HAL
open science

Caractéristiques actuelles des essais cliniques portant sur les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) : entre considérations éthiques, contraintes scientifiques, et adaptations réglementaires

Lorene Simonot

To cite this version:

Lorene Simonot. Caractéristiques actuelles des essais cliniques portant sur les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) : entre considérations éthiques, contraintes scientifiques, et adaptations réglementaires. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297544

HAL Id: hal-03297544

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297544

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2018

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 31 Mai 2018 sur un sujet dédié aux :

Caractéristiques actuelles des essais cliniques portant sur les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) :
entre considérations éthiques, contraintes scientifiques, et adaptations réglementaires.

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Lorène Simonot

né(e)
11 / 07 / 1991

Membres du Jury

Président du jury : Nathalie THILLY, Professeur des universités - Praticien Hospitalier - Pharmacien

Juges :
- Ndeye Coumba NDIAYE, Directeur de thèse - Maître de conférences des Universités
- Loïc REPPEL, Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier - Pharmacien
- Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ, Professeur Des Universités - Praticien Hospitalier - Pharmacien
- Jean Luc LENORMAND, Professeur des Universités

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Professeurs de la Faculté de Pharmacie de Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universities 2017-2018

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen/Directrice des études
Virginie PICHON
Conseil de la Pédagogie
Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER
Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Présidente, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Président, Raphaël DUVAL

Responsables de la filière Officine	Caroline PERRIN-SARRADO Julien GRAFOULET
Responsables de la filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsables de la filière Hôpital	Béatrice DEMORE Marie SOCHA
Responsable Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus ENSAIA	Raphaël DUVAL
Responsable Pharma Plus ENSGSI	Igor CLAROT
Responsable de la Communication	Marie-Paule SAUDER
Responsable de la Cellule de Formation Continue et individuelle	Béatrice FAIVRE
Responsable de la Commission d'agrément des maîtres de stage	François DUPUIS
Responsable ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Jean-Claude BLOCK
Max HENRY
Alain MARSURA
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF
Chantal FINANCE
Marie-Madeleine GALTEAU

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU

Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique et Epidémiologie*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique, Audioprothèse*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Hématologie, Biologie cellulaire*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Alexandre HARLE	*82*	*Biologie cellulaire oncologique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Loïc REPPEL	*82*	*Biothérapie*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Reine EL OMAR	*86*	*Physiologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86/01*	*Droit en Santé*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Marianne PARENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Guillaume SAUTREY	*85*	*Chimie analytique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Sabrina TOUCHET	*86*	*Pharmacochimie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	*86*	*Pharmacie clinique*
Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD *11* *Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*
80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques
85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

Serment de Galien

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Je tiens à remercier Madame THILLY qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse et qui s'est rendue disponible lorsque j'en avais besoin pendant toute la durée de la rédaction de ma thèse.

Je voudrais aussi remercier tout particulièrement Madame Ndeye Coumba NDIAYE pour sa patience, sa disponibilité et son suivi tout au long de la rédaction de ma thèse.

Je remercie également Monsieur Loïc REPPEL, Madame Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ, ainsi que Monsieur LENORMAND, pour me faire l'honneur de juger mon travail. Merci à Monsieur LENORMAND pour m'avoir enseigné des connaissances sur les médicaments biotechnologiques et de m'avoir donné envie de travailler dans ce domaine.

Je souhaite également adresser un grand merci à ma famille pour leur écoute, leur relecture, leur conseil et leur patience pendant toute la durée de cette rédaction. Merci Julia, Maman, Papa, d'avoir cru en moi pendant tout ce temps ! Merci Sylvie pour ton écoute et pour m'avoir soutenue également !

J'aimerais adresser aussi un grand merci à Alice, Simon, Ryan, Maxime, Melissa, Mehdi, et toute ces personnes que j'ai rencontré lors de mon Master 2 « Médicaments biotechnologiques et management », au moment où j'ai choisi mon sujet de thèse en rapport avec les cours enseignés. Merci pour votre accueil chaleureux à Grenoble et merci de m'avoir transmis votre intérêt pour les biotechnologies !

Je voudrais ensuite adresser mes remerciements à mes amies de Master « Management des essais cliniques » de Montpellier, qui sont aujourd'hui devenues mes collègues. Merci à Souad, Chloé, Alexia, Marion, Pauline, Manon, Alisson, Gabrielle, pour votre oreille attentive, pour vos conseils, et pour tous ces bons moments passés avec vous à découvrir la vie parisienne !

Je voudrais aussi adresser un grand merci à mes camarades de faculté de Pharmacie de Nancy, avec qui j'ai passé les moments forts de mes études. Je tiens tout particulièrement à adresser à Laure et Paul un grand « Kiitos paljon », car j'ai vécu des aventures inoubliables en Erasmus à Helsinki grâce à eux !

Enfin, je remercie Jérémy pour m'avoir soutenue pendant mes périodes de doutes, et pour sa patience et son humour lors de mes longues heures de relecture !

Glossaire

Abbreviation	Definition
AAV	Virus Adéno-Associé
ADA	Antidrug Anti Body
ADME	Absorption, Distribution, Métabolisme Et Elimination
AMM	Autorisation De Mise Sur Le Marche
AND	Acide Desoxyribonucléique
ANSM	Agence Nationale De Sécurité Du Médicament Et Des Produits De Santé
ARN	Acide Ribonucléique
ASMR	Amélioration Du Service Médical Rendu
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPF	Bonnes Pratiques De Fabrication
CAR T	Chimeric Antigen Receptor T Cell
CAT	Committee for Advanced Therapies
CEPS	Comité Economique Des Produits De Santé
CHMP	Comité Des Médicaments A Usage Humain
CMC	Chemistry Manufacturing Control
CMH	Complexe Majeur D'Histocompatibilité
CMS	Concerned Member State
CNIL	Commission Nationale De l'Informatique Et Des Libertés
CPA	Cellules Présentatrices d'Antigènes
CPP	Comité De Protection Des Personnes
CQA	Control Quality
CRF	Case Report Form
CRISPR-CAS9	Clustered Regular Interspaced Short Palindromic Repeats Associated Protein 9
CSE	Cellules Souches Embryonnaires
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
CSM	Cellules Souches Mésenchymateuses
CSP	Code De La Santé Publique
CTI	Comité Des Thérapies Innovantes
CTMP	Cell Therapy Medicinal Product
DMLA	Dégénérescence Maculaire Liée A l'Age
EFS	Etablissement Français Du Sang
EMA	European Medicines Agency
FCB	Banque De Cellule Finale
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Generalbundesanwalt Beim Bundesgerichtshof
GTMP	Gene Therapy Medicinal Product
HAS	Haute Autorité De Santé
HCB	Haut Conseil Des Biotechnologies
HED	Human Equivalent Dose
HLA	Human Leucocyte Antigen
ICB	Intermediate Cell Batch
ICH	International Committee for Harmonization

IND	Investigational New Drug
Inserm	Institut National De La Santé Et De La Recherche Médicale
IPC	In-Process Control
iPS	Induced Pluripotent Stem Cells - Souches Pluripotentes Induites
IRM	Imagerie Par Resonance Magnétique
IT	Ingénierie Tissulaire
IVG	Interruption Volontaire De Grossesse
MABEL	Minimum Anticipated Biological Effect Level
MACI	Autologues Cultured Chondrocytes On Porcine Collagen Membrane
MCB	Master Cell Bank
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
MRSD	Maximum Recommended Starting Dose
MSV	Banque De Semences Virale Maîtresse
MTI	Médicament De Thérapie Innovante
MTI-PP	Médicament De Thérapie Innovante Preparé Ponctuellement
NICE	National Institute For Health And Care Excellence
NOAEL	No Observable Adverse Effect Level
OGM	Organisme Génétiquement Modifié
OMS	Organisation Mondiale De La Santé
PD	Pharmacodynamie
PK	Pharmacocinétique
PMA	Procréation Médicalement Assistée
PME	Petites et Moyennes Entreprises
PPAR	Peroxysome Proliferator-Activated Receptors
RMS	Reference Member State
SCID X1	X-Linked Severe Combined Immunodeficiency
SIDA	Syndrome D'immunodéficience Acquise
SMR	Service Medical Rendu
TC	Thérapie Cellulaire
TEP	Tissue Engineered Products
TG	Thérapie Génique
TSE	Transmissible Spongiform Encephalopathy
UE	Union Européenne
UNCAM	Union Nationale Des Caisses d'Assurance Maladies
VHP	Volontary Harmonized Procedure
WCB	Working Cell Bank
WSV	Banque De Semence Virale De Travail

Table des matières

PARTIE 1 : QU'EST-CE QUE LA RECHERCHE CLINIQUE ET QU'EST-CE QU'UN MEDICAMENT DE THERAPIE INNOVANTE ?

1 Introduction 2
2 DefinitionS relatives au developement clinique 3
2.1 Cycle de developpemEnT d'un medicament 3
2.2 Les essais cliniques 4
2.2.1 Différents types d'essais 4
2.2.2 Qui réalise les essais ? 5
2.2.3 Qui autorise un essai et la mise sur le marché ? 6
3 Definition des Médicaments de Thérapie Innovante 7
3.1 Médicament de thérapie génique 8
3.1.1 Rappel historique : 8
3.1.2 Qu'est-ce que la thérapie génique 8
3.1.3 Les challenges de la thérapie génique : 12
3.1.4 La méthode révolutionnaire CRISPR-CAS9 12
3.2 médicaments de thérapie cellulaire somatique 13
3.2.1 Rappel historique 13
3.2.2 Définition : 13
3.3 médicaments issus de l'ingénierie tissulaire 18
3.4 Autres MTI : 19
3.4.1 Médicaments combinés de thérapie innovante 19
3.4.2 Les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP) 19

PARTIE 2 : ETAT DES LIEUX OU EN EST LE DEVELOPPEMENT CLINIQUE DES MTI EN 2018 ?

1 Quel est l'environement dans lequel les MTI sont developpés ? 22
1.1 Quels types d'essaiS cliniques ? 22
1.1.1 Nombre d'essais en cours : 22
1.1.2 Répartition par type de MTI : 22
1.1.3 Répartition par phases cliniques : 23
1.1.4 Répartition par type de maladies ciblées : 24
1.2 Qui réalise ces essais ? 25
1.2.1 Répartition des promoteurs d'essais cliniques 25
1.2.2 Répartition des essais cliniques par pays 25
1.3 essais cliniques d'intérêt 26

1.3.1 Les essais cliniques en thérapie génique 26
1.3.2 Des exemples d'intérêts : 28
1.3.3 Les essais en thérapie cellulaire somatique 29
1.3.4 Les essais en ingénierie tissulaire : 34
2 Quels sont les MTI sur le marche aujourd'hui 35
2.1 Peu d'élus : 35
2.1.1 Comparaison du nombre d'essais et du nombre de médicaments sur le marché 35
2.1.2 Médicaments sur le marché en Europe : 36
2.1.3 Les produits retirés du marché en Europe : pourquoi ? 40
2.1.4 Médicaments sur le marché dans le reste du monde : 41
PARTIE 3 : LES PROBLEMATIQUES ACTUELLES SOULEVEES PAR LA CONDUITE D'ESSAI CLINIQUES SUR LES MTI
1 Les challenges scientifiques et techniques spécifiques aux essais sur les MTI 45
1.1 Problème lié à l'immunogénicité chez le patient : 45
1.1.1 Définition 45
1.1.2 Perte d'efficacité du MTI : 46
1.1.3 Toxicité du MTI : 46
1.1.4 Variabilité de l'immunogénicité en fonction des patients et des produits : 47
1.2 Problèmes liés aux études de pharmacocinétique 48
1.2.1 Difficultés liées à la nature du MTI : taille et ADME 48
1.2.2 Fiabilité du modèle animal et définition de la première dose administrée chez l'Homme : 49
1.3 Les caractéristiques de production des MTI pour le développement clinique 50
1.3.1 Fabrication en établissement certifié 50
1.3.2 Fiabilité des produits de départ 50
1.3.3 Risque de contamination 52
1.3.4 Viabilité des cellules et éloignement des patients 52
1.3.5 Robustesse et reproductibilité du procédé 53
2 Les challenges economiques spécifiques aux MTI pendant le developpement clinique 57
2.1.1 Avant la mise sur le marché d'un médicament : 57
2.1.2 Après la mise sur le marché : 58
3 Les problématiques ETHIQUES de conception d'un essai clinique spécifiques aux MTI 61
3.1.1 Manque de recul à long terme 61
3.1.2 Les dangers éthiques de la thérapie génique 62
3.1.3 Problème éthique lié à la thérapie cellulaire et a l'ingénierie tissulaire : 63
PARTIE 4 :QUELLES SOLUTIONS EXISTENT POUR CES PROBLEMATIQUES ?

1 L'adaptation du cadre réglementaire et des autorites de sante 66
1.1 Généralités sur la règlementation des médicaments de thérapie innovante 66
1.2 Textes réglementaires en Europe sur les MTI 66
1.2.1 Règlement européen : 66
1.2.2 Autres guides règlementaires en Europe : 69
1.3 Réglementation hors EU 75
1.3.1 Généralités : 75
1.3.2 Etats-Unis 75
1.3.3 CANADA : 76
1.3.4 Japon 76
1.3.5 Corée du sud 77
1.4 La réglementation apporte-t-elle une réponse à toutes les problématiques liées au développement des MTI ? 78
1.4.1 Aide aux challenges scientifiques : 78
1.4.2 Aide aux challenges économiques : 81
Aide aux challenges éthiques : 84
1.4.3 84
2 AUTRES ALTERNATIVES a ces problematiques & recommandation 85
2.1.1 Sous-traitance : des centres de production dédiés aux MTI et des financements externes 85
2.1.2 Accès à la formation et à l'information : Association/ Agence de consulting 86
2.1.3 Programme de financements indépendants : 87
2.1.4 Centre de regroupement des ressources et des infrastructures 88
2.1.5 Banque de cellules communes : 89
2.1.6 Accès facilité des médicaments au marché : 90
Conclusion et PERSPECTIVES 92
ANNEXES 94
Bibliographie 113

Liste des figures

Figure 1: Cycle de vie du médicament 4
Figure 2: Principe de thérapie génique 10
Figure 3: Exemple de types de vecteurs oncolytiques et action thérapeutique (11) 11
Figure 4: Représentation du fonctionnement du complexe CRISPR-CAS9 13
Figure 5: Schéma de développement d'un embryon (14)..... 16
Figure 6: Différenciation des cellules souches hématopoïétique chez l'Homme 16
Figure 7: Exemple d'une thérapie tissulaire utilisant des biomatériaux pour la reconstitution de tissus osseux..... 19
Figure 8: Les essais cliniques réalisés sur les MTI de 1999 à 2015 (15) 22
Figure 9: Type de MTI en essai clinique par année de 2009 à 2015 (17)..... 23
Figure 10: Répartition des essais cliniques par type de MTI et par phases (17)..... 24
Figure 11: Types de MTI en cours de développement clinique par aire thérapeutique (18) 24
Figure 12: Répartition des essais sur les MTI entre les organismes commerciaux et non commerciaux en Europe en 2016. (15)..... 25
Figure 13: Nombre d'essais cliniques par types de promoteurs et par pays d'origine en 2015 (18) ... 26
Figure 14: Distribution des essais sur la thérapie génique en fonction des pays, 2017 (21)..... 27
Figure 15: Répartition des essais sur les thérapies géniques par phase, 2017 (15)..... 27
Figure 16: Répartition des indications thérapeutique des thérapies cellulaire et des phases d'essai clinique en 2016 (22)..... 29
Figure 17: Nombre d'études cliniques réalisées avec la technologie des CAR-T en 2018, labiotech.eu janvier 2018 (25) 31
Figure 18: Infographie représentant le mécanisme d'action des cellules marquées de type CAR-T (25) 33
Figure 19: MTI sur le marché en 2016 (9)..... 35
Figure 20: Résumé des MTI approuvés ou ayant été approuvés par l'EMA en Mars 2018 40
Figure 21: Représentation du système de reconnaissance des substances immunogènes chez l'Homme (44)..... 45
Figure 22: Schéma du processus de production à l'acheminement jusqu'au patient pour un MTI de type thérapie cellulaire : optimisation du délai de production et d'acheminement (34)..... 53
Figure 23: Schéma général du processus de scale-up de matériel biologique(46)..... 54
Figure 24: Processus de fabrication du vecteur lentiviral fabriqué par Oxford BioMedica Ltd. (49).... 56
Figure 25: Comités en charge de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour un MTI..... 82
Figure 26: Représentation du support financier apporte par BPI France aux entreprises de biotechnologie en 2015 en France. 88
Figure 27: Représentation de la proposition de système de regroupement des ressources pour le développement de MTI (72)..... 89
Figure 28: Répartition des pathologies présentes dans la banque d'ADN et de Cellules de Genethon 90
Figure 29: Les entreprises françaises et européennes développant des MTI à suivre en Europe en 2018..... 92

Liste des tableaux

Tableau 1: Tableau de essais cliniques en cours sur les cellules souches embryonnaires en 2016 (22) 30
Tableau 2: Liste des exonérations de taxes appliquées aux PME pour les procédures administratives de l'EMA et de la Commission Européenne 83
Tableau 3: Tableau récapitulatif des accès conditionnels au marché et au remboursement dans différents pays européens..... 91

PARTIE 1 :
QU'EST-CE QUE LA RECHERCHE CLINIQUE ET QU'EST-CE QU'UN MEDICAMENT DE THERAPIE INNOVANTE ?

1 INTRODUCTION

Les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) regroupent les thérapies géniques, les thérapies cellulaires et les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire. Avant la mise en place du règlement européen n°1394/2007(1) applicable à tous les pays de l'union européenne (UE) en 2007, la France disposait d'une réglementation nationale dans laquelle ce que l'on appelle aujourd'hui MTI étaient considérés comme des préparations cellulaires ou tissulaires à finalité thérapeutique qui n'étaient pas définies comme des « médicaments » selon le Code de la Santé Publique (CSP).

L'article L.5111-1 du CSP définit un médicament comme étant « une substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que […] pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique»(2).

Avant la mise en place du règlement européen, ces produits aujourd'hui appelés MTI étaient régulés en France selon la directive 2004/23/CE relative aux préparations à base de cellules et de tissus. Ils étaient alors produits par des hôpitaux, des industries pharmaceutiques ou l'Etablissement Français du Sang (EFS). Les Bonnes Pratiques de Fabrications (BPF) relatives aux médicaments n'étaient donc pas applicables (3),(4).

Aujourd'hui, la plupart des produits considérés auparavant comme des « préparations » ont rejoint la classe de « Médicament de Thérapie Innovante » et les développeurs doivent s'adapter aux règlements très stricts relatifs au développement de médicaments.

Seuls les produits qui ne subissent pas de modifications substantielles et dont l'utilisation est la même chez le donneur et le receveur sont considérés comme des préparations tissulaires et/ou cellulaires et non comme des médicaments. Cela concerne en majeure partie les greffes conventionnelles de cellules souches hématopoïétiques et les greffes d'îlots de Langerhans. La plupart des produits ont donc changé de cadre réglementaire en 2007.

La mise en place de ce règlement européen a pour but d'encadrer de manière appropriée et harmonisée dans toute l'Europe les nouveaux produits développés utilisant les biotechnologies. En effet, le nombre d'essais dans ce domaines a fortement augmenté à la fin des années 90 et au début des années 2000 grâce à de récentes découvertes notamment : la découverte de l'utilisation thérapeutique des cellules souches embryonnaires (CSE) en 1998 par James Thomson, le succès des thérapies géniques pour guérir les bébés bulles dans les années 2000, la technologie de reprogrammation cellulaire (cellules pluripotentes induites ou *Induced Pluripotent Stem cells*, iPS)

mise au point par le docteur Yamanaka en 2007 (prix de Nobel de médecine en 2012 avec John Gurdon).

Cette thèse a donc pour but d'expliciter les problématiques liées au développement des thérapies géniques, cellulaires et tissulaires afin de comprendre pourquoi une adaptation réglementaire a été réalisée en 2007. Nous aborderons les problématiques scientifiques, éthiques et économiques en se focalisant sur la partie clinique du développement d'un médicament. Nous verrons ensuite comment la réglementation a pu être adaptée pour apporter une réponse à ces problématiques. Nous verrons enfin, dans une dernière partie, les solutions annexes permettant de répondre à ces problématiques et qui peuvent contribuer aux développements de ces thérapies innovantes et prometteuses.

2 DEFINITIONS RELATIVES AU DEVELOPEMENT CLINIQUE

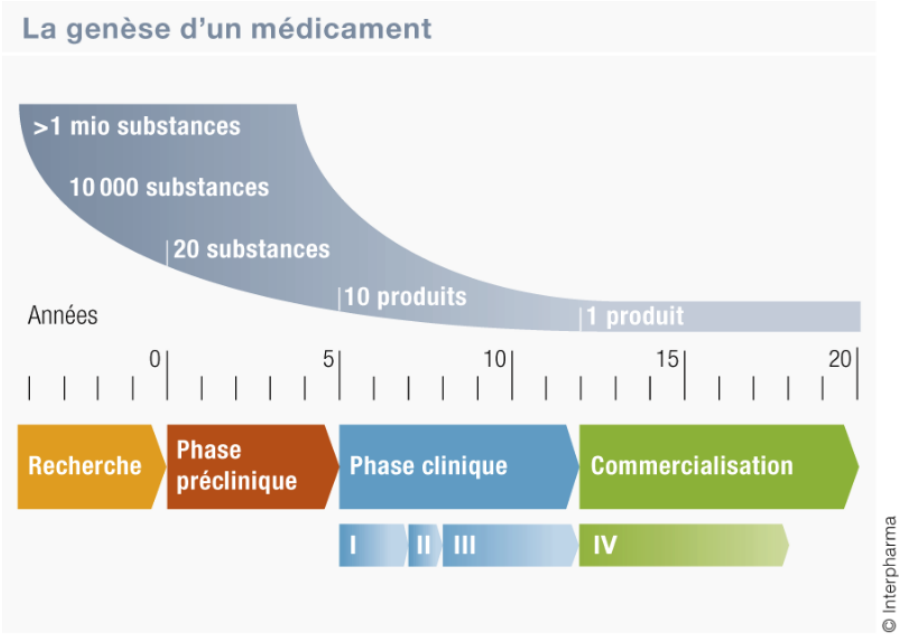
2.1 CYCLE DE DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT

Le temps nécessaire entre l'identification d'un candidat médicament et la mise sur le marché de celui-ci est d'environ 10 ans (figure 1). Après la phase de recherche, le développement d'un médicament comporte deux phases clés :

- la phase préclinique qui permet d'étudier le mécanisme du candidat médicament sur des cellules (*in vitro*) et chez l'animal (*in vivo*).
- la phase clinique qui permet d'étudier la sécurité, le mécanisme, et l'efficacité du médicament chez l'Homme et de déterminer la dose thérapeutique.

Après ces étapes et en fonction des résultats de ces deux phases, l'entreprise qui a développé le médicament procède à une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des autorités compétentes et des comités d'éthique. Un prix public ainsi qu'un taux de remboursement est aussi étudié en fonction de l'innovation, de l'investissement du coût de production et de l'efficacité du médicament par rapport à ce qui existe aujourd'hui sur le marché.

Une fois le médicament commercialisé, son efficacité et sa sécurité continuent à être étudiées via les essais de phase IV ou essais en « vie réelle ». Il s'agit alors d'études de pharmaco-épidémiologie et pharmacovigilance.



Source: Interpharma.

Figure 1: Cycle de vie du médicament (5)

2.2 LES ESSAIS CLINIQUES

2.2.1 Différents types d'essais

Lors des essais cliniques, le candidat médicament est testé d'abord sur un petit nombre de volontaires sains (sauf en oncologie) puis sur des patients malades. L'évaluation clinique avant mise sur le marché se fait en plusieurs phases : phase I, phase II et phase III.

La phase I :

La phase I est réalisée sur un petit nombre de volontaires, environ vingt personnes, sains ou malades en fonction du produit évalué. Une étude de phase I est en général très rapide : sa durée varie de quelques jours à quelques semaines seulement.

Lors de cette phase, le médicament est testé pour la première fois chez l'Homme. Le but est donc d'évaluer le seuil de tolérance et de toxicité du produit. De ce fait, les volontaires qui participent à ce type d'études sont souvent accueillis dans un centre spécialisé pendant quelques jours afin de suivre de très près leurs fonctions physiologiques : fonction cardiaque, respiratoire, et les résultats de leurs tests sanguins.

La phase II :

La phase II est réalisée sur des volontaires malades. Ces études nécessitent en général une centaine de patients et dure quelques mois à une année. Dans ce type d'études, l'objectif est de définir quelle

est la dose minimale efficace. Les effets indésirables sont aussi identifiés. La phase IIa a pour but d'identifier la dose efficace et les effets indésirables. La phase IIb est ensuite réalisée sur un panel de patients plus important afin d'évaluer un bénéfice thérapeutique par rapport aux thérapies existantes.

C'est aussi pendant la phase II que les études de pharmacocinétique et de pharmacodynamique sont réalisées même si cela peut être déjà fait en partie aussi en phase I. La pharmacocinétique étudie l'influence du corps sur le médicament, c'est-à-dire la façon dont le produit est absorbé, distribué, métabolisé, et éliminé. La pharmacodynamie, elle, s'attache à étudier l'action de la drogue sur le corps, c'est-à-dire l'effet du produit sur l'organisme.

La phase III :

La phase III est la dernière phase avant la demande de mise sur le marché d'un médicament. Lors de cette phase, les études sont réalisées sur un nombre plus important de patients (plusieurs centaines à plusieurs milliers en fonction de la pathologie). Les études de cette phase peuvent durer plusieurs années car il faut recruter plus de patients et suivre l'évolution de leur état de santé. Ces études permettent d'évaluer l'efficacité thérapeutique du traitement par rapport aux traitements de référence sur le marché. Les patients sont donc généralement séparés en deux groupes : le groupe contrôle et le groupe test. Le groupe contrôle reçoit le médicament de référence sur le marché ou un placebo alors que les patients du groupe test reçoivent le produit à l'étude. Ces études sont en général réalisées en double aveugle c'est-à-dire que ni le patient, ni le médecin ne connait le bras dont fait partie le patient afin d'éviter les biais de comportement et des résultats faussés.

L'ensemble de ces phases est réalisé avant la mise sur le marché. Comme expliqué précédemment, le suivi du médicament ne s'arrête pas après la commercialisation du produit. En effet, pendant toute la durée de commercialisation, les effets du médicament sont suivis par des études « en vie réelle » ou de phase IV. Ce sont des études épidémiologiques et de pharmacovigilance qui recensent les effets indésirables trop rares pour avoir été détectés lors des phases cliniques, des complications tardives chez les patients, ou bien des biais de prescription.

2.2.2 Qui réalise les essais ?

2.2.2.1 Promoteurs

Le promoteur est un individu ou un organisme qui prend l'initiative de la réalisation d'un essai clinique. Il peut s'agir d'un laboratoire pharmaceutique, d'une société de biotechnologie ou d'un organisme à but non lucratif par exemple. C'est la personne qui est en lien avec les autorités de santé.

2.2.2.2 Investigateurs

L'investigateur est responsable de la réalisation pratique de l'essai proposé par le promoteur. L'investigateur est un médecin et travaille avec son équipe directement au contact du patient. Il est aussi responsable de la synthèse des données recueillies sous forme d'un rapport.

2.2.3 Qui autorise un essai et la mise sur le marché ?

2.2.3.1 Procédure de demande d'autorisation d'essai clinique :

Chaque entreprise qui souhaite développer un médicament doit en faire la demande auprès des autorités compétentes et des comités d'éthique. Une demande d'essai peut être faite au niveau national ou international. En France, l'autorité compétente est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) communément appelée l'agence du médicament et chaque région comporte un comité d'éthique : le Comité de Protection des Personnes (CPP) qui doit être tiré au sort pour l'évaluation d'une demande. Une notification doit également être faite au Comité National Informatique et Liberté (CNIL) afin de garantir le respect de l'anonymat du patient et la sécurisation de ses données. A l'échelle de UE, l'agence en charge de la revue des dossiers est la « *Europeen Medicines Agency* » (EMA). Aux Etats-Unis, il s'agit de la « *Food and Drug Administration* » (FDA). Les autorités compétentes vérifient surtout la qualité, la sécurité et l'efficacité de la molécule. Le comité d'éthique vérifie que les essais vont être réalisés dans le respect des droits des volontaires.

La procédure « *Volontary Harmonized Procedure* » (VHP) permet aujourd'hui de déposer une demande d'essai clinique via un portail commun à plusieurs pays. L'évaluation se fait alors de manière centralisée pour les autorités compétentes mais l'évaluation par le comité d'éthique reste nationale. L'essai ne peut commencer qu'une fois l'autorisation obtenue (6).

2.2.3.2 Procédures de mise sur le marché en Europe :

Une fois les essais de phase III réalisés, le laboratoire peut faire une demande d'AMM pour un ou plusieurs pays selon une procédure de reconnaissance mutuelle, centralisée ou décentralisée.

Procédure centralisée :

Le promoteur réalise une demande de mise sur le marché auprès de l'EMA. Le dossier est revu par la Commission européenne. Une fois l'autorisation accordée, cette autorisation est validée dans tous les États membres de l'UE. Cette procédure est obligatoire pour les MTI.

La procédure de mise sur le marché dure 210 jours au minimum. Une évaluation primaire a lieu lors des 120 premiers jours. À la suite de cela, la procédure peut être mise en attente si les autorités posent des questions aux promoteurs des études et développeurs du produit. Entre le jour 121 et 210, l'EMA rend son opinion : le dossier est revu par le comité pour les médicaments de thérapie innovante

- *Committee for Advanced Therapies* (CAT) de l'EMA et l'opinion est donnée ensuite par le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP). Ensuite, entre le jour 210 et 277, la commission européenne rend son avis d'autorisation définitif (7).

Procédure de reconnaissance mutuelle :

Cette procédure repose sur le principe de reconnaissance de l'évaluation d'un État membre ("État membre de référence" ou « *reference member state* », RMS) par les autres États membres où le médicament est destiné à être mis sur le marché ("États membres concernés" ou « *concerned member state* », CMS). La procédure de reconnaissance mutuelle se décompose en 2 phases : la phase nationale et la phase européenne.

Procédure décentralisée :

Cette procédure repose sur le même principe que celui de la procédure de reconnaissance mutuelle mais avec deux différences principales : aucune AMM ne doit avoir été accordée avant dans l'UE, et le dossier est soumis simultanément dans tous les États membres (RMS + CMS).

2.2.3.3 L'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

Il existe des cas exceptionnels ou la procédure décrite ci-dessus n'est pas appliquée. En France, l'ANSM peut délivrer une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en attendant d'évaluer le dossier de demande d'AMM. Ceci est fait lorsqu'un besoin urgent de donner une solution thérapeutique aux patients est présent. Cela peut être le cas par exemple pour une maladie rare, ou pour des maladies graves sans autres solutions thérapeutiques. Les ATU peuvent être nominatives (pour une personne) ou de cohorte (pour plusieurs personnes). Le médecin qui délivre le médicament doit être spécialiste et il doit délivrer le médicament avec l'accord du laboratoire et de l'agence du médicament pour une ATU nominative. Une ATU de cohorte est demandée par l'entreprise qui développe le médicament auprès de l'agence du médicament.

3 DEFINITION DES MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE

Les Médicaments de thérapie innovante (MTI) ou *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMP) en anglais regroupent l'ensemble des médicaments issus de la modification d'un élément biologique. Les MTI regroupent donc les médicaments :

- de thérapie génique (TG)
- de thérapie cellulaire (TC)
- d'ingénierie tissulaire (IT)
- et de combinaisons de médicaments de thérapie innovante
- de type MTI-Préparés Ponctuellement (MTI-PP) qui sont régulés au niveau national.

Les MTI suivent le règlement européen n°1394/2007(8) et la directive 2001/83/CE. Les demandes d'essais cliniques sont gérées aux niveaux national ou international mais les demandes de mise sur le marché sont régulées obligatoirement au niveau européen via une procédure centralisée comme expliqué précédemment.

Le classement des MTI peut être parfois difficile, c'est pourquoi il est recommandé de solliciter l'avis de l'ANSM et éventuellement du CAT. Cette démarche doit être réalisée au plus tôt et avant tout essai pour être sûr d'être dans le bon cadre réglementaire pour une future soumission pour mise sur le marché.

3.1 MEDICAMENT DE THERAPIE GENIQUE

3.1.1 Rappel historique :

Le terme de thérapie génique apparait pour la première fois en 1972 dans une publication écrite par Friedmann et Robin (9), après la première description de l'ADN par Watson et Crick.

