de CVC, le *Broad Institute* a sollicité une procédure accélérée, laquelle a conduit à la délivrance, en avril 2014, du premier brevet américain sur CRISPR/Cas9 (brevet US 8,697,359) portant sur l'édition du génome dans les cellules eucaryotes.

Ainsi, en ayant recours à cette procédure accélérée, le *Broad Institute* s'est d'abord imposé en tant que titulaire des brevets portants sur CRISPR/Cas9 aux États-Unis.

Cette situation a entraîné un réel conflit juridique entre les deux entités, lequel s'est matérialisé par une première procédure d'interférence n°106,048 initiée le 11 janvier 2016 devant l'USPTO. L'objectif de cette procédure d'interférence était d'établir la paternité de l'invention CRISPR/Cas9 en présence de deux entités ayant effectué des

⁷¹ La terminologie « CVC » regroupe le consortium University of California (dont fait partie Berkeley), University of Vienna et Emmanuelle Charpentier ; ce consortium est titulaire de plusieurs brevets portant sur CRISPR

⁷² Demande provisoire US 61/652,086 (25 mai 2012)

⁷³ Li T., Li S., Kang Y. et al. Harnessing the evolving CRISPR/Cas9 for precision oncology. J Transl Med. 2024;22(1):749. doi:10.1186/s12967-024-05570-4

⁷⁴ Demande provisoire US 61/736,527 (12 décembre 2012)

demandes concomitantes. Le PTAB⁷⁵ a finalement considéré que les deux entités n'avaient pas déposé la même invention, de sorte qu'il n'existe en réalité aucune interférence. En d'autres termes, l'utilisation de CRISPR/Cas9 fondé sur des expériences menées *in vitro* ou sur des bactéries (CVC) est une invention distincte de l'utilisation de CRISPR/Cas9 sur des cellules eucaryotes (*Broad Institute*).

Cette solution a toutefois montré ses limites, dans la mesure où postérieurement à cette première décision de « non-interférence », CVC est parvenu à se voir délivrer certains brevets portant sur l'utilisation de CRISPR/Cas9 et comportant de potentielles implications en thérapie humaine et en agriculture.⁷⁶ En d'autres termes, durant cette période, il semble que pour commercialiser un médicament tel que Casgevy aux Etats-Unis, il aurait fallu obtenir plusieurs licences provenant de chacun des acteurs.

Par voie de conséquence, une nouvelle procédure d'interférence n°106,115 a été initiée devant l'USPTO, visant à déterminer la titularité de l'invention consistant en l'utilisation de CRISPR/Cas9 sur les cellules eucaryotes. CVC affirmait qu'ayant été les premiers déposants, ils avaient été les premiers inventeurs à la fois de la technologie CRISPR/Cas9, mais également de ses implications sur les cellules eucaryotes. Dans sa décision du 28 février 2022⁷⁷, le PTAB considère que CVC a effectivement été le premier à inventer CRISPR/Cas9 quant à son utilisation chez les cellules procaryotes (micro-organismes unicellulaires comme les bactéries). En revanche, le PTAB souligne le fait que les inventeurs de CVC « n'ont pas réussi à prouver une date de conception antérieure, car ils ne savaient pas si leurs travaux sur les procaryotes pouvaient s'appliquer aux eucaryotes ».⁷⁸ Le PTAB avait donc confirmé *Broad Institute* comme étant le titulaire de l'invention CRISPR/Cas9 sur les cellules eucaryotes.

Or, plus récemment, la Cour d'appel des Etats-Unis pour le circuit fédéral⁷⁹ a estimé dans une décision du 12 mai 2025⁸⁰ que le PTAB avait commis une erreur juridique en « exigeant des scientifiques de [CVC] qu'ils sachent que leur invention fonctionnerait » pour démontrer une conception antérieure. Cela confondait « les normes juridiques

⁷⁵ Le PTAB est un organe administratif de l'USPTO statuant sur les questions de brevetabilité

⁷⁶ UC Berkeley News, Doudna-Charpentier team awarded U.S. patent for CRISPR-Cas9, 19 juin 2018

⁷⁷ PTAB, Regents of the Univ. of Cal. v. Broad Inst., Inc., Patent Interference No. 106,115, 28 févr. 2022

⁷⁸ PTAB, Regents of the Univ. of Cal. v. Broad Inst., Inc., Patent Interference No. 106,115, 28 févr. 2022

⁷⁹ *United States Court of Appeals for the Federal Circuit* (« CAFC »)

⁸⁰ CAFC, Regents of the Univ. of Cal. v. Broad Inst., Inc., Nos. 22-1594, 22-1653, 12 mai 2025

distinctes applicables à la conception et à la mise en pratique ». Au début, « un inventeur n'a pas besoin de savoir que son invention fonctionnera pour que la conception soit complète ». Par ailleurs, la certitude que l'invention fonctionnera « ne peut reposer que sur une mise en pratique effective ». Il était donc incorrect de « se concentrer [...] sur les déclarations d'incertitude des scientifiques de [CVC], sans tenir compte du fait que ces déclarations avaient conduit à des modifications de leurs expériences qui avaient substantiellement changé leur idée initiale ».

Deuxièmement, la CAFC a estimé que le PTAB aurait dû analyser si une personne ayant des compétences normales dans le domaine technique en question aurait pu mettre l'invention en pratique au moment de déterminer la conception. La question clé était de savoir « si [les scientifiques de CVC] avaient formé l'idée de l'utilisation [de l'invention] à des fins [prévues] sous une forme suffisamment définitive pour que seul l'exercice de compétences normales soit nécessaire pour la mettre en pratique sans recherches ou expérimentations approfondies ». La difficulté expérimentale ou le succès de tiers est pertinent. Il est également pertinent de savoir si « l'inventeur présumé a envisagé l'utilisation de compétences ou de méthodes courantes à la date de conception alléguée, ou s'il a utilisé ces compétences ou méthodes courantes lors d'expériences ultérieures menées avec succès par l'inventeur présumé ». En conséquence, le PTAB aurait dû prendre en compte les preuves fournies par CVC concernant le succès expérimental d'autres chercheurs.

Bien que cette décision ouvre la voie à la priorité accordée à CVC, l'incertitude demeure. La procédure devant le PTAB se poursuivra conformément aux directives de la Cour d'appel fédérale, sous réserve d'éventuelles demandes de réexamen en appel.

Les parties à un litige en matière de brevets pourraient tenter de faire valoir que le critère juridique de conception a changé. La CAFC a souligné que les inventeurs n'ont pas besoin de savoir que leurs inventions fonctionneront pour prouver la conception. En outre, les preuves des échecs ou des succès d'autres personnes doivent éclairer la portée des « compétences ou méthodes courantes ». Cela pourrait avoir une incidence sur les litiges relatifs à la priorité pour les brevets antérieurs à l'AIA.

Ce litige pourrait également avoir une incidence sur d'autres litiges concernant les brevets CRISPR dans le monde entier, y compris les interférences en cours impliquant ToolGen et Sigma-Aldrich, deux autres entités possédant des brevets relatifs à

l'utilisation de la CRISPR/Cas9 sur les cellules eucaryotes. Les dépôts de brevets et les procédures liés à CRISPR se poursuivent en Europe.

2. En Europe

Après avoir effectué les dépôts de demandes de brevets aux Etats-Unis, les deux entités réalisent un nombre important de dépôts portant sur l'utilisation de CRISPR/Cas9 dans le monde entier, et notamment en Europe.

Contrairement à la position initiale de l'USPTO⁸¹, l'OEB adopte une approche différente, puisqu'il considère que l'invention de CVC couvre aussi bien les bactéries que les cellules eucaryotes.

Sur le droit de priorité :

La CBE traite du droit de priorité dans son article 87, selon lequel :

« (1) Celui qui a régulièrement déposé, dans ou pour :

a) un État partie à la Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle ou

b) un membre de l'Organisation mondiale du commerce,

une demande de brevet d'invention, de modèle d'utilité ou de certificat d'utilité, ou son ayant cause, jouit, pour effectuer le dépôt d'une demande de brevet européen pour la même invention, d'un droit de priorité pendant un délai de douze mois à compter de la date de dépôt de la première demande. »

Le brevet « parent » EP2771468 appartenant au *Broad Institute* et protégeant la technologie CRISPR/Cas9 en Europe s'intitule « Fabrication de systèmes, procédés et compositions de guide optimisées pour la manipulation de séquences ».

Le *Broad Institute* ayant déjà déposé une demande aux Etats-Unis, il invoque le droit de priorité issu de cette demande.

⁸¹ Procédure d'interférence US n°106,048

Par une décision du 16 janvier 2020⁸², ce brevet est révoqué, non pas pour des raisons scientifiques, mais pour un défaut de priorité.

En effet, la chambre de recours interprète l'article 87(1) de la CBE en appliquant la méthode « *all applicants approach* »⁸³ fondée sur la jurisprudence de l'OEB, qui consiste à n'accorder le droit de priorité que si les noms de tous les demandeurs mentionnés dans la demande de priorité invoquée sont également les noms des demandeurs du brevet européen se fondant sur ladite demande de priorité. Or, la demande de priorité américaine invoquée à l'appui de la demande européenne incluait l'inventeur Luciano Marraffini, mais son nom a été retiré lors du dépôt du brevet européen sans que ses droits n'aient été transférés au *Broad Institute* de façon effective⁸⁴. La chambre de recours considérant que le droit de priorité issu de la demande américaine n'était pas valide, il a alors établi l'art antérieur pertinent comme pouvant aller jusqu'à la date de dépôt de la demande européenne, celle-ci étant postérieure à la publication des travaux relatifs à CRISPR/Cas9 par CVC. Par voie de conséquence, le brevet litigieux n'était donc pas nouveau au regard de l'art nouvellement considéré comme antérieur.

Quant à CVC, principal rival du *Broad Institute* dans la course à la protection de l'invention CRISPR/Cas9, il détient un brevet EP2800811 couvrant CRISPR/Cas9 en Europe. Celui-ci fait l'objet d'une procédure d'opposition.

Quelques semaines après cette décision, ledit brevet est maintenu par la division d'opposition de l'OEB⁸⁵, ce qui constitue à l'époque une victoire pour le camp de CVC en Europe après l'annulation du brevet EP'468 du *Broad Institute*.

Dans cette course à la protection en Europe, il existe également d'autres acteurs propriétaires de brevets portant sur l'utilisation de CRISPR/Cas9 dans les cellules eucaryotes, lesquels sont Sigma-Aldrich et Toolgen.

Sigma-Aldrich avait notamment obtenu un brevet EP3138910 intitulé « Modification et régulation du génome à l'aide de la technologie CRISPR »⁸⁶. Ce brevet a fait l'objet

⁸² OEB, Chambre de recours technique, 18 janv. 2020, T 0844/18

⁸³ Point VIII de la décision T 0844/18 de la chambre de recours de l'OEB

⁸⁴ Sandys A. JUVE Patent, EPO Boards of Appeal clarifies priority rules in CRISPR case, publié le 10 novembre 2020

⁸⁵ OEB, Division d'opposition, décision du 7 févr. 2020 relative à la demande n° 13793997.1

⁸⁶ Traduction libre de « CRISPR-BASED GENOME MODIFICATION AND REGULATION »

d'une procédure d'opposition, laquelle doit être évoquée ici puisqu'elle a été la première procédure à aborder le sujet de l'activité inventive pour un brevet CRISPR, les procédures précédentes étant restées centrées sur la question du droit de priorité. Cette procédure s'est soldée par une révocation du brevet EP'910 pour défaut d'activité inventive⁸⁷, au regard d'une publication de Jinek, Doudna et Charpentier⁸⁸ parue dans la revue Science en 2012⁸⁹, soit antérieurement à la date de priorité la plus ancienne invoquée par Sigma-Aldrich pour ce brevet.

Suite à cette décision, il était alors acquis qu'à l'avenir, deux menaces principales allaient peser sur la validité des brevets CRISPR/Cas9 en Europe : le défaut de priorité (et donc de nouveauté), et le défaut d'activité inventive.

A l'heure actuelle, la situation quant à l'identification des futurs titulaires de brevets CRISPR/cas9 en Europe reste incertaine. Les brevets de base ont bien été accordés à CVC, l'OEB considérant Doudna et Charpentier comme les inventeurs de cette technologie. Toutefois, CVC fait face à des difficultés en Europe en raison d'oppositions visant ses brevets CRISPR, dont l'une s'est notamment soldée par la révocation du titre fin 2025. Tous les yeux sont rivés sur les diverses demandes de brevets déposées principalement par le *Broad Institute*, Sigma-Aldrich et Toolgen, portant sur l'utilisation de CRISPR/Cas9 dans les cellules eucaryotes.

3. La stratégie de Vertex pharmaceuticals

Pour sécuriser l'exploitation de Casgevy, Vertex a obtenu des licences auprès d'EDITAS Medicine et de CRISPR Therapeutics, lesquels disposent eux-mêmes de droits d'exploitation portant sur certains brevets de base appartenant respectivement au *Broad Institute* et à CVC. Vertex est également titulaire en Europe d'un brevet COM EP3445388 et aux US d'un brevet de dosage US12161674, bases solides pour l'exploitation de Casgevy.

⁸⁷ OEB, Division d'opposition, décision du 17 mars 2021 relative à la demande n° 16183723.2

⁸⁸ Doudna et Charpentier faisant partie du consortium « UC Berkeley », dont le brevet avait été maintenu par l'OEB

⁸⁹ Jinek M., Chylinski K., Fonfara I. et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. Science. 2012;337(6096):816–821. doi:10.1126/science.1225829

Néanmoins, Vertex connaît un contentieux qui l'oppose à ToolGen autour de l'exploitation de son médicament. Si la bataille trouve son origine devant l'Office européen des brevets, où a lieu depuis des années une bataille sur la titularité des brevets fondamentaux sur la technologie CRISPR/Cas9, elle a depuis migré vers les juridictions civiles nationales, impliquant désormais des tribunaux britanniques et néerlandais.

En effet, la société coréenne de biotechnologie ToolGen revendique elle-aussi, comme le font le *Broad Institute* et CVC, la paternité de l'utilisation de CRISPR/Cas9 dans les cellules eucaryotes en Europe mais aussi aux Etats-Unis.

En avril 2025, ToolGen a intenté une action en contrefaçon devant la High Court of Justice du Royaume-Uni (affaire HP-2025-000013), visant l'exploitation de Casgevy par Vertex ainsi que par ses partenaires de fabrication Roslin Cell Therapies et Lonza Netherlands. Cette action repose sur le brevet EP 4 357 457, brevet divisionnaire de l'EP 4 397 759, couvrant la technologie CRISPR RNP de ToolGen.

Le PDG de Toolgen a ainsi affirmé que Vertex devrait reconnaître la contribution de ToolGen par un accord de licence approprié, l'objectif réel de l'action de Toolgen n'étant pas la restriction de l'accès des patients au traitement, mais plutôt l'obtention d'une licence mondiale accordée à par Toolgen à Vertex pour l'exploitation de la technologie.

Anticipant cette offensive, Vertex avait préalablement saisi le tribunal de district de La Haye d'une action en nullité contre le brevet EP 457 de Toolgen en février 2025. Le choix des Pays-Bas pour cette action est stratégique. En effet, il s'agit d'un lieu de fabrication de Casgevy. De plus, le contexte est favorable à ce type d'actions dans la mesure où les juridictions néerlandaises ont récemment manifesté une tendance à invalider les brevets.⁹⁰

Après avoir surmonté les difficultés inhérentes à l'obtention de la protection d'une invention dans le domaine des biotechnologies (A), il s'agit d'exploiter ladite invention pour son application médicale (B).

⁹⁰ Klos M., ToolGen and Vertex focus battle over CRISPR/Cas therapy Casgevy in Europe, JUVE Patent, publié le 8 mai 2025

II. L'exploitation de l'invention de biotechnologie pour son application médicale

L'exploitation d'une invention de biotechnologie, d'autant plus pour une invention aussi révolutionnaire que CRISPR, appelle à une réflexion sur le mode d'exploitation du brevet, qui résulte d'une balance entre intérêts économiques, stratégiques, et même éthiques.

Cette exploitation nécessite d'abord d'obtenir un droit d'exploitation se matérialisant par un choix de contrat donnant le droit aux tiers d'exploiter l'invention (A), puis pour le bénéficiaire de ce contrat, d'organiser concrètement cette exploitation (B).

A. Le choix stratégique du type de contrat donnant le droit aux tiers d'exploiter l'invention

La technologie CRISPR a donné lieu à un contentieux important devant les offices sur la date de priorité⁹¹ entre deux déposants, qui sont pour simplifier le *Broad Institute* d'une part, et CVC d'autre part. Ces entités ont toutes deux déposé plusieurs inventions portant sur ladite technologie à des dates proches. Ce contentieux a abouti à une situation particulière dans laquelle les brevets dits « de première génération », c'est-à-dire les brevets portant sur la technologie CRISPR, ne sont pas détenus par le même titulaire selon la zone géographique concernée, chose qui engendre naturellement des problématiques pour les personnes souhaitant exploiter l'invention.

Les universités titulaires de ces brevets de première génération, aussi appelés essentiels, font néanmoins face à la question fondamentale du mode d'exploitation de l'invention. Dans la mesure où la technologie présente d'innombrables applications dans le domaine médical, il est évident qu'aucune des universités ne peut mener seule le travail de R&D préalable à la commercialisation d'un médicament utilisant CRISPR

⁹¹ Lozon Felicia et M. De Grandpre Vincent, Les dessous de la propriété intellectuelle relative au crispr-cas9, publié le 15 mars 2021

dans chacune des aires thérapeutiques possibles. Elles font donc le choix de l'exploitation par des tiers.

Les mécanismes de cession (1), de licence (2) et le contrat de collaboration (3) sont trois contrats auxquels titulaires de brevets et exploitants de médicaments ont régulièrement recours.

1. La cession

La première possibilité s'agissant de l'exploitation par des tiers est la cession de brevet. La technologie CRISPR/Cas9 s'apparente à un bon exemple de biotechnologie pour laquelle la cession n'est en premier lieu pas la solution retenue. Et pour cause, une telle technologie laisse envisager un nombre indéfini d'applications, qu'au moment de la cession, ni le cédant ni le cessionnaire ne seront en mesure de définir. Or, la détermination du prix du contrat de cession est au cœur du mécanisme. En effet, le prix traduit la valeur de l'invention, actuelle et future. Pour une telle technologie, il est difficile d'estimer plus ou moins précisément la portée de l'invention. Cet obstacle de la détermination du prix n'est pas pour autant insurmontable, dans la mesure où il peut être décidé d'un prix proportionnel à l'exploitation du brevet par l'acquéreur.⁹² Le paiement du prix de la cession prendra alors la forme d'un versement de redevances, dont le montant variera en fonction des résultats financiers de l'exploitation du bien intellectuel. Or, ce mode d'exploitation a l'inconvénient de faire participer le cédant aux risques de l'exploitation, ce qui en matière médicale, pose un problème dans la mesure où la phase de R&D d'un médicament prend plusieurs années (et ne représente que des pertes financières), d'autant plus qu'il n'existe aucune certitude que cette phase de R&D mènera à la commercialisation effective d'un médicament.

Les titulaires des brevets essentiels CRISPR/Cas9 ont donc naturellement eu tendance à conserver la propriété de l'invention, avec un avantage double : continuer à explorer la portée de son invention, et bénéficier des avantages économiques de la concession.

⁹² Binctin Nicolas, Répertoire IP/IT et Communication Brevet d'invention, Dalloz, 2018, chap. 3 sect. 1 art. 3

Ces avantages sont effectivement nombreux, notamment en ce que pour CRISPR dans le domaine médical, autant de contrats de concession que d'applications médicales existantes sont possibles.

2. La licence

En ce qui concerne le développement du médicament Casgevy, les brevets « de première génération » sont notamment détenus par le *Broad Institute* et sont exploités via un mécanisme de sous-licence non exclusive.

En effet, le *Broad Institute* a publié sa stratégie PI dans un article concernant la conclusion de licences (art L. 613-8 CPI) ayant pour objet l'exploitation de la technologie CRISPR⁹³. Il y évoque plusieurs mécanismes, qui peuvent être développés ici.

D'abord, le *Broad Institute* ne souhaite pas entraver la recherche académique à but non lucratif. Aucun contrat de licence ne doit donc être conclu pour de telles recherches.

En revanche, quant aux recherches à but lucratif, un contrat de licence est nécessaire. Ces contrats de licence portant sur la technologie CRISPR constituent, conformément au règlement (UE) n° 316/2014, un transfert de technologie, particulièrement encadré en droit de la concurrence, en ce qu'il est susceptible de constituer une pratique anticoncurrentielle durement sanctionnée en droit européen.

En outre, la caractéristique essentielle d'une licence est de déterminer son exclusivité.⁹⁴ Le *Broad Institute* fait alors une distinction entre la recherche ayant pour objectif de développer des outils d'édition génomique, et la recherche ayant pour objectif de développer des thérapies chez l'Homme. Pour la première catégorie de recherches, le *Broad Institute* accorde des licences simples, ce qui peut notamment s'expliquer par l'avantage économique majeur qu'offre cette solution. En effet, la licence simple est une licence non-exclusive, c'est-à-dire que la technologie donnée

⁹³ Broad Institute, Information about licensing CRISPR systems, including for clinical use, 2016

⁹⁴ Gourdon Philippe, L'exclusivité, LGDJ, 2006

en licence peut être exploitée par plusieurs acteurs au même moment et sur le même territoire.

Concernant les recherches de thérapies humaines, c'est le choix des licences exclusives qui est fait, dans la mesure où le *Broad Institute* considère le mécanisme de licence simple comme incompatible avec « *le besoin de mener un niveau d'investissement nécessaire pour développer certaines technologies qui puissent être sûres, efficaces et capables d'édition précise [du génome] dans chaque type cellulaire spécifique* ». Il faut effectivement admettre que le développement de médicaments utilisant la technologie CRISPR dans une aire thérapeutique spécifique représente un investissement massif en termes de R&D.⁹⁵ Faire le choix d'un licencié unique permet alors de focaliser les investissements sur un seul acteur, qui disposera ainsi de la capacité financière nécessaire au développement d'un médicament. Multiplier les acteurs reviendrait à prendre le risque d'une dissémination des investissements, qui d'un point de vue éthique et de santé publique, pourrait se révéler dommageable. De plus, la licence exclusive a pour conséquence de limiter l'ubiquité du bien intellectuel⁹⁶, ce qui peut permettre au donneur de licence de mieux maîtriser l'exploitation de son invention par l'unique licencié, et aussi certainement d'identifier plus facilement d'éventuels actes de contrefaçon de brevet.

La particularité du choix de la licence exclusive par le *Broad Institute* est qu'il a développé un modèle particulier, permettant de ne pas entraver l'innovation dans des situations où l'exploitation du brevet par le licencié unique serait incomplète. Ce modèle, prenant le nom de « *inclusive innovation model* »⁹⁷, donne la possibilité à des tiers de solliciter la conclusion d'une licence relative au brevet essentiel CRISPR pour des recherches dans une aire thérapeutique déjà donnée en licence à un licencié unique. Si le licencié jusque-là exclusif ne justifie ni de la conduite actuelle de recherches impliquant l'utilisation de CRISPR visant ces cibles génétiques, ni de la mise en place d'un nouveau plan de recherches impliquant ces mêmes cibles, alors le *Broad Institute* aura la possibilité d'octroyer un contrat de licence à ce tiers, ayant

⁹⁵ LEEM, « Économie, innovation & santé : recherche et développement », publié le 14 février 2024

⁹⁶ Binctin Nicolas, Répertoire IP/IT et Communication Brevet d'invention, Dalloz, 2018, chap. 3 sect. 2 art. 3

⁹⁷ Broad Institute, Information about licensing CRISPR systems, including for clinical use, 2016

uniquement pour objet l'exploitation de l'invention pour ces cibles génétiques spécifiques dans ladite aire thérapeutique, ce qui passera par une re-délimitation de l'étendue de l'invention pouvant être exploitée par le licencié exclusif (à savoir l'exploitation de l'invention dans la même aire thérapeutique, à l'exclusion des cibles génétiques données en licence au tiers).

L'exploitation du médicament Casgevy est susceptible d'être couverte par plusieurs brevets essentiels CRISPR détenus par le *Broad Institute* ayant été donnés en licence à la société EDITAS medicine. C'est cette société qui constitue le licencié exclusif, notamment pour l'exploitation de CRISPR dans son utilisation pour la thérapeutique humaine. Puis, à son tour, EDITAS se mue en donneur de licence, cette fois non-exclusives, ce qui laisse perplexe quant à la justification du *Broad Institute* concernant le choix de concéder des licences uniquement exclusives pour des raisons de focalisation des investissements. Pour autant, EDITAS a la possibilité de donner un nombre infini de licences, qu'il circonscrit à une aire thérapeutique précise pour chacune d'entre elles. EDITAS a ainsi conclu un contrat de licence avec la société Vertex⁹⁸, avec un domaine circonscrit à l'utilisation de la technologie CRISPR/Cas9 pour des médicaments d'édition de gènes ex vivo ciblant l'activité du gène BCL11A dans les domaines de la drépanocytose et de la β -thalassémie. La licence est donc construite « sur-mesure » pour que son objet corresponde précisément au mode d'action du Casgevy.

3. Le contrat de collaboration

Vertex, exploitant la spécialité Casgevy, a également conclu des contrats portant sur des brevets de première génération détenus par d'autres titulaires de brevets essentiels sur CRISPR/Cas9, qui prennent notamment la forme d'accords de collaboration.

En propriété intellectuelle, les contrats de R&D⁹⁹ sont fréquents. Il s'agit de contrats dans lesquels une partie s'engage à mener des travaux de recherche et développement pour le compte de l'autre partie, contre rémunération. Le contrat de

⁹⁸ EDITAS Medicine, Editas Medicine and Vertex Pharmaceuticals Enter into Non-exclusive License Agreement for Cas9, 13 décembre 2023

⁹⁹ Vanbrabant Bernard, La propriété intellectuelle Tome 2 : Régime patrimonial, Larcier, 2018

recherche se distingue du contrat de travail notamment en ce que tout lien de subordination entre le donneur d'ordre et le chercheur est exclu.¹⁰⁰ Dans ce schéma classique, il est généralement convenu d'emblée que les droits de propriété intellectuelle issus de ces travaux de recherche appartiennent au donneur d'ordre, ce qui s'apparente à une cession d'invention comme accessoire à l'accord de recherche, avec la particularité que cette cession a pour objet un bien intellectuel futur dont l'existence reste hypothétique (il sera alors nécessaire que l'objet de la cession future soit identifiable)¹⁰¹. En effet, le contrat de R&D ne peut imposer qu'une obligation contractuelle de moyen, dans la mesure où parvenir à développer une thérapie efficace pour une pathologie en partant d'une technologie donnée comporte un aléa et ne peut pas donner lieu à une obligation contractuelle de résultat¹⁰².

L'accord de collaboration se veut être plus large qu'un simple accord de R&D, en ce qu'il constitue une véritable fusion entre un contrat de R&D et un contrat d'exploitation.

L'accord de collaboration entre Vertex et CRISPR Therapeutics est d'autant plus incontournable qu'il couvre tous les pays du monde, ce qui inclut l'Europe et les États-Unis (article 1.171)¹⁰³. Cette entreprise a été cofondée par Emmanuelle Charpentier, l'un des cotitulaires de brevets essentiels couvrant la technologie CRISPR¹⁰⁴, et qui, à l'instar d'EDITAS, d'une part exploite le brevet via un mécanisme de licences concédées par CVC en effectuant des recherches concernant l'utilisation de CRISPR en thérapie humaine, et d'autre part collabore avec d'autres entreprises pour l'exploitation de ces brevets essentiels, sous la forme d'une « joint-venture » ou

¹⁰⁰ Azema Jacques, « Le contrat de recherches », Lamy Droit commercial, 2016, fasc. 1908

¹⁰¹ Binctin Nicolas, Répertoire IP/IT et Communication Brevet d'invention, Dalloz, 2018, chap. 3 sect. 1 art. 2

¹⁰² Cass. 1^{re} civ., 25 janv. 2005, n°02-15.861

¹⁰³ *Strategic Collaboration, Option and License Agreement*, conclu le 26 octobre 2015 entre Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited, CRISPR Therapeutics AG, CRISPR Therapeutics Limited, CRISPR Therapeutics, Inc. et TRACR Hematology Ltd., déposé auprès de la *Securities and Exchange Commission* des États-Unis en tant que pièce 10.4 au formulaire S-1/A de CRISPR Therapeutics AG, 7 octobre 2016

¹⁰⁴ Vertex Pharmaceuticals, Vertex and CRISPR Therapeutics to Co-Develop and Co-Commercialize CTX001 as CRISPR/Cas9 Gene Edited Treatment for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia, 20 avril 2021

coentreprise pour le partenariat entre CRISPR Therapeutics et Bayer¹⁰⁵, et surtout sous la forme de contrat de R&D et d'exploitation avec Vertex.

Le présent contrat a donc comme objet non seulement le co-développement, mais également la co-commercialisation du médicament CTX001 (futur Casgevy), dans le traitement de la β -thalassémie et de la drépanocytose.

Le contrat de collaboration constitue un autre outil permettant à Vertex de bénéficier des droits sur la technologie propriétaire de CRISPR Therapeutics, laquelle détient elle-même des licences sur certains brevets CVC, dont Charpentier est co-titulaire avec l'Université de Californie et l'Université de Vienne. Les termes exacts de la concession de droits opérée en faveur de Vertex restent confidentiels. Les coûts de R&D ainsi que les profits des thérapies issues de ce programme sont partagés de façon équitable entre Vertex et CRISPR Therapeutics.

Comme déjà exposé précédemment, Vertex détient son propre brevet COM et dépose également ses propres demandes de brevets, en tentant de protéger le plus spécifiquement possible le médicament Casgevy comme invention en tant que telle. C'est le cas avec la demande indienne IN'790. L'objectif est potentiellement double, puisqu'en plus de sortir de la dépendance aux titulaires des brevets de base, le dépôt d'un nouveau brevet pourrait permettre de prolonger la durée de monopole d'exploitation du médicament sur le marché.

L'occasion pour l'entreprise de développer sa stratégie de propriété intellectuelle, notamment afin de protéger le monopole d'exploitation de son médicament innovant.

B. L'exploitation du médicament innovant mettant en œuvre la technologie

Les brevets essentiels sont détenus par des titulaires différents en fonction du territoire sur lequel la technologie est exploitée. Le licencié doit alors prendre en compte ces

¹⁰⁵ CRISPR Therapeutics, CRISPR Therapeutics and Bayer Announce an Update on Casebia Therapeutics, 30 octobre 2019

disparités, ce qui pour l'exploitation de Casgevy, peut poser problème dans la mesure où ce médicament est commercialisé à la fois aux Etats-Unis et en Europe. Comme il a été exposé précédemment, Vertex détient donc des licences provenant de titulaires différents (licence de CRISPR Therapeutics, qui lui-même est détenteur de licences portant sur certains brevets CVC, dans le cadre de l'accord de collaboration conclu avec CRISPR Therapeutics ; licence non exclusive de Editas medicine, qui lui-même est licencié exclusif du *Broad Institute* pour la recherche d'applications médicales de CRISPR) et couvrant l'exploitation de la technologie dans le traitement Casgevy, l'objectif étant de se prémunir contre toute action en contrefaçon émanant de l'un des titulaires.

Le droit de propriété ou le droit d'exploiter un brevet confère un monopole d'exploitation (1), dont l'expiration du délai de validité permet l'arrivée des génériques ou biosimilaires sur le marché (2).

1. Monopole d'exploitation et formalités réglementaires

Vertex bénéficiera d'un monopole d'exploitation pour son médicament Casgevy, jusqu'à expiration des différents brevets sur lesquels s'appuient l'exploitation du médicament. Ce monopole d'exploitation se justifie notamment par la volonté de permettre aux entreprises pharmaceutiques de parvenir à une rentabilité économique, malgré les investissements importants engagés dans le développement du médicament. La notion de rentabilité des entreprises innovantes (comme la société Vertex) est au cœur de la réflexion du législateur européen qui, dans le règlement (UE) n°469/2009, analysait la situation de la manière suivante « *A l'heure actuelle, la période qui s'écoule entre le dépôt d'une demande de brevet pour un nouveau médicament et l'autorisation de mise sur le marché dudit médicament réduit la protection effective conférée par le brevet à une durée insuffisante pour amortir les investissements effectués dans la recherche. Ces circonstances conduisent à une insuffisance de protection qui pénalise la recherche pharmaceutique. Il existe un risque de déplacement des centres de recherche situés dans les Etats membres vers des pays offrant une meilleure protection* »¹⁰⁶. Il existe donc un enjeu d'attractivité.

¹⁰⁶ Règlement (CE) n°469/2009 du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments, considérants (4) (5) (6)

Permettre aux entreprises innovantes en santé d'être rentables grâce à une protection adaptée, permet à la zone géographique de continuer à polariser l'innovation médicale. C'est ainsi que le certificat complémentaire de protection (CCP), initialement institué par le règlement (CEE) n° 1768/92 et figurant aujourd'hui au règlement (UE) n°469/2009 permet à un exploitant de médicament, d'étendre la durée de son monopole d'exploitation via un mécanisme d'extension de la durée de protection du brevet sur lequel son monopole se fonde. En l'espèce, le Casgevy a été développé en environ 10 ans¹⁰⁷, ce qui correspond à la durée moyenne de développement d'un médicament qui se situe en général entre 10 et 15 ans¹⁰⁸ alors que la durée du brevet est de 20 ans à compter du dépôt de la demande selon l'article L.611-2 1° du CPI, l'article 63 de la CBE et l'article 33 de l'accord sur les ADPIC.

A ce temps de développement du médicament, doit s'ajouter le temps des formalités réglementaires pour aboutir à la délivrance d'une AMM dont la procédure d'obtention doit théoriquement être menée dans un délai de 210 jours conformément à l'article 17(1) de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. La réalité est bien différente puisque des retards sont régulièrement constatés par le LEEM.¹⁰⁹ Il faut ensuite attendre la publication de l'AMM, l'évaluation par la HAS, les négociations relatives au prix et au taux de remboursement ainsi que la publication au JO dans chacun des pays dans lesquels le médicament sera commercialisé. Bien que la même directive 2001/83/CE fixe un délai maximal de 180 jours entre l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché et la prise en charge du médicament, ce délai peut en France correspondre à plusieurs années¹¹⁰. Il faut aussi prendre en compte les fortes disparités existantes entre les États.

¹⁰⁷ Vertex Pharmaceuticals, Vertex and CRISPR Therapeutics to Co-Develop and Co-Commercialize CTX001 as CRISPR/Cas9 Gene Edited Treatment for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia, 20 avril 2021

¹⁰⁸ Picat Marie-Quitterie, Essais cliniques exploratoires de phase 0 : état de la littérature 2006-2009, Elsevier, Bulletin du cancer, Volume 98, Issue 7, 2011

¹⁰⁹ LEEM, HubPME : quels sont les délais constatés pour obtenir une AMM, un prix ? publié le 4 juillet 2019

¹¹⁰ Sénat, Refonder l'écosystème de l'innovation en santé. Rapport d'information n°708, 23 juin 2021

2. Les médicaments génériques ou biosimilaires

La première difficulté rencontrée par un exploitant est donc l'insuffisance de la durée de protection. La seconde difficulté pour l'exploitant est la menace de l'arrivée sur le marché de médicaments génériques. Cette difficulté vient d'abord de la volonté politique de l'Etat français d'encourager la vente de médicaments génériques, via un plan national d'action de promotion des médicaments génériques¹¹¹, au détriment de la vente des médicaments *princeps*. La vente de génériques en France a, à titre d'exemple, permis une économie d'environ 7 milliards d'euros par le système de santé français entre 2010 et 2014¹¹².

Ce positionnement mène globalement à mettre en position de force les exploitants de médicaments génériques. Il faut d'ailleurs noter qu'un médicament générique peut obtenir une AMM avant l'expiration des brevets relatifs à la spécialité *princeps*, et ce depuis l'adoption de la loi du 29 décembre 1999 de financement de la Sécurité sociale dont l'article 31 modifie l'ancien article L.601 du CSP, avec la formulation suivante « *Pour une spécialité générique visée au premier alinéa de l'article L. 601-6, l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle qui s'attachent à la spécialité de référence concernée. Toutefois, la commercialisation de cette spécialité générique ne peut intervenir qu'après l'expiration de ces droits.* ». Aujourd'hui, l'article L.601 du CSP en vigueur se contente de rappeler que « *Tout médicament ou produit pharmaceutique [...] doit faire l'objet, avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit, en gros ou au détail, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par le ministre chargé de la santé* ».

La propriété intellectuelle n'est donc pas prise en compte au moment de la délivrance de l'AMM, dans la mesure où seuls comptent des paramètres tels que l'innocuité du produit pour les patients, l'analyse qualitative et quantitative du produit, la conformité de la méthode de fabrication et des procédés de contrôle de la qualité entre autres. L'ancienne formulation de l'article L. 601 du CSP est reprise à l'article L.5121-10 du CSP actuellement en vigueur, qui dispose « *Pour une spécialité générique ou hybride définie au 5° de l'article L. 5121-1, l'autorisation de mise sur le marché peut être*

¹¹¹ Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, Plan national d'action de promotion des médicaments génériques, mars 2015

¹¹² Ministère du travail, de la santé et des solidarités, Enjeux autour du médicament générique, 13 juin 2016

délivrée avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle qui s'attachent à la spécialité de référence concernée. ». En revanche, ce même article précise « Toutefois, la commercialisation de cette spécialité générique ne peut intervenir qu'après l'expiration des droits de propriété intellectuelle, sauf accord du titulaire de ces droits. ».

L'interdiction au regard des droits de propriété intellectuelle est donc bien mentionnée. C'est à ce sujet que l'article L. 601 du CSP en vigueur précise explicitement que « L'accomplissement des formalités prévues au présent article n'a pas pour effet d'exonérer le fabricant ou, s'il est distinct, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la responsabilité que l'un ou l'autre peut encourir dans les conditions du droit commun en raison de la fabrication ou de la mise sur le marché d'un médicament ou produit. ». Or, il arrive régulièrement que des médicaments génériques, ayant obtenu leur AMM, soient présents sur le marché avant l'expiration du brevet attaché au médicament *princeps*. Dans ces situations, l'enjeu n'est pas de démontrer l'existence d'un acte de contrefaçon dans la mesure où l'atteinte aux droits du titulaire par l'exploitation commerciale de son invention est évidemment constituée. Comme il sera développé par la suite, l'enjeu est davantage la remise en cause de la validité du brevet invoqué par le titulaire.

En amont, l'exploitant du médicament *princeps*, ayant ainsi qualité pour agir en contrefaçon, peut chercher à empêcher l'accès au marché du médicament générique ayant obtenu une AMM en sollicitant en référé auprès de la juridiction compétente des mesures destinées à prévenir la contrefaçon, s'il existe des éléments de preuve raisonnablement accessibles au demandeur qui « *rendent vraisemblable qu'il [soit] porté atteinte à ses droits ou qu'une telle atteinte [soit] imminente* » (article L. 615-3 du CPI). Cette atteinte imminente correspond notamment à la volonté de commercialiser, qui se caractérise par « *la mise en place de mise en fabrication ou de commercialisation, la diffusion de brochures ou de publicités annonçant la sortie des produits, de la visite des médecins en vue de la prescription des génériques* »¹¹³. Le fait qu'un génériqueur confirme auprès du CEPS qu'il peut commercialiser un médicament ayant obtenu une AMM sans enfreindre les droits du titulaire du brevet,

¹¹³ CA Paris, 15 mars 2011, n°10/03075

sur une période au cours de laquelle le brevet est toujours actif, rend vraisemblable une atteinte imminente aux droits du breveté et donc de l'exploitant.

Une grande difficulté à obtenir ces mesures sur requête a été constatée dans le domaine pharmaceutique, et les juges se montrant particulièrement exigeants, les chances statistiques de succès de ces mesures n'excèdent pas le tiers des demandes.¹¹⁴

En effet, le caractère *ex parte* de la procédure sur requête est une exception au principe du contradictoire, d'où le fait que ces mesures soient rarement accordées et que dans le cas contraire, les ordonnances accordant de telles mesures soient régulièrement rétractées par la suite. C'est le cas dans une affaire Sanofi c/Novartis¹¹⁵ relative au médicament Valsartan, dans laquelle une mesure d'interdiction provisoire avait dans un premier temps été accordée par ordonnance. Cette mesure se fondait notamment sur deux saisies-contrefaçon qui visaient à apporter la preuve de la commercialisation imminente, et donc du risque avéré de contrefaçon. L'autre partie avait par la suite assigné leur adversaire en rétractation de l'ordonnance. Celle-ci a bien été rétractée par la Cour d'appel, au motif que la première saisie-contrefaçon qui avait été réalisée dans une pharmacie d'officine, avait révélé « *l'absence de produit commercialisé et l'impossibilité de mise en vente du produit, la spécialité présentée sur le logiciel officine ne comportant ni prix de vente ni prix d'achat* » et que la seconde saisie ayant eu lieu dans des unités de production et de distribution mentionnait bien « *la présence de palettes de produits Valsartan* », mais ne mentionnait pas « *avoir relevé de destinataire à ces palettes* ». La Cour conclut ainsi à l'existence d'un doute sur la commercialisation imminente de ces produits, interprétation que l'on pourrait pour le moins qualifier de favorable au génériqueur.

En outre, une défense efficace du breveté aboutissant à l'interdiction de commercialisation du générique durant la période de protection, que ce soit par des mesures provisoires ou un jugement au fond favorable, est difficile à mettre en place dès lors qu'il existe de sérieux doutes sur la validité du brevet sur lequel l'exploitant du *princeps* se fonde. En effet, pour éviter la condamnation pour contrefaçon et l'interdiction de commercialisation, le génériqueur va s'employer à démontrer que le

¹¹⁴ May Benjamin et Da Costa Mickaël, Brevet de seconde application thérapeutique : une protection efficace contre l'arrivée sur le marché des génériques, revue Propriété industrielle, juin 2016

¹¹⁵ CA Paris, 11 déc. 2012, n°11/20113

brevet qui lui est opposé n'est en réalité pas valide. Ce moyen de défense est d'ailleurs efficace au fond comme en référé, en témoigne un arrêt du TGI de Paris du 10 août 2012¹¹⁶, qui rappelle que « *le juge des référés doit statuer sur les contestations qui sont élevées devant lui pour s'opposer aux mesures demandées et ces contestations peuvent porter sur la validité du titre lui-même* ». C'est ainsi que la question de la validité du titre est déjà centrale dans la procédure en référé, et bien que ladite procédure se déroule sur un intervalle de temps réduit, les arguments sur la validité du titre vont tout de même devoir être pris en compte par le juge, et la décision d'accorder ou non les mesures provisoires sollicitées par le demandeur conditionnera en partie la future décision au fond sur la validité du titre.

Casgevy étant un médicament biologique de thérapie génique et cellulaire¹¹⁷, on ne parlera pas de potentiels médicaments génériques¹¹⁸, mais de potentiels médicaments biologiques similaires¹¹⁹, aussi appelés « biosimilaires ». La notion est la même dans la mesure où le médicament doit présenter la même composition qualitative et quantitative en principes actifs et la même forme pharmaceutique, la seule différence étant que contrairement au médicament générique qui doit démontrer une bioéquivalence, le médicament biosimilaire ne le peut pas dans la mesure où il est un médicament biologique, produit à partir d'une source biologique qui contrairement à une molécule, n'est jamais strictement la même, en raison de l'inévitable variabilité de la matière première.

Pour se prémunir de l'arrivée de biosimilaires sur le marché, Vertex pourra ainsi solliciter des mesures d'interdiction provisoire sur procédure de référé, puis au fond. Cette demande doit impérativement être précédée d'une analyse sérieuse sur la validité des brevets essentiels dont il est licencié, dans la mesure où ceux-ci seront très certainement remis en question par le contrefacteur allégué.

L'exploitation de l'invention de biotechnologie dans le domaine pharmaceutique (II) passe nécessairement par l'accès au marché du médicament (III).

¹¹⁶ TGI Paris, 10 août 2012, n°12/55805

¹¹⁷ EMA, EPAR, RCP Casgevy, 9 février 2024

¹¹⁸ Article L. 5121-1 5°a) CSP

¹¹⁹ Article L. 5121-1 15° a) CSP

III. L'accès au marché de Casgevy

Après avoir étudié les pathologies visées par Casgevy et le mécanisme d'action du médicament (A), il s'agit de présenter la phase des essais cliniques (B) et celle de l'autorisation de mise sur le marché (C), avant d'appréhender la détermination du prix de Casgevy (D).

A. Pathologies visées par Casgevy et mécanisme d'action du médicament

Les deux maladies sont des maladies considérées comme rares par Orphanet, portail de référence pour la classification des maladies rares.

Casgevy est indiqué pour la drépanocytose (1) et la β -thalassémie (2).

1. Drépanocytose¹²⁰

La drépanocytose repose sur une anomalie génétique héréditaire (transmission autosomique récessive). Elle est causée par une mutation ponctuelle spécifique (rs334) dans le gène HBB situé sur le chromosome 11, qui code pour la chaîne β de l'hémoglobine. Cette mutation entraîne la substitution d'un acide aminé, ce qui produit une variante d'hémoglobine anormale appelée hémoglobine S (HbS).

La particularité de l'HbS est sa sensibilité au niveau d'oxygène. Dans des conditions de désoxygénation (lorsque le globule rouge libère l'oxygène dans les tissus), les molécules d'HbS s'agrègent et se polymérisent. Ce phénomène de polymérisation est à l'origine de la formation de fibres denses et rigides à l'intérieur de la cellule. Le

¹²⁰ Orphanet, fiche-maladie de la drépanocytose

globule rouge perd alors sa forme biconcave souple pour devenir rigide et incurvé, adoptant une forme de faucille (d'où le nom d'anémie falciforme).

Cette transformation morphologique des globules rouges va entraîner deux mécanismes pathologiques :

- L'occlusion vasculaire (CVO) : Les globules rouges rigides et adhésifs s'agglutinent et obstruent la microcirculation. Ce blocage empêche l'apport d'oxygène aux tissus environnants, provoquant une ischémie focale hyperalgique (crises vaso-occlusives). À terme, ces épisodes répétés peuvent mener à des infarctus tissulaires et compromettre l'intégrité d'organes vitaux (rate, poumons, reins, cerveau).
- L'hémolyse chronique : La fragilisation de la membrane des hématies par les polymères d'HbS réduit considérablement leur durée de vie. Leur destruction prématurée (hémolyse) dans la circulation provoque une anémie régénérative chronique et libère de l'hémoglobine libre dans le plasma.

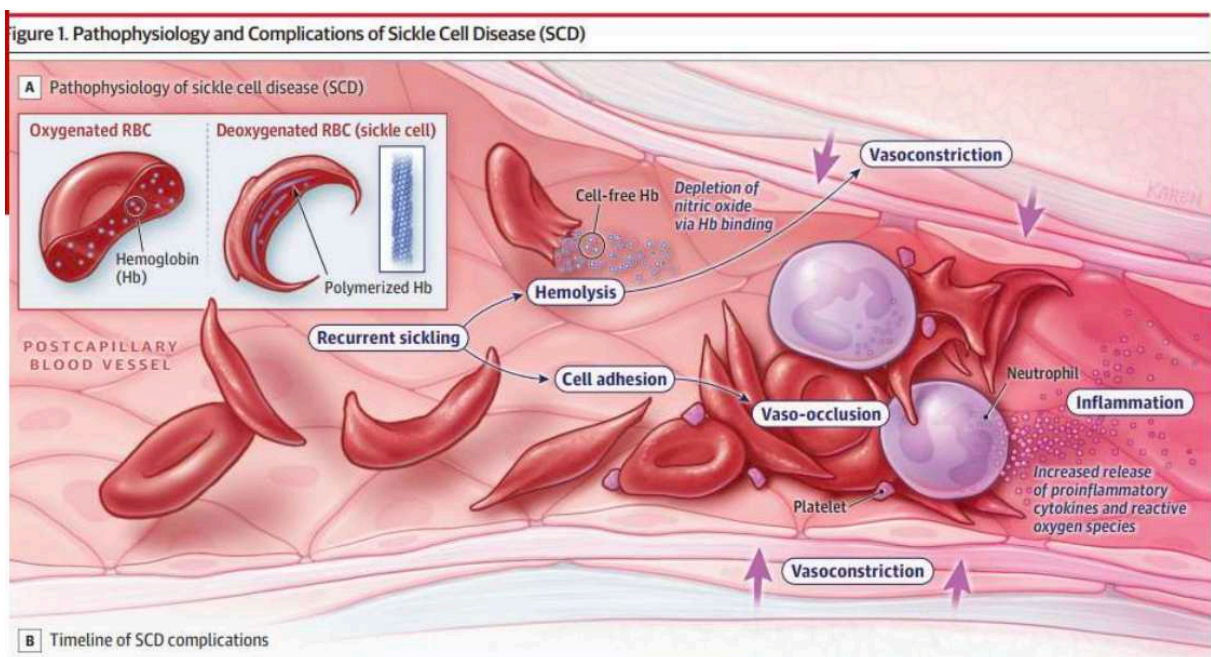


Figure 4 : Physiopathologie de la crise vaso-occlusive dans la drépanocytose¹²¹

¹²¹ Kabanagh JAMA July 5, 2022 Volume 328, Number 1

Au-delà de l'aspect mécanique, la physiopathologie inclut une dimension vasculaire complexe. L'hémolyse libère des substances qui réduisent la biodisponibilité de l'oxyde nitrique, une molécule essentielle à la dilatation des vaisseaux. Cela favorise la vasoconstriction, l'inflammation endothéliale et une adhésion accrue des cellules sanguines aux parois vasculaires, auto-entretenant le cycle de l'occlusion et des lésions organiques.

Il est à noter que la maladie est silencieuse durant les premiers mois de vie grâce à la persistance de l'hémoglobine fœtale (HbF), qui empêche la polymérisation. Les symptômes apparaissent progressivement avec le remplacement de l'HbF par l'HbS.