Grâce aux avancées technologiques du XXème siècle, il a été possible d'insérer un gène modifié dans une cellule via transduction et en utilisant des vecteurs comme transporteurs du gène médicament. Ainsi, en 1990, un premier essai de thérapie génique a vu le jour, initié par le Dr. Rosenberg aux Etats-Unis (10). Cet essai avait pour but de soigner une petite fille de trois ans souffrant d'un déficit en Adénosine Désaminase (ADA). Cette maladie empêche le système immunitaire de se développer. Les essais se sont poursuivis jusque dans les années 2000 sur d'autres patients mais ont été suspendus lorsque deux enfants ont développé une leucémie à la suite de la thérapie génique. Nous y reviendrons dans la partie II de cette thèse.

3.1.2 Qu'est-ce que la thérapie génique

Le terme de thérapie génique (TG) recouvre des éléments différents :

- Le transfert de gènes dans le noyau le plus fréquemment,
- L'administration de l'ARN interférence (ARNi) du gène cible hors du noyau,
- L'administration de protéines recombinantes issues du transfert de gènes,
- L'administration d'agents pharmacologiques modulant l'expression des gènes, comme les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPARs).

Dans cette thèse, nous nous focaliserons sur la TG dans son utilisation la plus répandue : le transfert de gène.

Nous pouvons donc définir la thérapie génique comme une stratégie qui consiste à faire pénétrer des gènes dans les cellules d'un individu. Elle a pour but d'introduire chez un patient la copie normale du ou des gènes déficients responsables de sa maladie. Le but peut aussi être de modifier l'expression

du ou des gènes délétères impliqués dans une pathologie. Ainsi la thérapie génique utilise les gènes comme des médicaments. Selon l'ANSM, « un médicament de thérapie génique est un produit obtenu par un ensemble de procédés de fabrication visant au transfert d'un gène prophylactique, diagnostique ou thérapeutique chez l'Homme et son expression consécutive *in vivo* ».

3.1.2.1 Principe général de fonctionnement :

L'ANSM définit les médicaments de thérapie génique comme des médicaments ayant les caractéristiques suivantes :

- « il contient une substance active qui contient un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, ou d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique
- son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend de la séquence d'acides nucléiques recombinants qu'il contient et/ou du produit de l'expression génétique de cette séquence. »

Un médicament est considéré comme un médicament de thérapie génique si les deux conditions sont réunies. La spécificité de la thérapie génique est qu'il faut connaître le mécanisme de la maladie à tous les niveaux : organe, cellule, molécule, et gène.

Il faut identifier le gène responsable de la maladie et la protéine qu'il code. Il faut ensuite isoler le gène normal à partir de cellules saines. Pour transporter ce gène, il faut fabriquer des dispositifs appelés vecteurs via des cellules spécialisées dans la fabrication de vecteurs. Ces vecteurs sont ensuite testés pour vérifier leur innocuité sur l'Homme. Ces vecteurs contenant le gène d'intérêt vont être ensuite injectés dans le corps du malade. Le vecteur va alors délivrer le gène dans la cellule cible via différents mécanismes d'insertion. Le gène sera alors fusionné avec le génome de l'individu et la lignée cellulaire portera le nouveau gène « médicament ». Le fonctionnement général de la thérapie génique est résumé en figure 2.

Les maladies qui résultent de la mutation d'un seul gène sont les meilleurs candidats pour la thérapie génique (maladies monogéniques). Les maladies cardiaques, l'hypertension artérielle, la maladie d'Alzheimer ou encore le diabète sont causées par les effets combinés de la variation de plusieurs gènes et des facteurs environnementaux, il est donc plus difficile de mettre en place des thérapies géniques. Ces maladies multigéniques sont donc très difficiles à traiter efficacement en utilisant cette technique.

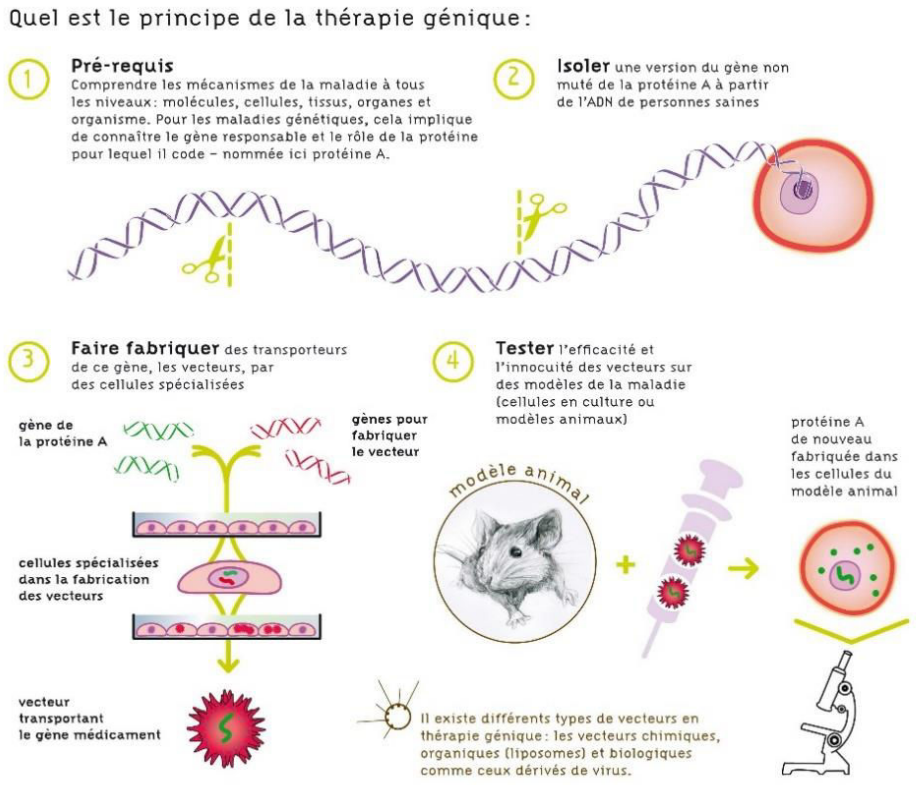


Figure 2: Principe de thérapie génique

3.1.2.2 Les types de thérapie génique :

Les thérapies géniques peuvent être divisées en deux types : la thérapie génique somatique et la thérapie génique germinale. La TG somatique ne permet pas de transmettre un gène muté à sa descendance. La TG germinale ou embryonnaire permet de modifier le code génétique des cellules sexuelles. Le gène modifié peut donc alors être transmis aux générations futures. Il existe ensuite trois types de thérapies géniques somatiques :

- *Ex vivo* : les cellules du patient sont traitées à part puis réinjectées
- *In situ* : une injection directe du vecteur contenant le gène est faite dans le tissu cible
- *In vivo* : une injection directe du vecteur contenant le gène est faite dans la circulation sanguine

3.1.2.3 Les vecteurs de thérapie génique

Les vecteurs sont les molécules qui transportent le gène d'intérêt dans la cellule cible de manière inerte jusqu'au noyau cellulaire contenant le génome. Ils doivent être sûrs et efficaces, c'est-à-dire qu'ils doivent :

- promouvoir l'interaction spécifique avec la cellule cible (ciblage cellulaire)
- assurer la pénétration intracytoplasmique
- transporter le gène jusqu'au noyau

Il existe deux grands types de vecteurs : viraux et inertes. Les vecteurs inertes (non-viraux) sont soit chimiques, soit organiques (liposomes, capsules, nanoparticules). Aujourd'hui, les vecteurs les plus utilisés en cliniques sont des vecteurs viraux comme :

- le vecteur viral adeno-associé (AAV) pour la thérapie génique *in vivo*
- et le vecteur lentiviral pour la thérapie génique *ex-vivo*

Les vecteurs viraux sont plus spécifiques que les vecteurs inertes mais ils représentent un risque plus élevé d'immunogénicité. Les virus sont modifiés pour ne plus être infectieux, mais ce sont toujours des corps étrangers donc le système immunitaire du patient peut réagir contre ceux-ci. Un virus peut aussi être dans de rares cas encore actif ou souillé. Nous verrons en partie 3 les conséquences possibles que cela peut engendrer.

Les vecteurs viraux regroupent aussi les vecteurs oncolytiques. La variabilité des virus oncolytiques est grande. La figure 3 montre les différents types de virus oncolytiques existants. Les virus oncolytiques actuellement utilisés en essais cliniques sont les virus de l'herpès simplex, les réovirus et les adénovirus par exemple. En thérapie génique, l'action du virus contenant le gène cible induit la lyse de la cellule cible et l'expression du gène « médicament ».

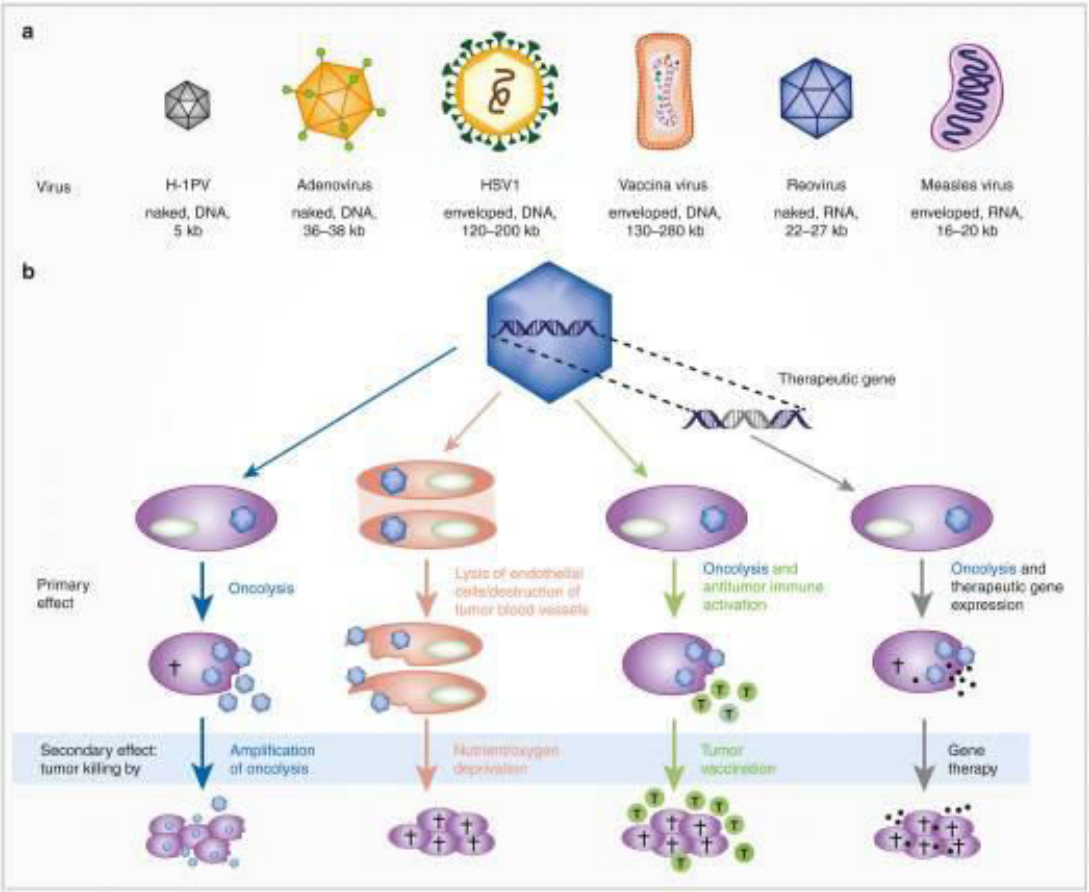


Figure 3: Exemple de types de vecteurs oncolytiques et action thérapeutique (11)

3.1.3 Les challenges de la thérapie génique :

La thérapie génique reste cependant compliquée aujourd'hui à mettre en place pour quatre raisons :

- l'inefficacité des vecteurs à transduire un pourcentage important de cellules,
- la difficulté de créer des vecteurs qui permettent de reproduire les cascades de réactions complexes d'expression des gènes au sein de la cellule,
- l'utilisation de gènes thérapeutiques non adaptés en raison d'erreurs de compréhension concernant le mécanisme de la maladie,
- la dangerosité potentielle des vecteurs viraux et surtout des vecteurs oncolytiques.

3.1.4 La méthode révolutionnaire CRISPR-CAS9

La méthode CRISPR-CAS9 pourrait permettre de contourner certains challenges spécifiques à la thérapie génique qui viennent d'être cités. Cette nouvelle méthode été découverte en 2012 et le brevet a été validé en février 2017 (12). CRISPR signifie « *Clustered Regular Interspaced Short Palindromic Reapeats* » et CAS9 signifie "*associated protein* 9".

Le complexe CRISP-CAS9 est une enzyme de type endonucléase à destination de l'ADN, guidée par un ARN, qui permet de couper de manière spécifique chacun des deux brins de l'ADN (figure 4).

Cette enzyme peut donc être utilisée en thérapie génique afin de modifier plus facilement un génome sur un locus spécifique. De plus, cette technique est moins coûteuse que les techniques existantes jusque maintenant pour éditer les gènes. C'est pour cela qu'on appelle ce complexe « ciseaux moléculaires ».

Jusqu'ici, la thérapie génique aboutissait à un exemplaire fonctionnel d'un gène qui s'intégrait parfois aléatoirement, et ne bénéficiait donc pas d'un environnement assurant une régulation correcte de son expression. De plus, le gène muté restait en place et pouvait donc s'exprimer de nouveau. Avec CRISPR-CAS9, le gène muté est corrigé : on peut donc espérer que sa régulation sera correcte puisqu'il est dans son environnement normal. Cette découverte pourra peut-être permettre un développement plus rapide des thérapies géniques (13).

CRISP-CAS9 commence à être utilisé en clinique. Il a été utilisé pour la première fois sur des embryons humains en 2015 en Chine puis sur des patients atteints de cancer du poumon. Les lymphocytes T de ces patients ont été modifiés à l'aide de CRISP-CAS9 en ajoutant le gène codant pour la protéine PD-1 afin que les ces derniers puissent reconnaitre les cellules cancéreuses. En mai 2017, des premiers essais ont été réalisés sur des malades atteints du SIDA.

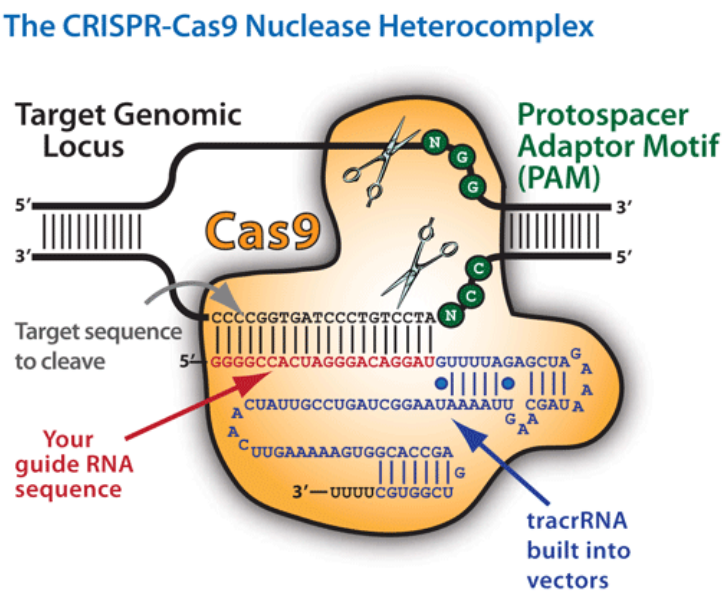


Figure 4: Représentation du fonctionnement du complexe CRISPR-CAS9

3.2 MEDICAMENTS DE THERAPIE CELLULAIRE SOMATIQUE

3.2.1 Rappel historique

La thérapie cellulaire existe depuis les années 70. En effet, il est possible d'utiliser des cellules souches cutanées pour les greffes de peau chez les grands brulés depuis cette date. L'utilisation des cellules souches hématopoïétiques date des années 1980 pour les greffes de moelle osseuse par exemple et pour traiter les hémopathies malignes. En revanche, l'utilisation de cellules pluripotentes induites (iPS) et des cellules souches embryonnaires (CSE) est très nouvelle. Leur définition est donnée dans la partie suivante.

3.2.2 Définition :

Les cellules souches sont utilisées en thérapie pour obtenir des cellules différenciées d'intérêt pour traiter une pathologie. Il en existe de nombreuses sortes mais elles partagent deux propriétés communes : elles s'auto-renouvellent indéfiniment et elles peuvent évoluer en différents types de cellules.

Les médicaments de thérapie cellulaire somatique sont définis par l'ANSM comme « des médicaments biologiques qui présentent les caractéristiques suivantes : ils contiennent ou consistent en des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier

leurs caractéristiques biologiques, ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur. Ils possèdent des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grâce à une action métabolique, immunologique ou pharmacologique. »

Les conditions décrites ci-dessus doivent toutes être respectées pour considérer le médicament comme thérapie cellulaire. La notion de modification substantielle doit se comprendre comme les conséquences de la modification. Une modification substantielle est une modification qui résulte en une modification de la priorité biologique ou de la fonction initiale de la cellule. Une succession de modifications non substantielles peuvent aboutir à une modification substantielle globale.

Une cellule souche est une cellule indifférenciée capable de générer des cellules spécialisées par différenciation cellulaire et aussi de se maintenir dans l'organisme par prolifération ou division asymétrique. Il existe plusieurs types de cellules souches :

- totipotente,
- pluripotente :
- multipotente,
- unipotente

Cellules totipotentes :

Elles sont issues de l'embryon précoce. Elles produisent non seulement toutes les cellules de l'embryon mais aussi ce qu'on appelle les annexes (placenta, cordon ombilical). Ce sont donc les seules qui peuvent conduire à un embryon capable de s'implanter dans l'utérus et se développer pour donner un être humain.

Cellules pluripotentes :

A partir d'un certain stade de développement de l'embryon, on ne trouve plus de cellules totipotentes, mais des cellules pluripotentes, c'est à dire qu'elles peuvent se différencier en cellules de tout type de tissus de l'organisme (y compris en cellules germinales), mais ne peuvent pas, à elles seules, donner naissance à un embryon entier (pas de placenta par exemple).

Cellules multipotentes :

Les cellules souches multipotentes ne sont plus capables de se différencier qu'en un nombre limité de cellules ayant une même origine embryonnaire (endoderme, ectoderme, mésoderme).

Cellules unipotentes :

Les cellules souches unipotentes sont plus encore engagées dans un processus de différenciation qui ne leur permet de produire qu'un type cellulaire.

Les cellules souches présentes dans les tissus d'un adulte sont multipotentes ou unipotentes. Les cellules somatiques, ou soma, sont toutes les cellules formant le corps d'un organisme multicellulaire, c'est-à-dire toutes les cellules n'appartenant pas à la lignée sexuelle germinale.

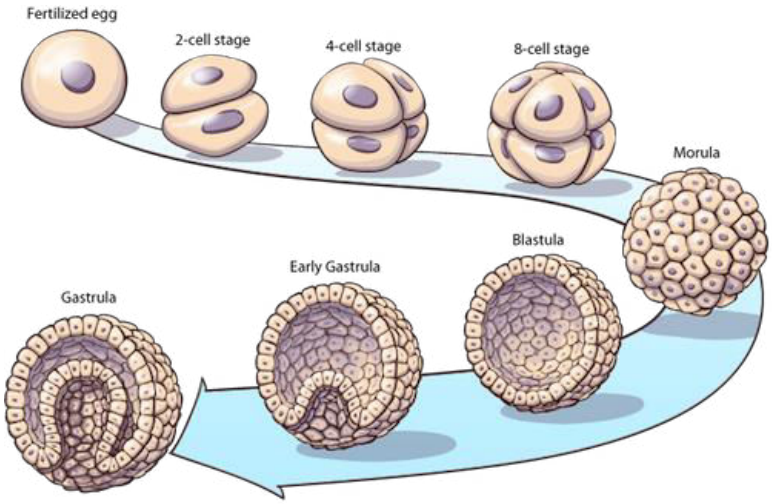
La thérapie cellulaire consiste donc à greffer des cellules afin de restaurer la fonction d'un tissu ou d'un organe. Le patient est traité durablement en une seule injection de ces cellules modifiées. Elles sont obtenues à partir de cellules souches décrites précédemment. Elles proviennent du patient lui-même (autologues) ou d'un donneur (allogéniques).

3.2.2.1 Les cellules souches pluripotentes : un atout pour la recherche

Les cellules souches pluripotentes, de nature embryonnaires ou induites (les cellules iPS), représentent l'un des outils innovants de l'industrie de la santé au XXIe siècle. Ces cellules ouvrent en effet de vastes possibilités en termes de compréhension des pathologies, de mise au point de nouveaux médicaments et de toxicologie prédictive.

Les cellules souches pluripotentes peuvent être de deux natures différentes : embryonnaires ou induites.

Les cellules souches embryonnaires sont prélevées chez l'embryon à environ 7 jours, au stade de blastula (figure 5). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), un organisme est considéré comme viable au bout de 22 semaines après fécondation et lorsque l'organisme atteint les 500 grammes. Prélever des cellules embryonnaires ne constitue donc pas un acte de « meurtre » pour l'OMS. Nous reviendrons sur cette considération éthique en partie 3.



Cell Cleavage
Process by which the number of cells in a developing embryo is multiplied through cell division.

Figure 5: Schéma de développement d'un embryon (14)

Les cellules souches pluripotentes induites ou cellules iPS sont des cellules différenciées qui ont été prélevées chez des adultes et reprogrammées ensuite par génie génétique. Ces cellules pluripotentes sont ensuite différenciées en cellules d'intérêt à l'aide de facteurs de croissance et de différenciation. Les chercheurs sont capables aujourd'hui d'induire la différenciation de cellules en cellules rétiniennes ou de la peau mais il est encore difficile de différencier les cellules en cellules musculaires squelettiques car cela est très complexe.

Toutefois, même si de nombreuses avancées technologiques sont conçues sur les cellules iPS, toutes les voies de recherche doivent être explorées car elles sont complémentaires plutôt que concurrentes. En effet, les travaux sur les iPS n'ont pu aboutir que grâce aux recherches sur les cellules souches embryonnaires.

3.2.2.2 Les cellules souches niches chez l'adulte :

Dans le sang de cordon, on trouve des cellules souches hématopoïétiques, celles dont on exploite directement les propriétés dans les greffes de sang de cordon. On les trouve également chez l'adulte dans la moelle osseuse (figure 6). Ces cellules souches ont des propriétés multipotentes.

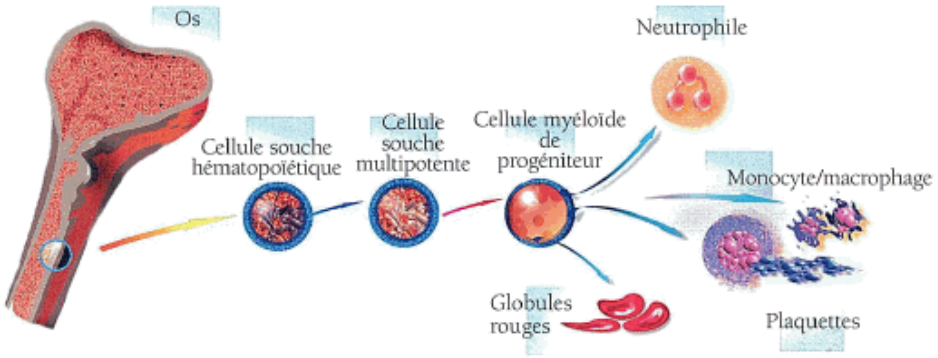


Figure 6: Différenciation des cellules souches hématopoïétique chez l'Homme

Dans le cordon ombilical lui-même et ensuite dans la moelle osseuse chez l'adulte, on peut récupérer de nombreuses cellules souches mésenchymateuses (CSM). Ces cellules ont la capacité de se différencier dans un grand nombre de types cellulaires, ce qui les place entre la multi et la pluripotence. Elles sont donc très intéressantes en thérapie cellulaire. De plus, ce sont des cellules "jeunes" qui ont vraisemblablement gardé un grand potentiel réplicatif, c'est à dire la possibilité de se diviser de très nombreuses fois. Les CSM peuvent produire plusieurs types de cellules appartenant aux tissus squelettiques, tels que le cartilage, les os et la graisse. Environ 0,001 à 0,01% des cellules de la moelle osseuse sont des CSM.

Des cellules souches peuvent être aussi présentes en infimes quantités dans d'autres organes chez l'adulte. Il existe par exemple des cellules souches limbiques (proche de la cornée). Ces cellules ont été utilisées pour mettre au point le médicament Holoclar® dont le mécanisme est expliqué en partie 2.2.

3.2.2.3 Compatibilité donneur-receveur :

Le prélèvement de cellules souches est fait sur le patient qui nécessite la thérapie cellulaire. Il est dit autologue si les cellules sont ensuite réinjectées chez ce même patient. Les cellules thérapeutiques sont tolérées par le patient sur le plan immunitaire. On utilise alors des cellules souches multipotentes ou des cellules de type iPS. Le point faible de cette méthode est que la durée de traitement des cellules est longue par rapport à l'utilisation d'une banque de cellule prête à l'emploi.

Dans le cas d'utilisation de cellules issues de banque ou d'un autre individu, on parle alors de greffe de type allogénique. Le donneur et le receveur sont deux personnes distinctes. Le point faible de cette méthode est la réaction immunitaire au corps étranger par l'individu qui reçoit la thérapie. Des rejets de greffe peuvent donc avoir lieu. En cas de greffe de moelle, par exemple, le patient receveur doit suivre un traitement immunosuppresseur.

Les chercheurs anticipent actuellement ce problème. Ils créent des banques de cellules de type iPS allogènes marquées selon le profil immun humain (complexe HLA). Le principe du complexe HLA est expliqué en partie 3 de cette thèse. Cela permet de choisir des cellules thérapeutiques compatibles avec le profil des patients receveurs.

Le problème de la compatibilité donneur-receveur est moins complexe pour les CSE : ces cellules sont peu immunogènes. D'autres part, les CSM expriment faiblement le marqueur de l'immunité HLA et sécrètent également des immunosuppresseurs donc cela limite les réactions immunitaires. Ainsi, aucun traitement immunosuppresseur n'est indispensable lorsqu'on utilise des CSM ou des CSE allogènes.

3.3 MEDICAMENTS ISSUS DE L'INGENIERIE TISSULAIRE

Sont considérés comme issus de l'ingénierie tissulaire, les cellules ou tissus qui répondent à au moins l'une des conditions suivantes selon la définition de l'ANSM :

- « les cellules ou tissus ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés.
- les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur »

L'ingénierie tissulaire a pour but de remplacer, de maintenir ou d'améliorer la fonction des tissus humains. Ceci est fait grâce à des substituts biologiques élaborés à partir de cellules, de matrices servant de support et de facteurs bioactifs. L'ensemble est défini comme un biomatériau.

Selon les cas, les cellules seront isolées auprès du malade et réinjectées en période per-opératoire ou isolées et amplifiées *ex-vivo* dans un environnement mécanique adapté, selon les normes de BPF. Le produit d'ingénierie tissulaire peut être mis en place à distance du patient via des techniques faisant intervenir la chaleur, la lumière, ou le champ magnétique. Cela entraine l'activation du support (biomatériau), l'activation des cellules, et la délivrance des facteurs de croissance bioactifs. Les multiples applications intéressent aussi bien la peau, le foie, la cornée, les vaisseaux, que l'appareil locomoteur (os, cartilage ou tendons). Ils seront vus en partie 2.

L'origine des cellules est un facteur déterminant. Les contraintes variant selon l'indication clinique, il n'existe pas de matériau universel pour l'ingénierie tissulaire, et le cahier des charges de ces matériaux n'est pas toujours compris.

L'ingénierie tissulaire nécessite donc de développer des modèles de culture en 3 dimensions de tissus qui reflètent l'environnement des cellules *in vivo*, et qui permettent un contrôle sur l'environnement cellulaire et un aperçu en temps réel des événements cellulaires. La figure 7 ci-dessous représente un exemple de thérapie tissulaire utilisant des biomatériaux.

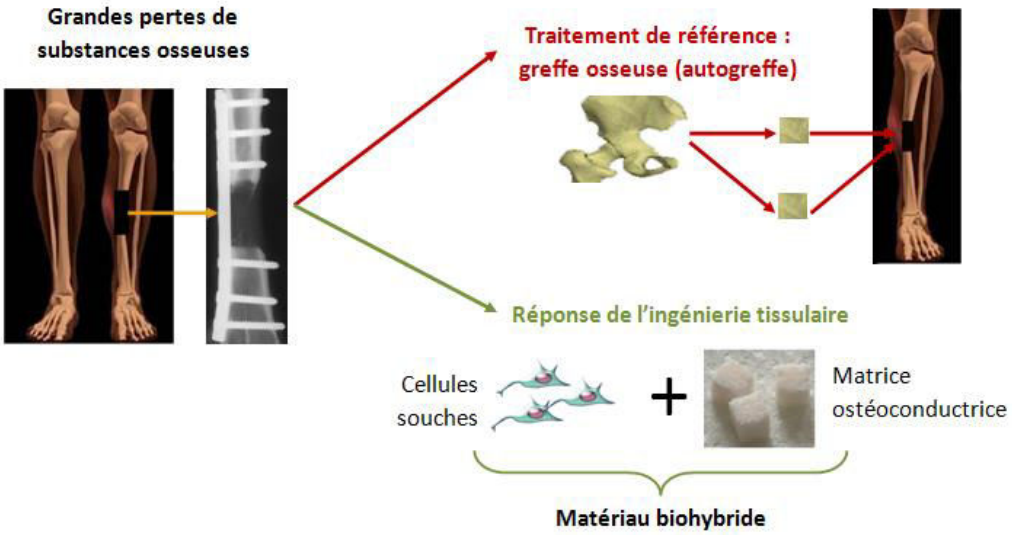


Figure 7: Exemple d'une thérapie tissulaire utilisant des biomatériaux pour la reconstitution de tissus osseux

3.4 AUTRES MTI :

3.4.1 Médicaments combinés de thérapie innovante

Ces médicaments sont issus des médicaments de thérapie cellulaire, de thérapie génique ou d'ingénierie tissulaire, et satisfont aux conditions suivantes selon l'ANSM :

- « Ils intègrent dans leur composition un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE, ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE,
- et leur partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables, ou leur partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action qui peut être considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités ».

3.4.2 Les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP)

Les MTI préparés ponctuellement pour un patient sont une spécificité française régulée au niveau national. Ils suivent un cadre réglementaire qui est similaire au règlement européen relatif aux MTI en matière de qualité et de sécurité. La loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 a introduit ce nouveau type de

produits. Il bénéficie de « l'exemption hospitalière » (article 28 - règlement n°1394/2007) qui est décrite en partie 4 de cette thèse. Ils peuvent donc être produits sans être soumis aux exigences du règlement européen mais, ils ne peuvent pas bénéficier d'une demande d'AMM centralisée pour tous les pays de l'union en même temps comme c'est prévu pour les MTI. Le médicament est réalisé dans un hôpital donné en France pour un patient donné et sur prescription médicale.

Conclusion :

Dans cette première partie, il apparait que l'environnement pour réaliser les essais cliniques portant sur les MTI est complexe. Les MTI regroupent un ensemble très varié de thérapies. Nous allons voir dans une seconde partie quels sont les essais réalisés aujourd'hui parmi les MTI, et quels sont les MTI sur le marché.

PARTIE 2 : ETAT DES LIEUX
OU EN EST LE DEVELOPPEMENT CLINIQUE DES MTI EN 2018 ?

1 QUEL EST L'ENVIRONEMENT DANS LEQUEL LES MTI SONT DEVELOPPES ?

Nous avons vu dans la partie précédente que la recherche clinique sur la thérapie génique et la thérapie cellulaire est relativement récente, les premiers essais datant majoritairement des années 1990. Cela a été rendu possible grâce à plusieurs découvertes et grâce aux stratégies nouvelles des entreprises pharmaceutiques.

1.1 QUELS TYPES D'ESSAIS CLINIQUES ?

1.1.1 Nombre d'essais en cours :

Depuis les années 90, le nombre d'essais cliniques portant sur les MTI a fortement augmenté. Le nombre d'essais total dans le monde est comptabilisé en prenant en compte les bases de données européennes EudraCT et la base de données mondiale Clinicaltrial.gov. En 2015, 939 essais sur les MTI avaient été enregistrés (15). La figure 8 ci-dessous montre que le nombre d'essai est en augmentation puisque 572 essais ont été enregistrés entre 2011 et 2015 contre 333 essais entre 2004 et 2010. Le nombre d'essais déclarés en juin 2015 est moins élevé car le bilan de l'étude a été fait à mi- année. Parmi les essais, 85% sont encore en cours et 15% sont terminés. Le détail du système de comptabilisation des essais cliniques ouverts en juin 2015 est présent en annexe 1.

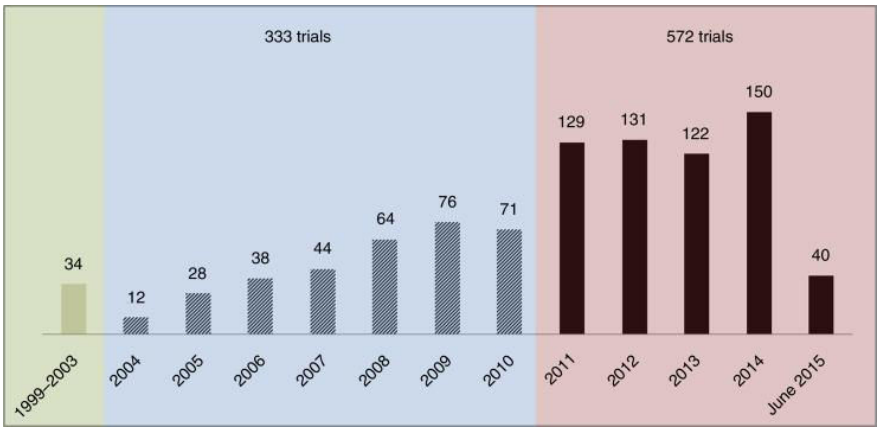


Figure 8: Les essais cliniques réalisés sur les MTI de 1999 à 2015 (15)

1.1.2 Répartition par type de MTI :

Parmi ces 939 essais, 504 portent sur les thérapies cellulaires, 210 portent sur les thérapies géniques, 214 portent sur l'ingénierie tissulaire et 11 concernent des produits de thérapie innovante combinés. Sur les essais récents, c'est dans le domaine de la thérapie cellulaire que le nombre d'essais

augmente le plus, peut-être en raison de l'intérêt marqué pour les cellules mésenchymateuses dans différentes indications. Il est aussi important de noter que 440 essais (47,2%) incluent moins de 25 patients (16). La figure 9 met également en évidence la répartition des types de MTI en essai clinique chaque année en Europe grâce à la base de données EudraCT. Les essais en thérapie cellulaire restent les plus réalisés quel que soit l'année.

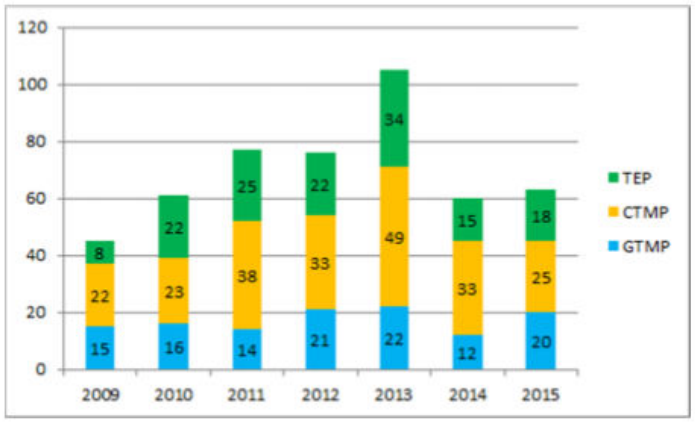


Figure 9: Type de MTI en essai clinique par année de 2009 à 2015 (17).

GTMP corresponds à la thérapie génique, CTMP correspond à la thérapie cellulaire, TEP correspond à l'ingénierie tissulaire

1.1.3 Répartition par phases cliniques :

Il est alors intéressant de voir quelle est la répartition des essais cliniques par phase de développement. Quels sont donc les MTI qui sont les plus développés en phase tardive est donc propices à une mise sur le marché ?

La figure 10 ci-dessous montre une chose intéressante : beaucoup de phase I nationales sont développées dans le domaine des thérapies cellulaires (203 contre 111 pour les thérapies géniques et 112 pour les médicaments d'ingénierie tissulaire), mais peu d'essais proportionnellement en phase 2 ou 3 (études multinationales) sont réalisés sur les thérapies cellulaires. Le plus grand nombre d'essais cliniques en phase tardive porte sur l'ingénierie tissulaire (32 essais contre 9 en thérapie génique et 20 en thérapie cellulaire).

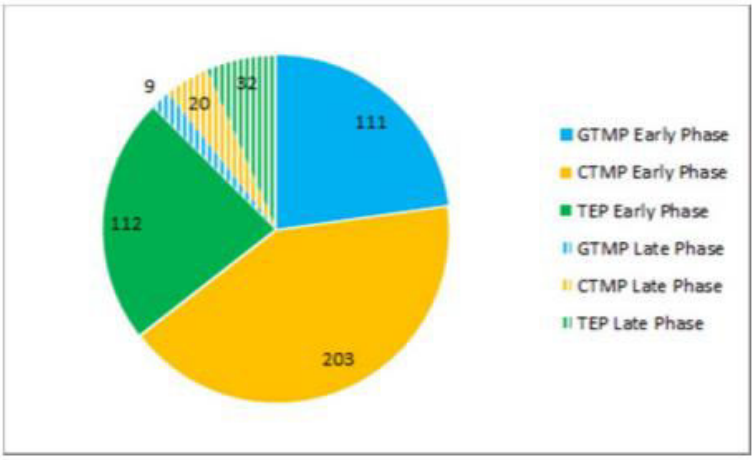


Figure 10: Répartition des essais cliniques par type de MTI et par phases (17)

1.1.4 Répartition par type de maladies ciblées :

L'aire thérapeutique la plus couramment ciblée lors des essais cliniques est l'oncologie (figure 11). La deuxième aire thérapeutique ciblée repose sur les maladies musculosquelettiques. En France, la recherche sur ce type de maladies est encouragée par des associations de grande ampleur comme l'AFM-Téléthon (recherche sur la myopathie de Duchenne par exemple). Les données provenant des études cliniques montrent que la majorité des MTI sont développés pour des indications non orphelines, seulement 10% des essais ont été conçus pour étudier les MTI pour les maladies rares (18). Cela ne se reflète pas dans le nombre de MTI approuvés, où actuellement la moitié d'entre eux sont destinés à des indications orphelines (voir partie 2.2).

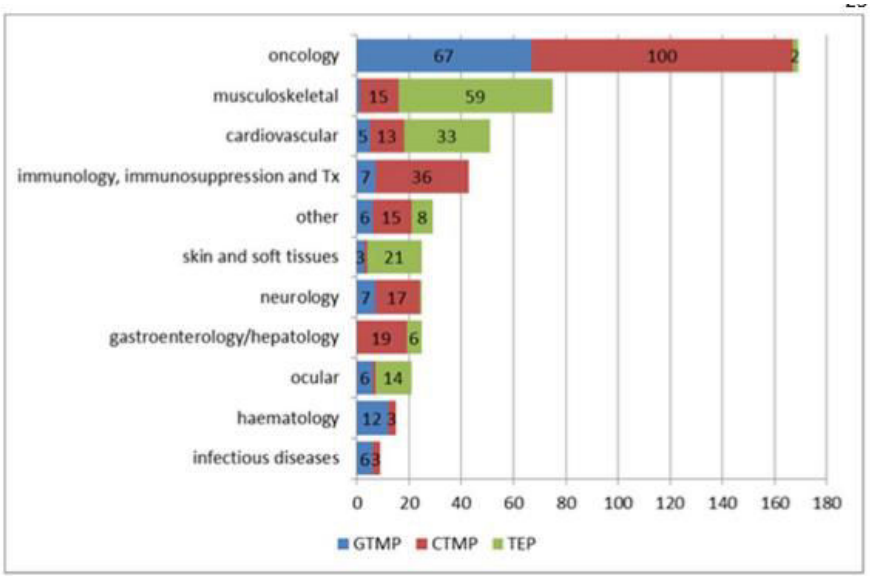


Figure 11: Types de MTI en cours de développement clinique par aire thérapeutique (18)

1.2 QUI REALISE CES ESSAIS ?

1.2.1 Répartition des promoteurs d'essais cliniques

La figure 12 ci-dessous met en évidence que la majorité des promoteurs de ces essais cliniques ne sont pas des laboratoires privés mais plutôt des laboratoires à but non lucratif (73,2%). Les universités (37%), les hôpitaux (31%) et les laboratoires académiques (20%) sont les principaux sponsors non commerciaux, tandis que les centres gouvernementaux et médicaux représentent respectivement 5 et 7% des sponsors non commerciaux.

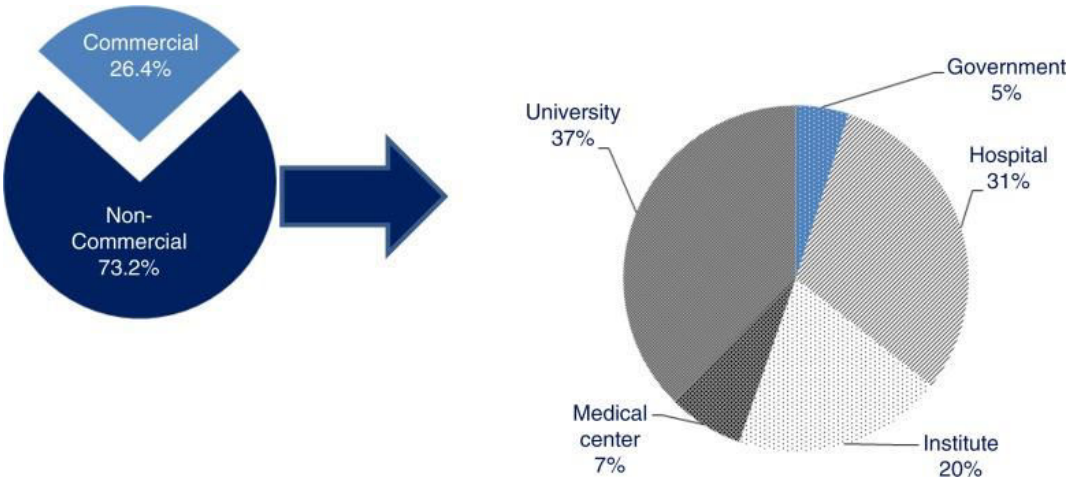


Figure 12: Répartition des essais sur les MTI entre les organismes commerciaux et non commerciaux en Europe en 2016. (15)

Un autre élément intéressant est que 20,5% des essais en phase I et/ou II sont sponsorisés par des promoteurs commerciaux, alors que ce pourcentage augmente jusqu'à 53,8% pour les essais de phase III (15). En effet, le développement d'études multinationales (phases II et III) est très coûteux. Un promoteur privé peut débloquer plus de ressources pour réaliser ce type d'essai. Ainsi, la diminution du nombre d'essais réalisés par les laboratoires académiques entre phase précoce et tardive peut être dû à plusieurs facteurs dont le manque de fonds nécessaires pour réaliser l'essai.

1.2.2 Répartition des essais cliniques par pays

La figure 13 ci-dessous explicite la répartition des essais cliniques menés dans le monde en 2015 en fonction de la répartition des promoteurs. Le pays qui réalise le plus d'essais cliniques cette année-là est l'Espagne mais la plupart des essais sont réalisés par des organismes à but non lucratif qui bénéficient de moyens financiers limités pour réaliser l'ensemble du développement clinique d'un produit. Le Royaume-Uni se situe à la seconde place en tant que pays développeur de thérapies innovantes, avec presque deux tiers des essais réalisés en laboratoires à but non lucratif. Les Etats-

Unis se placent en troisième position mais la grande majorité des essais sont réalisés par des laboratoires à but commercial, ce qui différencie ce pays de tous les autres. La France se situe au 8ème rang parmi les 20 pays recensés réalisant des essais cliniques sur les MTI.

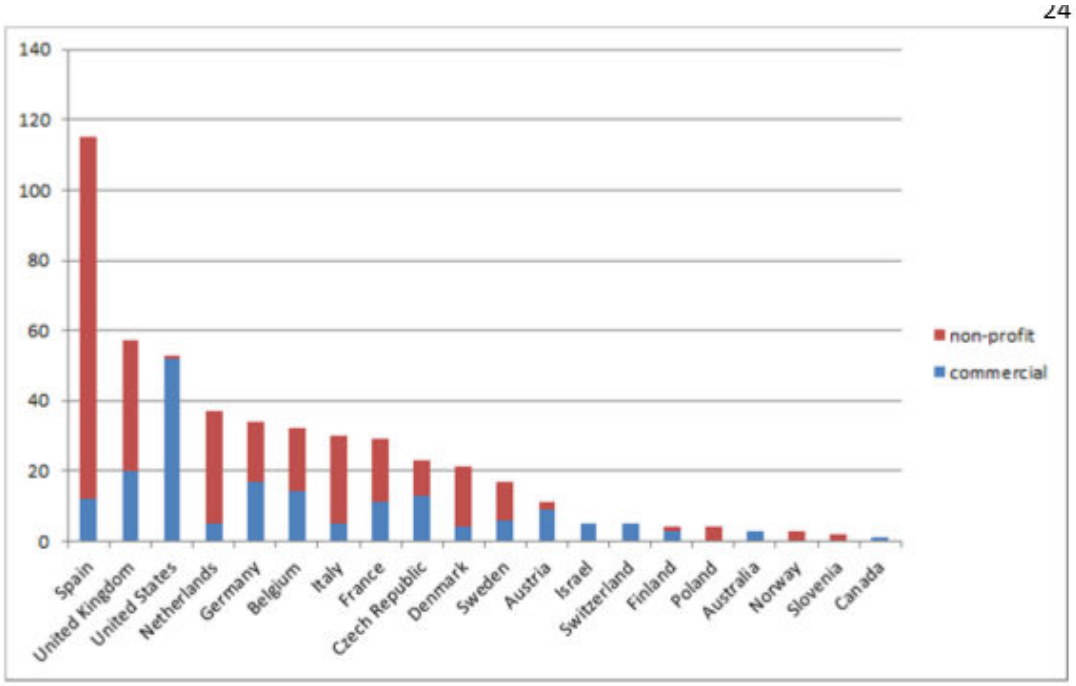


Figure 13: Nombre d'essais cliniques par types de promoteurs et par pays d'origine en 2015 (18)

1.3 ESSAIS CLINIQUES D'INTERET

1.3.1 Les essais cliniques en thérapie génique

Le nombre d'essais cliniques approuvés dans le monde entre 1989 et 2017 a beaucoup augmenté (19). Cela démontre clairement la jeunesse de la recherche sur ce domaine. Le nombre d'essais cliniques annuel reste assez faible. En 2017, 132 essais cliniques sont approuvés dans le monde entier (20). La plupart des essais cliniques sont réalisés aux USA comme le montre la figure 14.

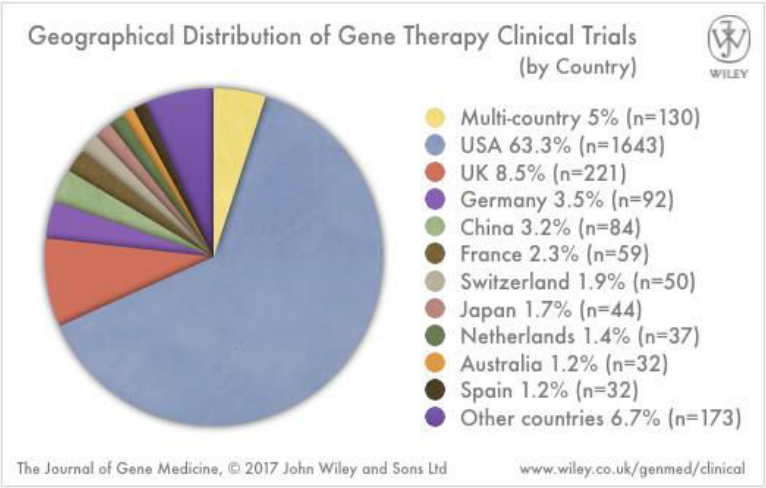


Figure 14: Distribution des essais sur la thérapie génique en fonction des pays, 2017 (21)

Les indications développées sont majoritairement dans le but de traiter des cancers (65% des essais), des maladies monogéniques (11,1%), des maladies infectieuses et des maladies cardiovasculaires (7 et 6,9% respectivement). Les vecteurs utilisés sont très variables et dépendent de l'action désirée. Il n'y a pas une grande tendance pour un secteur en particulier. Les plus utilisés pour les études sont cependant les adenovirus dans 20% des cas (vecteur oncolytique), les retrovirus dans 17,9% des cas et les plasmides nus dans 16% des cas. Les vecteurs AAV sont utilisés dans 7,6% des cas et les lentivirus sont utilisés dans 7,3% des cas. Ces chiffres regroupent l'ensemble des essais en cours mais les nouveaux essais cliniques utilisent les vecteurs AAV et lentiviraux (21). Les essais cliniques sont répartis par phase dans la figure 15. Seul 3,8% des essais de thérapie génique étaient en phase III en 2017.

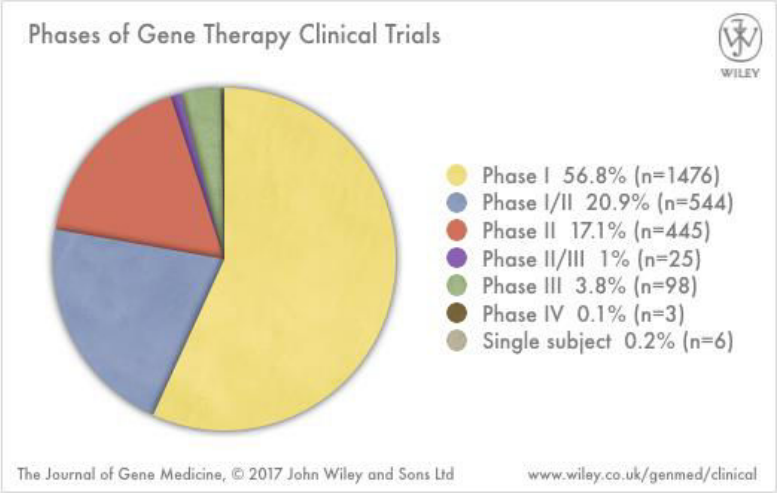


Figure 15: Répartition des essais sur les thérapies géniques par phase, 2017 (15)

1.3.2 Des exemples d'intérêts :

Des résultats positifs en essais cliniques ont été documentés pour un large éventail de maladies génétiques (les troubles hématologiques, immunologiques, oculaires et neurodégénératifs notamment) et plusieurs types de cancer. Les exemples ci-dessous incluent la restauration de la vision chez les patients aveugles, le traitement des cancers du sang sans solution thérapeutique, le traitement des hémoglobinopathies comme le traitement des déficits en facteurs de coagulation, et la guérison du système immunitaire chez les enfants nés avec un déficit immunitaire primaire (bébés-bulles).

Le premier essai clinique évoqué en partie 1 a été réalisé en 1999 par des équipes françaises et anglaises. L'essai a porté sur des bébés-bulles. Ils étaient atteints de la mutation SCID X1 qui entrainait un déficit en adénosine désaminase (ADA) : ces enfants ne développaient pas de système immunitaire correct. L'essai a été un succès mais des cas de leucémies de type T sont apparus chez deux enfants parmi les 9 patients inclus. Sur les 9 enfants traités en France il y a 10 ans et plus, 8 sont traités et vivent à domicile. S'ils n'avaient pas eu recours à ce traitement, leur espérance de vie aurait été très limitée.

Un autre exemple d'intérêt est l'essai qui a porté sur la maladie de l'amaurose. C'est une maladie congénitale rétinienne. Le malade subit une dégénérescence pigmentaire de sa rétine et peut devenir aveugle. Elle est causée par une mutation du gène *RPE*. Les premiers essais réalisés en 2007 aux Etats-Unis et en Angleterre consistaient à introduire un vecteur de type AAV contenant une copie fonctionnelle de ce gène *RPE* directement dans la rétine. Ceci a permis de stopper l'évolution de la maladie. En France, la société GenSight à Paris, réalise également aujourd'hui des essais sur la dégénérescence maculaire à partir de thérapie génique. Les essais de phase II sont pour le moment très concluants.

Un essai lancé en 2010 en Angleterre sur le traitement par thérapie génique de l'Hémophilie B a aussi fait ses preuves. Un vecteur de type AAV contenant le gène *FIX* a été inoculé dans les cellules déficientes. Le gène *FIX* permet de restaurer la fonction de coagulation sanguine. Le gène correct s'exprime à présent chez les 6 patientes et patients traités de cette étude. Ils n'ont plus besoin de prendre leur traitement prophylactique contre les hémorragies spontanées.

Enfin, la thérapie génique est aussi très prometteuse dans le cadre des maladies neurodégénératives. Un essai a été réalisé en 2009 en France chez quatre enfants qui souffraient d'adrénoleucodystrophie. Il s'agit d'une maladie qui entraine la démyélinisation du système nerveux. Des cellules souches mésenchymateuses sont prélevées depuis la moelle osseuse et elles sont ensuite corrigées génétiquement *ex vivo* grâce à un vecteur de type lentivirus. Ces cellules sont ensuite réinjectées dans le système sanguin du patient. Ce traitement a permis de stopper l'évolution de la maladie chez ces patients.

Ainsi, la thérapie génique est en plein essor et trouve déjà des applications très prometteuses dans le domaine de la neurologie, de l'immunothérapie, et de l'ophtalmologie.

1.3.3 Les essais en thérapie cellulaire somatique

La figure 16 ci-dessous permet de résumer les tissus et organes humains ciblés dans les essais cliniques portant sur les thérapies cellulaires somatiques. La plupart des essais de thérapie cellulaire sont réalisés sur le cartilage, l'os, les réactions immunitaires, le tissu cardiaque, et neurologique. La figure de droite confirme que le nombre d'essais cliniques en phase tardive (II et III) est faible (6,7%).

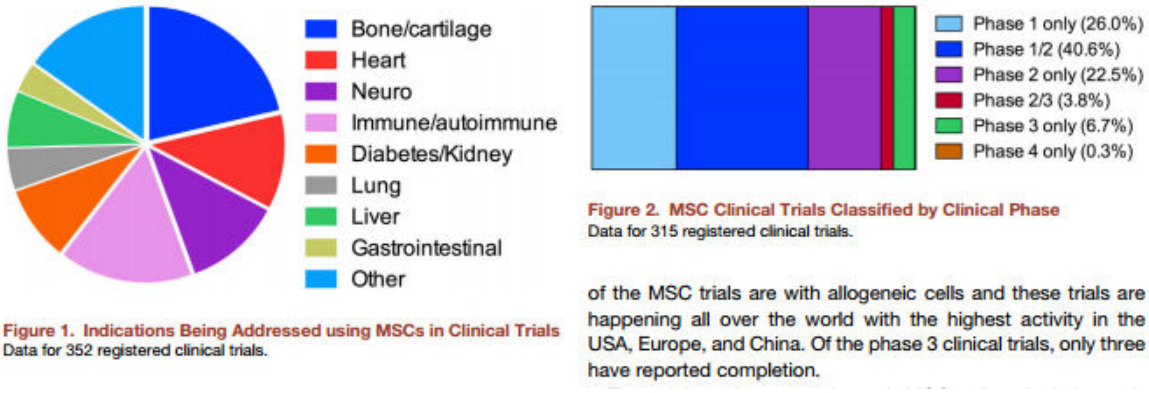


Figure 16: Répartition des indications thérapeutique des thérapies cellulaire et des phases d'essai clinique en 2016 (22)

1.3.3.1 Des exemples d'essais à partir de cellules souches mésenchymateuses (CSM) :

Les essais réalisés sur les CSM sont aujourd'hui nombreux. Il y en a plus de 350 dans le monde. Dans un tiers des cas, les cellules utilisées sont des cellules autologues c'est-à-dire des cellules propres à l'individu (22). Les indications testées sont extrêmement variées en raison des capacités de ces cellules à se différencier en différents types cellulaires et à produire des facteurs de croissance et d'immunosuppression. Des essais concernant le diabète, les maladies auto-immunes, la rhumatologie, la cancérologie, sont aujourd'hui en cours.

Des essais d'intérêt sont réalisés dans le domaine de la sclérose en plaque. Un essai de phase II débute à l'Institut de recherche de l'hôpital d'Ottawa (Canada). Il a pour but d'évaluer le bénéfice des propriétés neuroprotectrices des CSM autologues. A Boston, un autre essai de phase II est réalisé dans le but de traiter la sclérose latérale amyotrophique, toujours avec des CSM autologues.

Beaucoup de recherches se font actuellement aussi dans le domaine cardiovasculaire. En effet, des travaux montrent que les CSM peuvent augmenter la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, sans pour autant que ces cellules se différencient en cellules constituant les vaisseaux sanguins. Cet effet serait dû à la production de facteurs de croissance qui favorisent le

développement de cellules. Cette propriété justifie donc des recherches dans le domaine cardiovasculaire. Ainsi les tissus lésés vont pouvoir croître plus facilement après un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un infarctus par exemple. Plusieurs essais de phase I sont en cours dans ce domaine actuellement. Aux Etats-Unis à San Diego, un essai de phase II est en cours dans l'AVC ischémique avec des CSM allogéniques. En Corée, un autre essai est en cours dans la même indication avec des CSM autologues.

Cependant, de nouvelles études se mettent en place sur les cellules souches pluripotentes induites (iPS) et surtout les cellules souches embryonnaires.

1.3.3.2 Des exemples d'essais à partir de cellules souches embryonnaires (CSE) :

Le tableau I fait état des essais cliniques sur les CSE menés courant 2016. Ces derniers sont encore aux phases précoces de développement (phase I ou II).

Tableau 1: Les essais cliniques en cours sur les cellules souches embryonnaires en 2016 (22)

Table 1. ESC Trials

Trial Sponsor (Location)	Disease Target	Cell Therapy	No. Patients	Phase
Chabiotech Co. Ltd. (S. Korea)	macular degeneration	human-ESC-derived RPE	12	phase I/II
Ocata Therapeutics (MA, USA)	Stargardt's macular dystrophy	human-ESC-derived RPE	16	phase I/II
	macular degeneration	human-ESC-derived RPE	16	phase I/II
	myopic macular degeneration	human-ESC-derived RPE	unknown	phase I/II
Pfizer (UK)	macular degeneration	human-ESC-derived RPE	10	phase I
Cell Cure Neurosciences Ltd. (Israel)	macular degeneration	human-ESC-derived RPE	15	phase I/II
ViaCyte (CA, USA)	type I diabetes mellitus	human-ESC-derived pancreatic endoderm cell	40	phase I/II
Assistance Publique-Hopitaux de Paris (France)	heart failure	human-ESC-derived CD15+ Isl-1+ progenitors	6	phase I
International Stem Cell Corp. (Australia)	Parkinson's disease	human parthenogenetic-derived neural stem cells	unknown	phase I/II
Asterias Biotherapeutics (CA, USA)	spinal cord injury	human-ESC-derived oligodendrocyte precursor cells	13	phase I/II

La société Ocata Therapeutics développe un essai qui utilise des CSE différenciées en cellules épithéliales pigmentaires de la rétine. Cela permettrait de lutter contre la DMLA (Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age). Des essais de phase I et II sont en cours. Un autre essai se prépare sur la DMLA, dont le plus promoteur est le « *London Project to Cure Blindness* » en partenariat avec Pfizer. Il est listé en troisième. L'idée est de développer des cellules de la rétine à partir de CSE pour les injecter aux patients.

Les indications développées avec l'utilisation des cellules embryonnaires se focalisent beaucoup sur la restauration de la vision (6 essais parmi les 10 en cours listés sur le tableau I).

Par ailleurs, sur le campus du Génopole d'Evry, des chercheurs du laboratoire I-Stem travaillent en collaboration avec l'Institut de la vision et l'AFM-Téléthon sur d'autres applications de thérapie cellulaire se fondant sur l'utilisation de CSE. Ce laboratoire développe l'utilisation de CSE humaines différenciées en kératinocytes pour traiter les ulcères cutanés associés à la drépanocytose. Des

travaux précliniques sont actuellement en cours et visent à évaluer la biodistribution des cellules injectées et l'absence de risque tumorigène (23).

1.3.3.3 Des exemples d'essais cliniques en cours à partir de cellules iPS

L'utilisation des cellules iPS pose des problèmes éthiques qui seront développés en partie 3 car il est aujourd'hui difficile de garantir la sécurité des patients : les cellules sont reprogrammées et donc il y un risque de mutation.

Cependant, un essai est réalisé au Japon dans le traitement de la DMLA humide. C'est la forme la plus présente de DMLA dans le pays (24). L'essai a été suspendu en 2015 et repris en 2017. Le principe de cet essai est que les cellules sont prélevées chez le patient, elles sont reprogrammées puis redifférenciées en cellules rétiniennes normales. Elles sont ensuite réinjectées au patient. Une dizaine de patients sont actuellement traités dans cet essai.

1.3.3.4 Des exemples d'essais cliniques utilisant la technique CAR-T :

Enfin, aujourd'hui, les essais portant sur les thérapies cellulaires utilisent beaucoup la technologie des cellules CAR-T. Cette technique a même permis à des thérapies cellulaires d'être mises sur la marché comme cela sera expliqué dans la partie suivante (Kymriah® par exemple). Il y a actuellement environs 240 essais cliniques dans le monde utilisant cette technique. Le nombre d'essais par pays est résumé dans la figure 17.

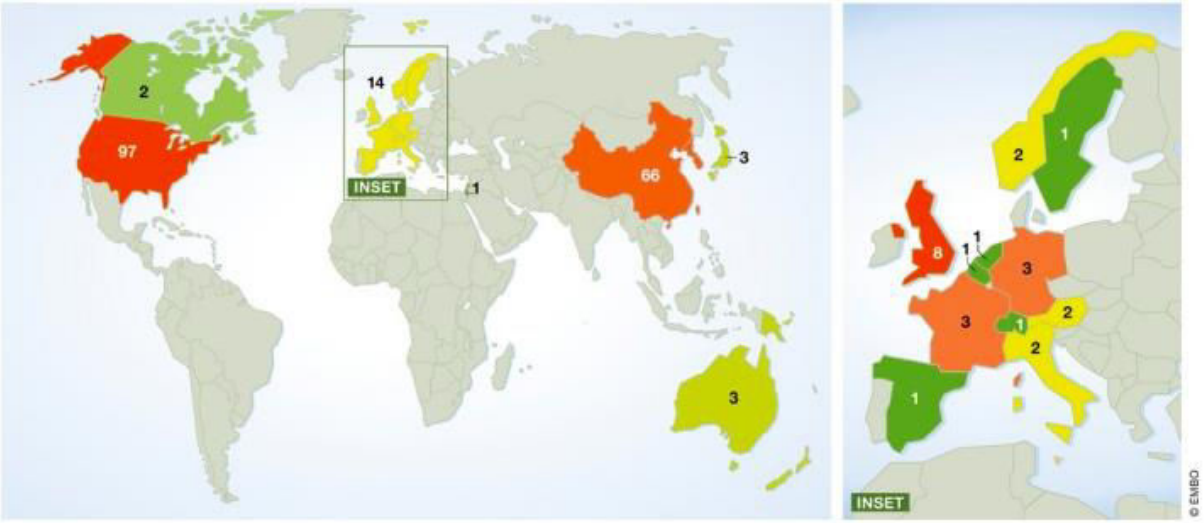


Figure 17: Nombre d'études cliniques réalisées avec la technologie des CAR-T en 2018, labiotech.eu janvier 2018 (25)

Le principe de cette thérapie est que l'on injecte des cellules immunitaires de type T chez les patients. Ces cellules T expriment à leur surface un récepteur aux antigènes chimériques (*Chimeric Antigen Receptor* – CAR). Ce récepteur est capable de reconnaitre un antigène spécifique d'une tumeur donnée. Lorsque la cellule T se lie alors à la cellule tumorale via ce récepteur CAR, une cascade de

réactions se met en place dans les cellules T et induit l'apoptose des cellules cancéreuses. La spécificité de cette thérapie est que la cellule T appartient au patient. Elle est extraite puis génétiquement modifiée *ex-vivo* pour exprimer le récepteur d'intérêt. Les réactions immunitaires sont donc fortement diminuées. La figure 18 résume de manière imagée le fonctionnement de cette thérapie.