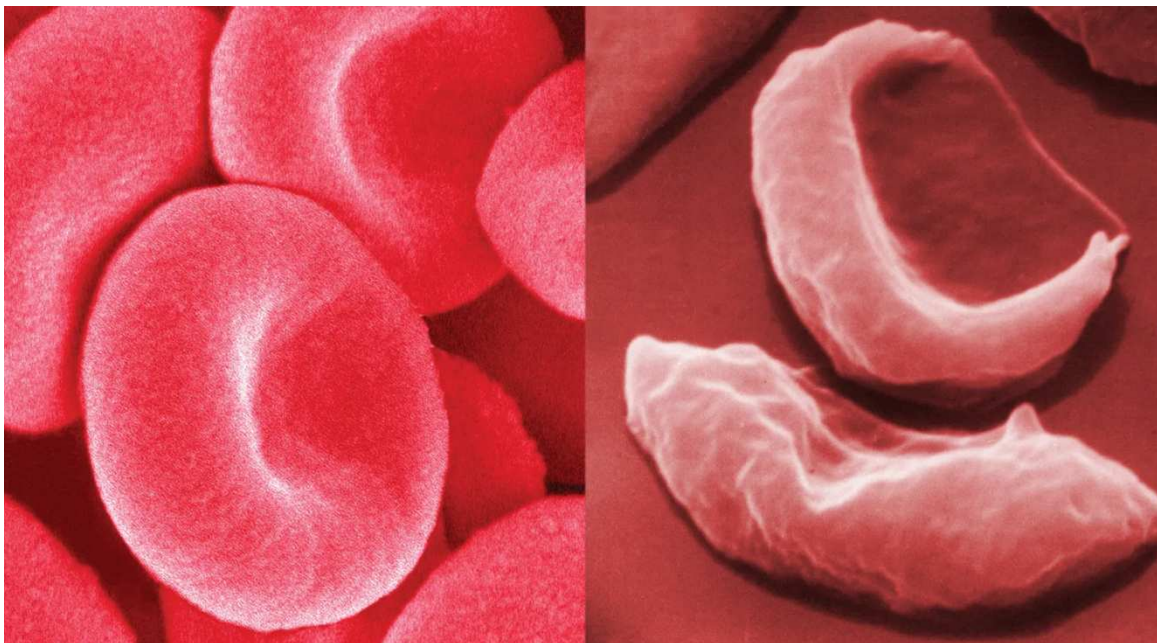


Figure 5 : Globules rouges HbA chez un patient sain (à gauche), globules rouges HbS en forme de faucille chez un patient atteint de drépanocytose (à droite)¹²²

¹²² Britannica Editors, Hemoglobin S, (left) *Micro Discovery/Corbis*; (right) NASA

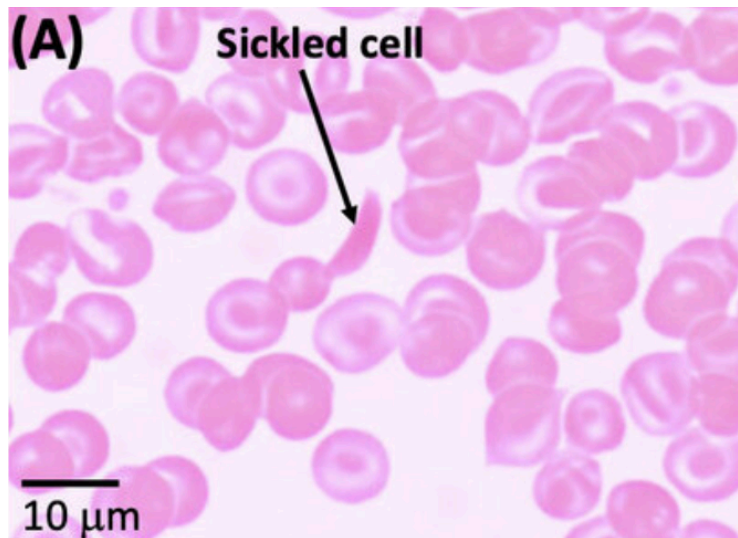


Figure 6 : Observation au microscope de globules rouges falciformes, caractéristiques de la drépanocytose¹²³

Action spécifique de Casgevy sur la drépanocytose

L'hémoglobine adulte normale (HbA) se compose de deux chaînes de α -globine et de deux chaînes de β -globine ($\alpha_2\beta_2$). La β -globine étant malformée, elle donne lieu à la formation d'hémoglobine déficiente ayant une forme de faucille (hémoglobine S).

En favorisant la synthèse de γ -globine, Casgevy va permettre l'association de certaines chaînes de β -globine avec des chaînes de γ -globine, de sorte à former de l'hémoglobine fœtale, qui est une hémoglobine fonctionnelle.

Ainsi, l'hémolyse diminue en raison de la diminution du taux de HbS, au profit de la synthèse d'HbF.

¹²³ Blood disorder smears. (A) Sick Cell Anemia; (B) Leukemia; (C) Thrombocytosis; (D) Bloodstream Infection. All images taken with an Olympus CX31 compound light microscope. Sick cell smear image (A) taken with 100x objective, 1000x magnification. All remaining images (B-D) were taken with 40x objective, 400x magnification. Micron bar represents 10 μ m. Picture taken by B.M. Forster.

2. β -thalassémie¹²⁴

La β -thalassémie est une maladie génétique caractérisée par une anomalie de la production de l'hémoglobine. Elle est causée par des mutations (environ 200 identifiées) affectant le gène de la β -globine. Selon la nature de la mutation, on distingue un déficit total de synthèse (noté β^0) ou un déficit partiel (β^+) des chaînes de β -globine. Ce déséquilibre de production est le point de départ de la pathologie.

Le déficit de chaînes β -globine entraîne deux mécanismes pathologiques sur les globules rouges :

- La dysérythropoïèse : il s'agit d'une fabrication anormale des globules rouges dans la moelle osseuse. Les précurseurs des globules rouges sont altérés et détruits avant même d'atteindre la maturité, ce qui empêche de les produire en quantité suffisante.
- L'hémolyse : les globules rouges qui parviennent à circuler sont fragiles et présentent une durée de vie réduite. Leur destruction prématurée accentue l'anémie. En conséquence, les patients présentent une anémie hypochrome microcytaire (globules rouges petits et pauvres en hémoglobine), dont la sévérité dépend du type de mutation.

¹²⁴ Orphanet, fiche-maladie de la β -thalassémie

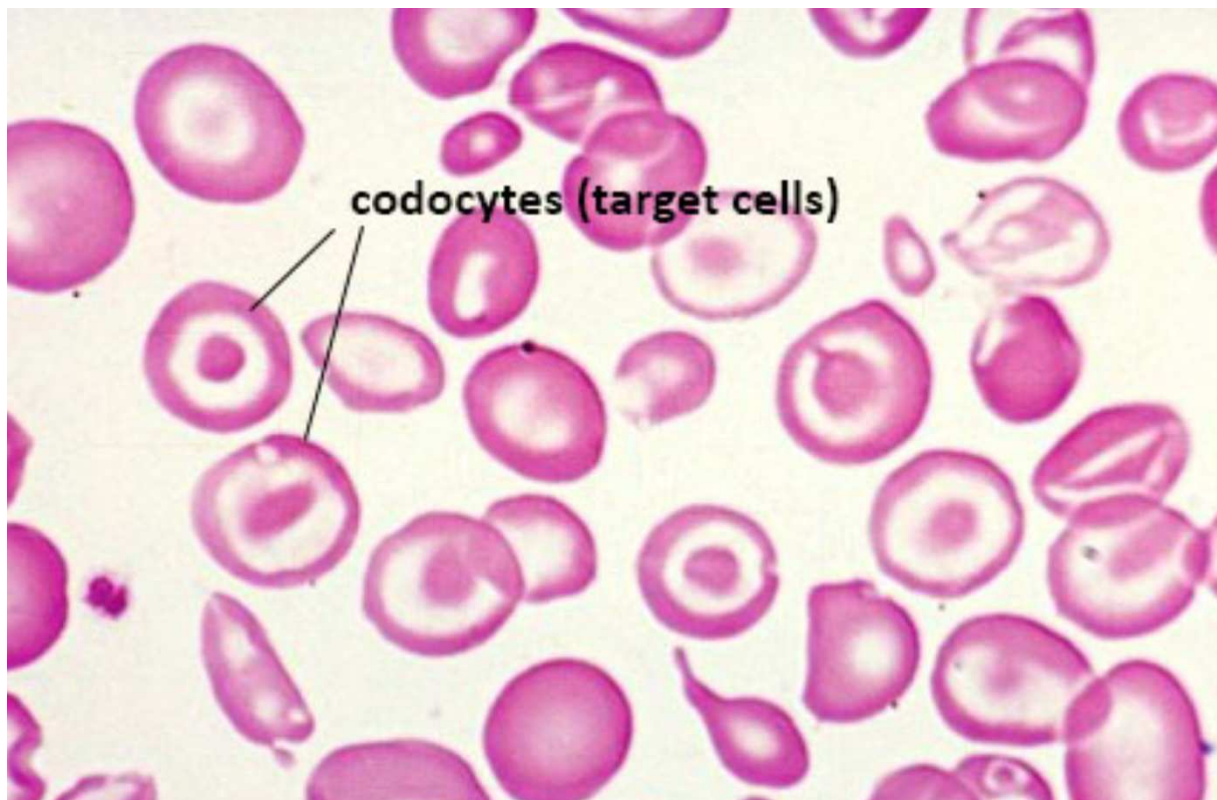


Figure 7 : Codocytes ou « cellules-cibles », globules rouges anormaux évocateurs de la β -thalassémie¹²⁵

La β -thalassémie présente trois formes avec des niveaux de gravité croissants :

- β -thalassémie mineure : forme hétérozygote généralement asymptomatique.
- β -thalassémie majeure (Anémie de Cooley) : forme la plus grave (homozygote) nécessitant des transfusions régulières dès la petite enfance.
- β -thalassémie intermédiaire (BTI) : l'anémie est moins sévère mais peut entraîner des mécanismes de compensation comme l'hématopoïèse extra-médullaire (l'organisme tente de produire du sang en dehors de la moelle osseuse), une splénomégalie (augmentation du volume de la rate) ou des lithiases biliaires.

Un dernier aspect non négligeable de la pathologie à long terme est la surcharge en fer. Elle est consécutive d'une part à l'augmentation de l'absorption intestinale du fer (due à l'anémie elle-même) et, d'autre part, aux transfusions répétées de concentrés d'hématies. Ce fer en excès se dépose dans les tissus glandulaires, le foie et le cœur.

¹²⁵ Observation au microscope d'un frottis sanguin, accessible sur le site [themedicalbiochemistrypage](https://themedicalbiochemistrypage.org/thalassemy-beta-thalassemy/) : <https://themedicalbiochemistrypage.org/thalassemy-beta-thalassemy/>

Sans traitement chélateur, cette accumulation peut provoquer des défaillances organiques graves, notamment cardiaques, qui conditionnent le pronostic vital des patients.

Action spécifique de Casgevy sur la β -thalassémie

L'hémoglobine adulte normale (HbA) se compose de deux chaînes de α -globine et de deux chaînes de β -globine ($\alpha_2\beta_2$). Le déficit, voire l'absence de β -globine chez les patients atteints de β -thalassémie, crée un déséquilibre du rapport α -globine/non- α -globine, lequel engendre une fabrication anormale d'hémoglobine adulte.

Casgevy, en favorisant la synthèse de γ -globine, corrige le déséquilibre α -globine/non- α -globine. Les chaînes α -globine libres vont pouvoir s'associer aux chaînes γ -globine nouvellement synthétisées, et vont former de l'hémoglobine fœtale ($\alpha_2\gamma_2$), qui est une hémoglobine fonctionnelle.

L'érythropoïèse est alors de nouveau efficace, l'hémolyse diminue et le taux d'hémoglobine totale augmente.

B. Les essais cliniques

La description des essais cliniques relatifs à Casgevy (1) amène à traiter la question de l'exception Bolar et, par extension, celle de l'obtention d'AMM sans détenir de droits sur l'invention (2). Le titulaire du brevet dispose néanmoins d'un outil incontournable pour protéger son invention d'un risque d'exploitation illégale par un tiers non autorisé : la demande d'interdiction provisoire (3).

1. Description des études cliniques

Il s'agit d'étudier le design des études (a) ayant permis de démontrer une évaluation bénéfice-risque positive (b).

a. Le design des études

Les essais cliniques sont regroupés au sein du programme CLIMB financé par Vertex Pharmaceuticals et CRISPR Therapeutics dans le cadre d'un accord de co-développement¹²⁶. Ces études ont été configurées pour répondre aux défis complexes des maladies rares tout en fournissant les preuves de concept les plus robustes possibles, dans un contexte dans lequel les attentes autour de l'efficacité de ces nouvelles thérapies géniques sont croissantes.¹²⁷

La conception des essais cliniques de Casgevy repose sur une compréhension fine du "switch" de l'hémoglobine. Durant le développement humain, la transition de l'hémoglobine fœtale (HbF) vers l'hémoglobine adulte (HbA) est orchestrée par des facteurs de transcription, au premier rang desquels se trouve BCL11A. Dans le cadre de la β -thalassémie, la réactivation de l'HbF permet de compenser le défaut de la chaîne β ou de prévenir la polymérisation de l'hémoglobine S (HbS)¹²⁸.

Ces études sont principalement à bras unique, une approche justifiée par la nature invasive de la procédure de greffe de cellules souches autologues et l'impossibilité éthique de recourir à un bras placebo impliquant une chimiothérapie myéloablatrice.

Les essais cliniques comprennent des phases différentes, chacune visant à évaluer certains critères nécessaires à l'hypothétique future commercialisation du traitement, à savoir la sécurité et l'efficacité de celui-ci.

De manière générale :

- La phase 1 vise à évaluer principalement la sécurité et la toxicité du traitement sur des patients sains.
- La phase 2 vise à évaluer principalement l'efficacité du traitement (ainsi que la sécurité), notamment en recherchant la dose minimale efficace (DME), et ainsi

¹²⁶ Vertex Pharmaceuticals, Vertex and CRISPR Therapeutics to Co-Develop and Co-Commercialize CTX001 as CRISPR/Cas9 Gene Edited Treatment for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia, 20 avril 2021

¹²⁷ Song X., Liu J., Chen T. et al. Gene therapy and gene editing strategies in inherited blood disorders. *J Genetics Genomics*. 2024;51(11):1162–1172

¹²⁸ Harris R.E., Whitehead R.D. Solution structure of the Z0 domain from transcription repressor BCL11A sheds light on the sequence properties of protein-binding zinc-fingers. *bioRxiv*. 2024. doi:10.1101/2024.12.10.627839

la dose optimale. Cette phase se mène sur un petit échantillon de patients malades.

- La phase 3 vise à évaluer l'efficacité du traitement (ainsi que la sécurité) sur un plus large échantillon de patients malades, phase le plus souvent comparative.
- La phase 4 est une phase correspondant à une veille de pharmacovigilance, postérieure à la commercialisation du médicament, dans la mesure où l'échantillon de patients malades devient alors très vaste en comparaison avec l'échantillon de phase 3. Il s'agit d'une évaluation au long-terme de la sécurité (effets indésirables) principalement, mais aussi de l'efficacité.

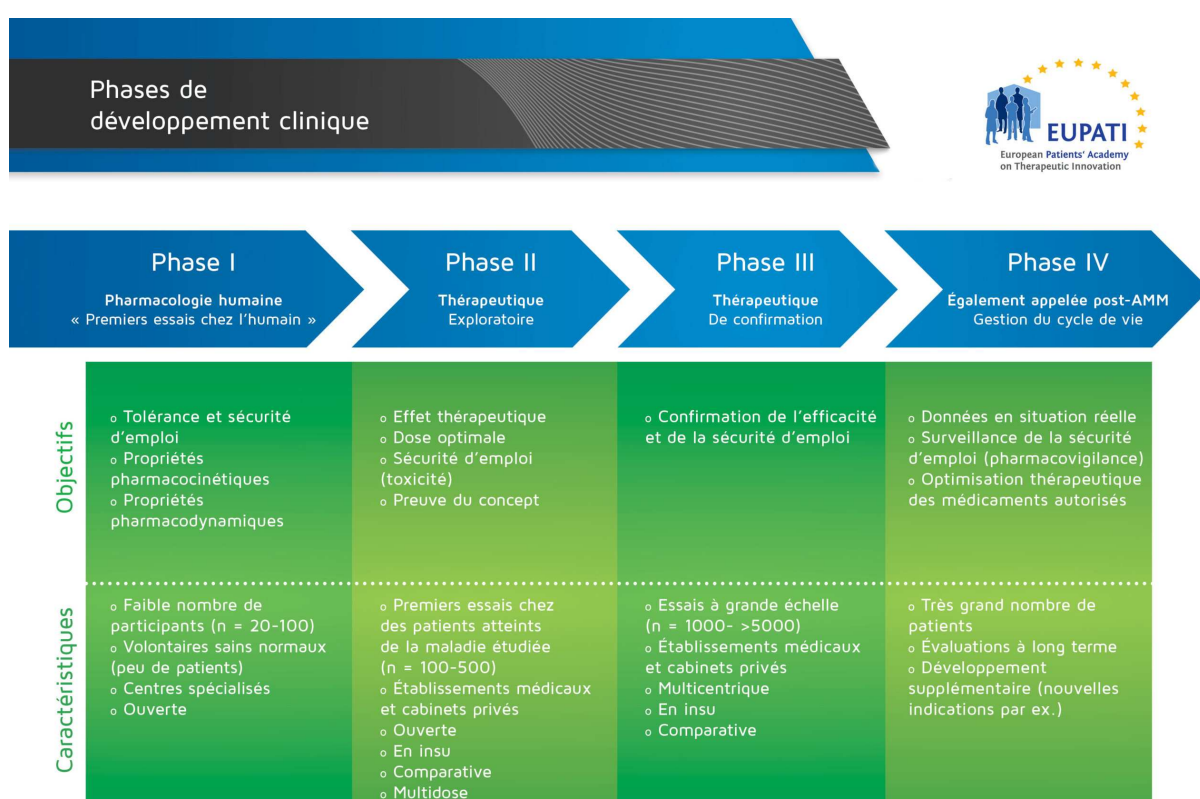


Figure 8 : Les phases de développement clinique¹²⁹

En l'espèce, les essais cliniques portant sur Casgevy sont des études en bras unique ouvert (c'est-à-dire que l'échantillon de participants est composé exclusivement de patients malades recevant le traitement Casgevy, et que les patients comme les

¹²⁹ European Patient's Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI)

évaluateurs savent que tous les participants se voient administrer le traitement, et pas un placebo). Le gold-standard pour les études cliniques est la présence de deux bras (un groupe de patients traités et un groupe contrôle) ainsi que la randomisation en double-aveugle (c'est-à-dire que les groupes sont formés au hasard, et qu'aucun des participants ni des évaluateurs eux-mêmes ne sait qui reçoit le traitement et qui ne le reçoit pas). Cette méthode n'est pas applicable dans les essais cliniques portant sur Casgevy notamment en raison de considérations éthiques et pratiques. D'abord, il est impensable d'effectuer dans un groupe contrôle, les lourdes procédures préalables au traitement sur des patients qui ne recevraient ensuite aucune thérapie active. En effet, le traitement implique le prélèvement des cellules souches, suivi d'un conditionnement myéloablatif complet par busulfan (qui détruit intégralement la moelle osseuse du patient), puis la réinjection des cellules souches modifiées.

En sus, Casgevy traite des maladies rares (drépanocytose et β -thalassémie) pour lesquelles le nombre de patients reste limité, ce qui constitue un obstacle supplémentaire pour constituer un essai comportant un groupe contrôle.

Le programme CLIMB s'organise ainsi selon le tableau suivant :

Nom de l'étude	Phase	Pathologie étudiée	Critère principal d'évaluation	Nombre de patients inclus dans l'étude	Statut
CLIMB THAL-111 (NCT03655678) ¹³⁰	phase 1/2/3	Bêta-thalassémie transfusion-dépendante (TDT)	Indépendance transfusionnelle pendant une période d'au moins 12 mois consécutifs	n = 59	Terminée le 13/11/2025
CLIMB SCD-121 (NCT03745287) ¹³¹	phase 1/2/3	Drépanocytose sévère (SCD)	Absence de crises vaso-occlusives sévères pendant une période d'au moins 12 mois consécutifs	n = 63	Terminée le 07/07/2025
CLIMB-131 (NCT04208529) ¹³²	phase 3	Suivi à long terme (SCD & TDT)	Apparition de nouvelles tumeurs malignes	n = 160	Fin prévue en 2039
CLIMB-141 (NCT05356195) ¹³³	phase 3	TDT pédiatrique (2 à 11 ans)	Indépendance transfusionnelle pendant une période d'au moins 12 mois consécutifs	n = 15	Fin prévue en mai 2026
CLIMB-161 (NCT05477563) ¹³⁴	phase 3b	Patients atteints de SCD ou TDT	Concentration d'hémoglobine fœtale (HbF) au cours du temps	n = 26	Fin prévue en juin 2027

¹³⁰ Locatelli F. et al. (CLIMB THAL-111 Study Group). Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent β -Thalassemia. N Engl J Med. 2024;390(18):1663–1676. doi:10.1056/NEJMoa2309673

¹³¹ ClinicalTrials.gov, A Safety and Efficacy Study Evaluating CTX001 in Subjects With Severe Sickle Cell Disease, sponsored by Vertex Pharmaceuticals Incorporated, NCT03745287

b. Une évaluation bénéfice-risque jugée positive

L'étude CLIMB-THAL 111 a évalué l'efficacité de l'exagamglogène autotémcel chez des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions sanguines. Sur les 35 patients disposant de données de suivi suffisantes, 32 patients ont atteint l'indépendance transfusionnelle, soit un taux de réponse de 91 % (intervalle de confiance à 95 % : 77 à 98 ; $P < 0,001$ par rapport à l'hypothèse nulle d'une réponse de 50 %). Ce traitement, administré après un conditionnement myéloablatif, a donc permis à la quasi-totalité des patients de ne plus avoir besoin de transfusions sanguines.¹³⁵

L'étude CLIMB-SCD 121 a porté sur des patients atteints de drépanocytose. Parmi les 30 patients ayant bénéficié d'un suivi suffisant, 29 patients n'ont présenté aucune crise vaso-occlusive pendant au moins 12 mois consécutifs, soit 97 % (intervalle de confiance à 95 % : 83 à 100). De plus, la totalité des 30 patients n'a pas été hospitalisée pour des crises vaso-occlusives durant cette même période de 12 mois (100 % ; intervalle de confiance à 95 % : 88 à 100), avec une significativité statistique pour les deux comparaisons ($P < 0,001$ par rapport à l'hypothèse nulle d'une réponse de 50 %). Le traitement par exagamglogène autotémcel a ainsi éliminé les crises vaso-occlusives chez 97 % des patients sur une période d'au moins 12 mois.¹³⁶

Enfin, la sécurité du médicament a été démontrée dans chacune des deux études. Dans les études CLIMB-THAL 111 et CLIMB-SCD 121, le profil de sécurité de l'exagamglogène autotémcel s'est révélé conforme à celui attendu pour un

¹³² ClinicalTrials.gov, A Long-term Follow-up Study in Participants Who Received CTX001, sponsored by Vertex Pharmaceuticals Incorporated, NCT04208529

¹³³ ClinicalTrials.gov, Evaluation of Safety and Efficacy of CTX001 in Pediatric Participants With Transfusion-Dependent β -Thalassemia (TDT), sponsored by Vertex Pharmaceuticals Incorporated, NCT05356195

¹³⁴ ClinicalTrials.gov, Evaluation of Efficacy and Safety of a Single Dose of CTX001 in Participants With Transfusion-Dependent β -Thalassemia and Severe Sickle Cell Disease, sponsored by Vertex Pharmaceuticals Incorporated, NCT05477563

¹³⁵ Locatelli F. et al. (CLIMB THAL-111 Study Group). Exagamglogène Autotémcel for Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *N Engl J Med.* 2024;390(18):1663–1676. doi:10.1056/NEJMoa2309673

¹³⁶ Frangoul H. et al. (CLIMB SCD-121 Study Group). Exagamglogène Autotémcel for Severe Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2024;390:1649–1662. doi:10.1056/NEJMoa2309676

conditionnement myéloablatif au busulfan (chimiothérapie) suivi d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (CSH). En effet, aucun cancer n'a été rapporté dans l'une ou l'autre des études, et aucun décès n'a été signalé dans l'étude CLIMB-THAL 111.

Ces résultats positifs ont été appréciés dans différents rapports d'évaluation.

D'abord, aux Etats-Unis, deux rapports d'évaluation portant sur Casgevy ont été rendus, l'un portant sur l'indication drépanocytose¹³⁷, et l'autre portant sur l'indication β -thalassémie¹³⁸.

Concernant la drépanocytose, le premier rapport de la FDA, en date du 8 décembre 2023, indique, sur la base des résultats de l'étude CLIMB-SCD 121 :

« Le risque le plus important identifié avec CASGEVY est l'édition hors cible potentielle par CRISPR/Cas9, qui est inconnue à l'heure actuelle. L'absence de crises vaso-occlusives présente un avantage considérable.

Par conséquent, le profil bénéfice-risque global de CASGEVY est favorable.

Les données issues des essais cliniques ne suggèrent pas de problème de sécurité nécessitant une stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques. Toutefois, des études de sécurité [post-AMM] seront nécessaires pour évaluer le risque à long terme de malignités hématologiques et les effets hors cible de l'édition génomique par CRISPR/Cas9. ».

De la même manière, le second rapport de la FDA, en date du 16 janvier 2024, portant sur la β -thalassémie indique un rapport bénéfice/risque favorable, sur la base des résultats de l'étude CLIMB-THAL 111 :

« Le bénéfice clinique semble durable, avec des taux d'hémoglobine totale et foétale stables et une modification allélique stable de la moelle osseuse et du sang périphérique. Les risques importants pour la sécurité comprennent le potentiel de modification hors cible par CRISPR/Cas9 et le retard de prise de greffe plaquettaire.

¹³⁷ FDA, Summary Basis for Regulatory Action – CASGEVY (exagamglogene autotemcel), BLA n°125787, indication drépanocytose sévère (SCD), 8 décembre 2023

¹³⁸ FDA, Summary Basis for Regulatory Action – CASGEVY (exagamglogene autotemcel), BLA n°125785, indication bêta-thalassémie transfusion-dépendante (TDT), 16 janvier 2024

Aucun cas de malignité n'a été signalé et le retard de prise de greffe plaquettaire semble être un risque gérable. Ainsi, le rapport bénéfice/risque global est favorable. ».

Ensuite, en Europe, l'EMA a réalisé un EPAR contenant le RCP relatif à Casgevy¹³⁹, selon lequel l'efficacité a été démontrée à partir [des résultats des études CLIMB-THAL 111, CLIMB-SCD 121 et sur des analyses intermédiaires des résultats de l'étude CLIMB-131] et peut être considérée comme suffisante en tant que telle. Des résultats actualisés sur l'efficacité seront fournis après l'autorisation afin de montrer que ces estimations sont stables et d'exclure la possibilité d'estimations trop favorables décrivant l'efficacité.

Le rapport d'évaluation EMA/6332/2024¹⁴⁰ considère qu' « *aucun aspect spécifique à la sécurité de [Casgevy] n'a été identifié, et les aspects liés à la sécurité à court terme sont acceptables. Les effets à long terme, en particulier les risques potentiels liés à l'édition génomique, devront faire l'objet d'un suivi après la mise sur le marché. ».*

L'EMA a néanmoins émis un point d'attention sur la présence de nitrosamine NDMA dans la plupart des lots de l'excipient Cryostor CS5 utilisé pour la congélation des cellules.

Elle considère que, dans la mesure où Casgevy « *n'est administré qu'une seule fois dans la vie, la limite NDMA proposée pour tous les lots entrants de Cryostor CS5 est jugée acceptable. Ainsi, pour une population restreinte de patients atteints de drépanocytose, à savoir les adultes atteints de drépanocytose sévère qui sont éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), mais pour lesquels aucun donneur de cellules souches hématopoïétiques (CSH) compatible au niveau des antigènes leucocytaires humains (HLA) n'est disponible, les effets favorables l'emportent sur les effets défavorables et les incertitudes. »*

¹³⁹ EMA, EPAR, RCP Casgevy, 9 février 2024, Annexe I, Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 5.1 page 14

¹⁴⁰ EMA. Assessment Report EMA/6332/2024 – CASGEVY (exagamglogene autotemcel). CHMP, 2024, rubrique 3.7.12. Balance of benefits and risks page 137

Enfin, au Royaume-Uni, le rapport de la MHRA¹⁴¹ (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), en se fondant sur les mêmes essais cliniques, conclut à des rapports bénéfice/risque positifs dans chacune des indications :

- Concernant la β -thalassémie :

*« Le bénéfice provenant de l'absence de nécessité de transfusions de sang régulières est considéré comme surpassant les risques », notamment au regard d'un bénéfice aussi bien personnel (disparition du risque d'exposition à des agents infectieux issus du sang lors des transfusions, disparition du besoin de se rendre régulièrement à l'hôpital pour effectuer lesdites transfusions) que sociétale (diminution de la demande de sang et de produits dérivés du sang, soulager la tension pesant sur le personnel hospitalier chargé des transfusions).*¹⁴²

- Concernant la drépanocytose :

*« Le bénéfice de la réduction de la sévérité et de la fréquence de la douleur est considéré comme surpassant les risques », notamment au regard d'un bénéfice aussi bien personnel (réduction du besoin d'antalgiques) que sociétal (baisse de la demande d'admissions à l'hôpital).*¹⁴³

Dans les deux cas, la MHRA considère que les effets indésirables liés à la procédure de greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques sont bien connus des hématologues, de sorte que ces effets peuvent être anticipés et pris en charge de façon optimale.

2. Exception Bolar et obtention d'une AMM sans droits sur l'invention

La technologie CRISPR/Cas9 utilisée chez les cellules eucaryotes est protégée par brevets.

¹⁴¹ MHRA, Public Assessment Report – Casgevy (exagamglogene autotemcel), PLGB 22352/0019, 2023 (mis à jour en mars 2024)

¹⁴² MHRA, Public Assessment Report – Casgevy (exagamglogene autotemcel), PLGB 22352/0019, 2023 (mis à jour en mars 2024), page 175

¹⁴³ MHRA, Public Assessment Report – Casgevy (exagamglogene autotemcel), PLGB 22352/0019, 2023 (mis à jour en mars 2024), page 178

Pourtant, les nombreuses entreprises pharmaceutiques ayant pour ambition de développer un médicament utilisant cette technologie, comme l'a fait Vertex Pharmaceuticals, n'ont pas besoin de conclure de contrat de licence au stade de la R&D et des essais cliniques.

En effet, l'exception Bolar est une dérogation au monopole d'exploitation conféré par un brevet, destinée à éviter qu'un titulaire de droits ne puisse retarder artificiellement l'arrivée d'un concurrent (générique/biosimilaire) au-delà de la durée de validité du brevet, en raison du fait que les démarches réglementaires (études, essais, constitution du dossier) ne pourraient être entreprises qu'à compter de l'expiration du brevet.

Elle permet donc d'engager, alors que le brevet est toujours actif, les actes nécessaires pour être prêt à commercialiser le médicament dès le jour suivant l'expiration du brevet.

Cette exception est prévue par l'article 10, paragraphe 6, de la directive n° 2001/83/CE, modifiée par la directive n° 2004/27 du 31 mars 2004, lequel dispose que « *la réalisation des études et des essais nécessaires en vue de l'application des paragraphes 1, 2, 3 et 4 et les exigences pratiques qui en résultent ne sont pas considérées comme contraires aux droits relatifs aux brevets et aux CCP pour les médicaments* ».

En droit français, l'exception Bolar a été transposée dans l'article L. 613-5, d) du code de la propriété intellectuelle, celui disposant que « *Les droits conférés par le brevet ne s'étendent pas [...] aux études et essais requis en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament, ainsi qu'aux actes nécessaires à leur réalisation et à l'obtention de l'autorisation* ».

En pratique, cette exception permet de réaliser les étapes pré-commercialisation des médicaments génériques et biosimilaires, sans porter atteinte aux droits de propriété industrielle.

Il faut également souligner que l'exception Bolar est amenée à s'élargir en Europe dans le cadre de la réforme dite du « paquet pharmaceutique »¹⁴⁴. La proposition de

¹⁴⁴ Proposition de directive du Parlement européen et du Conseil instituant un code de l'Union relatif aux médicaments à usage humain, et abrogeant la directive 2001/83/CE et la directive 2009/35/CE,

directive doit encore être adoptée en seconde lecture par le Parlement européen. A ce stade, ce texte provisoire prévoit, dans son article 85, une extension de l'exception Bolar à :

- l'évaluation de technologies de santé, et toutes les exigences pratiques associées à cette évaluation
- l'obtention de décisions portant fixation du prix et du taux de remboursement, incluant toutes les exigences pratiques associées à l'obtention de ces décisions
- la soumission d'une offre dans le cadre d'un appel d'offres public, sous réserve de l'absence de toute commercialisation pendant la période de protection.

Le texte provisoire va plus loin encore en précisant que l'exception Bolar pourrait couvrir, « *le cas échéant* », la soumission de la demande d'autorisation de mise sur le marché ainsi que « *l'offre, la fabrication, la vente, l'approvisionnement, le stockage, l'importation, l'utilisation et l'achat* » de médicaments ou de procédés, y compris par des fournisseurs tiers et des prestataires de services, à la condition que ces actes soient accomplis exclusivement aux fins réglementaires visées par la disposition (évaluation des technologies de santé, obtention d'un prix etc.). Ainsi, le texte provisoire précise qu'aucun des actes couverts ne peut aboutir à une mise sur le marché du produit, laquelle reste exclue de l'exception Bolar.

Dans le cas d'espèce, cela signifie que Vertex Pharmaceuticals, ou toute autre entreprise pharmaceutique, peut tout à fait utiliser une technologie protégée comme le CRISPR/Cas9 dans le cadre de la R&D ainsi que dans celui des essais cliniques à condition que ces actes soient accomplis exclusivement aux fins réglementaires visées par la loi, sans avoir à obtenir de licence au préalable auprès du titulaire du brevet, ce qui s'avère fort utile au regard des incertitudes existant quant à la titularité des brevets portant sur CRISPR/Cas9 chez les eucaryotes.

Néanmoins, cette possibilité reste conditionnée au fait que ces études et essais soient réalisés dans le cadre du processus d'obtention d'une AMM.

Pour Casgevy comme pour tout autre médicament, l'exception Bolar peut être vue comme une menace, en ce qu'elle permet à un concurrent de se donner les moyens

de pénétrer le marché avec un médicament générique ou biosimilaire, sans brevet ni licence, jusqu'à obtenir une AMM pour le médicament en question.

En effet, l'obtention d'une AMM se situe hors du champ de la contrefaçon, laquelle est définie à l'article L.613-3 CPI. L'article L. 5121-10 du CSP dispose que « Pour une spécialité générique ou hybride définie au 5° de l'article L. 5121-1 [du CSP], l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle qui s'attachent à la spécialité de référence concernée. Le demandeur de cette autorisation informe le titulaire de ces droits concomitamment au dépôt de la demande ». C'est également ce que consacre la Cour de cassation en ces termes : « *la publication d'une AMM ne constitue pas un acte de contrefaçon* »¹⁴⁵.

Ainsi, la France n'a pas fait le choix du « *patent linkage system* », système selon lequel l'obtention d'une AMM est conditionnée à l'absence de brevet valide protégeant le médicament. Dans un tel système, aucun générique ou biosimilaire ne peut obtenir d'AMM avant l'expiration du brevet. Le *patent linkage system* existe notamment aux Etats-Unis, en Australie, au Canada et en Chine, mais pas en France.¹⁴⁶ Plus globalement, l'Union européenne n'est pas en faveur du *patent linkage system*, son objectif principal étant de favoriser un accès au marché rapide des médicaments génériques et biosimilaires après l'expiration du brevet conférant au médicament *princeps* un monopole d'exploitation.

Autrement dit, en France, le simple fait d'obtenir une AMM pour un médicament générique ou biosimilaire pendant la période où le brevet du princeps est encore en vigueur ne constitue pas, à lui seul, un acte de contrefaçon.

Si la France n'a effectivement pas fait le choix du *patent linkage system*, il ne faudrait pas en déduire que l'AMM constitue, pour les fabricants de génériques et de biosimilaires, une voie d'accès immédiate au marché dès lors que les droits de brevet seraient le seul frein à lever. Le droit pharmaceutique européen, tel que transposé en droit français, organise en parallèle une protection autonome du monopole du médicament *princeps*, indépendante du droit de la propriété intellectuelle.

Cette protection repose sur deux fondements.

¹⁴⁵ Cass. com., 24 mars 1998, n°96-21.079

¹⁴⁶ Abel & Imray, Patent Linkage, septembre 2023

D'une part, le régime de la procédure abrégée prévu à l'article R. 5121-28 du code de la santé publique impose que la spécialité de référence soit autorisée depuis au moins 8 ans en France (ou au sein de l'Union européenne) pour que le demandeur puisse s'appuyer sur ses données pharmacologiques, toxicologiques et cliniques aux fins d'obtention d'une AMM, sans avoir à les reproduire intégralement (le demandeur devra uniquement fournir une démonstration de la qualité pharmaceutique et de la bioéquivalence). Ce délai vaut aussi bien pour les spécialités génériques (1° de l'article R. 5121-28 du CSP) que pour les médicaments biologiques similaires (3°) ou les spécialités hybrides (2°).

D'autre part, et de façon distincte, l'article L. 5121-10-1 du CSP impose un monopole de la spécialité de référence sur le marché : la spécialité générique ou le biosimilaire « ne peut être commercialisée qu'à l'expiration d'une période de 10 ans suivant l'autorisation initiale de mise sur le marché de la spécialité de référence », délai porté à 11 ans lorsque le titulaire de l'AMM *princeps* obtient, durant les 8 premières années suivant l'AMM, une autorisation pour une nouvelle indication thérapeutique apportant un avantage clinique important.

Ainsi, en considérant T comme le jour de délivrance de l'AMM de la spécialité de référence, l'exploitant de générique ou de biosimilaire ne peut déposer sa demande d'AMM abrégée qu'à compter de T+8 ans, conformément à l'article L. 5121-10-1 du CSP. De plus, l'AMM ne pourra être délivrée qu'à compter de T+10, voire T+11 ans.

Il convient néanmoins de signaler que le système « 8 + 2 (+1) » (8 ans d'interdiction d'utiliser les données pharmacologiques, toxicologiques et cliniques à compter de la délivrance de l'AMM de la spécialité de référence, 2 années restantes sur les 10 ans de monopole de la spécialité de référence sur le marché (avec 1 année supplémentaire possible en cas de nouvelle indication) sera modifié suite à l'entrée en vigueur de la réforme européenne du paquet pharmaceutique. En effet, la proposition de nouvelle directive substitue à l'ancien régime un système nouveau « 8 + 1 (+1) (+1) » : une période inchangée de 8 ans d'interdiction d'utiliser les données pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, suivi d'une période de monopole de la spécialité de référence sur le marché réduite à 1 an (article 80.2 du texte provisoire). Des extensions de la période de monopole sur le marché existent, pour une durée d'1 an chacune. Par exemple, l'obtention d'une ou de plusieurs nouvelles indications durant la période de protection des données apportant un avantage clinique significatif permet d'étendre la

période de monopole sur le marché d'1 an (article 81 2a du texte provisoire). Ces extensions peuvent se cumuler dans la limite de 2 ans, voire exceptionnellement 3 ans, portant la durée totale maximale de protection de la spécialité de référence à 11 ans (article 81 2b du texte provisoire).

Au-delà du respect des dispositions réglementaires, en droit des brevets, la contrefaçon peut être caractérisée par l'un quelconque des actes énumérés à l'article L.613-3 a) du CPI, à savoir la fabrication, l'offre, la mise sur le marché, l'utilisation, l'importation, l'exportation, le transbordement, ou la détention aux fins précitées du produit objet du brevet. L'interdiction est donc plus large que la seule commercialisation du produit. Or, l'élargissement de l'exception Bolar à « *l'offre, la fabrication, la vente, l'approvisionnement, le stockage, l'importation, l'utilisation et l'achat* » dans certaines conditions, constitue une réduction considérable de l'étendue des droits dont les titulaires de brevet bénéficiaient jusqu'alors au regard de l'article L.613-3 du CPI.

Le laboratoire *princeps*, titulaire ou licencié du brevet, n'est pas pour autant démuné face à l'exception Bolar et à la possibilité d'obtenir une AMM sans détenir de droits de propriété intellectuelle.

3. La demande d'interdiction provisoire

En effet, même si l'obtention d'une AMM, à elle seule, ne caractérise pas un acte de contrefaçon, le titulaire du brevet (ou du CCP) peut demander au juge des référés des mesures provisoires pour prévenir une atteinte imminente.

Ainsi, l'article L. 615-3 du CPI permet notamment de solliciter, y compris avant toute commercialisation, une interdiction provisoire, dès lors que les éléments de preuve « *raisonnablement accessibles* » rendent vraisemblable une atteinte imminente aux droits conférés par le titre ; la demande peut aussi être formée sur requête (non contradictoire) si un retard risquerait de causer un préjudice irréparable.

Il faut d'abord démontrer que la mise sur le marché du produit constituerait effectivement un acte de contrefaçon, soit une atteinte aux droits conférés par le brevet protégeant le médicament *princeps*. Cette étape ne pose généralement pas de difficultés en matière pharmaceutique, dans la mesure où *princeps* et génériques

présentent le même principe actif protégé par brevet. En revanche, la validité du titre ne doit pas être contestée de façon sérieuse par le défendeur. En effet, si le juge estime qu'il existe « *un moyen sérieux de nature à remettre en cause l'apparente validité de du titre* »¹⁴⁷ sur lequel se fonde la demande d'interdiction provisoire, alors il peut ne pas accorder la demande.

Ensuite, il s'agit de démontrer qu'une atteinte imminente soit vraisemblable. L'obtention d'une AMM constitue un élément de preuve nécessaire à la démonstration de la vraisemblance de l'atteinte imminente aux droits d'exploitation conférés par le brevet.¹⁴⁸ Néanmoins, l'obtention d'une AMM seule ne suffit pas à caractériser une atteinte imminente. Ainsi, il faudra démontrer devant le tribunal, généralement dans le cadre d'une procédure de référé, l'existence d'un faisceau d'indices d'une commercialisation imminente, par exemple l'octroi d'une décision portant fixation d'un prix et d'un taux de remboursement¹⁴⁹, la constitution de stocks, et tout autre élément ne se limitant pas aux actes strictement nécessaires à l'obtention de l'AMM.

Avec la réforme du paquet pharmaceutique¹⁵⁰, la fixation d'un prix et d'un taux de remboursement ou encore la participation à un appel d'offres public seront couvertes par l'exception Bolar, laquelle sera susceptible de couvrir également « *l'offre, la fabrication, la vente, l'approvisionnement, le stockage, l'importation, l'utilisation et l'achat* » de médicaments ou de procédés à la condition que ces actes soient accomplis exclusivement aux fins réglementaires visées par la disposition. Bien que l'exception Bolar exclue tout acte aboutissant à une mise sur le marché du produit, son élargissement risque de rendre les mesures d'interdiction provisoire plus difficiles à obtenir, dans la mesure où le défendeur pourra invoquer l'exception Bolar pour justifier un nombre d'actes plus important. Par exemple, l'obtention d'un prix et d'un taux de remboursement, jusqu'ici retenue comme indice d'atteinte imminente aux droits du breveté, pourra vraisemblablement perdre cette valeur probatoire dès lors que ces démarches s'inscriront dans le nouveau champ de l'exception.

¹⁴⁷ TJ Paris, ord. réf., 4 août 2022, n°22/54655

¹⁴⁸ TJ Paris, ord. réf., 20 sept. 2022, n°22/55128

¹⁴⁹ TJ Paris, ord. réf., 4 août 2022, n°22/54655

¹⁵⁰ Voir partie III. B. 2. Exception Bolar et obtention d'une AMM sans droits sur l'invention

L'action de demande d'interdiction provisoire est ouverte à « *toute personne ayant qualité pour agir en contrefaçon* » (article L.615-3 CPI) et est donc ouverte au titulaire du brevet qui a qualité à agir sur le fondement de l'article L. 615-2 CPI.

Toutefois, Vertex Pharmaceuticals n'est pas titulaire des brevets, mais licencié, exception faite de son brevet COM.

En ce qui concerne les licenciés, l'article L.615-2 CPI dispose que « *Sauf stipulation contraire du contrat de licence, [l'action en contrefaçon] est également ouverte au titulaire d'une licence exclusive à condition, à peine d'irrecevabilité, d'informer au préalable le titulaire du brevet. Le titulaire d'une licence non exclusive peut exercer l'action en contrefaçon, si le contrat de licence l'y autorise expressément, à condition, à peine d'irrecevabilité, d'informer au préalable le titulaire du brevet.* »

Vertex Pharmaceuticals a notamment conclu, via un mécanisme de sous-licence expliqué précédemment (voir II A 2.), un contrat de licence non exclusif avec la société EDITAS medicine.¹⁵¹

Il est donc stratégiquement intéressant pour Vertex Pharmaceuticals d'introduire, au sein de ces contrats de licence non exclusif, une clause donnant qualité à agir en contrefaçon au licencié. Une telle clause lui permettrait de mieux protéger Casgevy en France, en disposant de la faculté de demander lui-même des mesures d'interdiction provisoire de médicaments biosimilaires ayant obtenu leur AMM.

En l'absence d'une telle clause, Vertex Pharmaceuticals serait dépendant de la volonté du titulaire des brevets à agir ou non.

C. Autorisation de mise sur le marché

L'état des lieux des autorisations de mise sur le marché de Casgevy dans le monde en 2026 est présenté dans le tableau ci-dessous.

¹⁵¹ EDITAS Medicine, Editas Medicine and Vertex Pharmaceuticals Enter into Non-exclusive License Agreement for Cas9, 13 décembre 2023

Pays / Agence	Date d'autorisation	Pathologies autorisées	Type d'AMM
Royaume-Uni (MHRA) ¹⁵²	15 novembre 2023	• Drépanocytose (SCD) avec crises vaso-occlusives récurrentes, ≥ 12 ans • β-thalassémie transfusion-dépendante (TDT), ≥ 12 ans (sans donneur apparenté HLA compatible disponible)	AMM conditionnelle (Conditional Marketing Authorisation – CMA)
Bahreïn (NHRA) ¹⁵³	2 décembre 2023	• Drépanocytose, ≥ 12 ans • Bêta-thalassémie transfusion-dépendante (TDT), ≥ 12 ans	Autorisation standard de mise sur le marché
États-Unis (FDA) Indication drépanocytose ¹⁵⁴	8 décembre 2023	Drépanocytose (SCD) avec crises vaso-occlusives récurrentes, ≥ 12 ans	Autorisation standard (BLA 125787 – Standard Review) avec Conditions Post-Approval (PMR)
États-Unis (FDA) Indication β-thalassémie ¹⁵⁵	16 janvier 2024	β-thalassémie transfusion-dépendante (TDT), ≥ 12 ans	Autorisation standard (BLA 125785 – Standard Review) avec Conditions Post-Approval (PMR)

¹⁵² MHRA, MHRA authorises world-first gene therapy that aims to cure sickle cell disease and transfusion-dependent beta thalassaemia, 16 novembre 2023 (consulté le 2 mars 2026)

¹⁵³ MHRA, CASGEVY Gets Bahrain Approval for Treatment, Marking It Second Country in the World, 2 décembre 2023 (consulté le 2 mars 2026)

¹⁵⁴ U.S. Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Approval Letter – Biologics License Application (BLA) n° 125787 – CASGEVY (exagamglogene autotemcel), indication drépanocytose (SCD), 8 décembre 2023 (consulté le 2 mars 2026)

¹⁵⁵ U.S. Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Summary Basis for Regulatory Action (SBRA) – Biologics License Application (BLA) n° 125785 – CASGEVY (exagamglogene autotemcel), indication bêta-thalassémie transfusion-dépendante (TDT), 16 janvier 2024 (consulté le 2 mars 2026)

Pays / Agence	Date d'autorisation	Pathologies autorisées	Type d'AMM
Arabie saoudite (SFDA) ¹⁵⁶	Janvier 2024	• Drépanocytose (SCD), ≥ 12 ans • β-thalassémie transfusion-dépendante (TDT), ≥ 12 ans	Autorisation standard de mise sur le marché
Union européenne (CE / EMA) ¹⁵⁷	9 février 2024	• Drépanocytose (SCD) avec crises vaso-occlusives récurrentes, ≥ 12 ans • β-thalassémie transfusion-dépendante (TDT), ≥ 12 ans (sans donneur apparenté HLA compatible disponible)	AMM conditionnelle (Opinion positive CHMP : déc. 2023 ; décision CE : 9 fév. 2024)
Suisse (Swissmedic) ¹⁵⁸	6 septembre 2024	• Drépanocytose (SCD) avec crises vaso-occlusives récurrentes, ≥ 12 ans • Bêta-thalassémie transfusion-dépendante (TDT), ≥ 12 ans	Autorisation temporaire, équivalente à une AMM conditionnelle
Canada (Santé Canada) ¹⁵⁹	23 septembre 2024	• Drépanocytose (SCD) avec crises vaso-occlusives récurrentes, ≥ 12 ans	Autorisation de mise en marché (Notice of Compliance – NOC) dans le cadre d'un

¹⁵⁶ Vertex Pharmaceuticals, Vertex Announces Approval of First CRISPR/Cas9 Gene-Edited Therapy, CASGEVY™ in Kingdom of Saudi Arabia, 9 janvier 2024 (consulté le 2 mars 2026)

¹⁵⁷ Agence européenne des médicaments (EMA), European Public Assessment Report (EPAR) – CASGEVY (exagamglogene autotemcel), procédure EMEA/H/C/005763/0000, autorisation de mise sur le marché conditionnelle délivrée par la Commission européenne le 9 février 2024 (consulté le 2 mars 2026)

¹⁵⁸ Swissmedic – Institut suisse des produits thérapeutiques, Summary Report on the Authorisation of a Medicinal Product – CASGEVY (exagamglogene autotemcel), autorisation temporaire fondée sur l'art. 9a LPT/TPA, 6 septembre 2024 (consulté le 2 mars 2026)

¹⁵⁹ Santé Canada, Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques. Sommaire des décisions – CASGEVY (exagamglogene autotemcel), NOC n°0255204, 23 septembre 2024 (consulté le 2 mars 2026)

Pays / Agence	Date d'autorisation	Pathologies autorisées	Type d'AMM
		• β-thalassémie transfusion-dépendante (TDT), ≥ 12 ans	examen prioritaire (Priority Review Pathway)
Émirats arabes unis¹⁶⁰	Février 2025	• Drépanocytose (SCD), ≥ 12 ans • β-thalassémie transfusion-dépendante (TDT), ≥ 12 ans	Autorisation standard de mise sur le marché
Qatar¹⁶¹	2025	• Drépanocytose (SCD), ≥ 12 ans • β-thalassémie transfusion-dépendante (TDT), ≥ 12 ans	Autorisation standard de mise sur le marché

L'AMM accordée par la Commission européenne le 9 février 2024 est conditionnelle, au sens du règlement (CE) n° 507/2006 du 29 mars 2006. Ce mécanisme permet d'autoriser la mise sur le marché d'un médicament sur la base de données cliniques moins complètes que celles habituellement requises, lorsque trois conditions cumulatives sont réunies : la balance bénéfice-risque est positive, le médicament répond à un besoin médical non satisfait, et l'on peut raisonnablement anticiper que le titulaire sera en mesure de fournir des données complètes dans un délai défini.

Une telle autorisation emporte des conséquences importantes : elle est valide pour une durée d'un an, renouvelable annuellement sur demande motivée auprès de l'EMA, et le titulaire est soumis à des obligations spécifiques dont le respect conditionne chaque renouvellement¹⁶². Si ces obligations ne sont pas remplies dans les délais, la Commission peut modifier, suspendre ou retirer l'autorisation. À terme, lorsque toutes

¹⁶⁰ Vertex Pharmaceuticals, Vertex Reports Fourth Quarter and Full Year 2024 Financial Results, 2025 (consulté le 2 mars 2026)

¹⁶¹ Thalassaemia International Federation (TIF), CASGEVY™ (gene editing), 22 décembre 2025 (consulté le 2 mars 2026)

¹⁶² Règlement (CE) n° 507/2006, art. 5 et 6

les obligations spécifiques ont été satisfaites, l'AMM conditionnelle peut être convertie en AMM standard¹⁶³. Il convient de souligner que l'AMM conditionnelle permet la commercialisation immédiate du médicament, le but étant d'anticiper l'accès des patients à un traitement sans attendre que les études cliniques soient entièrement achevées.

Pour Casgevy, l'EMA a précisé que Vertex est tenu de soumettre les résultats finaux des essais pivots CLIMB-111 (bêta-thalassémie) et CLIMB-121 (drépanocytose) d'ici août 2026, ainsi que les données de l'étude de suivi à long terme CLIMB-131 et les résultats d'une étude de registre de patients. Les patients traités par Casgevy seront également suivis pendant 15 ans afin de surveiller l'efficacité et la sécurité à long terme du médicament.¹⁶⁴

Cependant, la délivrance d'une AMM européenne n'est pas synonyme de commercialisation effective dans l'ensemble des États membres. En effet, l'AMM ouvre le droit à la mise sur le marché, mais l'accès effectif au marché dépend ensuite de négociations distinctes, menées dans chacun des pays, entre le titulaire de l'AMM et les autorités nationales compétentes en matière de prix et de taux de remboursement. Les négociations ont par ailleurs abouti dans peu d'États membres, parmi lesquels on compte notamment l'Italie¹⁶⁵ et l'Allemagne¹⁶⁶ avec lesquels Vertex a obtenu des accords de remboursement pour Casgevy.

En France, deux autorisations d'accès précoce distinctes avaient initialement été accordées (l'une pour la bêta-thalassémie transfusion-dépendante, l'autre pour la drépanocytose sévère).