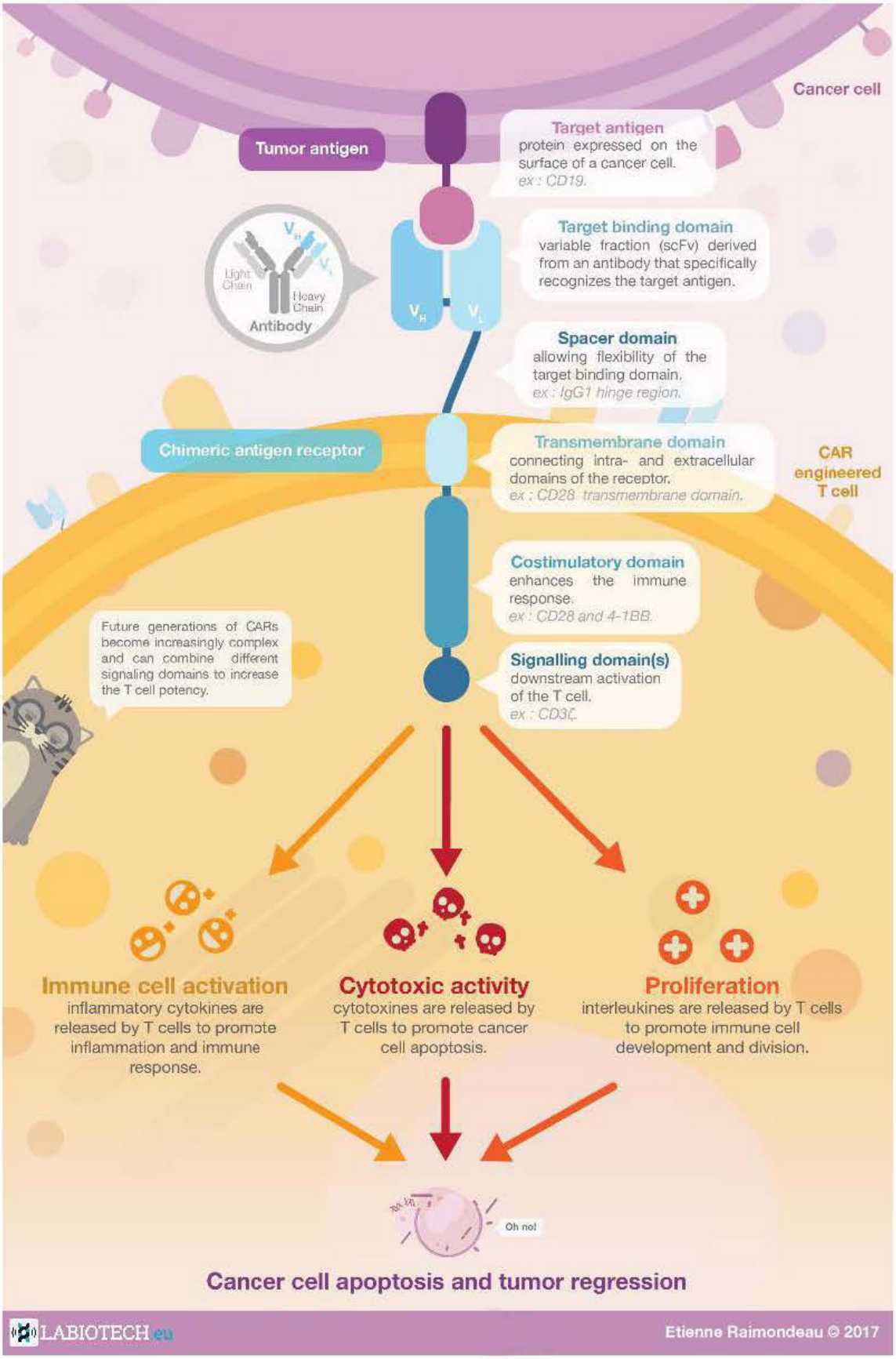


Figure 18: Infographie représentant le mécanisme d'action des cellules marquées de type CAR-T (25)

1.3.4 Les essais en ingénierie tissulaire :

L'ingénierie tissulaire existe depuis les années 70. Les premiers travaux ont commencé aux Etats-Unis avec l'apparition de la bioingénerie cutanée. Les tissus sont reconstitués pour venir en aide aux grands brulés depuis les années 1980. Ce type de greffe s'est amélioré avec le temps et il est possible aujourd'hui de cultiver des cellules cutanées grâce à l'utilisation de polymères synthétiques qui permettent de guider les cellules comme un échafaudage. Aujourd'hui, il est possible d'implanter un matériau inerte 3D (biomatériau) afin de guider la pousse des cellules au sein même de l'organisme du patient. Les chercheurs peuvent ensuite suivre la reconstruction du tissu sur le biomatériau à l'aide de techniques d'imagerie comme la microscopie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) etc. comme cela a été expliqué en partie 1.

Aujourd'hui, les chercheurs veulent élargir ce processus à d'autres types de tissus. Il y a des essais en cours notamment sur le cartilage à partir de CSM.

1.3.4.1 Des exemples d'essais d'intérêt à partir d'ingénierie tissulaire :

Les essais cliniques en ingénierie tissulaire portent aujourd'hui surtout sur l'impression 3D de biomatériaux vivants et non inertes. Des cellules vivantes sont empilées par couches successives sur un support afin de reconstituer un tissu. Ce processus permettrait d'industrialiser le procédé et donc de le commercialiser à moindre coût. Cela permet aussi de fabriquer plus facilement des pièces sur mesures adaptées à l'anatomie du patient. Cela est réalisé à partir d'imageries médicales 3D. Aux Etats-Unis, des chercheurs ont notamment fabriqué une oreille humaine grâce à des cellules imprimées sur un support biodégradable.

L'innovation en ingénierie tissulaire est donc portée par l'impression 3D. Les avancées de l'impression 3D ont animé l'actualité des secteurs pharmaceutiques et biotechnologiques ces dernières années : en mai 2015, il était annoncé que L'Oréal et Organovo s'associaient pour la bio-impression 3D de tissus humains destinés aux tests cosmétiques (26). La société de biotechnologie Pointis a signé un accord de recherche et développement avec BASF en 2016 pour collaborer sur des applications avancées dans le soin de la peau à partir de bio-impression 3D (27).

Après avoir vu dans quel environnement sont développé les MTI, il est intéressant de voir quels sont ceux qui ont été mis sur le marché aujourd'hui dans le monde.

2 QUELS SONT LES MTI SUR LE MARCHE AUJOURD'HUI

2.1 PEU D'ELUS :

2.1.1 Comparaison du nombre d'essais et du nombre de médicaments sur le marché

La figure 19 ci-contre illustre la répartition des produits sur le marché en 2016 (15). Plus de 50% des MTI sur le marché sont des thérapies cellulaires somatiques hématopoïétiques et mésenchymateuses qui, comme expliqué précédemment, sont déjà couramment utilisées. Le reste des MTI commercialisés sont représentés par la thérapie génique (GTMP) et les produits d'ingénierie tissulaire à pourcentage similaire (22% environ). Les produits combinés sont aujourd'hui pratiquement absents du paysage commercial des MTI (1,2% seulement).

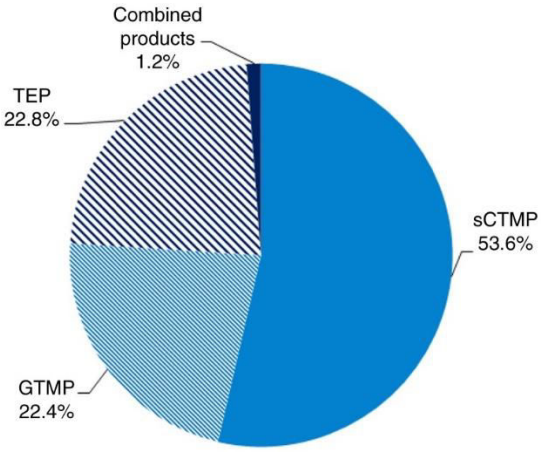


Figure 19: MTI sur le marché en 2016 (9)

De plus, le 27 Mars 2018, à la fin de la revue bibliographique de cette thèse, 10 MTI avaient reçu une AMM conditionnelle ou définitive en Europe (24). En comptant les autres continents, 38 produits ont été approuvés selon le rapport de la commission européenne publié en 2016. Le détail des MTI approuvés en Europe et hors Europe est listé en annexe 2. Cela représente donc moins de 4% du nombre total d'essais réalisés depuis les années 1990. Il y a donc peu d'élus.

2.1.2 Médicaments sur le marché en Europe :

2.1.2.1 Médicaments de thérapie génique :

2.1.2.1.1 Glybera :

Le premier médicament à avoir été approuvé en Europe et aux Etats-Unis est le Glybera® (du laboratoire hollandais uniQure). C'est une thérapie génique *in vivo* dont la substance est le tiparvovec alipogne. En résumé, un virus viral de type AAV modifié contient une copie intacte du gène codant pour la lipoprotéine lipase et il est délivré dans les cellules musculaires via le système viral afin que la protéine soit codée dans les cellules du patient.

Ce médicament a reçu une AMM sous circonstances exceptionnelle fin 2012. C'est un médicament qui soigne une maladie orpheline : le déficit en lipoprotéine lipase. C'est un déficit d'origine familiale qui engendre des pancréatites sévères. Ce médicament est destiné aux patients souffrants de pancréatite même avec un régime pauvre en lipides (28). Le premier traitement commercialisé en Europe par uniQure a un coût par patient estimé à 1,2 million d'euros. Le médicament a été retiré du marché en 2017. Les raisons de ce retrait sont expliquées en partie 2.1.2.

Les patients souffrant de ce déficit en lipoprotéine lipase sont très rares. En effet on recense environ 200 cas en Europe. L'AMM a donc été complexe car les autorités compétentes demandaient au départ un essai de phase III sur 342 patients. Cela montre qu'en 2012, les autorités et la réglementation n'étaient pas encore adaptées aux caractéristiques liées aux essais sur des pathologies aussi rares et complexes. La FDA, l'équivalent de l'ANSM aux Etats-Unis, a demandé des tests plus poussés compliqués à mettre en place par le laboratoire UniQure donc le laboratoire a décidé de ne plus commercialiser le produit aux Etats-Unis et de se concentrer sur la marché européen jusqu'en 2017 (29).

2.1.2.1.2 Imlygic :

Imlygic® est un médicament du laboratoire Amgen, qui a racheté la molécule au laboratoire BioVex. Il a obtenu une AMM complète en 2015. Il s'agit de la deuxième thérapie génique *in vivo* sur le marché en Europe après le Glybera. Le produit est le Talimogene latherparepvec. C'est un agent d'immunothérapie oncologique utilisé pour traiter les mélanomes qui ne sont pas opérables. Ce médicament repose sur la technologie des virus oncolytique : un virus de type herpes a été modifié génétiquement afin de se répliquer au sein des cellules cancéreuses pour induire leur apoptose. C'est donc le premier virus oncolytique qui a été approuvé en Europe et aux Etats-Unis en décembre et en octobre 2015 respectivement.

2.1.2.1.3 Strimvelis :

Ce médicament vient du laboratoire GlaxoSmithKline. C'est le troisième médicament à avoir reçu une AMM complète en Europe en Mai 2016 pour une thérapie génique. C'est aussi la première thérapie génique *ex-vivo* mise sur le marché en Europe. L'essai clinique qui a permis d'obtenir l'AMM avait été très concluant puisque les 22 patients traités avaient un taux de survie 7 ans plus tard de 100%. De plus, les trois quart des patients n'avaient pas eu besoin de thérapies complémentaires de type thérapie de remplacement des enzymes (30).

Le but du Strimvelis® est de soigner les bébés-bulles atteints d'une déficience rare en adénosine désaminase qui les empêche de produite des lymphocytes et qui génère donc un déficit immunitaire combiné sévère. Comme vu précédemment, des essais cliniques précurseurs avaient déjà eu lieu pour cette pathologie dans les années 2000 mais la molécule ici est différente. On estime le nombre de cas à 15 patients par an en Europe et 12 patients par an aux Etats-Unis. L'espérance de vie de ces enfants est de moins de 1 an sans traitement. Le Strimvelis® s'adresse aux enfants pour lesquels un donneur de cellules souches hématopoïétique compatible n'a pas été trouvé.

Le mécanisme du médicament repose sur l'injection de cellules immunitaires autologues exprimant à leur surface le récepteur CD34+ et modifiées préalablement *ex-vivo*. Elles sont transductées auparavant par un vecteur rétroviral qui code pour la production d'adénosine désaminase humaine. Les cellules modifiées sont ensuite réinjectées dans la moelle osseuse du patient. Un traitement complémentaire permet de stimuler la production de ces cellules modifiées et des cellules souches hématopoïétiques normales.

Le prix du médicament est aussi intéressant car il s'élève à 600 000 euros pour un traitement. Le coût de l'autre traitement de référence pour cette maladie (thérapie d'injection d'enzyme modifiée) et de moitié pour un an. Cependant, le traitement Strimvelis® s'effectue une fois seulement et est valable à vie. Au long terme, le Strimvelis® est donc moins coûteux. Le médicament est pour le moment remboursé uniquement en Italie car c'est le pays où se trouve l'hôpital qui est habilité à faire cette thérapie autologue.

2.1.2.2 Médicaments sur le marché issus de l'ingénierie tissulaire

2.1.2.2.1 ChondroCelect :

Le médicament ChondroCelect est le premier MTI à avoir été mis sur le marché, en octobre 2009, mais a ensuite été suspendu par les autorités. C'est un médicament issu du laboratoire espagnol TiGenix et issu de l'ingénierie tissulaire. Il s'agit de cellules de cartilages humain autologues qui sont cultivées *ex-vivo* et qui expriment des marqueurs protéiques spécifiques. Il a été développé pour être utilisé pour réparer les lésions cartilagineuses au niveau du genou comme les condyles fémoraux chez l'adulte. Le traitement par ChondroCelect a lieu en deux étapes lors de l'hospitalisation : l'une

pour prélever les chondrocytes du patient et la seconde pour les réimplanter après modification chez le patient.

Le produit a été retiré du marché car les hôpitaux ont continué de préparer une thérapie similaire en vertu de la règle d'exemption hospitalière. Le bénéfice associé de ce traitement avait de plus été jugé insuffisant par la Haute Autorité de Santé (HAS) en France pour autoriser son remboursement. Il a été retiré du marché en 2016 à la demande de l'EMA.

2.1.2.2.2 MACI :

Le médicament MACI® du laboratoire Vericel au Danemark a été développé pour la réparation des lésions touchant le cartilage du genou chez les adultes. MACI signifie « *Autologues Cultured Chondrocytes on Porcine Collagen Membrane* ». C'est un produit issu de l'ingénierie tissulaire où des chondrocytes autologues sont cultivés sur une matrice spécifique dans le but de remplacer le cartilage manquant sur le genou du patient. Le produit avait prouvé son avantage par rapport à la technique d'injection de cellules cartilagineuses.

Sa mise sur le marché est aujourd'hui suspendue en Europe. Elle avait été approuvée en juin 2013 et suspendue en décembre 2014 dans l'attente de l'enregistrement d'un site de production officiel pour la substance active et le produit fini (31). Cependant, le produit reste commercialisé aux Etats-Unis depuis décembre 2016.

2.1.2.2.3 Chondrosphere

Chondrosphere® est un médicament d'ingénierie tissulaire qui a reçu une autorisation de mise sur le marché définitive en Europe en décembre 2017. Il est indiqué en cas de perte de cartilage allant de 2 à 10cm2 au niveau des genoux chez l'adulte (condyle fémoraux et genoux). Il s'agit d'une greffe autologue dont le coût est de 10 000 euros pour le traitement d'un patient. Le bénéfice apporte au patient a en effet était jugé supérieur au risque et cela minimiserait grandement le risque de fracture ultérieure. Le *National Institute for Heath and Care Excellence* (NICE) au Royaume Uni a rendu un rapport détaillant le bénéfice financier apporté par l'absence de soins nécessaires en cas de fracture etc. pour ces patients notamment (32).

2.1.2.3 Produits sur le marché en thérapie cellulaire

2.1.2.3.1 Holoclar :

Holoclar® est un médicament issu du laboratoire Chiesi Farmaceutici. Le laboratoire a obtenu une approbation conditionnelle de mise sur le marché en février 2015 pour une indication sur les maladies rares. Il s'agit d'un médicament de thérapie cellulaire issue de cellules souches. C'est la première thérapie cellulaire à partir de cellules souches approuvée par l'EMA.

Il s'agit de culture de cellules afin de reformer des cellules épithéliales de la cornée à partir de cellules autologues. Le médicament est indiqué en cas de brûlure ou de lésions de la cornée. Des cellules souches limbiques (proche de la cornée) sont prélevées chez le patient. Ces cellules sont ensuite différenciées *ex-vivo* en cellules épithéliales de la cornée pour être ensuite réimplantées. La conclusion sur le rapport bénéfice/risque d'Holoclar est fondée sur les résultats de deux études rétrospectives (réalisées à partir de dossiers médicaux antérieurs). La société doit donc présenter des données supplémentaires provenant d'une étude prospective (qui enregistre les résultats de manière chronologique pendant toute la durée de l'étude). C'est pour cette raison qu'une autorisation conditionnelle a été délivrée (33).

Le médicament est remboursé en Espagne, en Belgique et aux Pays-Bas. Holoclar bénéficie du remboursement en France uniquement dans le traitement des déficiences touchant les deux yeux (bilatérales) modérées à sévères répondant à des critères spécifiques pour lesquels le service médical rendu a été jugé important par la HAS (34). Le produit a été cependant jugé par la HAS comme ayant un apport trop mineur pour être remboursé en France dans d'autres cas (35).

2.1.2.3.2 Zalmoxis :

Ce médicament est issu du laboratoire italien MolMed. Il a reçu une AMM conditionnelle en Europe en 2016. Il s'agit aussi d'une thérapie cellulaire *ex-vivo*. Le médicament est un ensemble de lymphocytes T allogénique (donneur différent du receveur) qui ont été modifiés génétiquement avec un vecteur rétroviral qui code pour une version modifiée du récepteur au facteur de croissance nerveux et de la thymidine kinase du virus de l'herpès simplex 1. Ce médicament est un traitement d'appoint pour soigner des hémopathies malignes. Il est indiqué pour les patients qui reçoivent une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH).. Environ 1300 personnes peuvent être traitées par le Zalmoxis® chaque année en Europe (36).

2.1.2.3.3 Provenge :

Provenge® est un médicament issu du laboratoire Dendreon au Royaume Uni. C'est une thérapie cellulaire de type immunothérapie qui utilise des cellules mononuclées autologues pour traiter le cancer de la prostate. Le traitement est fait en trois étapes : les globules blancs du patient sont collectés, les cellules sont cultivées et incubées en présence de phosphatase ciblant les antigènes prostatiques et des facteurs de croissance, les cellules sont réinjectées chez le patient. Ce traitement est utilisé chez les patients qui résistent aux traitements aux hormones et qui sont métastatiques. Il permet d'allonger leur durée de vie.

Le traitement a été mis sur le marché en Europe en septembre 2013. Il a été retiré du marché en mai 2015 à la demande du laboratoire Dendreon qui ne souhaitait plus commercialiser son produit en Europe pour des raisons commerciales. En effet, trois injections coûtent environ 90 000 euros et la balance bénéfice/risque n'a pas été jugée suffisante pour que le médicament soit remboursé en Europe. Dès lors, l'accès au marché pour le laboratoire a été très pauvre. Cela vient du fait de la

mauvaise tarification du médicament à sa sortie(37). Il est cependant toujours approuvé aux Etats-Unis (approbation en avril 2010).

2.1.2.3.4 Alofisel :

Alofisel® (darvadstrocel) est un médicament développé par les laboratoires Takeda et TiGenix. C'est un médicament de thérapie cellulaire qui a reçu une autorisation de mise sur le marché définitive le 23 Mars 2018. C'est la première thérapie cellulaire allogénique à recevoir une autorisation de mise sur le marché en Europe. Cette thérapie permet de traiter les cas complexe de maladie de Crohn (fistule périanale). La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tube digestif. Les causes peuvent être multiples, à la fois d'origine génétique, auto-immunes ou environnementales (38).

La figure 20 suivante regroupe l'ensemble des médicaments de thérapie innovante commercialisés ou ayant été commercialisés en Europe jusque fin Mars 2018.

Figure 20: Résumé des MTI approuvés ou ayant été approuvés par l'EMA en Mars 2018

2.1.3 Les produits retirés du marché en Europe : pourquoi ?

Quatre produits ont donc été retirés du marché de l'Union Européenne : MACI®, en raison de la fermeture du site de fabrication de l'UE en 2014, Provenge® et ChondroCelect® en 2015 et 2016 respectivement, et le Glybera® en avril 2017. Selon le Président Directeur Général de l'entreprise, cette décision n'a pas de rapport avec la balance bénéfice/risque du produit mais plutôt un rapport avec le nombre d'utilisations qui était très faible et rendait le médicament non rentable (39). En effet, un seul patient a pu bénéficier de ce traitement, qui est pourtant tout à fait efficace, depuis sa mise sur le marché en 2012. La raison principale est le prix très élevé du médicament (1 million de dollars pour traiter un patient, soit 40 injections).

Les produits sont donc retirés du marché pas pour des raisons de sécurité mais par manque d'utilisateurs, à cause d'un prix trop élevé, à cause d'un remboursement très souvent manquant car l'amélioration du service médical rendu pour le prix est jugé insuffisant.

L'exemple le plus frappant est celui du médicament Provenge® pour lequel l'AMM en Europe était obtenue mais qui n'a pas été remboursé à cause de son prix élevé par rapport à son bénéfice (allongement de la durée de vie d'environ 6 mois par rapport aux autres traitements de support existants).

On touche là à une caractéristique liée aux MTI qui peut freiner leur mise sur le marché. Nous verrons en partie 4 comment il pourrait être possible de pallier ce problème afin de faciliter les études cliniques et enfin la mise sur le marché.

2.1.4 Médicaments sur le marché dans le reste du monde :

Les MTI disponibles sur le marché en dehors de l'Europe étaient en 2016 au nombre de 30 selon le rapport de la commission européenne sur les juridiction hors Europe de 2016 (30),(40), (41).

2.1.4.1 Etats-Unis :

Par exemple, Provenge est aussi commercialisé aux Etats-Unis. Au total, 8 MTI y sont approuvés (42) :

- LAVIV ®
- MACI ®
- GINTUIT ®
- IMLYGIC ®
- KYMRIAH ®
- LUXTURNA ®
- PROVENGE ®
- YESCARTA ®

Deux médicaments ont obtenu une AMM en 2017 : le Kymriah et Yescarta.

- Kymriah® :

Kymriah est la première thérapie génique qui a été approuvée par la FDA en juillet 2017. Le Kymriah (tisagenlecleucel), a été développé par Novartis pour traiter une forme très agressive de leucémie chez des enfants et les jeunes adultes : la leucémie lymphoblastique aiguë. Il s'agit de la première thérapie génique utilisant la technique de modification cellulaire CAR-T expliquée précédemment. Le taux de rémission dans leur étude clinique est de 80%. Le prix du médicament a été fixé à 470 000 dollars soit 400 000 euros. Le laboratoire essaye maintenant de négocier avec les

autorités pour commercialiser son médicament en le facturant aux patients uniquement si ils répondent au bout d'un mois de traitement (25).

- Yescarta® :

La deuxième thérapie génique approuvée par la FDA en septembre 2017 est le Yescarta®. Ce médicament traite les lymphomes non hodgkiniens agressifs, une tumeur du système lymphatique. Le Yescarta® a été développé par les instituts nationaux américains de la santé et le brevet a été repris par la firme Kite Pharma (43). Celle-ci a été rachetée par le groupe Gilead pour 11,9 milliards de dollars. Le Yescarta utilise aussi la technique des cellules CAR-T. Un peu plus de 3.500 personnes par an pourraient recevoir ce traitement aux Etats-Unis, selon Gilead. Le traitement coûte 373.000 dollars, environ 100.000 dollars de moins que le Kymriah. L'essai de phase III avait montré que six mois après le traitement, 80% des 101 malades traités étaient encore en vie.

2.1.4.2 Canada :

Au Canada, le médicament Prochymal® a été approuvé en 2012. C'est le premier véritable médicament issu de cellules souches au monde. C'est aussi le seul MTI approuvé au Canada.

2.1.4.3 Japon

Au Japon, quatre MTI sont approuvés. L'équivalent du Prochymal® et TemCell®. De plus, la thérapie tissulaire JACC® développée par la société J-TEC est sur le marché ainsi que HeartSheet® (feuille de myoblaste squelettique autologue).

2.1.4.4 Corée :

En Corée, 18 MTI sont approuvés dont surtout des thérapies cellulaires de cellules mésenchymateuses. L'injection de cellules souches mésenchymateuses allogéniques est autorisée dans l'arthrose depuis 2013.

Les MTI approuvés en dehors de l'Europe sont présentés en Annexe 2.

Conclusion :

Dans cette partie 2, l'environnement global des MTI a été explicité avec des données numériques et démographiques afin d'entrevoir les problématiques liées au développement de ce type de thérapies. Dans la partie suivante, les problématiques scientifiques, économiques et éthiques vont être plus largement développées. En effet, les spécificités des thérapies innovantes sont une source de difficultés pour les personnes souhaitant développer des MTI. De même, la courte durée de vie des lots cliniques rend parfois difficile la production à l'échelle industrielle. Le développement des MTI est aussi rendu difficile car le coût de développement est très élevé et en raison d'un manque de connaissances réglementaires.

.

PARTIE 3 : LES PROBLEMATIQUES ACTUELLES SOULEVEES PAR LA CONDUITE D'ESSAI CLINIQUES SUR LES MTI

1 LES CHALLENGES SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES SPECIFIQUES AUX ESSAIS SUR LES MTI

1.1 PROBLEME LIE A L'IMMUNOGENICITE CHEZ LE PATIENT :

1.1.1 Définition

La particularité des médicaments de thérapie innovante et des biomédicaments en général et qu'ils réagissent de manière différente des molécules chimiques dites « classiques ».

En effet, les MTI ont des structures tridimensionnelles différentes et plus volumineuses. Par leur origine, ils peuvent induire des réactions immunitaires. Le patient peut produire des anticorps dirigés contre le MTI qui est reconnu comme un corps étranger. Ce type d'anticorps est appelé Anti-Drug Antibody ou ADA. Les substances MTI vont être reconnues comme des cellules étrangères appelées cellules présentatrices d'antigène (CPA). Une fois détectée, elles vont être associées aux molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Le CMH humain est dénommé HLA (Human Leucocyte Antigen). Les peptides présentés par le HLA sont ensuite reconnus par les lymphocytes T. Ceux-ci vont activer les lymphocytes B qui vont alors produire des anticorps spécifiques ou ADA (figure 21).

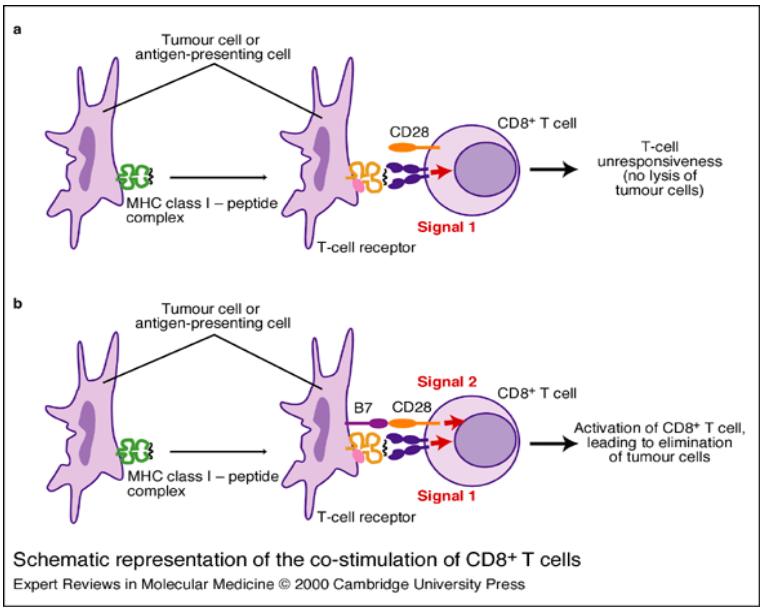


Figure 21: Représentation du système de reconnaissance des substances immunogènes chez l'Homme (44). MHC=CMH : Complexe d'Histocompatibilité.

Deux conséquences peuvent alors être observées chez le patient qui reçoit une thérapie innovante : une perte d'efficacité et/ou un risque de toxicité.

1.1.2 Perte d'efficacité du MTI :

La perte d'efficacité est liée à la production d'ADAs de deux types : des ADAs appelés neutralisants et les ADAs appelés liants.

Les ADAs neutralisants vont inhiber le MTI pendant une certaine durée. Les conséquences peuvent être graves si le médicament a un rôle pour la survie du patient mais également si le MTI est une protéine homologue à une protéine existante chez le patient. On peut alors constater une réaction immunitaire croisée, c'est-à-dire une réaction immunitaire autologue sur les cellules saines du patient (réaction auto-immune).

Les anticorps liants vont se lier au MTI en modifiant la pharmacocinétique de celui-ci. Cela doit être pris en compte pour ajuster la dose du produit. Ces anticorps engendrent une phagocytose du MTI ou le déclenchement de l'immunité via une cascade de réactions cellulaires.

1.1.3 Toxicité du MTI :

L'immunogénicité du médicament peut induire une toxicité chez le patient et donc un risque pour sa sécurité. Les réactions peuvent être diverses.

Le patient peut par exemple subir un choc anaphylactique (hypersensibilité de type I) : le MTI induit une réponse immunitaire généralisée et rapide qui peut conduire à des réactions graves pouvant aller jusqu'au décès. Le patient peut également subir une réaction immunitaire non aiguë appelée hypersensibilité de type III ou « hypersensibilité médiée par le dépôt de complexes immuns ». Ces complexes peuvent se déposer dans les vaisseaux sanguins et particulièrement dans les sites de filtration tels que le glomérule rénal et entrainer une inflammation et des lésions tissulaires.

Le patient peut aussi subir une réaction croisée à une protéine endogène. On appelle aussi cette réaction : « réaction de rupture de tolérance ». Comme vu précédemment, le système immunitaire humain est tolérant vis-à-vis de ses propres composants (endogènes). Mais lors de l'administration de MTI, cette tolérance peut être perturbée. Les anticorps ADAs formés au contact du MTI peuvent avoir des épitopes avec des séquences identiques à celles de protéines endogènes. Les ADAs auront alors pour cible le MTI mais également des protéines endogènes. C'est un processus long et qui peut apparaitre après plusieurs administrations seulement. C'est pourquoi ce processus porte le nom de « réaction de rupture de tolérance ».

Enfin, le patient peut subir un syndrome de relargage des cytokines. Ce syndrome est induit par le relargage en masse de nombreuses cytokines dû à l'activation de cellules immunitaires ou à leur

apoptose. Ce syndrome est généralement observé lors de la première administration du MTI. Il induit des symptômes du type fièvre, maux de tête, et tachycardies.

Ainsi, ces symptômes doivent être pris en charge lors des premiers essais cliniques afin d'éviter le surdosage ou l'inefficacité thérapeutique.

1.1.4 Variabilité de l'immunogénicité en fonction des patients et des produits :

1.1.4.1 Facteurs liés au patient :

Les individus répondent différemment à une stimulation par un antigène donné. Cela peut être dû à la génétique. De ce fait, le polymorphisme du complexe HLA conduit à une variabilité entre individus. Les peptides présentés par le complexe HLA sont donc sujets à variation et cela peut engendrer une réponse lymphocytaire différente.

De plus, les patients immunodéprimés ont une réponse moins importante que des patients immuno-activés (infections en cours) ou les patients sains (immunocompétents) vis-à-vis du MTI.

1.1.4.2 Facteurs liés au produit :

Les propriétés immunogènes d'un MTI sont conditionnées également par sa structure tridimensionnelle et éventuellement ses modifications post-traductionnelles lorsqu'il est issu d'une thérapie génique. En effet, les molécules pegylées et glycosylées sont généralement moins immunogènes.

De plus, les excipients utilisés dans la formulation comme le « Serum Albumine Humain » peuvent s'agréger avec le MTI selon les conditions. De potentielles interactions avec les matériaux utilisées sont également possibles (bouteilles en verre, filtre, seringue…). Cela peut avoir une influence sur l'efficacité finale du produit.

Aussi, les administrations par voie intramusculaires (IM) et sous cutanée (SC) sont plus immunogènes que les voies intraveineuses (IV). De plus, plus la durée et la fréquence des administrations sont longues plus le risque d'avoir une réaction immunogène est important.

Ainsi, l'immunogénicité est le problème de sécurité le plus critique lors du traitement des patients par des MTI et les analyses sur les animaux ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'Homme. Les premières administrations à l'Homme constituent donc un risque majeur, notamment pour les études de pharmacocinétique que nous allons voir dans la partie suivante.

1.2 PROBLEMES LIES AUX ETUDES DE PHARMACOCINETIQUE

La pharmacocinétique (PK) se définit par l'étude du devenir des molécules après leur administration. Elle se divise en quatre étapes : absorption, distribution, métabolisme et élimination (ADME). La pharmacodynamie (PD) étudie quant à elle l'effet de la molécule sur l'organisme.

Contrairement aux petites molécules pour lesquelles les mécanismes ADME sont connus et évaluables, l'évaluation de la PK des MTI présente des problématiques encore non résolues.

1.2.1 Difficultés liées à la nature du MTI : taille et ADME

L'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination des MTI sont très différents des mécanismes habituellement connus (comme l'effet de premier passage hépatique ou l'élimination rénale) entraînant des profils pharmacocinétiques très variables.

Par exemple, lors de l'absorption du produit, l'entrée dans la circulation systémique des MTI peut se faire via le système lymphatique (molécule large) et non directement via le système sanguin. Dans ce système lymphatique, les MTI sont plus sujets à la protéolyse : leur biodisponibilité est alors plus faible que celle des médicaments traditionnels.

De plus, les médicaments traditionnels peuvent se distribuer dans n'importe quel organe ou tissu car leur petite taille permet de facilement traverser les membranes capillaires (transports passifs par diffusions). A l'inverse, les MTI doivent utiliser des mécanismes spécifiques comme l'endocytose, la pinocytose ou des transporteurs spécifiques. Ces mécanismes limitent la distribution, qui est ainsi plus lente.

Les MTI ne sont aussi pas métabolisés de la même façon. Ils ne subissent pas l'effet de premier passage hépatique. Leur métabolisation dépend de leur structure, de leur charge et de leur taille. De nombreux organes peuvent intervenir dans leur métabolisation car ils sont métabolisés par des systèmes cellulaires (comme lors de la phagocytose). Ces systèmes cellulaires les dégradent en acides aminés. Ces acides aminés sont difficiles à caractériser. De plus, ils peuvent être transformés pour être utilisés au sein d'une molécule endogène. Cela peut induire alors de nouvelles réactions immunitaires. Beaucoup de mécanismes influent donc sur la métabolisation des MTI comme la réponse immunitaire, la liaison à des récepteurs et des protéines endogènes. Cela rend la métabolisation et l'élimination peu prédictibles et très variables d'un MTI à l'autre (45).

Enfin, l'élimination des médicaments traditionnels est principalement rénale alors que l'élimination des MTI n'est généralement pas faite par cette voie rénale (dégradation par les systèmes cellulaires).

Ainsi, lors des études pré cliniques, les principes pharmacocinétiques utilisés pour prédire le profil de la molécule ne sont pas systématiquement applicables.

1.2.2 Fiabilité du modèle animal et définition de la première dose administrée chez l'Homme :

1.2.2.1 Chez l'animal :

La détermination de la première dose administrée à l'Homme est faite en partie par l'évaluation de la relation PK/PD sur les modèles pré cliniques *in vitro/in vivo*. Cependant, la difficulté avec les MTI est de trouver une espèce animale pertinente pour avoir une similarité de réponse avec l'Homme. Les études chez l'animal sain doivent être complétées par des études chez des animaux génétiquement modifiés (sur exprimant la cible ou avec des gènes inactivés sur des animaux « knock-out » par exemple) ou atteints de la pathologie afin de mimer au plus proche l'activité pharmacologique chez l'Homme.

Les vecteurs oncolytiques présentent aussi un risque particulier de réplication et ils peuvent induire un effet tumorigène. La stabilité chromosomale est difficile à définir pendant les essais précliniques, cliniques et pendant le processus de production des MTI. Il est donc important de mettre en place des méthodes de traçabilité des cellules *in vivo* pour suivre la biodistribution, la différenciation et la migration des cellules. Les grands animaux peuvent donc imiter mieux le modèle humain, et peuvent être d'utilité plus tôt qu'habituellement. Cela a été utilisé pour le développement de Holoclar ®.

1.2.2.2 Chez l'Homme :

L'étude clinique de phase I de première administration du produit à l'Homme est très critique car il faut évaluer la dose à administrer à l'Homme. Normalement, le calcul de la dose pour la première administration à l'Homme est réalisé à partir du NOAEL (*No Observable Adverse Effect Level*). Le NOAEL est basé sur l'espèce la plus sensible au produit pour obtenir la HED (*Human Equivalent Dose* / Dose Equivalente chez l'Homme). Une marge de sécurité est appliquée afin d'obtenir la MRSD (*Maximum Recommended Starting Dose*). Cette méthode n'est pas suffisante pour les MTI car les modèles animaux ne sont pas assez pertinents pour prédire la pharmacocinétique et la toxicologie chez l'Homme.

Nous verrons dans la partie 4 si les réglementations et recommandations des autorités apportent des informations pour régler ces problèmes.

1.3 LES CARACTERISTIQUES DE PRODUCTION DES MTI POUR LE DEVELOPPEMENT CLINIQUE

L'un des challenges majeurs lors du développement clinique d'un MTI est le passage d'une production à petite échelle à une production à grande échelle (processus de *scale-up*) en respectant les mêmes caractéristiques et qualité du produit final. Les produits de thérapie cellulaire autologue (même donneur et même receveur) restent produits à petite échelle pour chaque patient comme c'est le cas pour le Strimvelis® (voir partie 2 de cette thèse).

En revanche, les produits allogénique (1 donneur pour n receveurs) de thérapie cellulaire, tissulaire ou génique dérivent des processus de production déjà en place pour d'autres biomédicaments comme les anticorps monoclonaux humains ou les protéines recombinantes. Nous allons donc voir dans cette partie en quoi la production de ces produits issus du vivant présente des challenges nouveaux pour les promoteurs d'essais cliniques.

1.3.1 Fabrication en établissement certifié

Les médicaments doivent être produits et distribués selon les BPF. En Europe, tout établissement qui est conforme avec les BPF et qui bénéficie du statut d' « établissement pharmaceutique » peut fabriquer des médicaments. Mais en France, les établissements de santé comme les hôpitaux ne peuvent bénéficier du statut d'établissement pharmaceutique. Seul les MTI-PP peuvent être préparés en hôpital grâce à l'exemption hospitalière prévue par le règlement européen. Les MTI peuvent donc être fabriqués dans un établissement pharmaceutique privé, public ou au sein d'organismes à but non lucratif autres que les établissements de santé.

Obtenir la certification d' « établissement pharmaceutique » nécessite de se mettre en conformité avec les BPF et les conditions très strictes relatives aux MTI. Cela engendre des coûts et une expertise spécifique qui est parfois difficile à mettre en place pour les petites structures de développement de MTI.

1.3.2 Fiabilité des produits de départ

Les matières premières pour la fabrication de MTI sont des cellules, des vecteurs ou des tissus d'origine humaine et / ou animale, ce qui nécessite de contrôler la propagation des agents pathogènes (virus, bactéries, champignons, mycoplasmes et encéphalopathies spongiformes transmissibles).

Les cellules peuvent être des dons autologues ou allogéniques, ou une banque de cellules de qualité BPF (par exemple, des cellules souches pluripotentes ou une lignée cellulaire utilisée pour amplifier un vecteur viral). Les matériaux de départ des banques de cellules doivent être fabriqués et caractérisés conformément à la directive ICH Q5D (*Quality of Biotechnological Products: Derivation*

and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products). Les stocks de vecteurs (par exemple des constructions d'adénovirus ou de rétrovirus contenant des séquences de gènes thérapeutiques) peuvent être considérés comme analogues aux banques de cellules, et doivent donc être également qualifiés et fabriqués conformément aux BPF. Enfin, les tissus peuvent être des dons autologues ou allogéniques (par exemple, une biopsie cornéenne).

En outre, pour de telles matières premières, il est nécessaire de définir d'autres paramètres de qualité avec les critères d'acceptation associés, notamment la charge microbienne, le délai de livraison du site d'approvisionnement, la taille / volume / forme physique et la viabilité des cellules obtenues.

Pour la production de MTI, une banque de cellules à deux niveaux est produite. Une banque de cellules maître (*Master Cell Bank* - MCB) est initialement produite puis, à partir de cette dernière, une ou plusieurs banques de cellules de travail (*Working Cell Bank* - WCB) sont dérivées pour garantir que la capacité est suffisante pour permettre l'approvisionnement continu du matériau de départ (c.-à-d., la WCB) pour la fabrication commerciale sans épuiser la MCB.

Ceci est d'une importance à la fois financière et opérationnelle parce que le niveau de caractérisation et de test requis pour la MCB est plus grand que pour la WCB. Par conséquent, si une MCB entièrement caractérisée peut être stable sur une longue période de temps, il est plus rapide et moins coûteux d'en tirer de nouvelles WCB au besoin plutôt que de dériver un ou plusieurs MCB.

Les matériaux de départ pour les thérapies géniques dépendront du vecteur utilisé. A titre d'exemple, ceux pour les vecteurs à base d'adénovirus (AAV) tels que Glybera® incluent :

- le stock de semences virales. On parle de banque de semences virales maîtresses et de travail (MSV et WSV)
- la lignée cellulaire pour amplifier et envelopper le virus.

La ou les lignées cellulaires productrices MCB et WCB doivent être qualifiées selon la directive ICH Q5D comme décrit ci-dessus, tandis que les MSV et WSV sont caractérisés comme décrit dans la directive relative aux thérapies géniques (voir partie 4). La caractérisation des vecteurs est très critique et doit inclure :

- la confirmation de l'identité génétique (séquence du génome) et phénotypique (capside / protéines d'enveloppe),

- la concentration virale et la charge virale infectieuse,

- l'intégrité du génome,

- l'expression de la séquence thérapeutique,

- l'activité biologique de la séquence thérapeutique,

- l'absence de réplication compétente, c'est-à-dire de réplication du virus dans sa forme activée

- la stérilité et l'absence de mycoplasmes.

De plus, la séquence nucléotidique complète des éléments thérapeutiques et régulateurs, et si possible la séquence complète du virus dans la banque, doit être confirmée.

1.3.3 Risque de contamination

Le risque de contamination par des agents pathogènes et d'autres agents constitue également un risque pour les matières premières ou les excipients d'origine biologique, humaine et animale (sérum bovin, trypsine porcine, etc.). Le choix de ces matériaux devrait donc être effectué en tenant compte des monographies de la Pharmacopée Européenne et des directives scientifiques spécifiques de l'EMA, y compris celles concernant les donneurs humains.

Les risques posés par les virus xénogéniques, c'est-à-dire d'origine animale, et en particulier le risque de contamination par l'encéphalopathie spongiforme bovine, signifient que les matériaux d'origine animale doivent être évités si possible. Une qualification complète basée sur l'évaluation des risques est nécessaire lorsqu'ils doivent être utilisés.

Pour les matériaux de qualité pharmacopée, aucun autre test n'est requis. S'il n'est pas possible d'utiliser des matériaux de qualité pharmacologique, le développeur doit mettre en œuvre des tests (internes ou par l'intermédiaire d'un laboratoire d'essais sous contrat) pour évaluer les risques et fournir des critères d'acceptation justifiés pour les matériaux sélectionnés.

1.3.4 Viabilité des cellules et éloignement des patients

Dans le cas de la thérapie cellulaire par exemple, le lien avec l'hôpital et le patient dont est issu le prélèvement qui sert à produire le médicament n'est plus du tout présent dans une production à grande échelle. L'éloignement des patients par rapport au centre de production peut poser des problèmes d'ordre technique car la viabilité des cellules est limitée. Le transport est également un processus complexe qui nécessite une expertise et des fonds conséquents pour l'entreprise qui réalise ces médicaments. La figure 22 représente une méthode innovante pour créer des systèmes de production à l'échelle industrielle tout en garantissant une proximité avec le patient. Le centre de production est situé à moins d'une heure de l'hôpital où sont réalisés les prélèvements spécifiques.

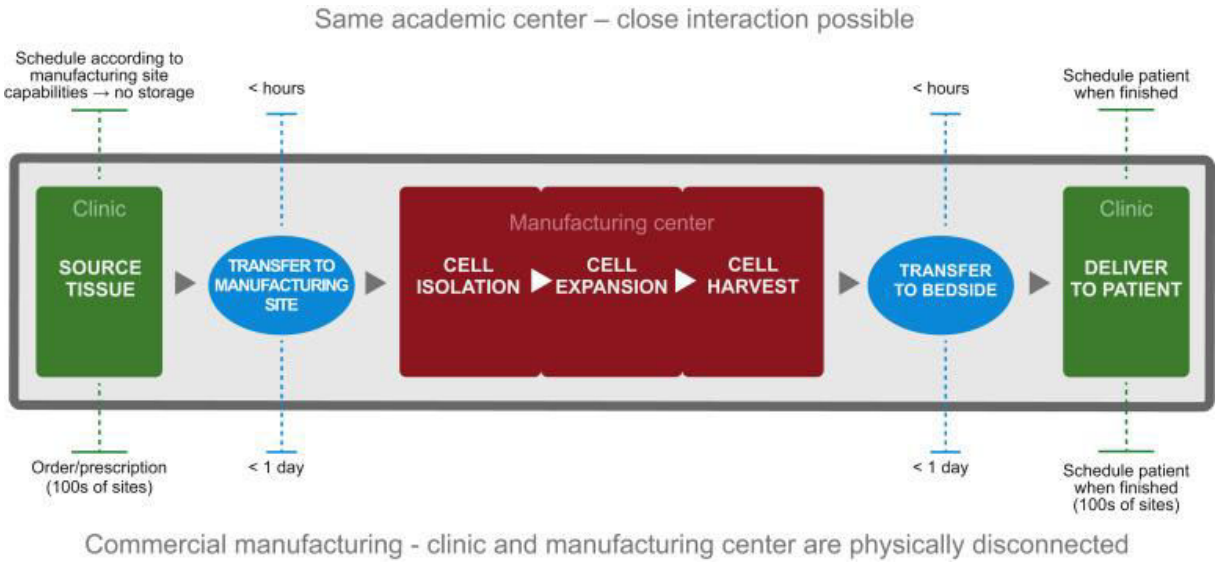


Figure 22: Schéma du processus de production à l'acheminement jusqu'au patient pour un MTI de type thérapie cellulaire : optimisation du délai de production et d'acheminement (34).

1.3.5 Robustesse et reproductibilité du procédé

1.3.5.1 Contrôle qualité et in-process control (IPC) lors des études Chemistry Manufactiring Control (CMC) :

La qualité et la reproductibilité de la production des médicaments sont démontrées par les études dites *Chemistry Manufactiring Control*. Ces études comprennent des contrôles des procédures (In-*Process Control* – IPC) et des contrôles qualité (CQA) lors de la fabrication des produits à grande échelle. Les contrôles qualité au cours du processus de production regroupent les tests de puissance, d'identité, de pureté, de stabilité. Des études de comparabilité permettent de juger de la robustesse du processus de fabrication des MTI. Ces considérations devront prendre en compte les technologies de biotraitement spécifiques impliquées.

Ces tests ne peuvent être établis que par une caractérisation approfondie au départ afin de déterminer quelles sont les activités biologiques et les propriétés phénotypiques du produit.

Pour les thérapies géniques *in vivo*, des tests d'identité post production sont nécessaires pour vérifier les séquences nucléotidiques du vecteur et du gène thérapeutique, ainsi que la composition protéique des capsides dans le cas d'un vecteur viral. La pureté d'un vecteur viral peut être mesurée en pourcentage de particules virales totales ou via la proportion de particules virales capables d'infecter les cellules permissives du patient.

De plus, des impuretés liées au produit ou au processus de production peuvent apparaître. Des quantités résiduelles dans le produit final peuvent avoir des activités toxiques ou immunogènes chez les patients comme expliqué précédemment. Par ailleurs, les agrégats, des complexes protéiques formés à partir des protéines natives ou des protéines dégradées ou dénaturées de haut poids moléculaire, ont une structure similaire à des microorganismes et ceci accroît ainsi le risque de réponse immunitaire vis-à-vis d'un MTI. Les anticorps formés au contact de ces agrégats peuvent être dirigés soit contre l'épitope de la protéine native (perte de l'efficacité du médicament), soit contre la protéine dénaturée et ses composants (pouvant induire des chocs anaphylactiques). Par conséquent, le processus de fabrication devra être validé pour montrer que ces matériaux sont éliminés du produit final. Des tests d'innocuité doivent donc être réalisés.

1.3.5.2 Processus de scale-up

Lors du développement des biomédicaments et en particulier des MTI, une étape critique est le passage d'une production à petite échelle ou à l'échelle d'essai clinique, vers une production à échelle industrielle. On appelle cela le processus de « *scale-up* » schématisé dans la figure 23 ci-dessous.

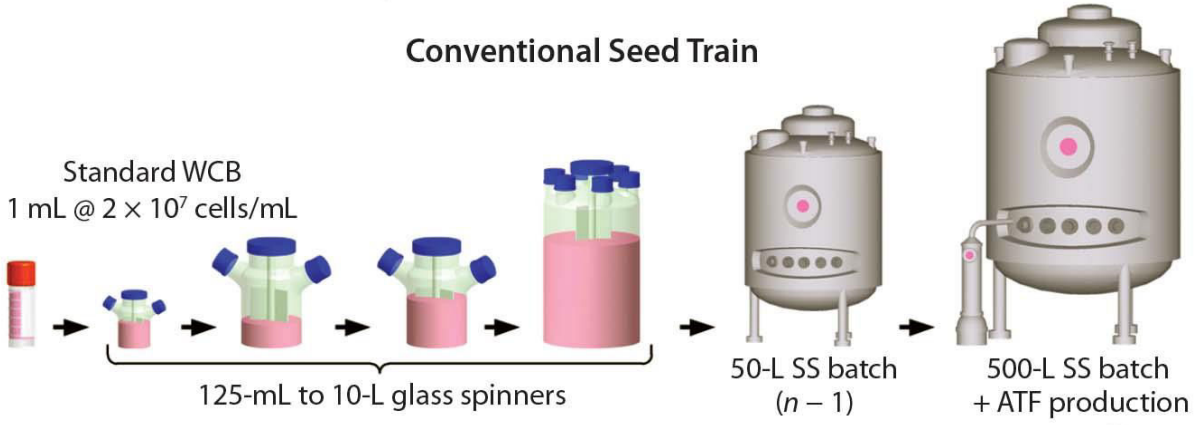


Figure 23: Schéma général du processus de scale-up de matériel biologique(46)

1.3.5.2.1 Thérapie cellulaire :

Les CSM sont des cellules souches adultes couramment utilisées pour le développement de MTI. Cependant, en commun avec d'autres cellules isolées à partir de tissus donnés, leur bioprocédé à l'échelle industrielle présente un certain nombre de défis et des préoccupations liées à l'hétérogénéité et à la variabilité donneur à donneur des matériaux de départ (47).

Diverses options de technologie de bioprocédés peuvent être utilisées pour la fabrication à grande échelle, mais dans tous les cas, le processus est basé sur l'expansion d'une population cellulaire sélectionnée. L'objectif de la phase d'expansion est d'augmenter le rendement des CSM avec le phénotype souhaité, c'est-à-dire d'obtenir suffisamment de CSM pour une utilisation thérapeutique au cours de leur durée de vie in vitro. Le procédé doit être conçu pour être suffisamment robuste et

reproductible pour fabriquer plusieurs lots d'un MTI à partir d'un nombre quelconque de biopsies du type de tissu approprié.

Le scénario de procédé de fabrication le plus simple impliquerait une expansion continue des CSM isolées à partir du matériau de départ jusqu'à ce que des nombres suffisants puissent être récoltés pour formuler le produit. En pratique, cependant, un tel processus de fabrication ne peut pas satisfaire aux exigences de la conformité réglementaire pour deux raisons principales :

- une phase d'expansion peut générer des nombres de cellules qui ne peuvent pas être manipulés efficacement lors de la phase de formulation. Par conséquent, après une phase d'expansion initiale limitée dans le temps il peut être approprié d'introduire une étape de cryoconservation pour fournir des aliquotes de cellules individuelles pour un traitement ultérieur. Ces échantillons cryoconservés représentent une banque de cellules intermédiaires ou ICB (*intermediate cell batch*). Cette nouvelle banque intermédiaire doit aussi être caractérisée comme une banque de cellules primaires.
- un autre problème lié à une expansion continue est qu'il n'y aura pas de contrôle intermédiaire avant le produit final. Il faut donc cryoconserver une partie des cellules afin de réaliser des tests. Cela doit aussi être fait à l'étape d'obtention de la banque de cellule finale (FCB). La banque initiale peut ensuite être cryoconservée afin d'être envoyée en toute sécurité dans des centres de soins plus éloignés.

Selon la ligne directrice sur les produits pharmaceutiques à base de cellules humaines, la définition la plus appropriée pour le produit intermédiaire serait une cellule intermédiaire (ICB), qui est en fait une banque limitée de cellules primaires à partir desquelles la substance active est fabriquée.

1.3.5.2.2 Thérapie génique :

La production d'un vecteur viral nécessite plusieurs intermédiaires. Alors que certaines thérapies géniques *in vivo* (telles que Imlygic®) peuvent être capables de réplication, d'autres vecteurs viraux, y compris ceux utilisés pour la thérapie génique *ex vivo*, doivent être incapables de se répliquer pour des raisons de sécurité. Cela signifie que la réplication et l'emballage du génome viral dans une lignée cellulaire nécessitent des virus auxiliaires qui assurent ces fonctions. En fait, la production de vecteurs viraux est plus similaire à la production de protéines recombinantes thérapeutiques que les thérapies cellulaires. Le processus implique l'expression du vecteur dans la lignée cellulaire productrice suivie d'une purification chromatographique avec filtration et concentration. Ces étapes généreront un certain nombre de produits intermédiaires qui devraient être soumis aux IPC pour contrôler la qualité du produit final.

Le médicament Glybera® a été produit grâce au vecteur oncolytique AAV en utilisant un des procédés possibles via une infection par un baculovirus (48). Le procédé détaillé n'a pas été publié par le laboratoire UniQure. Il s'agit aussi du seul médicament utilisant un vecteur AAV sur le marché aujourd'hui. D'autres procédés innovants en sont à leurs prémisses pour permettre de produire ce

type de vecteur sans danger. Tous présentent des avantages et inconvénients à considérer en fonction du produit final souhaité. Les techniques sont résumées en annexe 3. La figure 24 ci-dessous résume les étapes de production d'une thérapie génique utilisant un virus lentiviral, fabriqué par Oxford BioMedica Ltd.

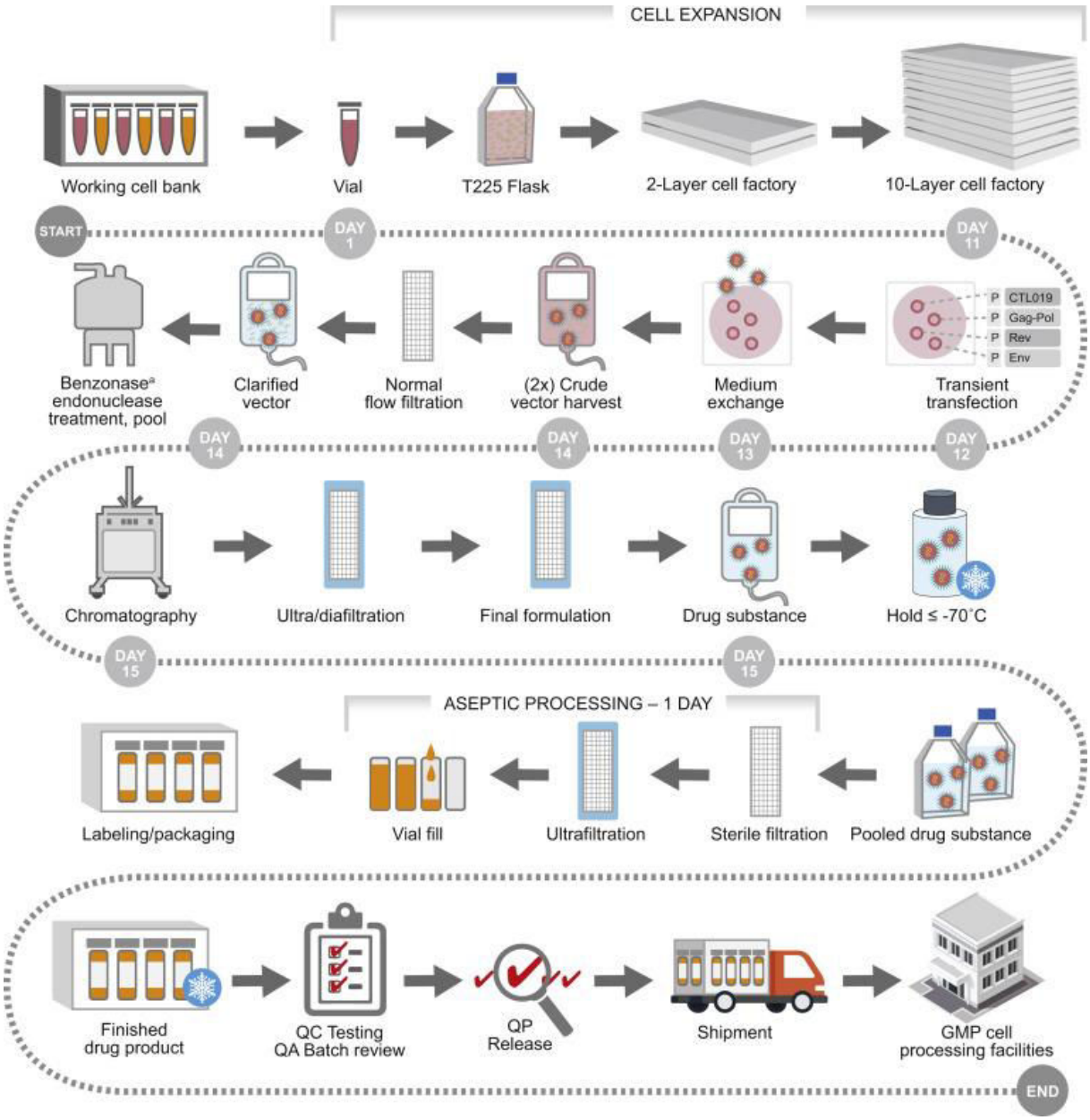


Figure 24: Processus de fabrication du vecteur lentiviral fabriqué par Oxford BioMedica Ltd. (49)

Le vecteur subit plusieurs cycles de filtration et de test pour garantir la production d'un produit de haute qualité avec une variabilité minimum. Le procédé permet de fabriquer des vecteurs dans une série de sous-lots multiples. Cette approche repose sur une étape de purification et une étape de formulation avant la cryoconservation. Des sous-lots spécifiques sont ensuite sélectionnés pour un traitement final visant à rendre le produit aseptique.

Conclusion :

Les enjeux majeurs de production des MTI sont donc la qualité des matériaux de départ, la robustesse et la répétabilité du procédé, et la production à grande échelle. Il faut démontrer que les changements dans les procédés de fabrication effectués pendant le développement clinique permettent de maintenir ou d'améliorer la qualité du produit (en termes de données de caractérisation et de contrôles de processus). Nous verrons en partie 4 si la réglementation actuelle aide à la mise en place de ces nouveaux procédés de production.

En résumé, avec des lots individuels correspondant essentiellement à un produit différent, les MTI sont confrontés à des défis uniques pour être produits à grande échelle. Les laboratoires académiques ou hospitaliers ne bénéficient pas forcément des équipements et des financements nécessaires pour mettre au point ce type de production innovant. De plus, au vu de la complexité et de la nouveauté de ces procédés, il est important de déterminer l'approche la plus appropriée pour la fabrication de chaque produit, et cela peut impliquer des discussions avec les agences réglementaires. Les enjeux financiers et économiques vont être détaillés davantage dans la partie suivante.

2 LES CHALLENGES ECONOMIQUES SPECIFIQUES AUX MTI PENDANT LE DEVELOPPEMENT CLINIQUE

Les challenges des MTI se retrouvent également au niveau économique. En effet, le financement du développement complexe de ce type de thérapie engendre des prix de vente élevés et des remboursements difficiles. Cela a aussi pour conséquence un accès inégal à ces nouvelles thérapies.

2.1.1 Avant la mise sur le marché d'un médicament :

Le modèle économique actuel des nouvelles molécules en développement repose sur l'externalisation de l'innovation. En effet, auparavant, les laboratoires réalisaient la majeure partie du développement en interne et développaient des médicaments de types « *blockbuster* » (molécules s'adressant à un grand nombre de patients). Aujourd'hui, les firmes s'orientent vers des pathologies plus rares, des niches thérapeutiques. Les grandes firmes rachètent donc des sociétés de biotechnologies prometteuses ou les brevets de laboratoires académiques qui n'ont pas les fonds nécessaires pour réaliser les essais cliniques pivot de phase II ou III. La course au rachat de brevets fait monter les enchères. Ainsi, le rachat de la société Genzyme ou Genentech a par exemple coûté 21 milliards de dollars et 47 milliards de dollars aux laboratoires Sanofi et Roche respectivement. Les grandes firmes font aussi de plus en plus face à des contentieux judiciaires autour des brevets déposés de plus en plus rapidement et donc moins bien protégés.

Ainsi, dès le début du développement d'une nouvelle molécule thérapeutique, sans compter le coût des essais cliniques, les fonds débloqués par les entreprises sont très élevés.

Comme vu dans la partie précédente, les procédés de production des MTI sont très contrôlés et nouveaux. La mise en place de nouvelles machines, de nouveaux locaux certifiés ou la production dans ce type de locaux pèse financièrement sur les laboratoires.

C'est le cas notamment pour les laboratoires académiques qui développaient des thérapies cellulaires : avec l'arrivée de la directive européenne, ils ont dû adapter leurs procédures, leur matériel et leurs locaux car leurs produits sont passés du statut de préparation cellulaire ou tissulaire au statut de thérapie cellulaire. Cela a donc un impact important sur la certification du matériel et des locaux de production qui sont plus stricts pour les médicaments.

Le coût de développement des thérapies géniques est en particulier très important. Il est financé en grande partie par les entreprises privées et un peu par les organismes gouvernementaux et les organismes à but non lucratif. Des voix s'élèvent donc actuellement et remettent en question les financements investis dans ce type de thérapies pour lesquelles le bénéfice perçu est parfois faible (voir partie 2) ce qui entraine un non remboursement voire un retrait du marché. Grace à l'apparition de la technique CRISP-CAS9, on peut espérer pouvoir produire des thérapies géniques à un coût plus faible et donc les rendre plus accessibles aux pays moins riches et moins impacter les organismes en charge du remboursement.

2.1.2 Après la mise sur le marché :

2.1.2.1 Comment le prix du médicament est-il fixé en France ?

En France, un médicament qui arrive sur le marché est évalué par la commission de transparence et la HAS.

La HAS rend un avis sur le service médical rendu (SMR) en fonction de l'efficacité, de la tolérance et de la sécurité du médicament. Le SMR est divisé en 4 niveaux. Seuls les trois premiers niveaux donnent accès à une possibilité de remboursement :

- SMR important : Remboursement à 65 %.
- SMR modéré : Remboursement à 30 %.
- SMR faible : Remboursement à 15 %
- SMR insuffisant : Avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables

Ensuite, la HAS évalue l'Amélioration du Service médical rendu (ASMR). L'ASMR varie de 1 à 5. Le niveau 1 correspond à une amélioration thérapeutique majeure tandis que le niveau 5 correspond à une amélioration inexistante.

A partir de ces évaluations, le Comité Economique Des produits de Santé (CEPS) fixe le prix du médicament. Le CEPS est un organisme interministériel placé sous l'autorité du ministre chargé de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie.

En général, si l'AMM du médicament a été délivrée dans d'autres pays auparavant et qu'un prix a déjà été fixé, le CEPS prend ce prix en compte dans son évaluation. Ainsi, le CEPS va fixer des prix similaires aux autres pays d'Europe.

Enfin, l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladies (UNCAM) est en charge de l'évaluation du taux de remboursement du médicament.

Alors pourquoi malgré toutes ces étapes, les MTI ont la réputation d'être beaucoup trop chers ? Ces prix sont-ils justifiés ? En quoi est-ce un problème ?

2.1.2.2 Des MTI aujourd'hui sur le marché cher et non remboursés

La période allant de la recherche au développement d'une thérapie avancée peut aller jusqu'à 20 ans. Le délai d'autorisation de commercialisation diffère selon le type de thérapie avancée (thérapie cellulaire, tissulaire ou génique). De plus, le délai de remboursement diffère d'une administration à l'autre.

Cependant, tous les traitements avancés bénéficiant d'une AMM ne sont pas remboursés comme cela a été mentionné en partie 2. Aux États-Unis, 3 des 5 thérapies avancées sont remboursées, le produit Provenge approuvé au Canada n'est pas remboursé, au Japon tous les produits approuvés sont remboursés et en Corée du Sud 4 produits sont remboursés, 9 ne sont pas remboursés et le remboursement des autres produits (5) n'est pas connu (41).