En fin d'année 2024, Vertex a sollicité et obtenu le retrait de ces deux autorisations au motif que les niveaux de SMR et d'ASMR retenus par la Commission de la Transparence ne permettraient pas d'aboutir, selon l'exploitant, à un prix et un taux de remboursement satisfaisant. La HAS a indiqué regretter, voire déplorer « *la décision*

¹⁶³ Règlement (CE) n° 507/2006, art. 7

¹⁶⁴ EMA, *First gene editing therapy to treat beta thalassemia and severe sickle cell disease*, communiqué, 15 décembre 2023

¹⁶⁵ Vertex Pharmaceuticals, *Vertex Announces CASGEVY® Reimbursement Agreement for the Treatment of Transfusion-Dependent Beta Thalassemia and Sickle Cell Disease in Italy*, 18 septembre 2025

¹⁶⁶ Vertex Pharmaceuticals, *Vertex Announces CASGEVY® Reimbursement Agreement for the Treatment of Sickle Cell Disease and Transfusion-Dependent Beta Thalassemia in Germany*, 6 mai 2026

du laboratoire du fait de ses répercussions sur la prise en charge des patients français ».^{167 168}

D. Le prix de Casgevy

En France, le prix conventionnel d'un médicament remboursable dépend principalement du niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR) reconnu par la Commission de la transparence (CT) de la HAS. L'ASMR, notée de I (progrès majeur) à V (absence de progrès), détermine la marge de négociation du CEPS : un médicament doté d'une ASMR faible ou absente ne peut prétendre à un prix supérieur au comparateur retenu¹⁶⁹. Pour Casgevy, les avis de primo-inscription rendus en 2024 se sont révélés particulièrement défavorables : ASMR V dans l'indication drépanocytose sévère, soit une absence de progrès thérapeutique démontré ; et ASMR IV dans la β -thalassémie dépendante des transfusions, qualifiant un progrès mineur¹⁷⁰. Ces évaluations ont placé Vertex dans une situation délicate avant les négociations avec le CEPS, le prix alors revendiqué étant décorrélié des scores ASMR obtenus.

L'ASMR s'apprécie par rapport à un comparateur cliniquement pertinent, c'est-à-dire le traitement de référence disponible auquel se substitue le nouveau médicament. Dans la population cible de Casgevy, soit les patients éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) mais sans donneur HLA apparenté compatible, ce comparateur est nécessairement un traitement symptomatique à vie : il s'agit des transfusions sanguines régulières associées à la chélation du fer pour la β -thalassémie dépendante des transfusions, hydroxycarbamide et transfusions pour la

¹⁶⁷ Pour l'indication drépanocytose : Décision n° 2024.0320/DC/SEM du 20 novembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant retrait de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité CASGEVY

¹⁶⁸ Pour l'indication β -thalassémie dépendante des transfusions : Décision n° 2024.0348/DC/SEM du 12 décembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant retrait de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité CASGEVY (exagamglogène autotémcel)

¹⁶⁹ HAS, Commission de la Transparence. Doctrine : Principes d'évaluation relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement

¹⁷⁰ HAS, Commission de la Transparence, Avis CASGEVY : drépanocytose sévère, 28 août 2024

drépanocytose. La greffe allogénique, seule option curative antérieure, est exclue du périmètre par la définition même de la population cible.

Casgevy est ainsi évalué en comparaison avec des thérapies reposant sur des administrations répétées et peu coûteuses, alors qu'il s'agit d'un traitement potentiellement curatif en administration unique par voie intra-veineuse mobilisant la technologie avancée d'édition génomique CRISPR/Cas9. La démonstration d'un progrès thérapeutique est d'autant plus difficile que l'évaluation est fondée sur des études non comparatives à bras unique, sans groupe témoin (notamment CLIMB-111 et CLIMB-121)¹⁷¹ en raison de l'impossibilité éthique de recourir à un bras placebo, alors-même que la Commission de transparence exige en principe une comparaison directe avec le traitement de référence.

Le prix du médicament en accès précoce s'élevait à 1,9 million d'euros HT par patient¹⁷², le montant de l'indemnité maximale en accès précoce étant fixé librement par l'exploitant (art. L. 162-16-5-1-1 CSS). Ce niveau de valorisation repose sur plusieurs fondements. D'abord, un argument économique sur le long-terme : en remplaçant un traitement symptomatique devant être administré de façon régulière durant toute la vie du patient par un traitement nouveau à administration unique, Vertex fait valoir que le coût total pour la collectivité sera en définitive inférieur à long-terme. Cet argument a été partiellement validé par la CEESP, qui calcule un RDCR de 175 918 €/QALY pour la drépanocytose, bien que sur un horizon de 45 ans et avec de fortes incertitudes¹⁷³. En pratique, ce calcul au long terme est difficile à conjuguer avec la fixation à un rythme annuel du budget de la sécurité sociale. En effet, au moment de la fixation du prix et du remboursement, cette gestion au court terme du budget rend complexe la prise en compte d'objectifs économiques sur plusieurs décennies par le CEPS. Ensuite, des facteurs structurels propres à la classe des médicaments de thérapie innovante : des coûts de recherche et développement considérables liés à une décennie de recherche CRISPR, une fabrication autologue individualisée représentant des coûts importants, et une population cible restreinte (environ 400

¹⁷¹ HAS, Commission de la Transparence. Avis CASGEVY – bêta-thalassémie transfusion-dépendante (TDT), 25 septembre 2024

¹⁷² APMnews, Nouveau retrait d'accès précoce pour la thérapie génique Casgevy à la demande de Vertex, publié le 23 décembre 2024

¹⁷³ HAS, Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP), Avis économique – CASGEVY (exagamglogene autotemcel), 16 juillet 2024

patients atteints de β -thalassémie sous forme majeure en France¹⁷⁴, et entre 19 800 et 32 400 patients atteints de drépanocytose sous forme majeure en France¹⁷⁵) qui impose un prix unitaire élevé pour amortir les investissements.

Face à l'incompatibilité entre les ASMR reconnues et ses prétentions de prix, Vertex a donc successivement demandé et obtenu le retrait de ses deux autorisations d'accès précoce en France. Cette situation n'est pas sans précédent : en 2021, Bluebird Bio avait procédé au retrait de son MTI Zynteglo (indiqué pour la bêta-thalassémie) du marché européen après l'échec des négociations de prix¹⁷⁶. L'accord-cadre conclu entre le CEPS et le LEEM en 2021 a pourtant tenté d'adapter le cadre conventionnel aux MTI, au regard de leur coût élevé couplée à l'absence d'études prouvant leur efficacité sur le long-terme. Ainsi, cet accord prévoit la possibilité de recourir à des contrats de gestion de l'incertitude, lesquels organiseraient un paiement échelonné, dont le montant final serait conditionné à l'efficacité en vie réelle (article 15c)¹⁷⁷.

Le système de brevet confère à son titulaire, ou à son licencié, un droit exclusif d'exploitation de l'invention, interdisant aux tiers d'en faire usage sans autorisation. Cette logique de monopole temporaire soulève, dans le domaine de la santé, des interrogations d'ordre éthique : la liberté d'exploitation reconnue au détenteur du titre peut en effet conduire à restreindre, voire à exclure, l'accès d'une partie de la population mondiale aux traitements qui en sont l'objet.

L'étude de l'accès au marché de Casgevy (III), et surtout de son prix élevé, implique des considérations éthiques, en particulier au regard de l'accessibilité de Casgevy dans les pays à faible revenu (IV).

¹⁷⁴ Hôpitaux Universitaires de Marseille, Registre national des Thalassémies, juin 2017

¹⁷⁵ Leleu H. et al. Epidemiology and disease burden of sickle cell disease in France : A descriptive study based on a French nationwide claim database. PLOS ONE. 2021;16(7):e0253986. doi:10.1371/journal.pone.0253986

¹⁷⁶ Scaramozzino E., PLFSS 2023 et le financement des MTI, publié le 7 novembre 2022

¹⁷⁷ Accord-cadre du 5 mars 2021 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament, 5 mars 2021 (prorogé en mars 2025), art. 15c

IV. L'éthique face aux inégalités pharmaceutiques : enjeux et perspectives pour les pays à faible revenu

Un médicament de thérapie innovante est onéreux. Or, seuls les marchés géographiques correspondant aux Etats riches dont les habitants ou les systèmes de santé sont en capacité de s'offrir le traitement seront ciblés par les exploitants. En l'espèce, en plus des questionnements éthiques inhérents à la mise sur le marché de tout produit de santé innovant, Casgevy pose un problème tout particulier résidant dans ses indications, et notamment l'une d'entre elles : la drépanocytose qui est une maladie touchant tout particulièrement l'Afrique subsaharienne, qui porte un « fardeau disproportionné »¹⁷⁸ à cet égard.

La drépanocytose et la β -thalassémie, du fait de leurs origines génétiques, présentent leur prévalence la plus importante dans certains pays à faible revenu (A). Malgré des engagements en faveur de l'accessibilité des médicaments innovants dans les pays en voie de développement (B), ces mesures ne permettent pas de pallier efficacement les inégalités. Ainsi, il devient nécessaire pour ces pays de trouver des alternatives au monopole conféré par le brevet (C) leur permettant d'accéder auxdits médicaments, et plus globalement, de considérer des solutions pour réduire le prix des thérapies géniques (D).

A. Drépanocytose et β -thalassémie : origines génétiques et défis thérapeutiques dans certains pays à faible revenu

L'origine génétique de ces maladies permet de comprendre leur prévalence élevée dans les pays d'Afrique et d'Asie du Sud-Est (1). Il s'agit alors de prendre

¹⁷⁸ Ashinze P. Revolutionizing Sickle Cell Disease Treatment : Unveiling CRISPR and Lentiviral Therapies—Navigating Complexities in Access, Equity, and Global Health Dynamics. *Plasmatology*. 2024;18. doi:10.1177/26348535241254682

connaissance des traitements actuellement utilisés dans ces pays pour traiter la drépanocytose et la β -thalassémie (2).

1. Origine génétique des maladies

a. La drépanocytose

La question de « l'origine génétique » de la drépanocytose ne se limite pas à la mutation : elle inclut aussi les raisons évolutives expliquant sa fréquence élevée dans certaines populations. Le mécanisme le plus documenté est le polymorphisme équilibré : dans les zones d'endémie palustre, les individus hétérozygotes HbA/HbS présentent un avantage sélectif vis-à-vis des formes graves de paludisme, ce qui augmente la probabilité de transmission de l'allèle HbS malgré la forte morbidité chez les homozygotes HbS/HbS.^{179 180} Ce cadre évolutif est fondamental pour comprendre la distribution géographique de HbS, notamment en Afrique subsaharienne.

Environ 4,4 millions de personnes vivraient avec une drépanocytose dans le monde, et environ 43 millions seraient porteuses du trait drépanocytaire. Une proportion majeure des cas (environ 80%) est rapportée en Afrique subsaharienne, cohérente avec une forte fréquence allélique dans des régions historiquement exposées au paludisme. La drépanocytose représente un fardeau majeur de santé publique sur le continent africain, qui présente la plus forte prévalence du trait drépanocytaire dans le monde, avec des estimations suggérant que 10 % à 40 % de la population y est porteuse¹⁸¹. Des synthèses indiquent aussi que 90% des patients atteints vivent dans un nombre restreint de pays (notamment Nigeria, Inde, République Démocratique du Congo), le Nigeria concentrant le plus grand nombre de personnes atteintes de drépanocytose.¹⁸²

¹⁷⁹ Bender MA. Sick Cell Disease. In : GeneReviews Seattle (WA) : University of Washington, Seattle. PMID : 20301551

¹⁸⁰ Allison AC. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. Br Med J. 1954;1(4857):290–294

¹⁸¹ Ashinze P. Revolutionizing Sick Cell Disease Treatment : Unveiling CRISPR and Lentiviral Therapies—Navigating Complexities in Access, Equity, and Global Health Dynamics. Plasmatology. 2024;18. doi:10.1177/26348535241254682

¹⁸² Adigwe OP, Onoja SO, Onavbavba G. A critical review of sickle cell disease burden and challenges in sub-Saharan Africa. J Blood Med. 2023;14:367–376. doi:10.2147/JBM.S406196

b. La β -thalassémie

La prévalence de cette pathologie n'est pas plus uniforme à l'échelle mondiale : environ 1,5 % de la population mondiale est porteuse hétérozygote du trait β -thalassémique, avec une incidence particulièrement élevée dans les populations du bassin méditerranéen, du Moyen-Orient, du sous-continent indien, de l'Asie du Sud-Est et de la Mélanésie¹⁸³. L'Asie du Sud-Est présente le taux de mortalité standardisé le plus élevé au monde lié à la thalassémie (0.37 pour 100.000 personnes), avec le Cambodge, le Laos et la Thaïlande en tête des prévalences nationales¹⁸⁴

Cette répartition géographique caractéristique s'explique en partie par un avantage sélectif conféré aux porteurs hétérozygotes face au paludisme, un mécanisme évolutif analogue à celui observé pour la drépanocytose.

Toutefois, l'épidémiologie de la β -thalassémie connaît une évolution notable. Traditionnellement cantonnée aux régions méditerranéennes, moyen-orientales et sud-est asiatiques, la maladie voit sa prévalence augmenter en Europe du Nord et en Amérique du Nord, principalement en raison des flux migratoires¹⁸⁵. L'origine génétique de ces pathologies permet ainsi de mieux appréhender les enjeux actuels de santé publique, notamment ceux liés aux thérapies géniques innovantes telles que Casgevy. En effet, à l'échelle mondiale, les patients sont répartis de façon très inégale, dans la mesure où le continent africain (drépanocytose et β -thalassémie), ainsi que l'Inde et l'Asie du Sud-Est (β -thalassémie) concentrent l'essentiel des patients atteints par ces affections.

L'origine génétique de ces maladies permet de mieux comprendre les enjeux de Casgevy en termes de santé publique.

¹⁸³ De Sanctis V. et al. β -Thalassemia Distribution in the Old World : an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017;9(1):e2017018. doi:10.4084/MJHID.2017.018

¹⁸⁴ Tuo Y. et al. Global, regional, and national burden of thalassemia, 1990–2021. *eClinicalMedicine*. Volume 72, 102619

¹⁸⁵ Kattamis A., Forni G.L., Aydinok Y., Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol*. 2020;105(6):692–703. doi:10.1111/ejh.13512

2. État des lieux des traitements de la drépanocytose et de la β -thalassémie

Bien que les deux pathologies présentent des mécanismes physiopathologiques distincts, elles sont toutes deux des hémoglobinopathies. Ainsi, les stratégies thérapeutiques sont communes aux deux pathologies et reposent notamment sur l'induction de l'hémoglobine fœtale (HbF).

a. Traitements actuels

(i) *Traitements conventionnels symptomatiques*

L'hydroxyurée (ou hydroxycarbamide) constitue depuis plus de deux décennies le pilier du traitement de fond de la drépanocytose. Ce médicament agit principalement en stimulant la production d'HbF, ce qui limite la polymérisation de l'HbS et réduit la fréquence des crises vaso-occlusives. L'hydroxyurée diminue également le nombre de granulocytes et de plaquettes, contribuant à améliorer la rhéologie. Toutefois, la réponse à l'hydroxyurée est variable d'un patient à l'autre, en partie en raison de polymorphismes génétiques affectant l'expression des gènes de la γ -globine, tels que le polymorphisme XmnI du gène HBG2 ou les variants associés aux gènes BCL11A, MYB et KLF-1¹⁸⁶. Cette variabilité pharmacogénomique justifie le développement d'approches thérapeutiques personnalisées.

D'autres molécules ont été approuvées plus récemment par la FDA pour la drépanocytose : la L-glutamine (2017), le crizanlizumab, un anticorps anti-P-sélectine visant à prévenir les crises vaso-occlusives (2019), et le voxelotor, un inhibiteur de la polymérisation de l'HbS (2019). Cependant, le voxelotor a été retiré du marché mondial par Pfizer en septembre 2024, en raison d'un déséquilibre entre les bénéfices et les risques observés, notamment une augmentation des crises vaso-occlusives et des événements fatals¹⁸⁷.

Pour la β -thalassémie transfusion-dépendante, les transfusions régulières de globules rouges, généralement toutes les 2 à 4 semaines, associées à un traitement chélateur

¹⁸⁶ Gambari R., Waziri A.D., Goonasekera H., Peprah E. Pharmacogenomics of Drugs Used in β -Thalassemia and Sickle-Cell Disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25(8):4263. doi:10.3390/ijms25084263

¹⁸⁷ Wilson S.R., Little J.A. Sickle Cell Disease in 2024 : One Step Forward and Two Steps Back. *The Hematologist.* 2025;22(1)

du fer (déféroxamine, déférasirox), demeurent le socle de la prise en charge. Le luspatercept, premier agent de maturation érythroïde approuvé par la FDA (2019) et l'EMA (2020), représente une avancée thérapeutique significative. En agissant comme un piège à ligands du TGF- β , il améliore la maturation érythroïde tardive et réduit la charge transfusionnelle¹⁸⁸.

(ii) Traitements curatifs

La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques reste à ce jour la seule thérapie curative existante pour les deux pathologies. Cependant, son accessibilité est limitée par la nécessité d'un donneur compatible, auquel s'ajoute le risque de maladie du greffon contre l'hôte et les complications liées au conditionnement myéloablatif.

L'alternative est la thérapie génique. Il en existe deux sur le marché : l'exagamglogène autotemcel (Casgevy) bien sûr, fondé sur la technologie CRISPR-Cas9, mais également le lovotibéglogène autotemcel (Lyfgenia) uniquement approuvé aux Etats-Unis pour la seule drépanocytose¹⁸⁹, utilisant un vecteur lentiviral permettant la modification *ex vivo* des cellules souches hématopoïétiques (CD34+). Toutefois, ces thérapies restent difficilement accessibles : leur coût s'élève de 2,2 à 3,1 millions de dollars par patient aux Etats-Unis, sans compter les frais d'hospitalisation et les frais du traitement myéloablatif préalable à l'administration de Casgevy¹⁹⁰. Très peu de patients en ont bénéficié à ce jour.

Des pistes prometteuses sont néanmoins en développement, comme la thérapie génique *in vivo*, qui permettrait d'administrer directement les outils d'édition génomique au patient, réduisant ainsi les coûts et la complexité de la procédure. L'approche pharmacogénomique, en identifiant les déterminants génétiques de la réponse individuelle aux traitements, ouvre par ailleurs la voie à une médecine de précision¹⁹¹.

¹⁸⁸ Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1219–1231

¹⁸⁹ FDA, BLA approval letter LYFGENIA, 8 décembre 2023

¹⁹⁰ Wilson S.R., Little J.A. Sick Cell Disease in 2024 : One Step Forward and Two Steps Back. *The Hematologist*. 2025;22(1)

¹⁹¹ Gambari R., Waziri A.D., Goonasekera H., Peprah E. Pharmacogenomics of Drugs Used in β -Thalassemia and Sick Cell Disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4263. doi:10.3390/ijms25084263

b. Traitement de la drépanocytose en Afrique subsaharienne

L'Afrique subsaharienne concentre plus de 75 % des naissances mondiales d'enfants atteints de drépanocytose, faisant de cette région l'épicentre de la maladie¹⁹².

Or, cette réalité génétique se superpose à un contexte socio-économique particulièrement défavorable. Selon un rapport de la Banque mondiale paru en 2024¹⁹³, l'Afrique subsaharienne représente 16 % de la population mondiale mais concentre 67 % des personnes vivant dans l'extrême pauvreté, soit près de 429 millions d'individus survivant avec moins de 2,15 dollars par jour. Le taux de pauvreté extrême y atteignait 46 % en 2024.

La précarité économique se répercute directement sur les systèmes de santé : les infrastructures hospitalières sont insuffisantes, le personnel de santé qualifié est en nombre limité et l'accès aux médicaments essentiels, y compris l'hydroxyurée, demeure restreint à quelques centres urbains spécialisés¹⁹⁴. La sécurité de la chaîne transfusionnelle représente également un défi majeur. Parallèlement, en l'absence de prise en charge adéquate, on estime que 50 à 90 % des enfants drépanocytaires en Afrique subsaharienne décèdent avant l'âge de cinq ans¹⁹⁵.

Il convient toutefois de souligner le succès lent mais constant de la mise en œuvre du dépistage néonatal de la drépanocytose, du dépistage des accidents vasculaires cérébraux et de l'utilisation de l'hydroxyurée dans les pays africains¹⁹⁶. Des efforts sont d'ailleurs en cours pour favoriser sa fabrication locale et son inclusion dans les régimes d'assurance maladie¹⁹⁷. En outre, la transplantation de cellules souches

¹⁹² Ally M, Balandya E. Current challenges and new approaches to implementing optimal management of sickle cell disease in sub-Saharan Africa. *Semin Hematol.* 2023;60(4):192–199. doi:10.1053/j.seminhematol.2023.08.002

¹⁹³ World Bank Group, Poverty, Prosperity, and Planet Report – Pathways Out of the Polycrisis, 2024

¹⁹⁴ Odame I., Bazuaye G.N. Transfusions, disease-modifying treatments, and curative therapies for sickle cell anemia in Africa : where are we now? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024(1):234–239

¹⁹⁵ Esoh K., Wonkam-Tingang E., Wonkam A. Sickle cell disease in sub-Saharan Africa : transferable strategies for prevention and care. *Lancet Haematol.* 2021;8(10):e744–e755. doi:10.1016/S2352-3026(21)00191-5

¹⁹⁶ Ashinze P. Revolutionizing Sickle Cell Disease Treatment : Unveiling CRISPR and Lentiviral Therapies—Navigating Complexities in Access, Equity, and Global Health Dynamics. *Plasmatology.* 2024;18. doi:10.1177/26348535241254682

¹⁹⁷ Ally M, Balandya E. Current challenges and new approaches to implementing optimal management of sickle cell disease in sub-Saharan Africa. *Semin Hematol.* 2023;60(4):192–199. doi:10.1053/j.seminhematol.2023.08.002

hématopoïétiques a également été utilisée dans certains pays africains, malgré des coûts élevés et une complexité médicale similaires à ceux des thérapies géniques.

Les traitements symptomatiques sont donc en cours de déploiement, alors que les traitements curatifs sont quasi-absents en Afrique subsaharienne, dans la mesure où les greffes ou les thérapies géniques *ex vivo* sont fortement dépendantes d'infrastructures médicales avec le matériel technologique nécessaire. Ainsi, les rares patients disposant d'un donneur compatible et de moyens financiers suffisants pour une greffe doivent généralement se rendre à l'étranger pour le traitement, avant de revenir dans des pays où le suivi post-thérapeutique fait défaut¹⁹⁸

c. Traitement de la β -thalassémie en Afrique du Nord et en Asie du Sud-Est

Ces régions à forte prévalence sont également confrontées à des contraintes économiques considérables. Si certains pays d'Asie du Sud-Est comme la Thaïlande bénéficient du statut de pays à revenu intermédiaire supérieur, d'autres, comme le Cambodge, le Laos ou le Myanmar, restent classés parmi les pays à faible revenu, où l'accès aux soins spécialisés demeure très inégal. En Afrique du Nord, le coût élevé du traitement de la β -thalassémie pèse lourdement sur ses populations à faible revenu, engendrant des difficultés de prise en charge¹⁹⁹.

Alors que la prise en charge de la β -thalassémie transfusion-dépendante repose sur des transfusions régulières de globules rouges (toutes les 2 à 4 semaines), associées à un traitement chélateur du fer, seuls 12 % des patients atteints de β -thalassémie majeure dans le monde reçoivent effectivement ces transfusions, et ce chiffre tombe à 2,7 % en Afrique et dans la région du Pacifique occidental. Par ailleurs, parmi les près de 100 000 patients vivant avec une β -thalassémie transfusion-dépendante dans le monde, seuls 39 % bénéficient d'une chélation du fer adéquate, et environ 3 000 patients décèdent chaque année des complications de la surcharge en fer²⁰⁰.

¹⁹⁸ Odame I., Bazuaye G.N. Transfusions, disease-modifying treatments, and curative therapies for sickle cell anemia in Africa : where are we now? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024(1):234–239

¹⁹⁹ Fattoum S. Evolution of hemoglobinopathy prevention in Africa : results, problems and prospect. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2009;1(1):e2009005. doi:10.4084/MJHID.2009.005

²⁰⁰ Kattamis A., Forni G.L., Aydinok Y., Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol*. 2020;105(6):692–703. doi:10.1111/ejh.13512

Des programmes de prévention et de dépistage ont néanmoins été déployés dans certains pays. La Thaïlande a mis en place un programme national de dépistage prénatal et de conseil génétique qui a contribué à réduire l'incidence des formes sévères²⁰¹.

Cependant, dans les pays à ressources limitées, l'accès aux thérapies curatives reste très restreint. Moins de 10 % des patients atteints et éligibles à la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques dans le monde peuvent effectivement en bénéficier, en raison du manque de donneurs, du coût et de la complexité de la procédure.²⁰²

Après avoir traité des origines génétiques des pathologies et des défis thérapeutiques auxquels font face les pays présentant une prévalence élevée, il s'agit d'apprécier les initiatives prises en faveur de l'accessibilité des médicaments innovants dans les pays en voie de développement.

B. Engagements en faveur de l'accessibilité des médicaments innovants dans les pays en voie de développement

Malgré ce manque d'accès évident aux médicaments innovants dans les pays en voie de développement, des engagements internationaux ont été pris pour faciliter l'accès des traitements innovants à ces populations.

Parmi ces engagements, on compte notamment l'article 12 du PIDESC (1), la déclaration de Doha (2), l'amendement dit « de flexibilité dans le domaine de la santé » de l'article 31bis des accords ADPIC (3), les Principes directeurs de l'ONU relatifs aux entreprises et aux droits de l'Homme (2011) sur la responsabilité des entreprises pharmaceutiques (4), la décision de la 12e Conférence ministérielle de l'OMC (2022) consistant en une dérogation ciblée face à la pandémie de covid-19 (5) et enfin

²⁰¹ Forni G.L., Grazzini G., Boudreaux J. et al. Global burden and unmet needs in the treatment of transfusion-dependent β -thalassemia. *Front Hematol.* 2023;2:1187681. doi:10.3389/frhem.2023.1187681

²⁰² Srivastava A., Shaji R.V. Cure for thalassemia major – from allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to gene therapy. *Haematologica.* 2017;102(2):214–223. doi:10.3324/haematol.2015.141200

l'engagement de l'OMS en faveur d'un meilleur accès aux traitements des maladies rares et orphelines (6).

1. L'article 12 du PIDESC

D'abord, l'accès aux médicaments renvoie au droit fondamental à la santé, consacré à l'article 12 du Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels (PIDESC). Cet article reconnaît le droit de toute personne de jouir du meilleur état de santé physique et mentale possible et oblige les États parties à prendre les mesures nécessaires pour prévenir et traiter les maladies, en fournissant notamment « *des services médicaux et une aide médicale en cas de maladie* ».

Si les laboratoires ne sont pas, en tant qu'entreprises privées, directement liés par le PIDESC, les États demeurent tenus de réguler leurs activités afin de garantir ce droit à la santé. Le Comité des droits économiques, sociaux et culturels de l'ONU a précisé, dans son Observation générale n°14, que le droit à la santé est « *un droit global, dans le champ duquel entrent non seulement la prestation de soins de santé appropriés en temps opportun, mais aussi les facteurs fondamentaux déterminants de la santé tels que l'accès à l'eau salubre et potable et à des moyens adéquats d'assainissement, l'accès à une quantité suffisante d'aliments sains, la nutrition et le logement, l'hygiène du travail et du milieu et l'accès à l'éducation et à l'information relatives à la santé, notamment la santé sexuelle et génésique* » (§11). Il souligne que le droit à la santé renvoie à la liberté de l'être humain « *de contrôler sa propre santé et son propre corps* », ainsi que « *le droit d'accès à un système de protection de la santé garantissant à chacun, sur un pied d'égalité, la possibilité de jouir du meilleur état de santé possible* » (§8). Les États parties ont, selon le Comité, l'obligation d'agir « *aussi rapidement et efficacement que possible* » vers la pleine réalisation de ce droit à la santé (§31). Néanmoins, concernant l'accès aux médicaments, seuls les médicaments essentiels, tels que définis par l'OMS, sont visés par l'Observation générale n°14. Par conséquent, il semble que l'obligation faite aux États de permettre aux citoyens de jouir du « *meilleur état de santé possible* » doit être entendue, non pas comme le meilleur état de santé possible au regard des technologies existantes, mais au regard des capacités financières de l'État en question.

2. La déclaration de Doha

L'Accord de l'OMC sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC), entré en vigueur en 1995, impose à ses membres des standards minimaux de protection des droits de propriété intellectuelle, dont les brevets pharmaceutiques. Face aux préoccupations croissantes de nombreux pays en développement quant aux effets de cet accord sur l'accès aux médicaments, les 142 États membres réunis lors de la quatrième Conférence ministérielle de l'OMC à Doha au Qatar ont adopté, le 14 novembre 2001, la Déclaration sur l'accord sur les ADPIC et la santé publique.

Les membres y reconnaissent explicitement la gravité des problèmes de santé publique touchant les pays en développement et les pays les moins avancés, en particulier ceux résultant du VIH, de la tuberculose et du paludisme. La Déclaration affirme que « *l'Accord sur les ADPIC n'empêche pas et ne devrait pas empêcher les Membres de prendre des mesures pour protéger la santé publique* » et que l'accord « *peut et devrait être interprété et mis en œuvre d'une manière qui appuie le droit des Membres de l'OMC de protéger la santé publique et, en particulier, de promouvoir l'accès de tous aux médicaments* » (§ 4). Elle confirme également que « *chaque membre a le droit d'accorder des licences obligatoires et la liberté de déterminer les motifs pour lesquels de telles licences sont accordées* », et que « *chaque membre a le droit de déterminer ce qui constitue une situation d'urgence nationale [...] étant entendu que les crises de santé publique liées au VIH/SIDA, à la tuberculose, au paludisme et à d'autres épidémies, peuvent représenter [de telles situations]* » (§ 5b).

Ainsi, la déclaration de Doha tente de concilier les droits de l'Homme, et plus particulièrement le droit à la santé, avec le droit de la propriété intellectuelle.

3. L'amendement dit de « flexibilité dans le domaine de la santé » de l'article 31bis des accords ADPIC

L'article 31 des accords ADPIC encadre les conditions dans lesquelles les États membres peuvent autoriser l'exploitation d'une invention brevetée sans le consentement du titulaire du brevet (licence obligatoire). Parmi ces conditions, l'article

31 f) impose que cette utilisation soit autorisée « principalement pour l'approvisionnement du marché intérieur » de l'État concerné.

Cela créait une inégalité entre les pays riches et les pays en développement au regard de l'accès aux médicaments, dans la mesure où l'autorisation d'exploitation exceptionnelle de l'article 31 ADPIC est, par nature, circonscrite au territoire de l'État l'ayant activé.

Ainsi, si l'État a la capacité de produire le médicament en question sur son territoire national, alors le mécanisme est efficace. En revanche, le mécanisme perd de son intérêt pour les pays dépourvus de capacités de fabrication pharmaceutique propres.

Pour remédier à cette situation, le Conseil général de l'OMC a adopté le 30 août 2003 une décision²⁰³ créant une dérogation temporaire autorisant la production sous licence obligatoire exclusivement à des fins d'exportation vers les pays ne disposant pas de telles capacités. Cette dérogation est finalement devenue permanente²⁰⁴, et a été ajoutée aux accords ADPIC par l'insertion d'un nouvel article 31bis. Grâce à ce mécanisme, un pays membre disposant de capacités de production peut désormais fabriquer des médicaments génériques sous licence obligatoire et les exporter vers un pays membre importateur éligible, à condition que ce dernier ait notifié à l'OMC son intention de recourir à ce système.

Néanmoins, la Déclaration de Doha a valeur interprétative : elle ne modifie pas le texte des accords ADPIC. Dès lors, les flexibilités qu'elle consacre dans le domaine de la santé demeurent exposées à des pressions bilatérales exercées par les pays développés, notamment dans le cadre d'accords commerciaux régionaux et bilatéraux. Ces accords dits « ADPIC+ » tendent à imposer des standards de protection de la propriété intellectuelle supérieurs à ceux prévus par l'accord ADPIC, réduisant ainsi les marges de manœuvre des pays en développement.

La Suisse a, par exemple, mis en place des accords bilatéraux avec de nombreux pays à faible et moyen revenu tels que la Géorgie, le Pérou, le Costa Rica, l'Égypte ou encore la Tunisie, portant sur l'extension de la durée des brevets, sur l'exclusivité de

²⁰³ OMC, Conseil général, Décision WT/L/540 – Mise en œuvre du paragraphe 6 de la déclaration de Doha sur l'Accord sur les ADPIC et la santé publique, 30 août 2003

²⁰⁴ OMC, Conseil général. Décision WT/L/641 – Amendement de l'Accord sur les ADPIC, 8 décembre 2005

l'exploitation des données expérimentales (« *data exclusivity* »), ou même limitant la possibilité de l'Etat à recourir au mécanisme de licence obligatoire (notamment lorsque les législations nationales prévoient le recours à la licence obligatoire en cas de défaut d'exploitation du brevet)²⁰⁵.

Ainsi, ces accords bilatéraux ADPIC+ sont susceptibles de faire légalement obstacle aux flexibilités inscrites dans l'accord de Doha, au détriment des pays en développement.

4. Les Principes directeurs de l'ONU relatifs aux entreprises et aux droits de l'Homme (2011) : la responsabilité des entreprises pharmaceutiques

Le 16 juin 2011, le Conseil des droits de l'Homme des Nations Unies a approuvé à l'unanimité les Principes directeurs relatifs aux entreprises et aux droits de l'Homme²⁰⁶. Ces principes mettent en œuvre le cadre « protéger, respecter et réparer », articulé autour de trois piliers : l'obligation incombant aux États de protéger les droits humains contre les violations commises par les entreprises sur leur territoire ; la responsabilité des entreprises de respecter les droits humains ; et la nécessité d'un accès effectif à des voies de recours. La résolution ne crée pas de nouvelles obligations juridiquement contraignantes, mais précise les implications des normes existantes pour les États et les entreprises. Ainsi, ces principes-directeurs ont le mérite de concerner davantage les entreprises au regard du respect des droits de l'Homme.

Appliqués au secteur pharmaceutique, ils impliquent que les entreprises titulaires de brevets sur des médicaments doivent procéder à une évaluation des risques d'incidence négative de leur politique de brevets sur le droit à la santé des populations (principes 17 et suivants), et prendre des mesures pour prévenir ou atténuer une éventuelle incidence négative. Un tel principe est censé garantir l'accès effectif aux droits de l'Homme, et notamment au droit à la santé dans les pays à faible revenu dans lesquels ce droit n'est pas toujours garanti.

²⁰⁵ Public Eye, Accords bilatéraux et ADPIC+, 29 novembre 2018

²⁰⁶ ONU, Haut-Commissariat aux droits de l'Homme. Rapport A/HRC/17/31 – Principes directeurs relatifs aux entreprises et aux droits de l'Homme, 16 juin 2011

5. La décision de la 12e Conférence ministérielle de l'OMC (2022) : une dérogation ciblée face à la pandémie de covid-19

La pandémie de covid-19 a ravivé le débat sur l'articulation entre droits de propriété intellectuelle et accès aux médicaments. En octobre 2020, l'Inde et l'Afrique du Sud ont soumis au Conseil des ADPIC une proposition de dérogation temporaire à certaines dispositions de l'Accord (IP/C/W/669), soutenue par plus d'une centaine de membres, mais qui s'est heurtée à l'opposition de certains pays développés.

À l'issue de négociations prolongées, la 12e Conférence ministérielle de l'OMC a adopté le 17 juin 2022 la Décision ministérielle sur l'accord sur les ADPIC²⁰⁷. Cette décision autorise les membres éligibles à passer outre le consentement du titulaire du brevet pour produire et fournir des vaccins contre la covid-19, en combinant une clarification des flexibilités existantes de l'Accord ADPIC et une dérogation ciblée d'une durée de cinq ans. Son champ d'application est limité aux vaccins, et exclut les diagnostics et les traitements, cette limitation résultant d'un compromis négocié en mars 2022 entre l'Union européenne, l'Inde, l'Afrique du Sud et les États-Unis²⁰⁸. Conformément au paragraphe 8, les membres s'étaient toutefois engagés à se prononcer au plus tard le 17 décembre 2022 sur une éventuelle extension à ces produits, mais celle-ci n'a pas abouti²⁰⁹. Amnesty International a qualifié la décision d'insuffisante, estimant qu'elle ne permettrait pas d'induire un changement significatif dans l'accès mondial aux produits de santé liés à la covid-19²¹⁰.

²⁰⁷ OMC, Décision ministérielle WT/MIN(22)/30, 17 juin 2022

²⁰⁸ Kohler J., Wong A., Tailor L. Improving Access to COVID-19 Vaccines : An Analysis of TRIPS Waiver Discourse. *Health Hum Rights*. 2022;24(2):159–175

²⁰⁹ OMC, Compte-rendu du Conseil général sur la Décision ministérielle concernant l'Accord sur les ADPIC (IP/C/100), 13 février 2024

²¹⁰ Amnesty International. COVID-19, La décision ministérielle de l'OMC concernant l'Accord sur les ADPIC ne pose pas de règles permettant de sauver des vies, 17 juin 2022

6. L'engagement de l'OMS en faveur d'un meilleur accès aux traitements des maladies rares et orphelines

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) s'est engagée à élargir l'accès aux traitements des maladies rares ou orphelines, comme en témoigne le rapport du Directeur général de l'OMS du 16 décembre 2020²¹¹. Ce document, consacré notamment à l'amélioration de l'accès aux médicaments, vaccins, dispositifs médicaux, thérapies cellulaires et géniques et autres technologies sanitaires, inscrit les maladies rares au cœur des priorités institutionnelles de l'Organisation. Dans ce cadre, le Secrétariat de l'OMS collabore avec *Rare Diseases International* afin de définir une politique internationale cohérente et de renforcer les capacités des systèmes de santé nationaux à faire face aux défis spécifiques que posent ces pathologies. Les travaux engagés poursuivent deux principaux objectifs : d'une part, l'harmonisation de la définition des maladies rares à l'échelle mondiale, condition préalable à toute réponse coordonnée ; et d'autre part, la création d'un réseau mondial de centres d'excellence dédiés, destiné à mutualiser les connaissances et à améliorer la prise en charge des patients atteints par ces maladies rares. Cet engagement illustre la volonté de l'OMS d'intégrer les populations atteintes de maladies rares dans une approche globale et équitable de l'accès aux soins.

Il est donc évident que la réussite scientifique que constitue le développement de Casgevy ne saurait se traduire en un succès médical que si des solutions sont trouvées pour proposer ce traitement aux patients atteints de drépanocytose ou de β -thalassémie. L'accès au marché de ce médicament et l'accessibilité aux patients vivant dans des pays en développement sont nécessairement corrélés si l'on raisonne en termes de santé publique et de réussite sur le plan médical.

Constatant que ces engagements pour l'accessibilité des médicaments innovants dans les pays en développement ne suffisent pas à pallier les inégalités, il est nécessaire de se pencher sur les alternatives au monopole conféré par le brevet.

²¹¹ OMS, Conseil exécutif. Rapport EB148/9 du Directeur général – Élargir l'accès aux traitements médicaux efficaces du cancer et des maladies rares ou orphelines, 16 décembre 2020

C. Les alternatives envisageables permettant de pallier les inégalités en partie induites par le monopole conféré par le brevet

Le principal obstacle à l'accès à ce traitement dans les pays en développement est son prix élevé. Mais ces inégalités peuvent aussi en partie être la conséquence du monopole conféré par le brevet à son propriétaire ou au licencié. En effet, ces traitements étant particulièrement onéreux, les laboratoires titulaires des droits n'ont aucun intérêt à commercialiser ledit traitement dans des pays dont les systèmes de santé ne sont économiquement pas en mesure de prendre en charge de tels coûts. Or, le choix des marchés dans lesquels un titulaire de brevet souhaite commercialiser son invention revient uniquement audit titulaire. A préciser que cela n'est pas vrai pour tous les pays à faible revenu, dans la mesure où pour des considérations éthiques, les demandeurs font régulièrement le choix de ne pas déposer de demande de brevet dans certains de ces pays. En ce qui concerne la technologie CRISPR et le médicament Casgevy, il existe bien des brevets délivrés dans certains des pays concernés, comme la Thaïlande.

Au regard du droit réglementaire, le titulaire d'AMM reste libre de commercialiser ou non son médicament sur le territoire français. Seule une sanction de caducité de l'AMM survient au bout de 3 ans après son octroi si aucune commercialisation effective n'est intervenue dans ce délai, ou encore si un médicament initialement mis sur le marché est finalement retiré durant 3 années consécutives (article R. 5121-36-2 du CSP). Cependant, la réforme du paquet pharmaceutique européen (article 56a de la proposition de directive)²¹² introduira une disposition permettant à un État membre d'exiger, dans l'année suivant l'octroi d'une AMM pour un médicament *princeps* bénéficiant de la protection des données de l'AMM²¹³, ou pour un médicament orphelin bénéficiant d'une exclusivité de marché²¹⁴, que le titulaire dépose une demande de

²¹² Proposition de directive du Parlement européen et du Conseil instituant un code de l'Union relatif aux médicaments à usage humain, et abrogeant la directive 2001/83/CE et la directive 2009/35/CE, publiée le 24 février 2026, disponible sur <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-7424-2026-ADD-1/en/pdf> (consulté le 8 juin 2026)

²¹³ L'article 56a de la proposition de directive renvoie à l'article 80 du même texte

²¹⁴ L'article 56a de la proposition de directive renvoie à l'article 72 de la proposition de règlement abrogeant le règlement (CE) n°726/2004

remboursement et de prix. Le titulaire dispose alors d'un délai supplémentaire de 3 ans à compter de cette demande pour s'exécuter. À défaut, il s'expose, selon le cas, à la perte de la seule situation de monopole commercial, sans remise en cause de la protection des données de l'AMM, ou, pour un médicament orphelin, à la perte du seul droit à prolongation de l'exclusivité de marché, l'exclusivité de marché de base demeurant, elle, acquise.

Le système des brevets reste un réel outil économique pensé pour protéger les inventeurs et leur permettre une juste rétribution des efforts employés pour inventer, lesquels sont particulièrement importants en santé.

Néanmoins, dans des situations exceptionnelles de crise ou de besoin humanitaire, il convient d'envisager les hypothèses alternatives qui permettraient de sortir de ce monopole, de sorte à pouvoir rendre un médicament disponible pour des patients, sans que le titulaire des droits ne puisse avoir la possibilité de s'y opposer.

La levée du monopole doit évidemment rester exceptionnelle. En effet, à défaut, le contrat social proposé par le brevet, c'est-à-dire de divulguer une invention au public, en échange du contrôle de l'exploitation de l'invention durant 20 ans (et donc d'obtenir un retour sur investissement), serait gravement remis en cause. Cela aurait probablement un impact négatif sur l'incitation à inventer, la promesse de rétribution du brevet constituant un puissant levier d'innovation.

Plusieurs mécanismes permettent de sortir du strict monopole conféré par le brevet, parmi lesquels celui de la licence d'office (1), celui de la licence de dépendance (2), celui du patent pool (3), l'exemple de l'invention appartenant au domaine public (4) mais encore d'autres hypothèses (5).

1. Licence d'office

Les licences d'office constituent la seconde catégorie de licences autoritaires reconnues par le droit français de la propriété industrielle, aux côtés des licences de dépendance.

La licence d'office est un type de licence autoritaire accordée par l'autorité administrative. Cette licence est nécessairement non exclusive, et les droits qui y sont

attachés ne peuvent être transmis qu'avec l'entreprise à laquelle ils sont attachés conformément à l'article L. 613-13 CPI.²¹⁵

Ces licences se distinguent fondamentalement des licences contractuelles en ce qu'elles naissent exclusivement à l'issue d'une procédure administrative initiée par l'autorité publique elle-même, dans le seul but de satisfaire l'intérêt général, sans qu'une négociation préalable entre les parties ne soit nécessairement requise²¹⁶. Ces licences visent trois grands domaines d'intérêt général : la santé publique, les besoins industriels essentiels de la nation et la défense nationale. Malgré leur caractère administratif, un recours à l'autorité judiciaire demeure possible, notamment pour fixer le montant des redevances dues au titulaire du brevet²¹⁷. Ces licences représentent un mécanisme correcteur du monopole conféré par le brevet d'invention dans certains cas exceptionnels.

En matière de santé publique, l'article L. 613-16 du CPI constitue le fondement principal permettant de recourir à une licence d'office. Ce mécanisme revêt un caractère subsidiaire marqué : il ne constitue qu'une solution de dernier recours, applicable à défaut d'accord amiable avec le propriétaire du brevet²¹⁸. En revanche, lorsque la licence a pour but de remédier à une pratique déclarée anticoncurrentielle ou en cas d'urgence, le ministre chargé de la propriété industrielle n'est pas tenu de rechercher un accord amiable (l'article L. 613-16 du CPI dernier alinéa).

Son champ d'application matériel est particulièrement étendu puisqu'il englobe tout brevet portant sur un médicament, un dispositif médical, un dispositif de diagnostic *in vitro*, un produit thérapeutique annexe, leurs procédés d'obtention, ou encore une méthode de diagnostic *ex vivo*. La mise en œuvre de ce dispositif est subordonnée à la réunion de conditions strictes : les produits ou procédés concernés doivent être mis à la disposition du public en quantité ou qualité insuffisantes, ou à des prix anormalement élevés. Il est également possible d'y recourir lorsque le bien intellectuel est exploité dans des conditions contraires à l'intérêt de la santé publique ou

²¹⁵ Chiariny Anne-Catherine, PY Emmanuel, Dhenne Matthieu, Droit des brevets, LexisNexis, 2024

²¹⁶ Chiariny Anne-Catherine, PY Emmanuel, Dhenne Matthieu, Droit des brevets, LexisNexis, 2024, § 686

²¹⁷ Binctin Nicolas, Droit de la propriété intellectuelle : droit d'auteur, brevet, droits voisins, marque, dessins et modèles, 8e édition, LGDJ, 2024, §1329

²¹⁸ Binctin Nicolas, Droit de la propriété intellectuelle : droit d'auteur, brevet, droits voisins, marque, dessins et modèles, 8e édition, LGDJ, 2024, §1330

constitutives de pratiques déclarées anticoncurrentielles à la suite d'une décision administrative ou juridictionnelle définitive, auquel cas le ministre n'est pas tenu de rechercher un accord amiable préalable. Une fois ces conditions constatées, l'autorité administrative publie un arrêté soumettant le brevet au régime de la licence d'office, à compter duquel toute personne qualifiée peut demander au ministre chargé de la propriété industrielle l'octroi d'une licence d'exploitation. Les conditions de celle-ci, notamment sa durée et son champ d'application, sont fixées par arrêté, tandis que la redevance est déterminée par accord amiable approuvé par le ministre ou, à défaut, par le tribunal judiciaire.²¹⁹²²⁰

Le législateur a également prévu des licences d'office pour d'autres impératifs d'intérêt général. Sur le fondement de l'article L. 613-18 du CPI, le ministre chargé de la propriété industrielle peut mettre en demeure les propriétaires d'une invention d'en engager l'exploitation de manière à satisfaire les besoins de l'économie nationale. Si cette mise en demeure reste sans effet dans un délai d'un an et que l'absence ou l'insuffisance d'exploitation porte gravement atteinte au développement économique et à l'intérêt public, le brevet peut être soumis au régime de la licence d'office par décret en Conseil d'État, l'appréciation de ces critères laissant une place importante à l'interprétation. De même, l'État peut obtenir à tout moment une licence d'office pour les besoins de la défense nationale en vertu de l'article L. 613-19 du CPI, sans considération de l'auteur effectif de l'exploitation²²¹. Par ailleurs, l'article L. 613-17-1 du CPI prévoit un mécanisme spécifique pour la fabrication de produits pharmaceutiques destinés à l'exportation vers des pays connaissant des problèmes de santé publique, les médicaments produits dans ce cadre ne pouvant en aucun cas être commercialisés sur le marché de l'Union européenne sous peine de constituer une contrefaçon dans d'autres pays²²².

Sur le plan international, la Déclaration de Doha de 2001 relative aux ADPIC et à la santé publique a constitué une étape décisive en affirmant la volonté des membres de

²¹⁹ Binctin Nicolas, Droit de la propriété intellectuelle : droit d'auteur, brevet, droits voisins, marque, dessins et modèles, 8e édition, LGDJ, 2024, §1331

²²⁰ Chiariny Anne-Catherine, PY Emmanuel, Dhenne Matthieu, Droit des brevets, LexisNexis, 2024, § 687

²²¹ Chiariny Anne-Catherine, PY Emmanuel, Dhenne Matthieu, Droit des brevets, LexisNexis, 2024, § 692 et § 693

²²² Binctin Nicolas, Droit de la propriété intellectuelle : droit d'auteur, brevet, droits voisins, marque, dessins et modèles, 8e édition, LGDJ, 2024, §1332

l'OMC d'accorder davantage de flexibilité dans la mise en œuvre des licences obligatoires, notamment le droit de chaque membre d'en définir librement les motifs, y compris en situation d'urgence sanitaire liées au VIH/SIDA. Face aux difficultés des pays dont les capacités de fabrication pharmaceutique sont insuffisantes, une décision du 30 août 2003 a levé la limitation de l'Accord ADPIC subordonnant l'obtention d'une licence obligatoire à un approvisionnement essentiellement destiné au marché local. Ce mécanisme a été définitivement intégré à l'Accord par un protocole conclu à Genève, entré en vigueur en janvier 2017 après ratification par les deux tiers des membres de l'OMC, instituant l'article 31 bis de l'Accord ADPIC. Ce dispositif repose sur deux initiatives parallèles : un pays importateur éligible obtient une licence obligatoire pour l'importation des produits, et un laboratoire obtient simultanément une licence pour leur fabrication et leur exportation. Si ce système n'a été mobilisé qu'une seule fois à ce jour en raison de sa complexité procédurale, il atteste de la capacité de l'OMC à réformer la propriété industrielle à l'échelle internationale²²³. Au niveau de l'Union européenne, le règlement (CE) n° 816/2006 du 17 mai 2006 a instauré une règle commune concernant la licence obligatoire pour la fabrication et l'exportation de médicaments vers les pays concernés, le législateur français ayant adapté les dispositions du CPI en conséquence²²⁴.

La pandémie de Covid-19 a amplement démontré la pertinence pratique du mécanisme de la licence d'office tout en révélant ses limites structurelles. Dès le 17 mars 2020, le Parlement chilien a adopté une résolution déclarant que l'épidémie mondiale justifiait le recours à la licence obligatoire pour faciliter l'accès aux vaccins, médicaments et technologies utiles à la lutte contre le virus. Israël a accordé plusieurs licences obligatoires le 19 mars 2020 pour la combinaison lopinavir/ritonavir, l'Équateur et le Canada ont adopté des mesures similaires dans les jours suivants. L'Allemagne a pour sa part modifié sa législation de manière plus radicale en amendement l'*Infektionsschutzgesetz* le 27 mars 2020, permettant au ministre fédéral de la Santé d'invoquer la section 13 du *Patentgesetz* pour priver un brevet d'effets lorsque l'intérêt public l'exige, ce mécanisme tendant davantage vers une expropriation devant être indemnisée au titre de l'article 14(3) de la *Grundgesetz*. En France, si plusieurs

²²³ Chiariny Anne-Catherine, PY Emmanuel, Dhenne Matthieu, Droit des brevets, LexisNexis, 2024, § 689 et 690

²²⁴ Binctin Nicolas, Droit de la propriété intellectuelle : droit d'auteur, brevet, droits voisins, marque, dessins et modèles, 8e édition, LGDJ, 2024, §1330

auteurs ont proposé des mécanismes d'accélération de la procédure dans des circonstances d'urgence sanitaire particulière, ces réflexions n'ont pas conduit à une modification législative²²⁵. Ces développements révèlent à la fois la pertinence des licences d'office comme outil correcteur des inégalités engendrées par le monopole du brevet dans le secteur pharmaceutique, et les limites persistantes tenant à leur complexité procédurale, à leur usage encore limité à l'échelle internationale, et aux résistances que leur application suscite de la part des titulaires de droits.