En France, les produits non remboursés ont été jugés par la HAS comme ayant une ASMR insuffisante pour bénéficier d'un remboursement. Cela met une évidence une problématique : un médicament peut être autorisé sur le marché car il apporte une solution thérapeutique mais le remboursement dépend d'autres structures indépendantes des agences de santé et dont l'avis diffère d'un pays à l'autre. Le prix des MTI étant très élevé, le non remboursement de ceux-ci propulse les promoteurs vers un échec commercial car le nombre d'utilisateurs sera fortement réduit. Du point de vue du patient, l'inégalité d'accès au traitement est alors très grande car elle dépend du niveau de revenu de celui-ci.

Cela créé une pression importante auprès des organismes payeurs et les organismes en charge du remboursement. Il est en effet compliqué d'encourager le développement de thérapies innovantes et de faire face par la suite au coût final des produits. Cela peut mettre en péril la viabilité financière du système de santé.

2.1.2.3 Exemples de Glybera, Provenge et Sofosbuvir

2.1.2.3.1 Glybera

Le fabricant du Glybera®, la première thérapie génique, fixe le prix du médicament à 53 000 euros / flacon, soit 1,1 million d'euros par patient. Bien que ciblant une petite population, il aura un impact financier important en l'ajoutant aux nombreux médicaments orphelins atteignant le marché à un prix élevé. Le Glybera® n'est pas non plus remboursé en France (ni dans l'UE) car le SMR a été jugé insuffisant en 2016 (50). Le produit a d'ailleurs été retiré du marché en avril 2017 comme expliqué en partie 2 (39).

2.1.2.3.2 Provenge

Le médicament Provenge® a été évalué à 90 000 $ pour trois doses aux États-Unis. En raison du prix élevé demandé par le fabricant, les preuves fournies par ce dernier aux organismes d'évaluation des technologies de la santé ont fait l'objet d'un examen très approfondi. Son remboursement n'a par exemple pas été accordé en Europe. Le NICE (*National Institute for Heath and Care Excellence*) au Royaume Uni a conclu que Provenge® ne démontrait ni avantage ni rentabilité par rapport aux meilleurs soins de soutien (37), et l'autorité Allemande G-BA (Commission fédérale conjointe des médecins, dentistes, psychothérapeutes, hôpitaux et caisses d'assurance-santé) a conclu qu'il y avait un avantage supplémentaire «non quantifiable» (51). En fin de compte, Dendreon, l'entreprise qui a développé Provenge®, a fait faillite, en partie en raison de la mauvaise tarification du produit pour sa stratégie d'accès au marché.

Les organismes payeurs de l'UE sont donc réticents à payer des prix plus élevés pour des médicaments avec des données non matures et un manque de recul sur une efficacité à long terme.

2.1.2.3.3 Affaire Sofosbuvir :

Le sofosbuvir ou Sovaldi® a été mis sur le marché en 2013 aux Etats-Unis puis en 2014 en Europe. Ce traitement permet de soigner l'hépatite C.

Une enquête a été menée par le sénat américain auprès du laboratoire qui avait mis ce médicament sur le marché (Gilead) après que plusieurs voix se soient élevées contre son prix trop élevé. L'enquête révèle que c'est l'entreprise elle-même qui a proposé une fixation du prix en fonction de ses dépenses au cours du développement du produit. L'agence en charge de la fixation du prix aux Etats-Unis aurait suivi ces recommandations. Les autres pays se seraient ensuite alignés sur ce prix de base. En France, la cure de 12 semaines avait été fixée par le CEPS à 41 000 euros.

Ce prix très élevé avait été justifié par les coûts de développement mais aussi la volonté d'absorber les sommes dépensées en contentieux juridiques sur le brevet de Gilead avec Merck. Gilead avait dû

en effet débourser près de 2 milliards d'euros. En général, on constate que le taux moyen de marge d'un médicament sur le marché est de 25%. Pour ce médicament, le taux de marge était à 50 %

L'association « Médecins du monde » a aussi donné l'alerte car ce prix exorbitant rendait impossible l'accès à ce médicament aux pays en développement qui en avaient besoin.

En mars 2017, le ministère de la santé et Marisol Touraine ont négocié une baisse du prix du médicament qui est alors passé à 28 700 euros pour une cure de 12 semaines (baisse de 30%). Aujourd'hui les dépenses de recherche et développement doivent être publiques. Cela permet de juger le prix du médicament plus justement.

Cet exemple récent montre que les autorités sanitaires sont peu préparées à assumer et à évaluer le coût de ces nouvelles thérapies et à quel point les organismes payeurs n'ont pas les outils et procédures adaptés pour déterminer le prix d'un produit innovant et coûteux.

Conclusion :

Ainsi, plusieurs problèmes d'ordres économiques et financiers apparaissent lors de la production de MTI, que ce soit avant ou après la mise sur le marché de ceux-ci. Ces contraintes peuvent entraver le développent des MTI. En partie 4, les solutions pour faire face à ces enjeux seront évoquées.

3 LES PROBLEMATIQUES ETHIQUES DE CONCEPTION D'UN ESSAI CLINIQUE SPECIFIQUES AUX MTI

En partie 1, la nouveauté de la technologie des MTI a été évoquée. Comme toute technologie innovante, les risques associés ne sont pas tous connus et cela engendre des considérations éthiques à prendre en compte. Elles sont décrites ci-dessous.

3.1.1 Manque de recul à long terme

Les études actuelles sont très récentes et la mise sur le marché de thérapies géniques est souvent conditionnelle dans l'attente de futurs résultats qui confirment l'efficacité du produit. Il existe aujourd'hui un manque de recul par rapport aux conséquences à long terme de ce type de thérapie. C'est pourquoi elles doivent être utilisées en cas d'impasse thérapeutique avec les traitements de référence sur le marché.

3.1.2 Les dangers éthiques de la thérapie génique

3.1.2.1 Le gène lui-même :

Il a été expliqué dans cette thèse que la thérapie génique repose sur le principe de l'insertion d'un gène au sein du génome ou au sein de la cellule d'un individu. Or, le risque d'insertion aléatoire existe. Ainsi, l'insertion d'un gène étranger peut entrainer la modification les séquences génétiques voisines et par conséquent, cela peut entrainer des mutations, ou des nouvelles maladies chez le patient. C'est notamment ce qui a été observé sur l'essai portant sur les malades ayant un déficit en ADA (SCID X1) réalisé par le Dr Alain Fischer et ses collègues en France au début des années 2000 (vu en partie 2). Cette étude utilisait une thérapie génique à base de vecteur rétroviral murin pour traiter une maladie d'immunodéficience combinée sévère liée à l'X en pédiatrie. En août et décembre 2002, le Dr Fischer a communiqué aux investigateurs et aux agences de santé que deux des neuf enfants traités avec succès ont développé des syndromes semblables à la leucémie de type T. Les deux événements indésirables semblent être causés par l'insertion du gène thérapeutique dans ou à proximité d'un locus proto-oncogène. Un certain nombre de comités choisis dans le monde ont étudié ces résultats. Tous s'accordent à dire que la thérapie génique fonctionne dans la maladie mais, en raison des événements indésirables, elle ne devrait être utilisée qu'en l'absence d'alternatives. Cette affaire avait alors mis un frein à la recherche sur la thérapie génique pendant quelques années (52).

Les risques sont plus importants avec l'utilisation des vecteurs de type virus oncolytique. Les virus oncolytique sont désactivés mais en cas de réactivation, cela peut entrainer chez l'individu des risques d'infection virale. On peut donc considérer ceci comme un problème éthique et sécuritaire vis-à-vis du patient. Toutefois, l'apparition de la technique CRISP CAS9 très récemment pourrait permettre de fortement diminuer ce risque éthique. De plus aujourd'hui, les autorités compétentes en charge du contrôle des essais en thérapie génique commencent à adopter des cadres réglementaires qui permettent une protection optimale du patient et de son entourage (voir partie 4).

3.1.2.2 Utilisation sur des personnes saines : le dopage génétique

Un autre problème éthique relatif à la thérapie génique est la dérive potentielle de l'utilisation dans le cadre du sport en tant que dopage génétique. Cela pourrait permettre aux sportifs d'améliorer leurs performances. Cette pratique est illégale mais la thérapie génique étant encore très expérimentale, il est possible que des produits soient fabriqués dans des laboratoires illégaux et que le produit final soit souillé ou que le virus soit mal inactivé par exemple.

3.1.2.3 La possibilité de la thérapie génique germinale :

La thérapie germinale a été définie en partie 1 de cette thèse. Elle pourrait en théorie permettre de corriger des cellules sexuelles et ainsi la modification génétique pourrait être transmise à la descendance du patient. La dérive éthique possible de ce type de thérapie et de sortir du domaine médical et d'ouvrir la porte à des modifications sans but thérapeutique, ayant pour conséquence une

augmentation des différences sociales par exemple. A l'instar de film « Bienvenue à Gattaca », certains individus pourraient être « améliorés » et d'autres non. La thérapie germinale n'est cependant encore qu'au stade théorique. Elle n'est pas du tout une priorité pour la santé publique et son coût de mise en place exorbitant rend son développement très peu probable. De plus, un tel processus est totalement condamné d'un point de vue éthique en France par la loi de Bioéthique du 29 Juillet 2009 relative au respect du corps humain. La loi précise "*que toute pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection des personnes est interdite"* et que *"sans préjudice de recherches tendant à la prévention et au traitement des maladies génétiques, aucune transformation ne peut être apportée au caractère génétique dans le but de modifier la descendance de la personne*"(53). Le comité consultatif national d'éthique met également en garde les développeurs de thérapies géniques dans ce sens : ' « *Il faut interdire le transfert de gènes par des vecteurs viraux dans l'embryon humain du fait des risques d'atteinte des cellules germinales*»(54)

3.1.3 Problème éthique lié à la thérapie cellulaire et a l'ingénierie tissulaire :

Le problème éthique majeur de la thérapie cellulaire et de l'ingénierie tissulaire est l'utilisation controversée des cellules souches embryonnaires. En effet, prélever des cellules souches embryonnaires signifie sacrifier un embryon humain, et donc une vie humaine potentielle (39).

Cette considération éthique repose sur la sensibilité de chacun et des règles que l'on peut appliquer pour déterminer à partir de quand un embryon est un être humain. C'est un débat similaire au débat sur l'Interruption Volontaire de Grossesse (IVG). Le débat varie aussi en fonction des religions. Par exemple, dans le judaïsme, il n'y a en général par d'opposition à réaliser ce type d'intervention car selon le système de croyance, l'embryon prends vie plus tard au cours du développement. Dans la religion chrétienne, le système de croyance veut que la vie débute au moment ou un ovule est fécondé. Enfin, dans la religion bouddhiste, l'approche est différente : les bouddhistes évaluent le bénéfice qui peut découler de ces recherches comme une raison valable pour justifier de sacrifier un embryon.

D'un point de vue légal, l'OMS a statué et considère qu'un embryon devient un être vivant 12 semaines après fécondation. En France, le comité consultatif national d'éthique s'est prononcé comme favorable à la recherche sur les cellules souches embryonnaires sous conditions en 2010. De plus, le groupe de travail du Comité d'éthique de l'Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) "Embryon et développement" s'est également exprimé en faveur de ce type de recherche dans une note rendue publique en juin 2014. La loi de bioéthique révisée en 2013 autorise la recherche sur les cellules souches embryonnaires si elle est encadrée. Cet encadrement est assuré par l'Agence de la biomédecine en France.

Les chercheurs doivent donc également soumettent leur projet à l'Agence de la biomédecine avant de commencer tout travaux. Les projets autorisés sont ceux dont l'avancée thérapeutique potentielle est

majeure. Les projets sont autorisés pour une durée de 4 à 5 ans en général. Les équipes doivent ensuite renouveler leur demande.

La loi précise aussi qu'il est possible de réaliser les recherches à partir d'embryons surnuméraires. Ces embryons ont été conçus lors d'une procréation médicalement assistée (PMA) et ne sont pas utilisés (plus de projet parental). Ce type de procédure est possible uniquement avec le consentement écrit du couple. Le couple bénéficie ensuite d'un délai de trois mois de réflexion et il doit reconfirmer son consentement au bout de cette période. Il peut choisir de retirer son consentement par la suite, tant que les recherches n'ont pas débuté.

Une alternative à l'utilisation des CSE serait l'utilisation des cellules iPS comme cela a déjà été mentionné en partie 1. Mais l'ADN des cellules iPS, pourtant reprogrammé, garde des traces de la cellule différenciée dont il provient et peut subir des mutations. C'est pourquoi aujourd'hui très peu d'essais cliniques sont réalisés avec des cellules iPS, à l'exception de l'étude Japonaise mentionnée en partie 2.

Conclusion :

Dans cette partie 3, les problématiques liées au développement des médicaments de thérapie innovante ont été détaillées. Ainsi, il est intéressant de voir quelles sont les solutions qui existent pour faire face à ces problématiques. Est-ce que les solutions sont trouvées par un encadrement règlementaire plus adapté ? Est-ce que d'autres solutions existent ? Ceci va être détaillé en partie 4 de cette thèse.

PARTIE 4 :
QUELLES SOLUTIONS EXISTENT POUR CES PROBLEMATIQUES ?

1 L'ADAPTATION DU CADRE REGLEMENTAIRE ET DES AUTORITES DE SANTE

1.1 GENERALITES SUR LA REGLEMENTATION DES MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE

La réglementation autour des MTI était tout d'abord régulée au niveau national avec l'apparition des premiers textes en France en 1996. Elle s'est ensuite harmonisée au niveau de l'Europe avec l'application de la directive publiée en 2004 puis le règlement relatif à cette directive publié en 2007. Pour rappel, un règlement est une loi communautaire qui s'impose dans tous les états-membres de l'Union. Elle est directement applicable. Au contraire, une directive européenne doit être adaptée au niveau national par l'état lui-même. L'état de l'Union Européenne a l'obligation d'appliquer la directive dans un certain délai, mais le mode est libre.

La réglementation européenne a donc été appliquée après les textes français. La conséquence de ce décalage a été que certains médicaments sont passés d'une classe thérapeutique à une autre (55). Le plus gros impact a été pour les produits définis en France comme « préparations de thérapies cellulaires » qui sont devenus des « médicament de thérapie innovante » sous la définition du règlement européen. Les référentiels de fabrications changent pour ces produits. Les BPF des médicaments (et non de préparation tissulaire) s'appliquent. Les établissements doivent donc appliquer des standards encore plus stricts et faire certifier leur laboratoire comme établissement « pharmaceutique » autorisés par l'ANSM pour fabriquer leur produit.

1.2 TEXTES REGLEMENTAIRES EN EUROPE SUR LES MTI

Dans l'UE aujourd'hui, les principales sources de documents servant de support pour développer les MTI sont le règlement européen, les directives scientifiques de l'EMA, les lignes directrices de l'ICH et la Pharmacopée européenne.

1.2.1 Règlement européen :

Le règlement européen (CE) n°1394/2007 (56) a été conçu afin de garantir un niveau élevé de protection des patients et pour assurer la libre circulation des MTI dans l'Union européenne. Ce règlement est un « Lex specialis », c'est à dire qu'il complète les dispositions expliquées dans la directive 2001/83/CE. Le but de cette réglementation est de mettre en place un code communautaire commun à toute l'Europe pour les MTI à usage humain.

Le règlement est aussi un complément des principes fondamentaux de recherche sur les tissus /cellules humaines définies dans la directive 2004/23/CE. En effet cette directive donne des

indications supplémentaires sur la façon dont doivent être manipulés les cellules et tissus humains à visée thérapeutique.

Le règlement européen 1394/2007 (56) a aussi pour but de favoriser la recherche sur les MTI et de permettre un accès plus facile au marché pour ces produits en mettant en place des mesures incitatives qui seront décrites par la suite. Un autre but est d'accroître la compétitivité entre les laboratoires au niveau européen.

Les MTI restent cependant gérés au niveau national par les comités d'éthiques. Seules les autorisations par l'EMA pour réaliser un essai clinique et mettre sur le marché sont européennes.

Le règlement européen a par la suite été légèrement modifié par le règlement (UE) 1235/2010 entré en vigueur le premier janvier 2011. Le paragraphe 3 de l'article 20 du règlement initial a été modifié par le texte suivant :

« Le directeur exécutif de l'Agence assure une coordination appropriée entre le comité des thérapies innovantes et les autres comités de l'Agence, en particulier le comité des médicaments à usage humain, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance et le comité des médicaments orphelins, leurs groupes de travail et tout autre groupe scientifique consultatif. » (57)

1.2.1.1 L'exemption hospitalière :

L'exemption hospitalière est définie dans le règlement européen comme étant une habilitation donnée par les états membres de l'union européenne à produire et administrer des MTI qui n'ont pas d'AMM. Cette « exemption » s'applique pour les préparations qui sont réalisées de manière ponctuelle, dans des hôpitaux pour un patient déterminé et sous la responsabilité d'un professionnel de santé.

Ce dispositif permet de faciliter le développement dans le domaine des thérapies innovantes pour les organisations à but non lucratif (comme les universités et les hôpitaux). En effet, il s'agit du seul type de MTI qu'il est possible de fabriquer en France par les hôpitaux car les établissements de santé ne peuvent avoir le statut d' « établissement pharmaceutique ».

1.2.1.2 Procédure de demande d'essai et de mise sur le marché en Europe :

1.2.1.2.1 Demande d'essai :

Tout organisme qui se prête à la recherche médicale doit faire une demande d'autorisation d'essai clinique avant de commencer l'essai.

Dans le cadre des MTI, la demande est faite auprès de l'EMA. Les thérapies géniques doivent en plus déposer un dossier technique Organisme génétiquement modifié (OGM).

L'agence européenne évalue ensuite les demandes d'essai clinique dans un délai établi. La procédure d'évaluation des MTI et un peu différente de la procédure habituelle pour les autres types de médicaments :

- Les demandes d'essais cliniques portant sur la thérapie cellulaire sont évaluées sous 80 à 180 jours alors que les demandes portant sur des thérapies géniques portent sur 120 jours. L'absence de réponse de la part de l'agence européenne constitue un refus implicite.
- En plus de l'avis de l'EMA, deux avis du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) sont nécessaires pour les médicaments qui sont également des OGM :
    - L'avis du HCB sur le classement du produit. Cela détermine quelles mesures de confinement doivent être prises. C'est le promoteur de l'essai qui demande cet avis.
    - L'avis du HCB sur l'agrémentation des sites qui produisent les médicaments et qui sont impliqués dans l'essai clinique. Cet avis est demandé par l'agence nationale qui évalue le dossier et non par l'EMA ou le promoteur de l'essai.

1.2.1.2.2 Procédure de mise sur le marché d'un MTI en Europe d'après le règlement européen :

Les MTI, comme tout médicament, doivent obtenir une AMM mais la procédure a la particularité d'être obligatoirement centralisée (procédure centralisée expliquée en partie 1). L'AMM est donc automatiquement européenne. Elle est donnée par la commission européenne après évaluation de l'EMA. Le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) est aussi en charge de cette évaluation, en collaboration avec le "*Committee for Advanced Therapies* ".

1.2.1.3 Le Committee for Advanced Therapies (CAT) :

Le CAT est un comité de l'EMA qui est en charge de la revue de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments de thérapie innovante. En français il est appelé Comité des Thérapies Innovantes, «CTI». Le comité est aussi responsable du suivi du développement scientifique dans ce domaine (58). Ce comité a été établi en accord avec la règlementation (EC) No 1394/2007 spécifique aux MTI (59).

Le rôle du CAT est de donner un avis sur chaque dossier de MTI déposé auprès de l'EMA, avant que le CHMP n'adopte de décision finale sur l'AMM du médicament en Europe. Selon les demandes de l'EMA, le CAT peut aussi émettre un avis sur des sujets d'intérêts en cours sur les MTI. De plus, le CAT a également les responsabilités suivantes :

- il aide à émettre un avis sur la certification de données qualité et non cliniques pour les petites et moyennes entreprises qui développent des MTI
- il délivre des avis sur l'efficacité, la pharmacovigilance ou le management de gestion des risques des MTI
- il délivre des documents permettant d'expliciter la réglementation en cours sur les MTI
- il fournit une expertise scientifique auprès des entreprises de développement qui le sollicitent

Le plan de travail du CAT comprend l'élaboration de documents d'orientation, la contribution aux projets inter-comités, le travail sur la simplification des procédures et des exigences pour les MTI, la formation des évaluateurs et l'organisation d'ateliers scientifiques.

Dans le plan de 2017 (60), le CAT souhaite revoir les guidelines existantes sur les MTI et souhaite également travailler sur le développement de guidelines sur les produits de thérapies cellulaires et leur comparabilité. Le CAT souhaite aussi revoir la manière dont la balance bénéfice/risque des MTI est évaluée. Il est prévu qu'il publie un document listant les considérations réglementaires et scientifiques relatives aux médicaments qui sont produits par édition de gènes au troisième trimestre 2018. Le CAT prévoit aussi de revoir la manière dont les MTI sont développés pour voir s'il serait possible de les rendre accessibles plus rapidement aux patients. Le CAT se penche notamment sur les vecteurs AAV. Enfin, le comité prévoit de se pencher également sur les risques environnementaux liés aux MTI contenant des OGM en donnant un support scientifique et technique pour la commission européenne (61), (62).

1.2.2 Autres guides règlementaires en Europe :

La Commission Européenne a aussi établi des lignes directrices relatives à l'application de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour les MTI. Elles vont être détaillées dans la partie suivante.

1.2.2.1 BPC portant sur les MTI :

Un document relatif aux BPC spécifiques aux MTI existe sous une version non finale (draft). La version finale est prévue pour 2019 seulement (63). Ces BPC ne remplacent pas les BPC générales mais apportent des exigences et adaptations complémentaires. Les informations suivantes sont notamment rappelées :

- l'importance de la traçabilité des agents provenant de source humaine et animale. La traçabilité doit être écrite dans le protocole de l'étude clinique associée. Le promoteur des essais doit s'assurer que la traçabilité est maintenue via des contrats écrits. Le fabricant du produit doit s'assurer que les données des patients restent confidentielles et anonymes. L'investigateur doit aussi mettre en place un système de traçabilité.
- l'attention à avoir pour les produits xénogénique et les vecteurs viraux.
- si l'étude prend fin, le sponsor est responsable de tracer le produit dans le temps. En cas de faillite de l'entreprise, il faut transférer le dossier aux autorités nationales compétentes. Un suivi du produit à long terme est indispensable.
- les règles de notification d'effet indésirables doivent être décrites dans le protocole. Les règles de report aux autorités de santé différent un peu entre les produits et les dispositifs médicaux.

Les données doivent être conservées 30 ans après la date d'expiration du produit pour tous les acteurs de l'essai.

Des recommandations particulières aux MTI sont aussi données aux promoteurs. Les informations importantes dont le promoteur d'essai clinique est responsable sont les suivantes : définition de la fin d'une étude, processus de suivi post étude, traçabilité et évaluation des risques et actions prévues. Dans le protocole de l'étude, des informations spécifiques doivent être présentes : durée de vie des cellules/du tissu, nombre nécessaire de cellules, mentionner si le patient appartient au processus, mentionner l'avantage d'un médicament combiné par rapport à un médicament de thérapie innovante seul. La brochure investigateur doit quant à elle contenir une analyse de risque en accord avec les connaissances actuelles.

Des recommandations particulières sont données aux autorités de santé et surtout aux comités d'éthique notamment sur : le suivi nécessaire des enfants futurs, la qualité de l'information donnée dans le consentement (si caractère irréversible du traitement), la vigilance quant aux éventuelles pressions subies en cas de lien entre donneur et receveur (jumeau, parents), le respect de l'impartialité en cas d'intervention nécessaire d'un représentant du promoteur pendant l'acte d'investigation (en cas de chirurgie par exemple).

En conclusion, ces guidelines sont utiles mais elles ne sont pas encore obligatoires car le document n'est pas final. Elles sont demandées depuis la mise en place du règlement européen en 2007. Cependant, il y est mentionné que la version finale n'est pas encore possible car les autorités attendent d'avoir plus de recul et d'expériences sur les développements en cours :

"The final adoption of these guidelines by the College of Commissioners is foreseen once more practical experiences have been gained with the specificities of clinical trials involving advanced therapy medicinal products. Pending the final adoption of this guideline, it is recommended to apply the rules and principles set out in this text."(64)

1.2.2.2 Guidelines thérapie génique et thérapie cellulaire :

La directive sur les médicaments à base de cellules humaines et la directive sur les aspects cliniques, non cliniques et de qualité des médicaments de thérapie génique (applicable aux TG *in vivo* et *ex vivo*) sont applicables (65).

1.2.2.2.1 Guidelines thérapie cellulaire :

Des guidelines sur la mise en place de TC rédigées par le CAT en 2011 existent afin de donner des lignes directrices sur leur développement (66).

Il est indiqué qu'un test de l'intégrité chromosomique et de la tumorogénicité des cellules dérivées d'un système de culture cellulaire ou d'une banque de cellules est nécessaire. Il faut alors se référer à l'ICH Q5D10 et à la monographie sur les substrats de la Pharmacopée Européenne.

Concernant le développement clinique des thérapies cellulaires, les études ADME conventionnelles ne sont généralement pas pertinentes comme vu en partie 3. Des études doivent cependant être réalisées afin de suivre la viabilité, la prolifération / différentiation, la distribution / migration corporelle et la fonctionnalité au cours de la viabilité des produits chez le patient.

Les problèmes éthiques posés par la recherche sur les cellules souches, les cellules souches germinales et embryonnaires trouvent quelques réponses. Dans le document de réflexion rédigé par le CAT sur les études réalisées sur les cellules souches, il est énoncé que :

« Les cellules indifférenciées et prolifératives / pluripotentes à savoir les IPS et les CES ont un taux relativement élevé de risque potentiel de formation de tumeurs, qui devrait être soigneusement traité pendant le développement du produit. La présence de cellules prolifératives et pluripotentes tolérées dans le produit final doit être limitée et justifié. Par conséquent, il est essentiel que les préparations de cellules souches subissant des manipulations in vitro telles que la culture cellulaire prolongée, ainsi que celles dérivées des CSEh ou des IPS soient évaluées à la fois pour leur tumorogénicité et pour leur stabilité chromosomique avant leur utilisation clinique initiale. L'analyse cytogénétique, l'activité de télomérase, la capacité de prolifération et la sénescence pourraient être pertinentes» (67).

Les autorités reconnaissent également que peu de méthodes claires d'étude des phénomènes pharmacocinétiques existent pour le moment et que les développeurs sont encouragés à développer des méthodes permettant d'étudier la distribution de ce type de produit :

« Il est reconnu qu'il peut être difficile d'effectuer des études de biodistribution chez l'homme […] en raison du manque actuel de techniques appropriées. Cependant, en fonction du profil de risque du produit et de son mode et site d'administration, ces études peuvent être importantes et leur absence doit être justifiée. Le sponsor est encouragé à développer et valider de nouvelles méthodes non invasives pour les études de biodistribution chez l'homme afin de suivre les cellules au cours des études cliniques » (66).

Un autre problème de sécurité est la capacité d'auto-renouvèlement de ces cellules CSE et iPS. Le nombre de cellules souches circulant chez le patient peut être beaucoup plus élevé que les niveaux physiologiques et cela peut poser un problème de sécurité car leur distribution dans le corps pourrait avoir une limitation fonctionnelle. Il est donc recommandé que le moment de l'administration en cas d'IV doit être guidé par les résultats de biodistribution et optimisé afin de minimiser la présence du produit dans des tissus / organes non ciblés.

Le document de réflexion du CAT et les guidelines sur la thérapie cellulaire (66), (67) datent de 2011 et sont peut être aujourd'hui obsolètes face aux nouvelles découvertes effectuées. Cependant, ils

donnent davantage d'information sur la conduite à tenir pour cultiver les cellules souches pluripotentes induites et sur les CSE humaines pour lesquelles le recul clinique est beaucoup moindre que pour les autres produits de thérapies cellulaires comme les cellules hématopoïétiques et les cellules mésenchymateuses.

1.2.2.2.2 Guidelines sur l'ingénierie tissulaire :

Il existe des publications qui recommandent des usages sur l'ingénierie tissulaire. Dans le document de réflexion rédigé par la commission européenne (68), il est indiqué que les études de pharmacocinétiques usuelles ne peuvent pas être effectuées car ce type de produit a pour but de ne pas être éliminé du corps humain. Les analyses ADME ne sont donc pas applicables.

Les études de pharmacodynamie doivent cependant être conduites : le tissu ciblé doit être identifié, ainsi que le délai d'efficacité. Il est mentionné que les études doivent prendre en compte toutes les considérations éthiques et pratiques liées aux produits.

Pour les produits combinant ingénierie tissulaire et dispositifs médicaux, des études spécifiques doivent être faites sur l'association.

Enfin, il est mentionné que les études en aveugle ne sont pas forcément possibles car le produit thérapeutique est souvent placé après chirurgie. Dans ce cas, tout doit être fait pour que les analyses des objectifs primaires et secondaires de l'étude soient réalisées de manière objective en plaçant par exemple l'équipe globale en aveugle et pas les investigateurs. Cela permet également de garantir une meilleure équité des résultats.

1.2.2.2.3 Guidelines sur la thérapie génique :

Les guidelines applicables aux thérapies géniques datent de 2015. Ces guidelines avaient pour but d'être finalisées pour fin 2017 selon le pan de l'EMA (63). Elles ne sont à ce jour pas finalisées cependant. L'ensemble des recommandations sont listées en annexe 4.

Les études de PK ne sont pas nécessaires sauf si un effet est attendu sur le métabolisme du patient (virus oncolytique, protéines excrétées etc.) mais des études de "*shedding*", servant à comprendre le risque de transmission, sont obligatoires. Le *shedding* étudie la façon dont le vecteur/virus est inséminé.

Il est recommandé de ne pas utiliser de vecteurs capables de réplication. Des recommandations sont données sur les essais de détection à faire sur les virus excrétés dans le corps humain :

- test de PCR quantitative (qPCR) pour détecter les virus/ matériel génétique/ vecteur. L'avantage des tests de qPCR est qu'ils sont sensibles, reproductibles et rapides. Le principal inconvénient des tests basés sur les qPCR est qu'ils ne feront pas la

différence entre un virus / vecteur intact et un virus non infectieux ou dégradé / vecteur.

- tests d'ineffectivité : ces tests impliquent une culture in vitro avec une lignée cellulaire permissive suivie par la détection de point sensible. Les tests d'ineffectivité ont l'avantage de ne détecter que le virus / vecteur intact et avec un potentiel de réplication. Pour les vecteurs incompétents pour la réplication, ces tests impliqueront la transduction et la détection du transgène dans un système de culture in vitro. Le principal inconvénient des tests d'infectiosité est qu'ils sont intrinsèquement moins sensibles.

Ces recommandations permettent de faire face à certaines problématiques énoncées en partie 3/production des vecteurs à grande échelle.

1.2.2.3 Réglementation sur les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

Le 22 novembre 2017, la commission européenne a adopté de nouvelles guidelines spécifiques aux BPF des MTI. Les fabricants de MTI doivent s'adapter aux modifications d'ici le 22 mai 2018 (69). Les BPF s'appliquent aussi bien aux produits actuellement sur le marché qu'aux produits en développement. Des BPF non finales étaient déjà disponibles auparavant mais cette version est la première finale existante.

Ces guidelines ont été adaptées dans le but de répondre au développement continu dans le domaine des MTI. On peut citer par exemple comme évolution de production de MTI : la décentralisation des produits autologues (les produit sont modifiés dans un autre établissement que l'établissement où ils sont été prélevés chez le patient), la sous-traitance pour se fournir en produits et les reconstituer, et les nouvelles techniques de production comme avec la technique CRSIP-CAS9 et CAR-T cell.

Comme expliqué, jusqu'à maintenant, les guidelines étaient disponibles sans version finale. Le document officiel était donc les BPF générales applicables à tous types de médicaments. Cependant, ces guidelines étaient inadaptées car ces types de produit sont souvent développés dans des laboratoires académiques ou en hôpital où les systèmes qualité sont différents de ceux utilisés d'habitude pour produire des médicaments conventionnels.

Ces nouvelles guidelines préconisent d'utiliser une approche sur le risque encouru pour définir le processus de production et les actions préventives et correctives. On y retrouve un certain nombre de précautions et contrôles qui répondent aux problématiques énoncées dans la partie 3. Une information importante est que des spécifications doivent être à présent établies par le producteur (le promoteur de l'essai) pour les matières premières en accord avec le fournisseur. Ces spécifications doivent couvrir différents aspects : la production, les tests, le contrôle, la conservation, la distribution. Le risque de contamination doit aussi être décrit.

Il est mentionné que les matières premières doivent suivre le chapitre 5.2.12 de la pharmacopée européenne (70).

Il est aussi mentionné que les tests visant à éliminer les risques de transmission de l'encéphalopathie spongiforme (*Transmissible Spongiform Encephalopathy* -"TSE") doivent être obligatoires.

Comme les tests de caractérisation et de stérilisation prennent du temps (vu en partie 3), il est possible, par une approche basée sur une analyse des risques, de commencer la production. Cela répond à une problématique:

« Where the results from the test(s) required to release the starting materials take a long time (e.g. sterility test), it may be permissible to process the starting materials before the results of the test(s) are available. The risk of using a potentially failed material and its potential impact on other batches should be clearly assessed and understood. In such cases, the finished product should only be released if the results of these tests are satisfactory, unless appropriate risk mitigation measures are implemented "(70).

Des instructions sont aussi données dans le cas où le produit ne pourrait pas être stérilisé (car vivant). Le produit doit alors être en condition aseptique. Des indications sont données en fonction du système de production : système ouvert ou fermé. De plus, le risque de réplication chez l'hôte doit être testé. Un plan d'urgence de contamination doit être prévu en cas de mise sur le marché.

Le risque OGM doit être dans le plan de management des risques. Les promoteurs d'essais cliniques doivent aussi se référer aux guidelines générales sur les OGM : directive 2001/18/EC du Parlement Européen et du Conseil du 12 Mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil (OJ L 106, 17.4.2001, p. 1). L'EMA prévoit également de revoir les interprétations différentes de l'application des directives sur les OGM dans les différents pays d'Europe en instaurant des réunions afin de réduire les différences d'ici fin 2018 (63). L'ensemble des mesures d'amélioration du cadre réglementaire établi par l'EMA est présente en annexe 5.

1.3 REGLEMENTATION HORS EU

1.3.1 Généralités :

En 2008, l'EMA et la FDA se sont associées pour échanger des informations et des axes d'amélioration sur les thérapies avancées. En 2012, le Canada a rejoint ce groupe de travail.

Les réglementations entre Japon, Etats-Unis, Corée et France ont de fortes similarités concernant les MTI. Je m'attarderai ici sur les points de divergences.

Aux États-Unis, au Canada et en Corée du Sud, les thérapies avancées sont réglementées comme une sous-catégorie de médicaments biologiques. En général, les normes pour les produits biologiques s'appliquent. Dans ces trois pays, il y a une compréhension commune des exigences relatives aux produits biologiques. Cependant, le nombre de lignes directrices disponibles dans chaque juridiction, leur niveau de détail, les questions couvertes par les lignes directrices et les interprétations spécifiques diffèrent. La commission européenne a réalisé un rapport d'étude sur les lois en vigueur en dehors de l'Europe en 2016. Les conclusions de ce rapport sont résumées ci-dessous.

1.3.2 Etats-Unis

Aux Etats-Unis, les MTI ont une définition un peu différente : la FDA les définit comme des produits biologiques. Une distinction est faite entre les produits à base de gène, cellules et tissus (351 *gene-, cell- and tissue (GCT)-based products*) qui sont destinés à être commercialisés et les produits à base de cellules humaines, de tissus (*Human cell, tissue and cellular and tissue-based products* (HCT/Ps) (71). Le premier groupe (351 CGT-based products) regroupe davantage de produits que ceux définis comme des MTI en France (71). De même qu'en Europe, il existe des guidelines spécifiques pour la fabrication et le design préclinique et clinique.

Il existe aussi un comité spécialisé « *The Office for Cellular, Tissue and Gene Therapies* » qui revoit les demandes d'autorisation d'essai clinique et de mise sur le marché des produits 351 GCT.

Au cours du développement, les promoteurs doivent tout d'abord soumettre un dossier IND (*Investigational new drug*) pour avoir l'autorisation de réaliser des essais cliniques puis ils doivent soumettre une demande de licence de produits biologiques pour pouvoir avoir une AMM (*Biologics License Application*). Un programme d'accès accéléré aux produits des patients est mis en place : *Expended Access Programm*.

Des recommandations sont données pour la mise en œuvre d'un essai afin de détecter les effets immunogènes en détectant et caractérisant les ADAs. Dans son draft de guidelines, la FDA recommande une approche à deux niveaux pour l'analyse des échantillons : l'analyse via un « *screening assays* » et via un « *confirmatory assay* ». Le premier essai est rapide et permet de

détecter les ADA présents dans les échantillons sanguins des patients. Un test ELISA ou RAI (radioimmunoassay) peut être utilisé. Ce premier test ne permet cependant pas d'identifier la proportion d'anticorps liants ou neutralisants. Le deuxième test permet donc te tester les échantillons positifs pour différencier les « faux positifs » des « vrais positifs ».

Ces recommandations permettent d'aider à évaluer l'immunogénicité des MTI chez le patient et répond à une problématique évoquée en partie 3.

1.3.3 Canada :

Au Canada, les MTI sont aussi définis comme des médicaments biologiques. Ils regroupent les produits CGT comme aux Etats-Unis. La règlementation regroupe plus de types de produits que ceux définis en Europe par les MTI comme pour les Etats-Unis. Par exemple, les produits à base de cellule qui ont un effet métabolique sont inclus. Cependant, ils ne regroupent pas les thérapies cellulaires et tissulaires utilisées pour les transplantations (*cell or tissue therapies for transplantation*). Deux centres au sein de la direction des produits biologiques et des thérapies génétiques de santé aux Canada partagent la responsabilité de distribution de thérapies avancées.

Les patients peuvent avoir accès à des thérapies avancées expérimentales en dehors des essais cliniques grâce au Programme d'accès spécial « *Special Access programm* ».

Au Canada, la réglementation en vigueur est plutôt bien perçue par les développeurs mais selon eux le frein au développement de ce type de technologies est la recherche de fonds pour la recherche académique, le manque de motivation financière pour les industriels, et les challenges scientifiques de fabrication (59).

1.3.4 Japon

Depuis 2014, le Japon prévoit une législation spécifique applicable à la médecine « régénérative ». La médecine régénérative comme décrite au Japon englobe une partie plus large de produits que ceux définis comme thérapies avancées ou MTI en Europe. Par exemple les thérapies cellulaires sont incluables si elles comportent plus qu'une manipulation « minimale », il n'est pas question ici de modification substantielle ou non comme en Europe. Il y a deux lois en place :

- L'acte sur la sécurité appliqué à la médecine régénérative : elle s'applique aux recherches académiques. Des essais cliniques peuvent être conduits sous une approche bénéfices / risques et des guidelines similaires aux BPC/BPF existent mais il n'y a pas d'inspection par une agence extérieure, ce qui rend les résultats des essais non utilisables pour une demande de mise sur le marché.

- L'acte sur les médicaments pharmaceutiques, les dispositifs médicaux et autres produits thérapeutiques : s'applique aux essais cliniques qui sont conduits dans le but d'obtenir une AMM. Cet acte permet de recevoir une approbation conditionnelle limitée dans le temps basée entre autres sur des probabilités d'efficacité. Dans un délai de 7 ans environ, des résultats complémentaires positifs doivent être présentés dans le but d'obtenir une mise sur le marché complète.

Les patients peuvent donc avoir accès à des traitements de différentes manières : ils peuvent être traités en hors -AMM (*off-label*) pour des produits qui sont sous le premier acte décrit ci-dessus. Ils ont accès aux traitements aux cours d'essais, et l'usage compassionnel est aussi possible pour des produits qui sont sous le deuxième acte pour des patients qui ne seraient pas incluables dans des essais sur ces produits.

Le Japon a surtout introduit une législation spécifique à la thérapie avancée, qui comprend une voie d'AMM distincte qui n'est accessible qu'aux thérapies innovantes. Ceci est décrit comme la stratégie SAKIGAKE (72). Cette loi permet d'accorder une autorisation conditionnelle de sept ans pour un MTI, permettant des profits pendant que des essais visant à évaluer le dosage et l'efficacité de la thérapie sont en cours. Pendant ces sept années, les entreprises doivent continuer à collecter des données sur la thérapie. En fin de compte, ils doivent demander une licence finale ou retirer le produit. Cela a entraîné la mise sur le marché de plusieurs thérapies (voir partie 2 de la thèse). De plus, toutes les thérapies cellulaires actuellement approuvées au Japon, bien que peu nombreuses, ont droit à un remboursement. En revanche, l'UE a approuvé dix thérapies, dont seulement quelques-unes ont déjà été remboursées par les agences de santé des États membres.

1.3.5 Corée du sud

La définition de thérapie cellulaire en Corée diffère un peu de celle définie en Europe. Ils sont définis comme des produits qui doivent avoir eu une manipulation physique, chimique et /ou biologique et qui doivent être produits dans des centres médicaux. Les requis de qualité sur les produits biologiques sont légèrement différents de ceux définis en Europe : il y a des mesures de contrôle sur des lots de production spécifiques et des inspections sur sites.

L'accès au traitement pour les patients se fait via les essais, les produits sur le marché et l'usage compassionnel. En Corée, le gouvernement a stimulé le développement de thérapies avancées en fournissant des fonds pour des partenariats public-privé, avec des jalons directement liés aux démarches réglementaires, comme le dépôt d'une IND. En Corée, il manquerait cependant de règles claires sur les thérapies cellulaires selon le rapport de l'EMA (73).

1.4 LA REGLEMENTATION APPORTE-T-ELLE UNE REPONSE A TOUTES LES PROBLEMATIQUES LIEES AU DEVELOPPEMENT DES MTI ?

1.4.1 Aide aux challenges scientifiques :

1.4.1.1 Doses initiales chez l'Homme et étude de PK :

La recommandation la plus récente de l'EMA dans les guidelines 2017 (74) sur les stratégies à mettre en place pour les premières études sur l'Homme suggère de déterminer le MABEL (*Minimum Anticipated Biological Effect Level*), c'est-à-dire la dose minimale pour laquelle un effet biologique est observé par l'intégration de :

- toutes les données pharmacologiques, de sécurité et d'efficacité, notamment des études du taux d'occupation du récepteur, des études de la liaison à la cible, des études de concentration/réponse sur des cellules humaines in vitro

- des études de dose/exposition-réponse à des doses thérapeutiques chez l'espèce animale la plus adaptée, associées à des modélisations PK/PD. L'EMA recommande l'utilisation des deux approches (NOAEL/MABEL).

La plupart des autorités ont appliqué une approche similaire de celles de l'EMA. Une approche par des doses fixées est généralement appliquée pour les petites molécules, alors qu'une approche par des doses adaptées au poids du sujet est appliquée pour les biomédicaments.

Deux études rétrospectives ont tenté d'évaluer le bénéfice de doses fixées par rapport à des doses adaptées au poids : elles ne montrent aucun avantage de l'une ou de l'autre approche de façon globale. D'après ce résultat, il peut être recommandé de débuter par des doses fixées (avantages quant aux coûts, à la préparation et aux risques d'erreurs) pour les phases I et II. Par la suite, une évaluation globale de l'influence de la masse corporelle sur la PK/PD devrait être réalisée pour optimiser le choix de dose pour la phase III.

Cela apporte donc une solution aux problèmes d'évaluation des doses à administrer dans les études de phase I pour les études portant sur les MTI.

1.4.1.2 Aides apportées par la Commission Européenne et répercussions :

Le rapport de la commission européenne publié en 2014 analyse les répercussions et les aides scientifiques apportés par la mise en place du règlement 1394/2007 (75).

Les aides qui ont été mises en place grâce au règlement sont notamment : le dispositif d'avis scientifiques par le CAT, la procédure de qualification des nouvelles technologies et méthodologies par l'EMA, et la certification des locaux de production. Une société peut par ailleurs solliciter plusieurs fois un avis scientifique au cours du développement du médicament et notamment ceux relatifs à la qualité et à la sécurité du produit.

Les répercussions sont diverses. Premièrement, le rapport indique que la classification des produits MTI ne semble pas toujours claire et certains nouveaux produits entrent difficilement dans une des catégories. Néanmoins, cette classification permet une harmonisation entre les interlocuteurs au niveau européen. Comme c'est un domaine en constante évolution, il est important d'actualiser de manière constante la définition de chaque MTI. Cette aide dans la procédure de classification est donnée gratuitement.

Deuxièmement, pour favoriser le développement des petites et moyennes entreprises (PME) et des structures à but non lucratif, une procédure de certification pour les petites entreprises a été mise en place. Cette certification permet de promouvoir les entreprises qui ont participé au développent d'un MTI, sans pour autant qu'elles puissent financièrement assurer le développement clinique. Cette certification permet d'attester que la qualité et les aspects précliniques du développement sont conformes aux exigences réglementaires applicables. Ceci était censé attirer les investisseurs ou favoriser les rachats. Ceci avait donc pour but de répondre aux problématiques liées aux considérations financières pour les petites entreprises souhaitant développer ce type de produit. En effet, l'EMA réduit de 90% le prix des demandes de certification soumises par des PME (voir tableau II dans la partie *1.4.2.2. Aide financière au développement pour les PME*). Cependant, cette procédure est faiblement utilisée. En effet, mi-2013, seules 3 demandes de certification avaient été faites. Cela s'explique en partie parce que les organismes à but non lucratif (non commercial) ne sont pas inclus et ne peuvent bénéficier de cette réduction de prix. Il faudrait donc élargir la catégorie de demandeurs qui peuvent solliciter une certification.

Troisièmement, le règlement permet d'avoir accès à un avis scientifique de la part du CAT. Cet avis est gratuit pour les petites entreprises (voir tableau ci-après). Le rapport de la commission européenne montre que le nombre d'avis scientifiques et de demande de classification par le CAT a fortement augmenté donc cela montre que ce règlement a permis d'apporter de l'aide au développement de ce type de thérapies et cela a dynamisé ce secteur. La mise en place du CAT, décrit à l'article 20 du règlement, est donc essentielle dans la mise en œuvre du règlement MTI. Le règlement MTI a prévu d'importantes réductions de redevances pour les demandes d'avis scientifiques. Cette réduction a atteint 90 % dans le cas des PME. Cependant, cette réduction n'est pas appliquée aux recherches en milieu universitaire. Il serait intéressant d'élargir ces avantages aux organismes à but non lucratifs. En effet, toujours mi 2013, le CAT avait reçu 87 demandes et émis 81 recommandations de classification. La moitié provient de PME, 15% provient de laboratoires académiques et seul 5% proviennent de grandes entreprises pharmaceutiques. Au 30 juin 2013, l'Agence a aussi rendu des avis scientifiques 93 fois, sur 65 produits différents. Plus de 60 % des demandes d'avis scientifiques ont été soumises

par des PME et 6 % par des universités. Les demandes provenant de grands laboratoires pharmaceutiques représentent moins de 10 % de l'ensemble des demandes. Cela montre que la réglementation a permis de répondre à certaines interrogations des promoteurs.

1.4.1.3 Bénéfice et risque de l'exemption hospitalière :

L'exemption hospitalière permet d'accéder à un traitement plus facilement car il est donné au patient sans être autorisé sur le marché. C'est donc un bénéfice non négligeable afin de donner au patient une solution thérapeutique.

Cependant, le rapport montre une dérive de cet usage et un recours parfois excessif. Le risque est que cela freine la mise sur le marché d'un médicament et que cela cantonne l'usage à quelques patients seulement au lieu d'être distribué à grande échelle. Cette dérive est apparue car le coût de développement pour la mise sur le marché et la maintenance après l'AMM est plus élevé que le coût d'une utilisation via l'exemption hospitalière.

Le danger d'accorder trop d'exemptions hospitalières est que les traitements restent donc utilisés localement uniquement. Sans essais cliniques et données de sécurité et d'efficacité fiables, un produit ne peut pas être commercialisé pour le grand public et cela a une conséquence néfaste pour la santé publique. Le manque de données et d'encadrement peut aussi mettre en danger le patient. Il faut donc trouver un équilibre entre donner accès plus rapidement à un patient à un traitement et la sécurité et la mise à disposition de traitements fiables pour les patients. Chaque dérogation devra être plus analysée. En effet, chaque état membre de l'union a défini des règles différentes pour l'accord sur l'exemption hospitalière. Ceci est dû en partie au fait que chaque pays interprète de manière différente la notion de préparation « ponctuelle ». Certains états vont interpréter cette notion de manière restrictive et plafonner le nombre de patients, tandis que d'autres ne fixent pas de limites et appliquent la dérogation au cas par cas.

1.4.1.4 Un problème récurrent concernant les MTI autologues et combinés :

1.4.1.4.1 MTI autologues :

Les MTI autologues constituent les produits issus d'un patient, modifiés ensuite, puis réinjectés chez ce même patient. Aujourd'hui, les éléments prélevés chez le patient sont modifiés de deux manières différentes : au sein même de l'hôpital ou bien dans une entreprise pharmaceutique. Le degré de complexité de ce procédé est très différent en fonction du MTI.

Aujourd'hui, la commission européenne encourage à modifier les éléments dans des établissements spécialisés afin de garantir un niveau de sécurité et de qualité global. De plus, s'ils ont appliqué le même degré de contrôle qualité de fabrication de ce type de médicament au sein d'un hôpital, chaque traitement devrait avoir un certificat de libération et chaque hôpital devrait avoir une licence de fabrication certifiée MTI, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui. Ainsi, certains chercheurs voudraient que

les MTI autologues ne soient pas considérés comme des médicaments mais comme des préparations hospitalières. Cependant, l'avis de la commission européenne est contraire car elle a pour but d'harmoniser et de centraliser les procédures de productions des MTI.

Aujourd'hui les produits qui ont été commercialisés faisant partie de cette catégorie sont par exemple ChondroCelect®, MACI® et Provenge®.

1.4.1.4.2 MTI combiné :

Pour rappel, un MTI est dit combiné lorsqu'il regroupe à la fois des cellules ou tissus humains avec un dispositif médical.

Aujourd'hui, le produit final est évalué comme un médicament mais le dispositif doit aussi être évalué par les organismes notifiés afin d'obtenir le marquage CE. De ce fait, l'évaluation séparée du dispositif médical est jugée excessive par les développeurs de ce type de MTI qui sont très favorables à une évaluation unique du produit. Cela peut encourager les développeurs à concevoir de nouveaux dispositifs très spécifiques pour convenir aux MTI car jusqu'à maintenant, ils sont tentés d'utiliser des dispositifs déjà existants afin de ne pas avoir à faire deux soumissions.

Conclusion :

La mise en place du règlement européen en 2007 relatif aux MTI a été suivie par la rédaction de plusieurs documents de référence dans le but d'aider et de cadrer le développement scientifique des MTI. La mise en place du CAT est une réussite. La publication de BPF finale cette année permet d'avoir une référence officielle sur la production des MTI. La présence de BPC spécifiques aux MTI, même si non finale, apporte une aide non négligeable. De plus, la commission européenne a rédigé un plan d'action pour l'année 2017/2018 quant aux actions à réaliser. Les problèmes existants aujourd'hui sont identifiés et des groupes de travail sont mis en place pour tenter de les résoudre. Cependant, des imperfections subsistent.

1.4.2 Aide aux challenges économiques :

1.4.2.1 Aide apportée pour accéder au marché et rentabiliser l'investissement :

Les personnes interrogées dans le rapport de la commission européenne (75) (l'industrie, les patients, les hôpitaux, les universités et les organisations sans but lucratif) souhaiteraient plus de souplesse en matière de qualité et ils voudraient que les exigences relatives à la demande d'AMM tiennent compte des progrès scientifiques et des spécificités des MTI. De plus, le processus de consultation reste mal connu. En effet, l'évaluation scientifique de ces demandes d'autorisation d'essai de mise sur le marché fait intervenir jusqu'à cinq comités présentés dans la figure 25 suivante.

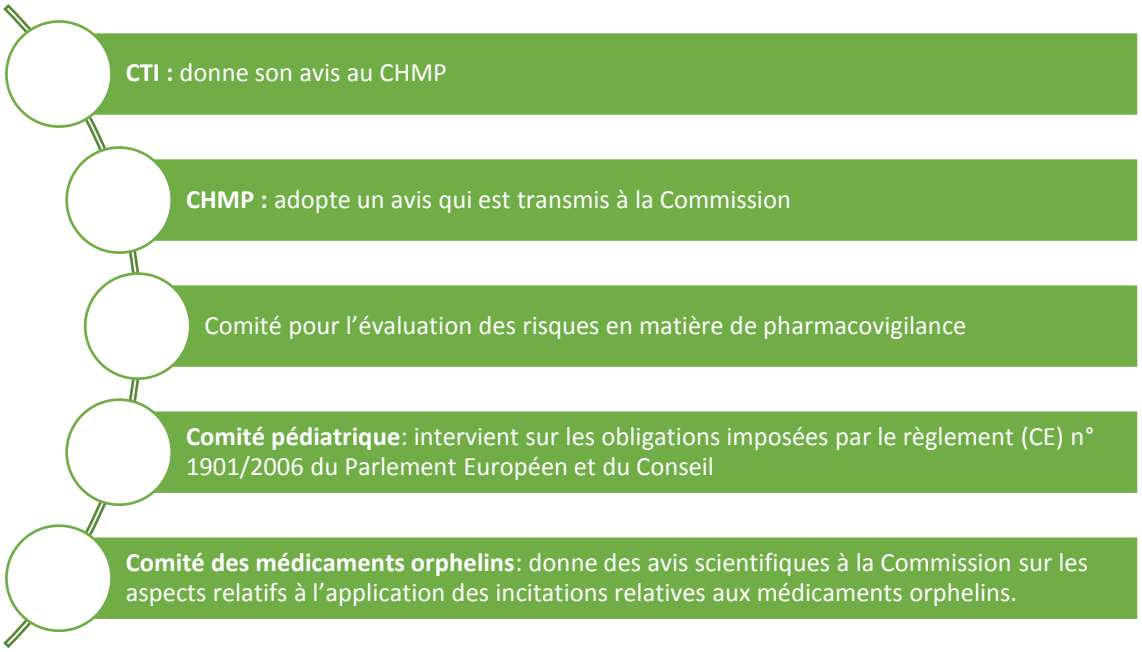


Figure 25: Comités en charge de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour un MTI

De manière générale, le processus de mise sur le marché est jugé trop fastidieux par les PME et les organismes à but non lucratif. Un point à étudier serait de réduire les coûts et les délais liés aux procédures réglementaires : une solution serait d'octroyer une AMM à partir de données limitées et à utiliser sur un nombre de cas restreints pour apporter une solution thérapeutique manquante. Les données utilisées dans ce contexte pourraient ensuite être utilisées pour obtenir une autorisation classique. Cela est possible en France aujourd'hui avec les ATU et les AMM conditionnelle mais il serait intéressant de développer une voie de mise sur le marché spécifique aux MTI comme au Japon.

1.4.2.2 Aide financière au développement pour les PME :

Si le développeur est une PME, des dispositifs complémentaires sont en place : les PME peuvent bénéficier des aides européennes, notamment d'une assistance réglementaire ou de workshops, mais surtout d'exemptions financières. Le règlement européen, grâce aux mesures incitatives, et notamment les réductions des taxes, rend particulièrement peu coûteux l'accès aux avis scientifiques sur les MTI (76). En particulier, la classification du produit en développement est gratuite et l'avis scientifique par le CAT est aussi gratuit pour les PME comme le montre le tableau 2 et comme expliqué précédemment en partie 1.4.1.2.

Tableau 2: Liste des exonérations de taxes appliquées aux PME pour les procédures administratives de l'EMA et de la Commission Européenne

Procedure	Fee incentives
Scientific advice	90% fee reduction for non-orphan products
	100% fee reduction for designated orphan products
	100% fee reduction for products granted eligibility to PRIME
Inspection (pre-authorisation)	90% fee reduction and deferral
	100% fee reduction for designated orphan products
Application for marketing authorisation	Fee deferral until the outcome of marketing authorisation application (positive, negative or withdrawn application)
	Conditional fee exemption, where EMA scientific advice is followed and a marketing authorisation application is not successful
	100% fee reduction for designated orphan products
Post-authorisation procedures (e.g. variations, extensions)	Fee exemption for micro-sized enterprises
	40% fee reduction for small or medium-sized enterprises
	100% fee reduction for designated orphan products during the first year after marketing authorisation (reverting to fee incentives according to size thereafter)
Scientific services (e.g. certification, Article 58 procedures)	90% fee reduction for non-orphan products
	100% fee reduction for designated orphan products
Establishment of maximum residue limits	90% fee reduction
Administrative services (excluding parallel distribution)	100% fee reduction

Aujourd'hui, il existe moins de relations et d'avantages avec les laboratoires académiques. Cela fait partie du plan d'action de l'EMA 2017. Un portail dédié aux laboratoires académique sur le site de l'EMA a été mis en place en septembre 2017. Sur ce portail, les laboratoires académiques peuvent trouver les documents nécessaires pour faire des demandes de bourses auprès de l'EMA en fonction de la recherche qu'ils prévoient dans le cadre du programme de financement européen « horizon 2020 » (77).

1.4.2.3 Royaume-Uni et Brexit

Les applications de réductions relatives aux PME ne concerneront bientôt plus le Royaume-Uni qui ne bénéficiera plus des accords économiques de l'union européenne pour donner suite au « Brexit ». Il serait alors intéressant de voir quel sera l'impact sur les recherches.

Le 30 juin 2019, le Royaume-Uni perdra ses accords économiques avec l'Europe. Le Royaume-Uni a une place importante dans la recherche sur les MTI. Il est le deuxième pays qui réalise des essais cliniques sur les MTI selon la figure 14 présentée en partie 2. Il possède 44% des installations accrédités par l'UE dans le cadre des BPF pour la fabrication de MTI. Cependant, aucun MTI aujourd'hui commercialisé n'est produit en Angleterre. La plupart de la recherche en Angleterre se fait également au niveau des petites entreprises et des instituts académiques. Le Royaume-Uni aurait donc besoin de ce type d'accord avec la commission européenne. L'EMA déménagera d'ailleurs de Londres vers Amsterdam en 2019. La MHRA (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) souhaite adapter la loi nationale au règlement européen dans le but d'être harmonisée avec les pays européens et que les conséquences soient diminuées. Des négociations sont également en cours pour conserver les avantages économiques mais le gouvernement craint une fuite des compétences à l'étranger si les conditions de travail sont défavorables par rapport à d'autres pays d'Europe (78). On peut alors espérer que le nombre de centres certifiés sera une raison suffisante pour que la fabrication et le développement des MTI se fasse toujours aux Royaume-Uni.

Conclusion :

Le règlement induit des difficultés financières pour les établissements de santé qui ne peuvent pas être certifiés comme « établissement pharmaceutique ». Cela freine donc le développement des produits développés dans des laboratoires hospitalo-universitaires. La production doit être sous-traitée et cela peut engendrer des coûts importants. Une difficulté importante apportée par le règlement a été la nécessité pour les producteurs de thérapie cellulaire de mettre leurs lieux de fabrication en conformité car le statut de leur produit a changé (passage de produit cellulaire à un médicament). On constate aussi que peu de mesures ont été prises concernant la gestion des fixations de prix et du remboursement de ces nouvelles thérapies.

Cependant, les aides financières qui sont apportées aux PME ont grandement permis le développement de produits, l'exemption de coût sur la demande d'avis scientifique notamment, comme vu précédemment.

1.4.3 Aide aux challenges éthiques :

Nous avons vu précédemment que les textes comme les guidelines relatives à la thérapie cellulaire apportent une solution relative à l'encadrement des procédures portant sur les cellules souches embryonnaires.

Les demandes d'analyses de risques et de suivi au long terme des effets médicamenteux permettent aussi d'encadrer les données de vie réelle pour pouvoir juger de l'efficacité à long terme d'un médicament et obtenir le recul manquant aujourd'hui. Les guidelines sur les BPC portant sur les MTI

apportent aussi un point de sensibilisation sur la liberté des patients auquel le comité d'éthique doit être attentif pour ce type de médicaments innovants.

2 AUTRES ALTERNATIVES A CES PROBLEMATIQUES & RECOMMANDATION

2.1.1 Sous-traitance : des centres de production dédiés aux MTI et des financements externes

Afin d'apporter un support aux développeurs de MTI, il est aujourd'hui possible d'externaliser la production des futurs médicaments à l'échelle industrielle dans des organismes certifiés conformes avec les BPF. Cela permet aux petites sociétés de ne pas avoir à mettre en conformité leurs propres structures.

Il existe aujourd'hui deux grandes structures de production industrielle pour les MTI en France : CELLforCURE et Genethon.

CELLforCURE est une filiale du groupe LFB (79). Cette plateforme permet de produire des MTI à grande échelle pour les essais cliniques de phase III et pour des médicaments sur le marché. Elle existe depuis septembre 2013 et a été certifiée conforme aux BPF en juillet 2016 pour produire des thérapies cellulaire et géniques (80). CELLforCURE a été en partie financé par BPI France et par le programme d'investissement d'avenir. Le coût de mise en place de cette plateforme est revenu à 80 millions d'euros. L'entreprise représente aujourd'hui la première capacité industrielle en Europe pour la thérapie cellulaire et génique.

Le site de production du Génethon d'Evry en région parisienne. Le laboratoire de production est nommé Yposkesi. Il a été financé en grande partie grâce aux recettes de l'AFM Téléthon et BPI France. En effet, en tant qu'organisme à but non lucratif, l'AFM téléthon peut demander le statut d'établissement pharmaceutique. Il a obtenu ce statut le 27 juin 2013 et est donc autorisé par l'ANSM à produire des MTI. Le site a ouvert en novembre 2016 et se spécialise dans la production de MTI pour les pathologies rares et est capable de produire des lots pour essais cliniques et post-AMM. La construction a couté 28,5 millions d'euros. Les coûts de fonctionnement (10 millions d'euros/an) sont entièrement financés par les dons du Téléthon. Génethon Bioprod, une sous-catégorie de la société Yposkesi, est dédié à la production de vecteurs de thérapie génique (type AAV ou lentivirus surtout) pour les essais cliniques liés aux maladies rares. Le site de production total Yposkesi s'étend sur 5000m2 et la moitié (2500m2) sont des laboratoires classés et confinés. Génethon peut produire jusqu'à 20 lots cliniques par an soit 800 litres de vecteurs (81).

Un autre acteur en France pour la production de MTI est la société Bioelpida qui propose un service de sous-traitance pour la production de médicaments d'immunologie, de thérapie génique ou de thérapie cellulaire.

En plus de ces structures, il existe des acteurs du secteur public comme l'Etablissement Français du Sang (EFS) et l'Etablissement Français des Armées qui permettent d'aider au développement de la production des MTI. L'EFS s'appuie sur la société Atlantic bioGMP (ABG) (82) qui a le statut d'établissement pharmaceutique pour son activité de production de MTI issus des cellules sanguines. La création de Atlantic bioGMP a été permise grâce au soutien financier de l'EFS, de la ville de Nantes (laboratoire situé à Nantes), du conseil régional de pays de la Loire, et de Loire atlantique et du fonds européen de développement régional (FEDER). L'ensemble de cette contribution s'élève à 5,2 millions d'euros. Les frais de fonctionnement sont eux financés par l'EFS, l'AFM-Téléthon, l'Inserm et le CHU de Nantes pour un total de 1,5 millions d'euros par an.

Des équivalents existent également en Angleterre où les organismes sont référencés en fonction de leur spécialité sur le site web *ATMP manufacturer.org*. Aux Etats-Unis, un producteur référent est la société Wuxiapptec situé à Philadelphie.

De ce fait, des structures financées à la fois par des investisseurs privés et publics permettent d'aider au développement des MTI. Chacun peut agir à son échelle notamment grâce aux dons rendus possibles via l'AFM Téléthon. En 2017, l'association a reçu une promesse de don de 75,6 millions d'euros qui vont être utilisés pour aider le développement d'une trentaines d'essais cliniques en thérapie génique et thérapie cellulaire.(83) Le tableau complet des essais en cours soutenus par l'AFM Téléthon est en annexe 6. Le financement vient donc par la contribution des régions, des associations et des dons individuels

2.1.2 Accès à la formation et à l'information : Association/ Agence de consulting

En complément des recommandations et guidelines données par les agences nationales et européennes concernant les MTI, des agences de consulting et de formation ont vu le jour afin de guider les nouveaux entrants sur le développement de ce type de médicaments. Des sociétés comme Velicare proposent des congrès et des formations pour aider les entreprises à se former. Ces formations sont toutefois généralement coûteuses.