2. L'hypothèse de la licence de dépendance

La licence de dépendance constitue l'archétype de la licence obligatoire en droit des brevets. Consacrée à l'article L. 613-15 du CPI, elle s'applique à la situation dans laquelle le titulaire d'un brevet se trouve dans l'impossibilité d'exploiter son invention sans utiliser un bien intellectuel détenu par un tiers, dans un rapport de dépendance entre les deux titres. Cette configuration engendre un blocage réciproque : le propriétaire du brevet postérieur ne peut exploiter son invention sans l'autorisation du titulaire du brevet antérieur, et inversement. Le mécanisme est ainsi à double sens, le propriétaire du bien nouveau devant pouvoir l'exploiter, tandis que le propriétaire du bien ancien doit également pouvoir exploiter le perfectionnement que constitue le bien nouveau²²⁶.

À défaut d'accord entre les parties sur les termes d'une licence, le titulaire du brevet dépendant peut saisir le tribunal judiciaire afin d'obtenir l'octroi d'une licence obligatoire. Toutefois, cet octroi est subordonné à une condition substantielle : la licence ne peut être accordée que si l'invention constitue, à l'égard du brevet de base, « *un progrès technique important et présente un intérêt économique considérable* ». La preuve de ces éléments pèse sur le demandeur, et ces notions laissent une large place à l'interprétation par les magistrats^{227 228}. Par ailleurs, la licence ainsi octroyée

²²⁵ Chiariny Anne-Catherine, PY Emmanuel, Dhenne Matthieu, Droit des brevets, LexisNexis, 2024, § 691

²²⁶ Binctin Nicolas, Droit de la propriété intellectuelle : droit d'auteur, brevet, droits voisins, marque, dessins et modèles, 8e édition, LGDJ, 2024, §1325

²²⁷ Binctin Nicolas, Droit de la propriété intellectuelle : droit d'auteur, brevet, droits voisins, marque, dessins et modèles, 8e édition, LGDJ, 2024, §1325

²²⁸ Chiariny Anne-Catherine, PY Emmanuel, Dhenne Matthieu, Droit des brevets, LexisNexis, 2024, § 685

ne peut être transmise qu'avec le brevet lui-même, demeurant attachée au titre et non au fonds de commerce.

Ce mécanisme correcteur s'inscrit dans un cadre normatif plus large. Dès 1883, l'article 5 de la Convention de Paris autorisait les États à adopter des mesures législatives pour prévenir les abus résultant de l'exercice du droit de brevet. L'article 31 de l'Accord sur les ADPIC a ensuite encadré les conditions de mise en œuvre des licences autoritaires par les États membres de l'OMC, imposant notamment une négociation préalable avec le titulaire, une portée limitée au besoin, un caractère non exclusif et une rémunération adéquate susceptible de révision judiciaire²²⁹.

Appliquée au secteur pharmaceutique, la licence de dépendance présente un intérêt notable dans les hypothèses où une innovation thérapeutique perfectionnant un principe actif antérieurement breveté, se trouverait bloquée par le monopole du premier titulaire. Si le perfectionnement satisfait aux critères précités, le titulaire du brevet dépendant pourrait obtenir un accès contraint à la technologie protégée, ce qui revêt une pertinence particulière dans les pays en développement où l'inaccessibilité des médicaments peut résulter non seulement de leur prix, mais de l'impossibilité d'exploiter légalement des améliorations thérapeutiques. Néanmoins, ce mécanisme demeure d'une portée circonscrite : il ne peut jouer qu'entre deux brevets entretenant un rapport de dépendance technique caractérisé, et ne saurait constituer à lui seul un instrument général d'accès aux médicaments. Il s'inscrit dès lors parmi les mécanismes correcteurs du monopole du brevet, aux côtés des licences d'office dont le régime distinct mérite d'être souligné.

3. Patent pool

Le *Patent Pool* (ou accord de regroupement de brevets) est un mécanisme contractuel par lequel plusieurs titulaires de droits de propriété intellectuelle mettent en commun leurs brevets, permettant ainsi à des tiers de solliciter une licence portant sur une ou plusieurs inventions objets du *pool*. Ce type d'accords s'est développé dans des

²²⁹ Chiariny Anne-Catherine, PY Emmanuel, Dhenne Matthieu, Droit des brevets, LexisNexis, 2024, § 684

secteurs où des normes techniques ont été adoptées pour assurer l'interopérabilité des produits. C'est ainsi que l'ETSI²³⁰ recense l'ensemble des brevets nécessaires à la fabrication des téléphones mobiles en conformité avec les normes en vigueur.

Dans le secteur pharmaceutique, le *Patent Pool* revêt une importance particulière au regard de l'accès aux médicaments. En 2010, Unitaid a créé, à Genève, le *Medicines Patent Pool* (MPP), dans le but de faciliter le développement et d'améliorer l'accès aux médicaments essentiels dans les pays à revenus faibles et intermédiaires, notamment pour le traitement du VIH, de la tuberculose et de l'hépatite C. En 2018 et 2020, ce *Patent Pool* a élargi son champ d'action aux médicaments figurant sur la Liste des médicaments essentiels (LME) ainsi qu'à ceux nécessaires à la recherche d'un traitement contre la Covid-19²³¹. Le MPP a notamment obtenu de ViiV Healthcare la concession de licences volontaires relatives à plusieurs traitements contre le VIH²³². L'accès ainsi facilité aux traitements (que le MPP estime à 52 milliards de doses depuis 2010) a permis une économie de 2,3 milliards de dollars en 2024 au profit des pays bénéficiant des licences accordées par le MPP. Les traitements ainsi commercialisés ont permis de sauver la vie de 1,9 millions de patients depuis 2010²³³. Ce mécanisme démontre que des accords de licences fondés sur le volontariat peuvent constituer un levier d'accès effectif, sous réserve que les titulaires de brevets acceptent d'y participer.

Cette initiative illustre comment un tel mécanisme peut constituer une alternative substantielle au monopole conféré par le brevet, sans pour autant y renoncer formellement : l'approche collective n'implique pas un renoncement à la protection par brevet, mais induit une volonté de concéder un droit d'usage plus « ouvert » *via* la conclusion de licences sur certaines utilités, à prix modéré à l'instar des licences FRAND, voire gratuitement sur le modèle des *Creative Commons licenses* en droit d'auteur.

²³⁰ Institut européen des normes de télécommunications

²³¹ Site internet du Medicines Patent Pool, rubrique « what we do > disease areas » consulté le 24 avril 2026

²³² Medicines Patent Pool Press Releases, “ViiV Healthcare and Medicines Patent Pool extend voluntary licensing agreement to enable access to long-acting injectable HIV treatment”, 14 juillet 2025

²³³ Site internet du Medicines Patent Pool, rubrique « Progress & Achievements > Impact » (consulté le 10 avril 2026)

La conclusion d'accords de *Patent Pools* présente des intérêts distincts selon la qualité des parties. Pour les membres partenaires, le *pool* leur permet de négocier des licences croisées sur un même marché. Pour les tiers intervenant sur ce marché, le mécanisme ouvre l'accès aux brevets qui pourraient constituer des obstacles à leurs actes d'exploitation et à la diffusion de leurs produits, en leur permettant de conclure des licences avec les titulaires aux conditions arrêtées dans le cadre de l'accord de *pool*. Il convient de relever que les contentieux liés à ces accords sont généralement réglés par voie arbitrale, si bien que la jurisprudence en la matière demeure quasi inexistante.

Malgré ces avantages, les accords de *Patent Pools* ne sauraient *de facto* échapper aux dispositions du droit de la concurrence, et notamment à l'article 101, § 1 du Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne (TFUE), relatif à la prohibition des ententes anticoncurrentielles. De tels accords peuvent en effet constituer une entente sur la fixation des prix, réduire l'innovation en excluant d'autres technologies du marché, ou ériger une barrière à l'entrée de ce marché²³⁴. Toutefois, la Commission européenne a expressément indiqué que la mise en place et le fonctionnement de tels accords de regroupement ne sont pas contraires à l'article 101, § 1 du TFUE, sous réserve que plusieurs conditions cumulatives soient remplies : la participation doit être ouverte à tous les titulaires susceptibles de rejoindre l'accord ; seules des technologies essentielles et complémentaires peuvent être regroupées ; les échanges d'informations sensibles doivent être limités à ce qui est strictement nécessaire au fonctionnement du *pool* ; les licences concédées doivent être non exclusives et assorties de conditions FRAND ; enfin, aucune clause de non-contestation de la validité des droits sur les technologies ne doit y figurer, et tant les concédants que les licenciés doivent rester libres de développer des produits ou des technologies concurrents²³⁵.

Ces accords se distinguent par ailleurs des *Patent Pledges*, mécanisme connu principalement outre-Atlantique, lesquels consistent en une déclaration unilatérale du titulaire par laquelle il s'engage à ne pas opposer son droit aux différents utilisateurs de son invention brevetée, sous certaines conditions. Si ce mécanisme présente un

²³⁴ Lignes directrices 2014, *op. cit.*, § 246

²³⁵ Lignes directrices 2014, *op. cit.*, §§ 245 et 261

intérêt économique indéniable, en ce qu'il permet au titulaire de rendre sa technologie accessible et ainsi de s'imposer comme *leader* sur le marché considéré, sa portée juridique suscite des réserves, notamment quant à l'efficacité d'un tel engagement en l'absence de renonciation formelle à la faculté d'interdire l'exploitation. Parallèlement, les licences FRAND (*Fair, Reasonable and Non Discriminatory*) constituent un instrument privilégié dans le cadre des brevets essentiels à une norme, que l'on appelle BEN (ou SEP pour *Standard-Essential Patent*). En effet, les brevetés, en faisant enregistrer leur technologie comme essentielle auprès d'un organisme de normalisation, s'engagent à rendre celle-ci accessible via des contrats de licences FRAND avec les opérateurs économiques qui en feraient la demande. Ces deux mécanismes, bien que distincts dans leur nature, participent d'une même logique : permettre une exploitation autorisée et accessible des brevets sans remettre en cause le monopole légal qui en est le fondement.

4. Domaine public

L'exemple brésilien illustre la possibilité de concilier logique industrielle et impératif de santé publique. Des laboratoires publics brésiliens ont développé une production locale de molécules non brevetées au Brésil, achetées et distribuées gratuitement par le ministère de la Santé aux patients malades. Ce modèle a été rendu possible par une configuration juridique singulière : avant 1997, les médicaments n'étaient pas brevetables au Brésil, de sorte qu'il était licite de reproduire des molécules protégées dans d'autres pays.²³⁶

Dans le cadre de la loi sur la distribution gratuite de médicaments aux personnes séropositives et aux malades du SIDA²³⁷, le Brésil a ainsi engagé la production locale de plusieurs antirétroviraux à partir de 1993. Les molécules ainsi produites ont été soumises à des essais de bioéquivalence afin d'obtenir le statut de médicaments génériques. Au terme de ce processus, les laboratoires publics brésiliens sont devenus capables de fabriquer une douzaine d'antirétroviraux, pourtant couverts par des

²³⁶ Ndzengue Amoa Sabine, Santé pour tous et problématique des brevets sur les médicaments, L'Harmattan, 2022

²³⁷ Lei n° 9.313 du 13 novembre 1996

brevets à l'étranger, et de les proposer à des prix très largement inférieurs à ceux du marché.

Cette configuration a contraint les laboratoires pharmaceutiques à s'aligner sur les prix brésiliens utilisés comme référence lors des appels d'offre du ministère de la Santé, comme cela a été le cas concernant la commercialisation du nelfinavir (Viracept) produit par Roche²³⁸.

Aux fins de faciliter l'accès aux médicaments, les laboratoires pharmaceutiques ont par ailleurs avancé des contre-propositions, comme des dons, ou encore des réductions de prix. Ces mesures présentent à leurs yeux l'avantage de ne pas remettre en cause leurs droits de propriété intellectuelle ni leurs positions sur le marché.²³⁹

L'exemple brésilien constitue ainsi une alternative concrète permettant d'atténuer les inégalités générées par le monopole conféré par le brevet pharmaceutique. Il démontre que la production publique de génériques peut exercer une pression réelle sur les prix pratiqués par l'industrie privée, contribuant ainsi à une meilleure accessibilité thérapeutique. Toutefois, cette expérience doit être appréhendée dans son contexte historique spécifique. En effet, elle a été permise par l'absence de brevetabilité des produits pharmaceutiques avant 1997, laquelle est incompatible avec les exigences de l'Accord sur les ADPIC. Sa généralisation implique dès lors de s'appuyer sur les flexibilités accordées aux États signataires de l'accord sur les ADPIC, comme les licences obligatoires.

5. Autres hypothèses

L'économie de la santé suscite des débats récurrents. Si nul ne conteste sérieusement que l'innovation pharmaceutique suppose un financement substantiel, les conditions économiques de sa valorisation font l'objet de critiques persistantes à l'égard des entreprises réalisant des profits sur les produits de santé. Ces critiques, portant sur le plan éthique, ne visent pas le brevet en tant que tel, celui-ci n'étant que l'instrument juridique remplissant une fonction sociale reconnue d'incitation à l'innovation, et ce

²³⁸ Calmy A., Hirschel B. Les médicaments antirétroviraux dans les pays en voie de développement : mythe ou réalité ? Revue Médicale Suisse, 2 avril 2003

²³⁹ Cassier M., Propriété industrielle et santé publique, 2002

dans tous les secteurs de l'industrie. Néanmoins, la logique capitaliste s'appliquant à la recherche pharmaceutique est parfois remise en cause.

L'hypothèse d'une participation plus active des États dans l'innovation pharmaceutique est assez peu réaliste. En effet, en France, sur les 4,5 milliards de budget de R&D dans le secteur pharmaceutique pour l'année 2017, l'Etat ne finançait cette recherche qu'à hauteur de 47 millions d'euros, soit 1% de l'effort de R&D français.²⁴⁰ En comparaison, le développement d'un médicament nécessite un investissement moyen de 2,3 milliards d'euros²⁴¹. La recherche pharmaceutique est donc quasi-intégralement financée par de l'argent privé, et les médicaments étant de plus en plus technologiques, et *de facto* de plus en plus chers, les États ne sauraient se substituer à l'investissement privé.

La création d'organismes à but non lucratif issus de partenariats public-privé, dont la mission est de mener à bien l'ensemble du cycle de développement du médicament, de la recherche préclinique jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché, est une alternative déjà existante. Ces structures mutualisent des expertises publiques et privées (laboratoires académiques, instituts nationaux de santé, entreprises pharmaceutiques privées) et sont financées par une combinaison de subventions publiques et de dons philanthropiques. Le modèle suppose un mécanisme de tarification différentielle permettant de facturer les médicaments à un prix réduit, voire au coût de production, dans les pays en développement, les coûts de R&D étant davantage remboursés par la commercialisation sur les marchés des pays riches, ce qui aboutit à une politique tarifaire inéquitable à l'échelle mondiale²⁴². Pour aboutir à une tarification plus juste, certains organismes ont pour objectif d'appliquer le principe du *delinkage*, selon lequel l'incitation à investir dans la recherche sur une maladie doit être indépendante du prix auquel les produits développés seront vendus, dissociant

²⁴⁰ LEEM, Les dépenses de R&D représentent 9,8 % du chiffre d'affaires des entreprises du médicament, 8 octobre 2021

²⁴¹ Étude Deloitte sur l'industrie pharmaceutique : des rendements en hausse dans le domaine de la recherche et du développement, 12 mai 2024

²⁴² Trouiller P. et al. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. *Lancet*. 2002;359(9324):2188–2194

ainsi le coût de la R&D du prix final du médicament.²⁴³ Ce principe manque toutefois d'applications concrètes.

L'un de ces partenariats public-privé a donné lieu à la naissance du *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi), fondé en 2003 à l'initiative de Médecins Sans Frontières conjointement avec l'Institut Pasteur et d'autres instituts de recherche médicale (notamment du Kenya, d'Inde, et du Brésil). Le DNDi a notamment développé le fexinidazole, premier traitement oral contre la trypanosomiase humaine africaine en stade avancé.²⁴⁴ Ce modèle démontre ainsi que le développement d'un médicament peut aboutir sans incitation lucrative, à condition de disposer d'un financement institutionnel stable sur la durée du développement du médicament, lequel s'étend en pratique sur dix à quinze ans.

D'autres modèles alternatifs ont été évoqués dans le rapport « *Recherche et développement pour répondre aux besoins sanitaires des pays en développement : renforcer le financement et la coordination à l'échelle mondiale* » de l'OMS (2012)²⁴⁵, parmi lesquels :

- L'instauration d'un cadre mondial de R&D (dit « *Global framework on R&D* ») : le rapport juge que le moment est venu d'envisager un cadre international cohérent et complet sous l'égide de l'OMS, doté d'une gouvernance transparente et participative pour évaluer les besoins, fixer les priorités et allouer des fonds à la R&D pour les maladies des pays en développement.
- Le *Health Impact Fund*, mécanisme visant à inciter les entreprises à développer des médicaments pertinents pour le fardeau de morbidité des pays en développement tout en visant une meilleure accessibilité tarifaire, et opère une décorrelation entre le coût de R&D et le prix des produits couverts.
- Approches ouvertes de R&D (dites « *Open approaches* »), lesquelles recouvrent l'innovation ouverte, l'open source, la publication en accès ouvert et les licences équitables, et visent à minimiser les obstacles liés à la propriété intellectuelle, réduire les coûts de R&D, accélérer le développement des

²⁴³ Tuttle J., *Drug Development for Neglected Tropical Diseases: DNDi and the Product Development Partnership (PDP) Model*, Thèse d'honneur, Duke University, 2016

²⁴⁴ Mesu V.K.B.H. et al. Oral fexinidazole for late-stage African *Trypanosoma brucei* gambiense trypanosomiasis. *Lancet*. 2018;391(10116):144–154

²⁴⁵ OMS/CEWG, *Research and Development to Meet Health Needs in Developing Countries*, OMS, 2012

produits et augmenter le nombre de chercheurs travaillant sur les maladies des pays en développement. Le delinkage doit en constituer le principe fondateur.

- Les fonds mutualisés (« *pooled funds* ») qui sont des mécanismes de financement collectif alimentés par des contributions publiques et privées, destinés à combler les lacunes de financement tout au long du cycle de développement, notamment pour les essais cliniques de phase III.
- Subventions directes aux entreprises (« *direct grants* »), dirigées notamment vers les petites et moyennes entreprises des pays en développement, favorisant le renforcement des capacités et le transfert de technologie, mais ne s'attaquant pas directement aux problèmes d'accès et d'accessibilité tarifaire.
- *Milestone prizes* et *end prizes* financés par les autorités publiques, qui sont des prix récompensant soit des étapes intermédiaires de développement (*milestone*), soit un résultat final (*end prize*), indépendamment du prix de vente futur du médicament. Il s'agit d'une façon, pour les Etats, d'orienter la recherche sans pour autant la financer. Toutefois, les montants des *milestone prizes* se doivent d'être significativement élevés, au risque que le laboratoire ne soit pas suffisamment incité à investir dans la R&D de ladite pathologie.

Le rapport conclut qu'aucun mécanisme pris isolément ne suffit et recommande la conclusion d'une convention internationale, conformément à l'article 19 de la Constitution de l'OMS, assortie d'un mécanisme de financement mutualisé auquel chaque État membre contribuerait à hauteur d'au moins 0,01 % de son PIB, avec pour objectif central la dissociation entre coût de R&D et prix des produits.

En outre, des pressions médiatiques et la volonté de protéger l'image de l'entreprise peuvent compter parmi les éléments amenant les laboratoires à faire évoluer leurs positions initiales. De façon exceptionnelle, le laboratoire Vertex Pharmaceuticals, lequel n'avait pas l'intention de commercialiser sa spécialité Kaftrio pour la mucoviscidose dans les pays en voie de développement en raison d'une inadéquation entre le prix demandé par le laboratoire et les capacités financières des systèmes de santé de ces pays, a pu prendre la décision de finalement commercialiser sa spécialité en Afrique du Sud, suite à la médiatisation d'une plainte collective devant les tribunaux d'Afrique du Sud fondée notamment sur la notion anglo-saxonne de « patent abuse » ou « abus de brevet ».

Toutefois, le médicament n'est pas enregistré dans le pays, et bénéficie d'une autorisation d'importation spéciale, laquelle n'est délivrée que lorsque le besoin d'un médicament non enregistré est important. Il s'agit-là d'une solution d'urgence, laquelle n'est pas durable et surtout, inégalitaire dans la mesure où le prix du traitement est à la charge des patients (ou de mutuelles privées).²⁴⁶

Les alternatives permettant de pallier les inégalités induites par le monopole conféré par le brevet ne doivent pas être vues comme une finalité. Un objectif plus ambitieux et profitable à tous les acteurs, patients et exploitants de médicaments, serait de rendre les thérapies géniques plus abordables.

D. Pistes de réflexion pour des thérapies géniques plus abordables

Fixé aux Etats-Unis à 2.2 millions de dollars par patient²⁴⁷, le prix élevé de Casgevy est inhérent aux technologies qu'il mobilise. Les laboratoires font également valoir l'économie réalisée par les systèmes de santé grâce à ces traitements consistant en une dose unique par patient, au lieu du financement d'un traitement chronique sur plusieurs années. En sus, ces nouveaux traitements de thérapie innovante à forte rentabilité ont entraîné un afflux de financements provenant de fonds d'investissement, lesquels recherchent un retour sur investissement rapide et substantiel, et exercent ainsi une pression supplémentaire à la hausse sur les prix de ces traitements²⁴⁸. Néanmoins, cette situation soulève inévitablement la question de l'accessibilité financière de ces traitements pour les patients et les systèmes de santé. Cette problématique revêt une portée qui dépasse le seul cas de Casgevy. En effet, la logique économique incite les industriels à privilégier des thérapies innovantes à forte rentabilité, ce qui implique que la question de l'accessibilité de ces médicaments de haute technologie tend à devenir un enjeu majeur dans les années à venir. Le prix est la principale barrière à l'accès à Casgevy dans le monde.

²⁴⁶ Tomlinson C., SPOTLIGHT, Fight not yet over as case against Vertex is dropped after cystic fibrosis medicine price cut, 6 août 2024

²⁴⁷ Rueda J., de Miguel Beriain I., Montoliu L. Affordable Pricing of CRISPR Treatments is a Pressing Ethical Imperative. CRISPR J. 2024;7(5):220–226. doi:10.1089/crispr.2024.0042

²⁴⁸ Rueda J., de Miguel Beriain I., Montoliu L. Affordable Pricing of CRISPR Treatments is a Pressing Ethical Imperative. CRISPR J. 2024;7(5):220–226. doi:10.1089/crispr.2024.0042

Face aux prix élevés des thérapies géniques, plusieurs leviers ont été envisagés pour les faire baisser. Un groupement multidisciplinaire, auquel a participé Jennifer Doudna, co-inventeur du système CRISPR/Cas9 et affiliée à CVC, a fait les recommandations suivantes²⁴⁹.

Sur le volet de la propriété intellectuelle, les bureaux de transfert de technologie des universités, à l'origine d'une part considérable des brevets sur les thérapies géniques approuvées, pourraient intégrer dans leurs accords de licence des clauses contraignantes d'accessibilité tarifaire, comme des réductions de prix applicables automatiquement à partir de certains volumes de vente.

Sur la politique de tarification de ces médicaments, le document propose un modèle indexant le prix final sur le coût réel de développement, de fabrication et de commercialisation du médicament. Ce modèle irait à rebours de la tarification fondée sur la valeur, actuellement pratiquée par l'industrie, qui ne tient pas compte des coûts de production, mais davantage du potentiel économique du médicament sur les marchés ciblés. Selon le groupe d'étude, un modèle de coût réel pourrait aboutir à une division par 10 du prix d'un médicament orphelin commercialisé aux Etats-Unis, en comparaison avec une tarification fondée sur la valeur telle qu'elle se pratique aujourd'hui.

Sur le plan industriel, une voie prometteuse est celle de la fabrication décentralisée de proximité, dans laquelle un hôpital ou un établissement local produirait directement la thérapie cellulaire, en évitant les contraintes logistiques et les pertes d'efficacité liées à la cryoconservation. Le programme canadien de thérapies CAR-T cells, soutenu par le gouvernement, en constitue l'illustration opérationnelle la plus aboutie, produisant ces traitements à un coût dix fois inférieur au prix commercial.

Le développement de thérapies modulaires dont les composants sont interchangeable pour différentes pathologies est présenté comme une autre voie prometteuse, sur le modèle d'Intellia Therapeutics qui partage certains éléments, en l'espèce l'ARN codant Cas9 et les nanoparticules lipidiques, entre des thérapies

²⁴⁹ Kliegman M. et al. A roadmap for affordable genetic medicines. Nature. 2024;634:307–313

destinées à des maladies différentes, ne différant que par l'ARN guide spécifique à chaque cible²⁵⁰.

Concernant les modèles organisationnels, le document recommande des structures mixtes associant plusieurs entités complémentaires, dont la cohérence a déjà été démontrée dans le cadre de partenariats public-privé ayant permis de commercialiser plus de cinquante produits en deux décennies pour des maladies négligées. Dans ce modèle, une institution académique conduit la recherche fondamentale grâce à des financements philanthropiques ou publics ne requérant aucun retour sur investissement. La propriété intellectuelle est ensuite transférée à une organisation de recherche médicale à but non lucratif, qui se charge des dépôts réglementaires, mène les essais cliniques et détient les autorisations de commercialisation.

Cette organisation accorde ensuite une licence à une organisation d'intérêt public à but non lucratif chargée de la fabrication et de la commercialisation, laquelle peut également lever des capitaux auprès d'investisseurs et générer des revenus en accordant des licences. L'organisation à but non lucratif conserve le contrôle de la propriété intellectuelle et peut ainsi orienter ses priorités selon des critères non exclusivement financiers.

²⁵⁰ Rueda J., de Miguel Beriain I., Montoliu L. Affordable Pricing of CRISPR Treatments is a Pressing Ethical Imperative. CRISPR J. 2024;7(5):220–226. doi:10.1089/crispr.2024.0042

V. Conclusion

Le médicament Casgevy, premier traitement autorisé utilisant la technologie CRISPR/Cas9, concentre les difficultés inhérentes à la protection par brevet d'une technologie à haut potentiel médical à l'échelle mondiale, mais également d'autres difficultés inhérentes à l'exploitation d'une telle technologie, notamment au regard du développement et de la commercialisation du médicament la mettant en œuvre.

D'abord, la technologie CRISPR/Cas9 a fait l'objet d'un conflit juridique relatif à la paternité de l'invention, qui a abouti à une titularité différente en fonction de la région du monde et qui fait encore à ce jour l'objet de contestations, d'où une conjoncture tout à fait incertaine pour un exploitant souhaitant obtenir des licences d'exploitation auprès du titulaire de l'invention pour une commercialisation à l'échelle mondiale.

Sur le plan du développement et de la commercialisation de Casgevy, l'exploitant Vertex Pharmaceuticals a mis en œuvre des mécanismes classiques de contrat de licence, mais également un contrat de collaboration, lequel implique des accords à la fois sur la R&D et sur l'exploitation elle-même.

Les différents essais cliniques menés sur Casgevy ont abouti à l'obtention d'AMM et à une commercialisation aux Etats-Unis, en Europe, et dans certains pays du Moyen-Orient. Toutefois, Casgevy a obtenu en France un ASMR V dans l'indication drépanocytose sévère, soit une absence de progrès thérapeutique démontré, et un ASMR IV dans la β -thalassémie dépendante des transfusions. Ces scores reflètent en partie les difficultés relatives aux essais cliniques portant sur des médicaments innovants visant des maladies rares, lesquels sont souvent à simple bras sans groupe témoin pour des raisons éthiques ainsi qu'en raison du faible nombre de patients. En parallèle, le médicament innovant mobilise des technologies coûteuses et ne peut par conséquent pas être mis sur le marché à un prix faible sans faire peser sur l'exploitant des risques économiques de rentabilité. Les médicaments innovants constituent pourtant un espoir important pour le traitement d'un certain nombre de maladies rares ; et pour des objectifs de santé publique, les États se doivent de préserver l'incitation à innover, ce qui les place dans une quête délicate de l'équilibre entre incitation à innover et poursuite d'intérêts de santé publique.

Ce médicament innovant de thérapie génique est nécessairement onéreux, ce qui implique une commercialisation dans des régions à haut revenu. Or, ces régions sont paradoxalement moins touchées par les pathologies visées par Casgevy que certaines autres régions à faible revenu, en l'espèce l'Afrique pour la drépanocytose et l'Asie du Sud-Est pour la β -thalassémie. De cette situation découlent des questionnements éthiques auxquels il semble primordial de répondre. En effet, un médicament est bien un produit commercial, mais contrairement à un produit de consommation courante, des objectifs étrangers à la rentabilité économique ont une incidence directe sur la commercialisation du médicament. Il s'agit notamment d'objectifs de santé publique, qui dans des situations exceptionnelles, peuvent mener certains États à assouplir le monopole conféré par le brevet. Toutefois, ces solutions, nonobstant leur impact probablement négatif sur l'incitation à innover, sont nécessairement temporaires puisqu'ils constituent une entorse au contrat social proposé par le système des brevets sur lequel repose l'innovation.

En outre, il existe une marge d'amélioration sur le coût de production d'une thérapie génique. Réduire ce coût renforcerait l'accessibilité du médicament sans porter préjudice aux industriels, ce qui profiterait durablement tant aux exploitants qu'aux patients et aux systèmes de santé.

Au fond, au-delà de l'articulation entre le droit de la propriété industrielle et l'exploitation d'une invention de biotechnologie à application médicale, aucune commercialisation ne peut être envisagée sans penser aux enjeux de propriété industrielle, lesquels sont primordiaux puisqu'ils sont la condition *sine qua non* de la légalité de la mise dans le commerce du médicament et par extension, de la rentabilité des investissements de R&D et de mise sur le marché.

Puisqu'il mobilise une invention dont la paternité est contestée et puisque les pathologies visées sont réparties de façon particulièrement inégale dans le monde, Casgevy focalise bon nombre de ces enjeux, et permet véritablement de mettre en lumière les difficultés auxquelles doivent se confronter les différents acteurs, et en particulier l'exploitant.

Bibliographie

Ouvrages

- Azema Jacques et Galloux Jean-Christophe, *Droit de la propriété industrielle*, 8^e éd., Dalloz, 2017
- Binctin Nicolas, *Droit de la propriété intellectuelle : droit d'auteur, brevet, droits voisins, marque, dessins et modèles*, 8e édition, LGDJ, 2024
- Cassier M., *Propriété industrielle et santé publique*, 2002
- Chemtob Marie-Catherine et Gallochat Alain, *La brevetabilité des innovations biotechnologiques appliquées à l'homme* : Lavoisier Tec & Doc, 2004
- Chiariny Anne-Catherine, PY Emmanuel, Dhenne Matthieu, *Droit des brevets*, LexisNexis, 2024
- Gourdon Philippe, *L'exclusivité*, LGDJ, 2006
- Ndzengue Amoa Sabine, *Santé pour tous et problématique des brevets sur les médicaments*, L'Harmattan, 2022
- Vanbrabant Bernard, *La propriété intellectuelle Tome 2 : Régime patrimonial*, Larcier, 2018

Articles de revues

- Mathely Paul, *Le droit français des brevets d'invention*, Journal des notaires et des avocats, 1974
- May Benjamin et Da Costa Mickaël, *Brevet de seconde application thérapeutique : une protection efficace contre l'arrivée sur le marché des génériques*, revue Propriété industrielle, juin 2016

Encyclopédie

- Azema Jacques, « Le contrat de recherches », Lamy Droit commercial, 2016
- Binctin Nicolas, *Répertoire IP/IT et Communication Brevet d'invention*, Dalloz, 2018
- Orphanet, fiches maladie de drépanocytose et de la β -thalassémie, consulté le 27 avril 2026

Articles de presse

- Abel & Imray, *Patent Linkage*, septembre 2023
- APMnews, *Nouveau retrait d'accès précoce pour la thérapie génique Casgevy à la demande de Vertex*, publié le 23 décembre 2024
- Institut CURIE, *Le cancer une maladie des gènes*, publié le 23 mars 2017,
- Klos M., *ToolGen and Vertex focus battle over CRISPR/Cas therapy Casgevy in Europe*, JUVE Patent, publié le 8 mai 2025
- Lozon Felicia et M. De Grandpre Vincent, *Les dessous de la propriété intellectuelle relative au crispr-cas9*, publié le 15 mars 2021
- LEEM, « *Économie, innovation & santé : recherche et développement* », publié le 14 février 2024
- LEEM, *HubPME : quels sont les délais constatés pour obtenir une AMM, un prix ?* publié le 4 juillet 2019
- Sandys A. JUVE Patent, *EPO Boards of Appeal clarifies priority rules in CRISPR case*, publié le 10 novembre 2020
- Scaramozzino E., *PLFSS 2023 et le financement des MTI*, publié le 7 novembre 2022,
- Thalassaemia International Federation (TIF), *CASGEVY™ (gene editing)*, 22 décembre 2025
- Tomlinson C., SPOTLIGHT, *Fight not yet over as case against Vertex is dropped after cystic fibrosis medicine price cut*, 6 août 2024,

Communiqués de presse

- Amnesty International. COVID-19, *La décision ministérielle de l'OMC concernant l'Accord sur les ADPIC ne pose pas de règles permettant de sauver des vies*, 17 juin 2022
- Broad Institute, *"Information about licensing CRISPR systems, including for clinical use"*, 2016
- CRISPR Therapeutics, *"CRISPR Therapeutics and Bayer Announce an Update on Casebia Therapeutics"*, 30 octobre 2019

- EDITAS Medicine, “*Editas Medicine and Vertex Pharmaceuticals Enter into Non-exclusive License Agreement for Cas9*”, 13 décembre 2023,
- MHRA, *MHRA authorises world-first gene therapy that aims to cure sickle cell disease and transfusion-dependent beta thalassaemia*, 16 novembre 2023
- MHRA, *CASGEVY Gets Bahrain Approval for Treatment, Marking It Second Country in the World*, 2 décembre 2023
- UC Berkeley News, *Doudna-Charpentier team awarded U.S. patent for CRISPR-Cas9*, 19 juin 2018
- Vertex Pharmaceuticals, *Vertex Announces Approval of First CRISPR/Cas9 Gene-Edited Therapy, CASGEVY™ in Kingdom of Saudi Arabia*, 9 janvier 2024
- Vertex Pharmaceuticals, *Vertex Reports Fourth Quarter and Full Year 2024 Financial Results*, 2025
- Vertex Pharmaceuticals, *Vertex Reports Second Quarter 2025 Financial Results*, 2025
- Vertex Pharmaceuticals, “*Vertex and CRISPR Therapeutics to Co-Develop and Co-Commercialize CTX001 as CRISPR/Cas9 Gene Edited Treatment for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia*”, 20 avril 2021

Articles scientifiques

- Allison AC. *Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection*. Br Med J. 1954;1(4857):290–294
- Adigwe OP, Onoja SO, Onavbavba G. *A critical review of sickle cell disease burden and challenges in sub-Saharan Africa*. J Blood Med. 2023;14:367–376. doi:10.2147/JBM.S406196
- Ally M, Balandya E. *Current challenges and new approaches to implementing optimal management of sickle cell disease in sub-Saharan Africa*. Semin Hematol. 2023;60(4):192–199. doi:10.1053/j.seminhematol.2023.08.002
- Ashinze P. *Revolutionizing Sickle Cell Disease Treatment : Unveiling CRISPR and Lentiviral Therapies—Navigating Complexities in Access, Equity, and Global Health Dynamics*. Plasmatology. 2024;18. doi:10.1177/26348535241254682
- Barrangou R., Fremaux C., Deveau H. et al. *CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes*. Science. 2007; 315(5819):1709–1712. doi:10.1126/science.1138140

- Bender MA. *Sickle Cell Disease*. In : GeneReviews Seattle (WA) : University of Washington, Seattle. PMID : 20301551
- Calmy A., Hirschel B. *Les médicaments antirétroviraux dans les pays en voie de développement : mythe ou réalité ?* Revue Médicale Suisse, 2 avril 2003
- Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT et al. *A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia*. N Engl J Med. 2020;382(13):1219–1231
- Cong L., Ran F.A., Cox D. et al. *Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems*. Science. 2013; 339(6121):819–823. doi:10.1126/science.1231143
- De Sanctis V. et al. *β -Thalassemia Distribution in the Old World : an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint*. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2017;9(1):e2017018. doi:10.4084/MJHID.2017.018
- Deltcheva E., Chylinski K., Sharma C.M. et al. *CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III*. Nature. 2011;471(7340):602–607. doi:10.1038/nature09886
- Esoh K., Wonkam-Tingang E., Wonkam A. *Sickle cell disease in sub-Saharan Africa : transferable strategies for prevention and care*. Lancet Haematol. 2021;8(10):e744–e755. doi:10.1016/S2352-3026(21)00191-5
- Fattoum S. *Evolution of hemoglobinopathy prevention in Africa : results, problems and prospect*. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2009;1(1):e2009005. doi:10.4084/MJHID.2009.005
- Forni G.L., Grazzini G., Boudreaux J. et al. *Global burden and unmet needs in the treatment of transfusion-dependent β -thalassemia*. Front Hematol. 2023;2:1187681. doi:10.3389/frhem.2023.1187681
- Frangoul H. et al. (CLIMB SCD-121 Study Group). *Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease*. N Engl J Med. 2024;390:1649–1662. doi:10.1056/NEJMoa2309676
- Gambari R., Waziri A.D., Goonasekera H., Peprah E. *Pharmacogenomics of Drugs Used in β -Thalassemia and Sickle-Cell Disease*. Int J Mol Sci. 2024;25(8):4263. doi:10.3390/ijms25084263
- Harris R.E., Whitehead R.D. *Solution structure of the Z0 domain from transcription repressor BCL11A sheds light on the sequence properties of protein-binding zinc-fingers*. bioRxiv. 2024. doi:10.1101/2024.12.10.627839
- Huang Z., Tomitaka A., Raymond A., Nair M. *Current application of CRISPR/Cas9 gene-editing technique to eradication of HIV/AIDS*. Gene Therapy. 2017;24(7):377–384. doi:10.1038/gt.2017.35

- Jinek M., Chylinski K., Fonfara I. et al. *A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity*. Science. 2012;337(6096):816–821. doi:10.1126/science.1225829
- Kattamis A., Forni G.L., Aydinok Y., Viprakasit V. *Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia*. Eur J Haematol. 2020;105(6):692–703. doi:10.1111/ejh.13512
- Kerwash E. et al. *Regulatory Assessment of Casgevy for the Treatment of Transfusion-Dependent β -Thalassemia and Sickle Cell Disease with Recurrent Vaso-Occlusive Crises*. Curr Issues Mol Biol. 2024 Jul 30;46(8):8209-8225. doi: 10.3390/cimb46080485
- Kliegman M. et al. *A roadmap for affordable genetic medicines*. Nature. 2024;634:307–313
- Kohler J., Wong A., Tailor L. *Improving Access to COVID-19 Vaccines : An Analysis of TRIPS Waiver Discourse*. Health Hum Rights. 2022;24(2):159–175
- Leleu H. et al. *Epidemiology and disease burden of sickle cell disease in France : A descriptive study based on a French nationwide claim database*. PLOS ONE. 2021;16(7):e0253986. doi:10.1371/journal.pone.0253986
- Li T., Li S., Kang Y. et al. *Harnessing the evolving CRISPR/Cas9 for precision oncology*. J Transl Med. 2024;22(1):749. doi:10.1186/s12967-024-05570-4
- Locatelli F. et al. (CLIMB THAL-111 Study Group). *Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent β -Thalassemia*. N Engl J Med. 2024;390(18):1663–1676. doi:10.1056/NEJMoa2309673
- Mesu V.K.B.H. et al. *Oral fexinidazole for late-stage African Trypanosoma brucei gambiense trypanosomiasis*. Lancet. 2018;391(10116):144–154
- Odame I., Bazuaye G.N. *Transfusions, disease-modifying treatments, and curative therapies for sickle cell anemia in Africa : where are we now?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2024(1):234–239
- Picat Marie-Quitterie, *Essais cliniques exploratoires de phase 0 : état de la littérature 2006-2009* Elsevier, Bulletin du cancer, Volume 98, Issue 7, 2011
- Rueda J., de Miguel Beriain I., Montoliu L. *Affordable Pricing of CRISPR Treatments is a Pressing Ethical Imperative*. CRISPR J. 2024;7(5):220–226. doi:10.1089/crispr.2024.0042
- Song X., Liu J., Chen T. et al. *Gene therapy and gene editing strategies in inherited blood disorders*. J Genetics Genomics. 2024;51(11):1162–1172
- Srivastava A., Shaji R.V. *Cure for thalassemia major – from allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to gene therapy*. Haematologica. 2017;102(2):214–223. doi:10.3324/haematol.2015.141200

- Trouiller P. et al. *Drug development for neglected diseases : a deficient market and a public-health policy failure*. Lancet. 2002;359(9324):2188–2194
- Tuo Y. et al. *Global, regional, and national burden of thalassemia, 1990–2021*. eClinicalMedicine. Volume 72, 102619
- Wilson S.R., Little J.A. *Sickle Cell Disease in 2024 : One Step Forward and Two Steps Back*. The Hematologist. 2025;22(1)

Publications d'organisations privées

- Deloitte, *Étude sur l'industrie pharmaceutique : des rendements en hausse dans le domaine de la recherche et du développement*, 12 mai 2024
- LEEM, *Les dépenses de R&D représentent 9,8 % du chiffre d'affaires des entreprises du médicament*, 8 octobre 2021.
- Public Eye, *Accords bilatéraux et ADPIC+*, 29 novembre 2018

Rapports officiels

- Direction générale de l'armement, *Guide des usages des acteurs de la propriété intellectuelle en matière de défense*, février 2016
- Hôpitaux Universitaires de Marseille, *Registre national des Thalassémies*, juin 2017
- Ministère de la santé et des solidarités, *Plan national maladies rares 2005-2008*, Version rééditée, février 2006
- Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, *Plan national d'action de promotion des médicaments génériques*, mars 2015
- Ministère du travail, de la santé et des solidarités, *Enjeux autour du médicament générique*, 13 juin 2016
- OMC, Conseil général, *Décision WT/L/540 – Mise en œuvre du paragraphe 6 de la déclaration de Doha sur l'Accord sur les ADPIC et la santé publique*, 30 août 2003
- OMC, Conseil général. *Décision WT/L/641 – Amendement de l'Accord sur les ADPIC*, 8 décembre 2005
- OMC, *Compte-rendu du Conseil général sur la Décision ministérielle concernant l'Accord sur les ADPIC (IP/C/100)*, 13 février 2024
- OMC, *Décision ministérielle WT/MIN(22)/30*, 17 juin 2022
- OMS, *Research and Development to Meet Health Needs in Developing Countries*, 2012

- OMS, Conseil exécutif. *Rapport EB148/9 du Directeur général – Élargir l'accès aux traitements médicaux efficaces du cancer et des maladies rares ou orphelines*, 16 décembre 2020
- ONU, Haut-Commissariat aux droits de l'Homme. *Rapport A/HRC/17/31 – Principes directeurs relatifs aux entreprises et aux droits de l'Homme*, 16 juin 2011
- Santé Canada, Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques. *Sommaire des décisions – CASGEVY (exagamglogene autotemcel)*, NOC n°0255204, 23 septembre 2024
- Sénat, *Refonder l'écosystème de l'innovation en santé*. Rapport d'information n°708, 23 juin 2021
- Tuttle J., *Drug Development for Neglected Tropical Diseases: DNDi and the Product Development Partnership (PDP) Model*, Thèse d'honneur, Duke University, 2016
- World Bank Group, *Poverty, Prosperity, and Planet Report – Pathways Out of the Polycrisis*, 2024

Documents réglementaires

- EMA. *Assessment Report EMA/6332/2024 – CASGEVY (exagamglogene autotemcel)*. CHMP, 2024
- EMA, EPAR, RCP Casgevy, 9 février 2024
- FDA, *Summary Basis for Regulatory Action – CASGEVY (exagamglogene autotemcel)*, BLA n°125787, indication drépanocytose sévère (SCD), 8 décembre 2023,
- FDA, *Summary Basis for Regulatory Action – CASGEVY (exagamglogene autotemcel)*, BLA n°125785, indication bêta-thalassémie transfusion-dépendante (TDT), 16 janvier 2024
- FDA, *Approval letter Casgevy*, 8 décembre 2023
- HAS, Commission de la Transparence. *Avis CASGEVY – bêta-thalassémie transfusion-dépendante (TDT)*, 25 septembre 2024
- HAS, Commission de la Transparence. *Avis CASGEVY – drépanocytose sévère*, 28 août 2024
- HAS, Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP), *Avis économique – CASGEVY (exagamglogene autotemcel)*, 16 juillet 2024
- HAS, Commission de la Transparence. *Doctrine – Principes d'évaluation relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement*

- MHRA, *Public Assessment Report – Casgevy (exagamglogene autotemcel)*, PLGB 22352/0019, 2023 (mis à jour en mars 2024)
- Swissmedic, *Summary Report on the Authorisation of a Medicinal Product – CASGEVY (exagamglogene autotemcel)*, art. 9a LPTh, 6 septembre 2024

Textes de loi

Internationaux

- Convention d'Union de Paris, 1883

Droit européen

- Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
- Règlement (CE) n°1394/2007 du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004
- Règlement (CE) n°469/2009 du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments
- Conseil de l'Union européenne, 25 mars 2026, *Position du Conseil en vue de l'adoption du paquet pharmaceutique — a) Proposition de directive du Parlement européen et du Conseil instituant un code de l'Union relatif aux médicaments à usage humain*, doc. ST 7424/26, disponible sur <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-7424-2026-ADD-1/en/pdf> (consulté le 8 juin 2026)

Droit français

- Code de la propriété intellectuelle
- Code de la santé publique

Décisions

OEB

- OEB, Chambre de recours technique, 10 oct. 1985, T 195/84
- OEB, Chambre de recours technique, 14 févr. 1989, T 0249/88
- OEB, Chambre de recours technique, 16 févr. 1989, T 301/87
- OEB, Chambre de recours technique, 31 août 1990, T 0060/89
- OEB, Chambre de recours technique, 18 sept. 1990, T 606/89
- OEB, Chambre de recours technique, 18 mars 1993, T 409/91
- OEB, Chambre de recours, 9 nov. 1994, T 74/93
- OEB, Division d'opposition, décision du 20 juin 2001, *ICOS Corporation c/ SmithKline Beecham et Duphar International Research*
- OEB, Chambre de recours technique, 2 juill. 2002, T 792/00
- OEB, Grande chambre de recours, 16 déc. 2005, G 1/04
- OEB, Chambre de recours technique, 17 janv. 2014, T 1457/09
- OEB, Chambre de recours technique, 18 janv. 2020, T 0844/18
- OEB, Division d'opposition, décision du 7 févr. 2020 relative à la demande n° 13793997.1
- OEB, Division d'opposition, décision du 17 mars 2021 relative à la demande n° 16183723.2
- OEB, Division d'opposition, décision du 8 nov. 2022 (1ère instance) relative à l'EP 2931897
- OEB, Division d'opposition, décision du 24 nov. 2022 (1ère instance) relative à l'EP 3237615
- OEB, Division d'opposition, décision du 25 janv. 2024 (1ère instance) relative à l'EP 3294873

Office indien de la propriété intellectuelle

- Office indien de la propriété intellectuelle, Division d'examen de New Delhi, avis provisoire du 13.01.2023 (1ère instance) relatif à la demande IN 202017027790
- Office indien de la propriété intellectuelle, Division d'examen de New Delhi, avis provisoire du 30 août 2018 (1ère instance) relatif à la demande IN 7853/DELNP/2014

Cour de Justice européenne

- CJCE, 9 oct. 2001, C-377/98, *Royaume des Pays-Bas c/ Parlement européen et Conseil de l'Union européenne*

France

- Cass. com., 16 juin 1992, n°90-17466
- Cass. com., 12 mars 1996, n°94-15283
- Cass. com., 24 mars 1998, n°96-21.079
- Cass. com., 19 déc. 2000, PIBD 2001, III-277
- TGI Paris, 21 oct. 2003, *Propriété ind.*, déc. 2004
- Cass. 1re civ., 25 janv. 2005, n°02-15.861
- TGI Paris, 6 oct. 2009, n°07/16446
- Cass. com., 8 déc. 2009, n°08-20032
- Cass. com., 15 juin 2010, n°09-11931
- CA Paris, 15 mars 2011, n°10/03075
- TGI Paris, 10 août 2012, n°12/55805
- CA Paris, 11 déc. 2012, n°11/20113
- Cass. com., 23 juin 2015, n°13-25082
- Cass. com., 30 mai 2018, n°16-15422
- TJ Paris, ord. réf., 20 sept. 2022, n°22/55128
- TJ Paris, ord. réf., 4 août 2022, n°22/54655

Etats-Unis

- PTAB, *Regents of the Univ. of Cal. v. Broad Inst., Inc.*, Patent Interference No. 106,115, 28 févr. 2022
- CAFC, *Regents of the Univ. of Cal. v. Broad Inst., Inc.*, Nos. 22-1594, 22-1653, 12 mai 2025

Brevets

Europe

- EP 2931897 « *Distribution, ingénierie et optimisation de systèmes, de méthodes et de compositions pour la manipulation de séquences et/ou d'activités de séquences cibles* »
- EP 3237615 « *CRISPR présentant ou associé avec un domaine de déstabilisation* »
- EP 3294873 « *Ciblage des régions fonctionnelles de l'activateur de BCL11A pour la réinduction de l'hémoglobine fœtale* »

Etats-Unis

- Demande provisoire US 61/652,086 (CVC) « *Methods and compositions for RNA-directed target DNA modification and for RNA-directed modulation of transcription* »
- Demande de brevet provisoire US 61/736,527 (Broad Institute) « *Systems methods and compositions for sequence manipulation* »

Inde

- Demande n°202017027790 « *Cellules souches et progénitrices hématopoïétiques humaines CD34+ modifiées par CRISPR-Cas9 et leurs utilisations* »
- Demande n° IN7853/DELNP/2014 mentionnant l'utilisation de CRISPR pour modifier l'expression des gènes de la globine pour le traitement des thalassémies, de la drépanocytose et d'autres hémoglobinopathies

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2025/2026

Nom : CHOUARBI

Prénom : Yanis

Titre de la thèse : Les implications de la propriété industrielle dans le développement et la commercialisation du médicament Casgevy, premier traitement autorisé utilisant la technologie CRISPR/Cas9

Mots-clés : Exagamglogène autotemcel, CRISPR/Cas9, brevet pharmaceutique, propriété industrielle, biotechnologie, médicament de thérapie innovante, thérapie génique, , accès aux médicaments, licence obligatoire, drépanocytose, β -thalassémie, éthique pharmaceutique, inégalités pharmaceutiques

Résumé : Casgevy, premier médicament autorisé utilisant la technologie CRISPR/Cas9, illustre les tensions inhérentes à la protection par brevet et à l'exploitation d'une invention de biotechnologie à application médicale. Mobilisant une invention d'édition génétique dont la paternité est disputée à l'échelle internationale, ayant abouti à une titularité fragmentée selon les régions du monde, ce traitement de la drépanocytose et de la β -thalassémie concentre des enjeux juridiques, économiques et éthiques majeurs. Son développement, fondé sur des contrats de licence et de collaboration, a abouti à la délivrance d'AMM dans plusieurs pays. Néanmoins, Casgevy s'est vu attribuer de faibles scores d'ASMR en France, reflétant les difficultés propres aux essais cliniques portant sur les médicaments innovants visant des maladies rares. Son coût élevé restreint son accès aux pays à haut revenu, paradoxalement moins touchés par les pathologies visées, soulevant une tension fondamentale entre incitation à innover et poursuite d'objectifs de santé publique.

Membres du jury :

Président : M. SERGHERAERT Eric, Professeur des Universités (PU), Université de Lille

Assesseur : Mme PERROY Anne-Catherine, Professeur des Universités (PU), Université de Lille

Membre extérieur : Mme GOVAERT Marie, Docteur en Pharmacie, Conseil en propriété industrielle mention brevets