Il existe également un grand nombre d'associations en France et à l'étranger qui regroupent l'ensemble des chercheurs et qui permettent d'échanger sur les nouvelles techniques et les avancées technologiques. Leur mise en place permet d'augmenter l'accès à l'information et de faire avancer le développement de ce type de thérapie. Les associations les plus importantes en France sur les MTI sont :

- La société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire
- La société française de thérapie cellulaire et génique
- La société française de bioingénerie cellulaire et tissulaire
- The European Society of Gene and Cell Therapy

2.1.3 Programme de financements indépendants :

De nombreux laboratoires de recherches sont financés par les Etats et la mise au point de médicaments n'est que l'aboutissement d'un long travail. Devant l'absence de retombées économiques directes les entreprises sont peu nombreuses.

Nous avons vu qu'un problème majeur du développement des MTI était le financement par les PME et les réseaux académiques. La commission européenne accorde des réductions importantes des coûts des procédures réglementaires pour les PME et le programme Horizon 2020 permet aux laboratoires académiques de pouvoir bénéficier d'une bourse.

D'autres programmes de financement existent en dehors de ceux prévus par la commission européenne et les règlements :

- L'institut National du Cancer met en effet en place le programme de financement ACsé
- Le programme PRIME est aussi mis en place par l'EMA (3), (84). Le produit de thérapie innovante Mortem™ du laboratoire français INOTREM a récemment pu bénéficier de ce programme pur accélérer son développement et sa mise sur le marché (85).
- Le partenariat avec l'EMA EuNetHTA.

Au 14 décembre 2017, parmi les 34 produits ayant eu accès au programme PRIME, 14 étaient des MTI (41%). Le programme PRIME a ainsi permis le développement de 13 médicaments de thérapie génique (86), et de médicaments de thérapie cellulaire dans les domaines de l'oncologie (8), de l'hématologie (4), de la transplantation (1), et de la neurologie (1).

En France, BPI France peut accompagner les start-ups en biotechnologie afin de les aider à réaliser leurs essais cliniques. L'infographie suivante en figure 26 date de 2015 et résume l'implication de BPI France dans le soutien des sociétés de biotechnologie françaises (87).

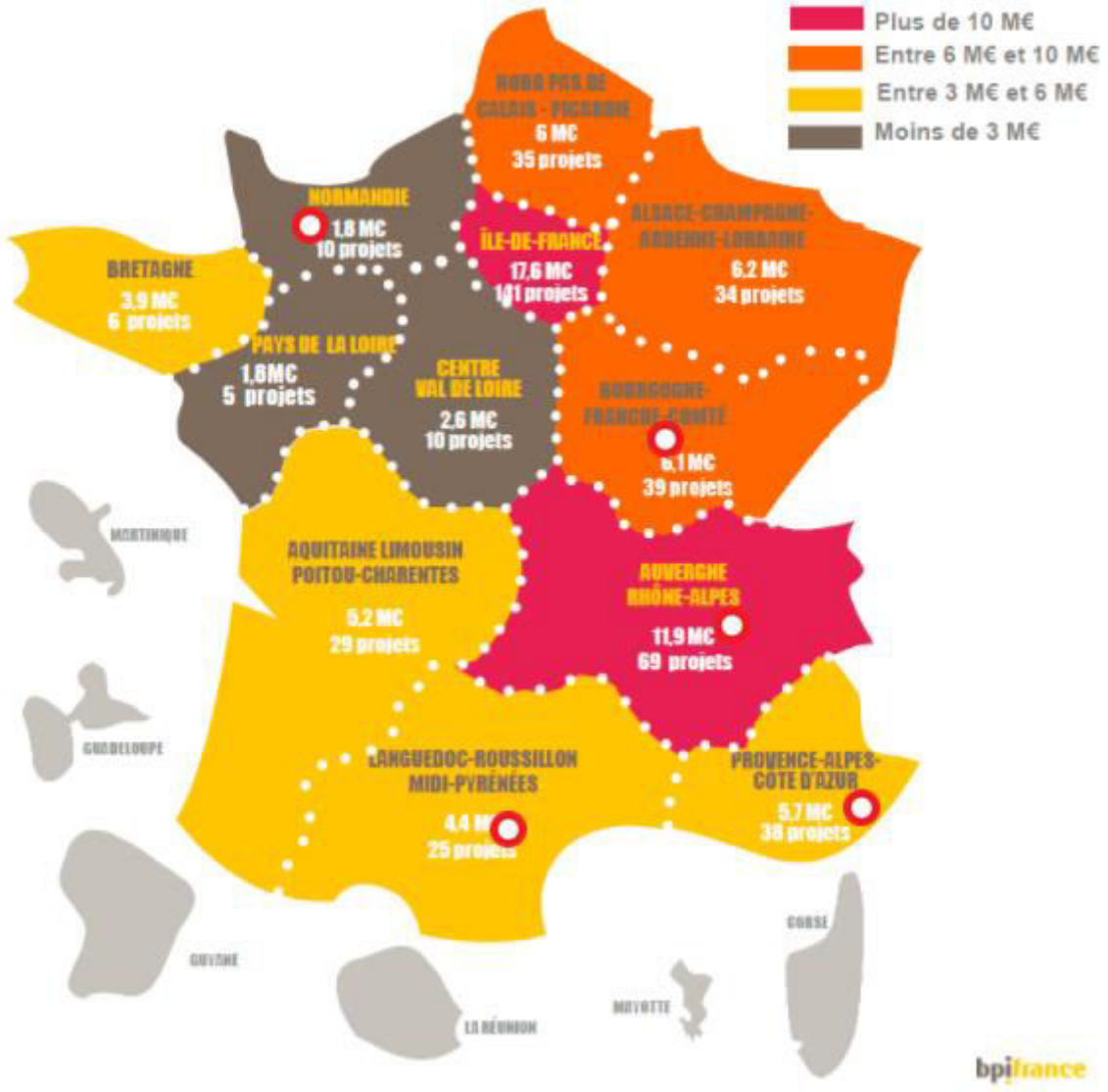


Figure 26: Représentation du support financier apporte par BPI France aux entreprises de biotechnologie en 2015 en France.

2.1.4 Centre de regroupement des ressources et des infrastructures

Magda Papadaki, directrice de l'innovation en production à l'ABPI (*The Association of the British Pharmaceutical Industry*) a écrit un article sur les perspectives à considérer pour repenser des plateformes adaptées au développement des MTI. Elle a notamment présenté l'ensemble des opportunités et des challenges liées à la fabrication des MTI lors du forum sur la production des thérapie géniques et cellulaires en septembre 2017 à Londres en présence de la MHRA (88). Dans son article (89), elle décrit de quelle façon peuvent être regroupés à la fois les centre de production, les patients malades et les formalités administratives (figure 27). Cela pourrait faciliter l'accès des patients aux traitements.

En effet, la création de centres de traitement spécialisés pour les MTI permettrait des activités en réseau entre les unités de fabrication et les entrepreneurs, la recherche universitaire et les centres cliniques, ainsi que les patients. Ces environnements cliniques en réseau combineraient l'administration à des patients en essai clinique et la fabrication commerciale dans un cadre hospitalier. Ils permettraient également de nouveaux modèles d'affaires, où la prise de décision, le coût et le risque d'établir l'efficacité, la sécurité et la qualité sont partagés entre les parties prenantes. Ce type de regroupement offre également l'opportunité de répondre aux exigences de preuve pour les AMM et le remboursement, car il permet une plus grande connectivité des parties prenantes autour des engagements post-autorisation.

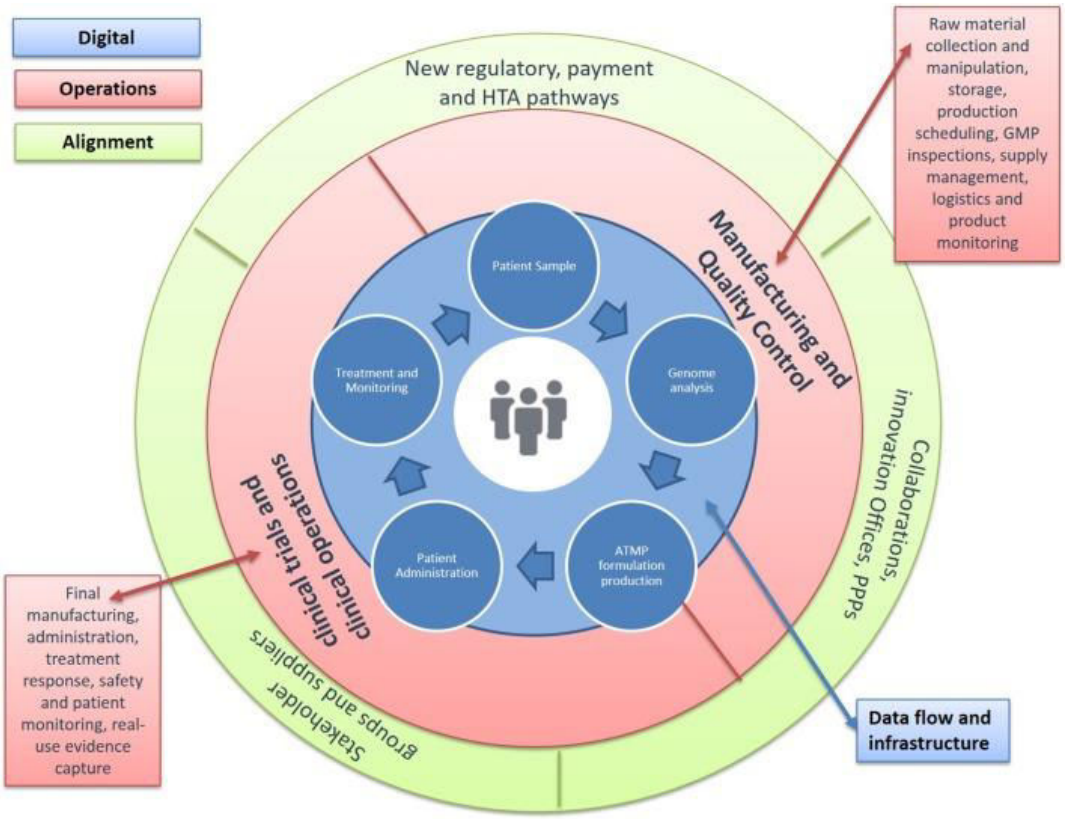


Figure 27: Représentation de la proposition de système de regroupement des ressources pour le développement de MTI (72)

2.1.5 Banque de cellules communes :

Au lieu que chaque laboratoire constitue sa propre MCB et WCB pour sa production, un moyen d'économiser et de recourir à une banque de cellules commune. La banque d'ADN et de cellules de Genethon, depuis sa création en 1990, s'est donnée pour but de promouvoir les avancées de la recherche en génétique en mettant à la disposition de la communauté scientifique les services de

haute qualité d'une banque de cellules et de produits humains (figure 28). C'est la première banque européenne pour les maladies génétiques (90).

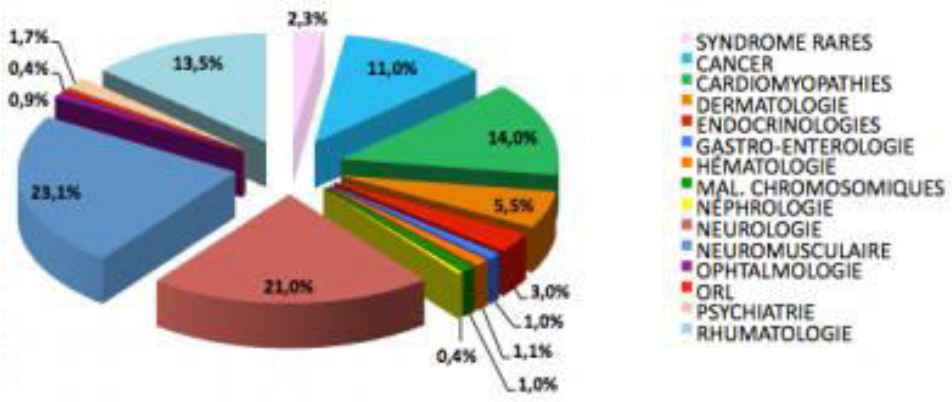


Figure 28: Répartition des pathologies présentes dans la banque d'ADN et de Cellules de Genethon

La gestion et la traçabilité des prélèvements sont réalisées grâce à une base de données informatique développée au Genethon. Cette base a été déclarée et autorisée par la CNIL. De plus, la banque d'ADN et de cellules de Genethon est certifiée selon la norme AFNOR NF.

2.1.6 Accès facilité des médicaments au marché :

Nous avons vu dans la partie précédente que l'accès au marché pouvait se faire via une autorisation conditionnelle mais en France, d'autres solutions existent. Des ATU et des RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) peuvent être délivrées. Cependant, comme les MTI doivent passer obligatoirement par une procédure de mise sur le marché centralisée (autorisation dans tous les pays de l'Union Européenne), ceci n'est pas applicable. Il serait intéressant de pouvoir mettre sur le marché un MTI en France uniquement par ce bais.

Tableau 3: Tableau récapitulatif des accès conditionnels au marché et au remboursement dans différents pays européens.

Pays	Types d'accord	Fréquence
Italie (AIFA)	- Remboursement lie à la performance - Discounts	+++ +++
France (CEPS)	- Prix-Volume - Remboursement lie à la performance	+++ + mais croissante
Angleterre (NICE)	- Remboursement lie à la performance - Discounts	+++ +
Espagne (Ministères)	- Remboursement lie à la performance - Discounts	++ + mais croissante
Allemagne (Assureurs)	- Remboursement lie à la performance - Discounts	++ +

Aujourd'hui, l'accès à une AMM est aussi de plus en plus conditionné par rapport à la performance du produit et au prix par rapport au volume par exemple. On appelle cela les « accords de performance ». Les données du tableau 3 recensent les accords actuels de mise sur le marché pour quelque pays européen dont la France. Cette procédure permet un accès facilité au marché tout en mettant un frein à la commercialisation en cas de non efficacité. Le prix du médicament est aussi fixé en fonction de la performance du produit en vie réelle. En France, c'est accord est signé avec le CEPS.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les médicaments de thérapie innovante ont été définis à partir du règlement européen (CE) n°1394/2007 selon 4 catégories : la thérapie génique, la thérapie cellulaire, l'ingénierie tissulaire, et la combinaison de médicaments de thérapie innovante.

La diversité et la complexité de ces thérapies posent des problèmes de différentes natures : scientifiques, économiques, éthiques. La réglementation et les textes supports permettent d'encadrer le développement de ces thérapies et de répondre à certaines problématiques mais des problèmes persistent. En général, les adaptations réglementaires à faire due à l'application du règlement européen doivent être communiquées aux structures de petites et moyennes tailles comme les structures académiques et les PME et ces entreprises doivent être accompagnées pour savoir quel règlement et quelles exigences s'appliquent aux produits qu'ils développent.

D'autres solutions d'aides sont aujourd'hui mises en place en 2018 pour aider à développer ce type de thérapie comme les aide financières d'origine publique ou privée (subvention, programme PRIME, AFM-Téléthon, bourse des régions, investissements des laboratoires, BPI France), l'aide des autorités par la création de guides et la consultation de comites d'expert (CAT), la création de centres de production innovants pour répondre aux besoins des développeurs, et la création de banque de cellules, de tissus, et de vecteurs.

Six médicaments MTI sont aujourd'hui commercialisés en Europe. Il est intéressant de lister les entreprises de biotechnologie prometteuses qui sont en bonne voie pour réussir à mettre sur le marché un médicament de thérapie innovante dans l'année ou les années qui arrivent. Ci-dessous, un résumé des entreprises en France et en Europe pour lesquelles il sera intéressant de suivre le processus de réalisation des essais cliniques et de mise sur le marché en 2018 (91).

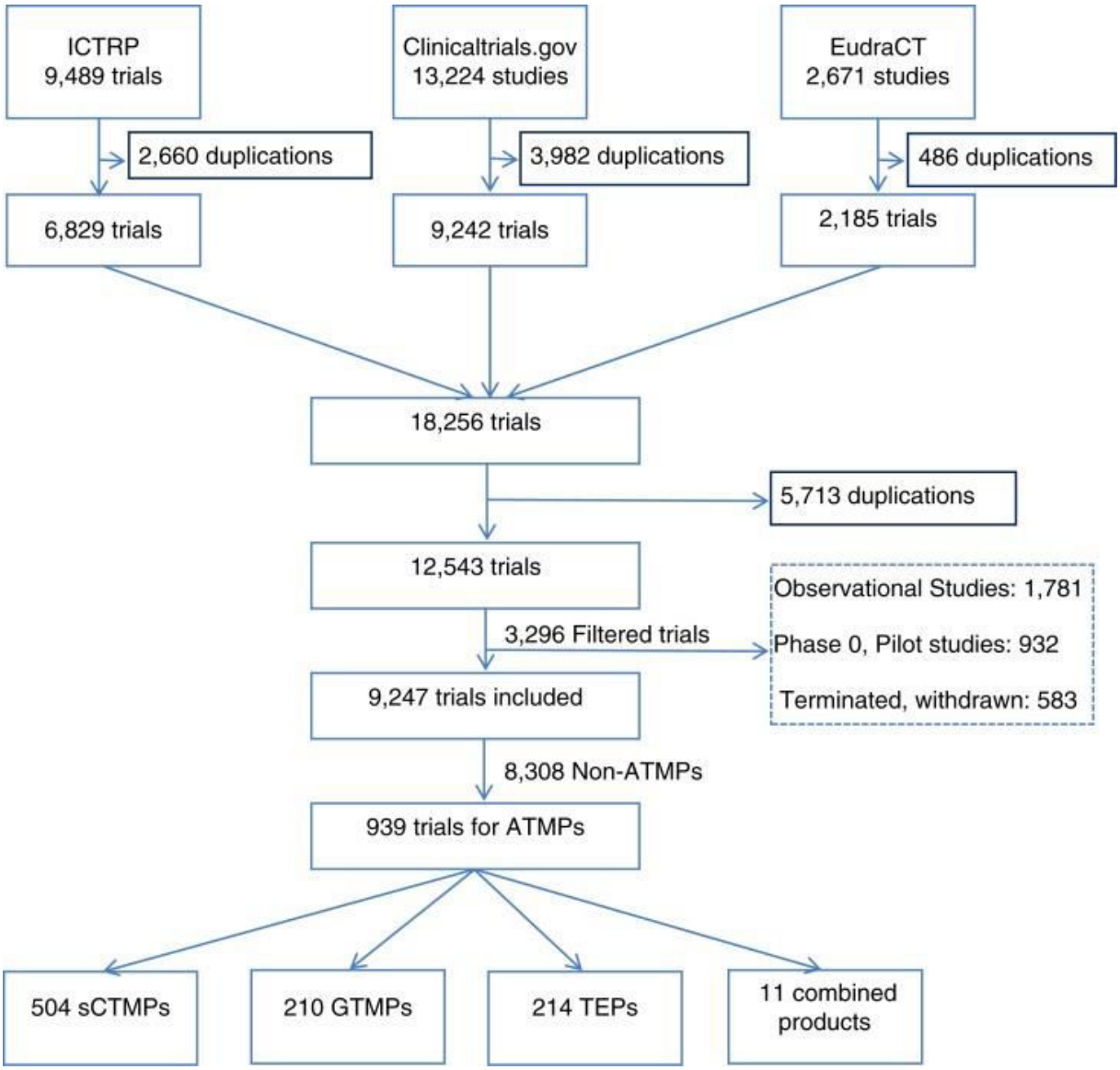
Gensight (France)	NightstaRx (UK)	Erythech pharma (France)	Sanofi/Alnylam (France)
•Thérapie génique contre la cecité •Phase III en cours	•Therapie génique contre la rétinite pigmentaire •Phase III : début Mars 2018	•Thérapie cellulaire via modification des globules rouges: traitement cancer du pancréas deuxième ligne •Phase III: 3ème trimestre 2018	•Thérapie génique (ARN interférent) - amylose héréditaire avec polyneuropathie •Phase III APOLLO terminée. Demande d'AMM en cours

Figure 29: Les entreprises françaises et européennes développant des MTI à suivre en Europe en 2018.

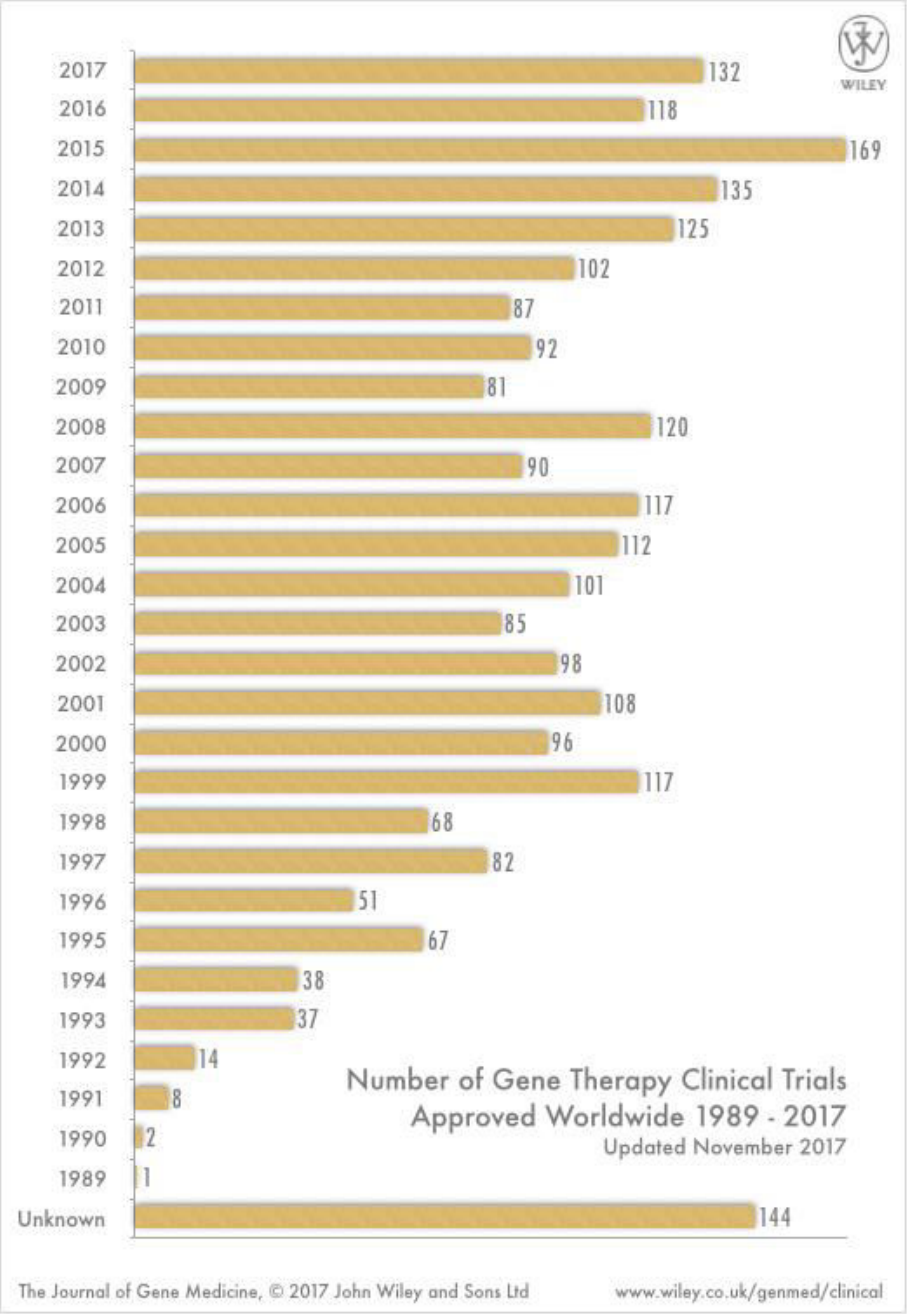
Peut-être un jour sera-t-il possible de soigner les maladies même les plus rares et contrer le vieillissement du corps humain via l'impression 3D, la reprogrammation cellulaire et tissulaire via les cellules iPS et la correction génétique comme décrit dans l'enquête journalistique rédigée par Frédérique Beigbeder : « Une vie sans fin » publiée en janvier 2018.

ANNEXES

Annexe 1: Nombre d'essais cliniques sur les MTI dans le monde jusqu'en 2016 (15)



Nombre d'essais cliniques réalisés en Thérapie génique dans le monde de 1989 à 2017



Annexe 2: Liste des médicaments autorisés par région (rapport juridictions de la commission européenne) en Europe et en dehors de l'Europe en Mai 2016 (41)

TABLE 1

ATMPs to have received an EU Marketing Authorisation.

Common name (MAH)	Drug substance	Drug product	ATMP class	Current approval status
Zalmoxis (MolMed S.p.A.)	Allogeneic T cells genetically modified with a retroviral vector encoding for a truncated form of the human low affinity nerve growth factor receptor (ΔLNGFR) and the herpes simplex I virus thymidine kinase (HSV-TK Mut2)	Zalmoxis 5–20 x 10^6 cells/mL dispersion for infusion	GTMP (*ex vivo*)	Conditional MA (2016) Orphan designation
Strimvelis (GlaxoSmithKline Trading Services Limited)	Autologous $CD34^+$ enriched cell fraction that contains $CD34^+$ cells transduced with retroviral vector that encodes for the human adenosine deaminase (ADA) cDNA sequence from human hematopoietic stem/progenitor ($CD34^+$) cells	Strimvelis 1–10 x 10^6 $CD34^+$ cells/mL	GTMP (*ex vivo*)	Standard MA (2016) Orphan designation
Imlygic (Amgen Europe B.V.)	Talimogene laherparepvec	Imlygic 10^6 plaque forming units /mL solution for injection Imlygic 10^8 plaque forming units/mL solution for injection	GTMP (*in vivo*)	Standard MA (2015)
Holoclar (Chiesi Farmaceutici S.p.A.)	Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells	7.9 x 10^4–3.16 x 10^4 cells/cm^2 living tissue equivalent	TEP	Conditional MA (2015) Orphan designation
Provenge (Dendreon UK Ltd)	Autologous peripheral blood mononuclear cells including a minimum of 50 million autologous $CD54^+$ cells activated with prostatic acid phosphatase granulocyte–macrophage colony-stimulating factor	5 x 10^7 $CD54^+$ cells/250 mL dispersion for infusion	SCTMP	Withdrawn
MACI (Vericel Denmark ApS)	Matrix-applied characterized autologous cultured chondrocytes	0.5–1 x10^6 cells/cm^2 implantation matrix	TEP	Suspended

To date, eight ATMPs have received a Marketing Authorisation (MA) from the European Commission, although two have been withdrawn by the Marketing Authorisation Holders (MAH) and one has been suspended by the EMA. Note that different types of MA have been granted to the various ATMPs: Conditional MAs and MAs under Exceptional Circumstances are granted when clinical data supporting the MAA are not extensive, e.g., in the case of medicinal products for rare diseases that qualify for orphan designation. The information presented in this table is taken from the EMA website and is current at the time of going to press.

TABLE 1 (CONT.)

ATMPs to have received an EU Marketing Authorisation.

Common name (MAH)	Drug substance	Drug product	ATMP class	Current approval status
Glybera (uniQure Biopharma B.V.)	Alipogene tiparvovec	1 mL of solution, containing 3×10^{12} genome copies	GTMP (*in vivo*)	MA under Exceptional Circumstances (2012) Orphan designation
ChondroCelect (TiGenix N.V.)	Characterized viable autologous cartilage cells expanded *ex vivo* expressing specific marker proteins	4×10^{6} autologous human cartilage cells in 0.4 mL cell suspension, corresponding to a concentration of 10,000 cells/µL	TEP	Withdrawn

To date, eight ATMPs have received a Marketing Authorisation (MA) from the European Commission, although two have been withdrawn by the Marketing Authorisation Holders (MAH) and one has been suspended by the EMA. Note that different types of MA have been granted to the various ATMPs: Conditional MAs and MAs under Exceptional Circumstances are granted when clinical data supporting the MAA are not extensive, e.g., in the case of medicinal products for rare diseases that qualify for orphan designation. The information presented in this table is taken from the EMA website and is current at the time of going to press.

No.	Brand name	Medical device included?	Reimbursement status	Developer	Type of organisation	Man-power (0-50 employees - small; 50-250 employees - medium; >250 employees - big)	Annual turnover	Source
Rank	*Marketing*	*Description of medical device and status of approval*	*Not applied / processing / accepted / denied*	*Name institute/or-ganisation*	*Profit, non-for-profit, academia, SME*	*Number of employees*	*US$*	*Source*
US								
1	Azficel-T	No	Processing	Fibrocell Technologies Inc.	Profit	Small	Total revenue in 2014 of $180.000. Net income 2014 was $25.650.000	http://finance.yahoo.com/q/is?s=FCSC+Income+Statement&annual
2	Carticel	No	Reimbursed	Genzyme Biosurgery (part of Sanofi)	Profit	Big	Total revenue of $4.048.708.000 (2010)	http://www.businesswire.com/news/home/20110216005576/en/Genzyme-Reports-Financial-Results-Fourth-Quarter-2010#.Vfl3SP7ouUk
3	TheraCys	No	Reimbursed	Sanofi Pasteur Limited	Profit	Big	Total revenue in 2014 is $4.460.020	http://www.sanofipasteur.ca/node/14702
4	Gintuit	No	Processing	Organogenesis Incorporated	Profit	Big	Total revenue in 2011 is > $100.000.000	http://www.organogenesis.com/company/company-profile.html
5	Provenge	No	Reimbursed	Dendreon Corporation	Profit	Big	Net product revenue in 2014 was $303.800.000	http://finance.yahoo.com/news/dendreon-announces-strong-commercial-start-133000809.html

No.	Brand name	Medical device included?	Reimbursement status	Developer	Type of organisation	Man-power (0-50 employees - small; 50-250 employees - medium; >250 employees - big)	Annual turnover	Source
Canada								
1	PROCHYMAL	No	Not reimbursed	Osiris Therapeutics Inc. (but acquired by Mesoblast Ltd.)	Public company	Big (51-200)	Total revenue 2014 is $59.867.000	http://finance.yahoo.com/q/is?s=OSIR+Income+Statement&annual
Japan								
1	JACE	No	Reimbursed	Japan Tissue Engineering Co.	Profit	Medium	Revenue 2015 1.321.500.000 yen = $11.004.848.879	http://www.jpte.co.jp/english/ir/financial.html Capitalization: 11,517.425 million yen (as of March 31, 2015)
2	JACC	No	Reimbursed	Japan Tissue Engineering Co., Ltd. (J-TEC)	Profit	Medium	Revenue 2015 1.321.500.000 yen = $11.004.848.879	http://www.jpte.co.jp/english/ir/financial.html Capitalization: 11,517.425 million yen (as of March 31, 2015)
3	TEMCELL	No	Reimbursed	JCR Pharma. Co. (licensed by Mesoblast-former Osiris)	Profit	Big	N/R	N/R
4	HeartSheet	No	In process	Terumo Corporation	Profit	Big	Revenue 2014 489.500.000.000 yen =	http://www.terumo.com/about/profile.html

No.	Brand name	Medical device included?	Reimbursement status	Developer	Type of organisation	Man-power (0-50 employees - small; 50-250 employees - medium; >250 employees - big)	Annual turnover	Source
							$4.074.784.102	
South Korea								
1	Cartistem	No	Not reimbursed	Medipost Co.	Profit	Medium	Revenue 2015 $32.320.000	http://www.gurufocus.com/term/ev2rev/MEPTF/EV%252FRevenue/Medipost%2BCo%2BLtd
2	HeartiCellgram	No	Not reimbursed	FCB PharmiCell Co., Ltd.	Profit	Medium	Revenue 2015 $6.822.375	http://www.securities.com/php/company-profile/KR/PHARMICELL_COLTD_en_1651770.html
3	Cupistem	No	Reimbursed	Anterogen Co., Ltd.	Profit	Small	N/R	http://anterogen.com/main/en/sub03_01.html?type=1
4	LSK autograft	No	N/R	Chabio&tech	Profit	Big	N/R	N/R
5	Neuronata-R	No	Not reimbursed	Corestem Inc.	Profit	Small	Revenue 2015 $12.871.417 (based on revenue/employee rate	http://www.reuters.com/finance/stocks/financialHighlights?symbol=166480.KQ
6	Cureskin	No	Not reimbursed	S. Biomedics	Profit	N/R	N/R	http://www.sbiomedics.com/
7	Queencell	No	Reimbursed	Anterogen Co., Ltd.	Profit	Small	N/R	N/R
8	Autostem	No	N/R	Chabio&tech	Profit	Big	N/R	N/R
9	RMS Ossron	No	Not reimbursed	Sewon Cellontech Co., Ltd.	Profit	Big	Revenue 2014 $202.012.100	http://www.bloomberg.com/research/stocks/financials/financials.asp?ticker=091090:KS

No.	Brand name	Medical device included?	Reimbursement status	Developer	Type of organisation	Man-power (0-50 employees - small; 50-250 employees - medium; >250 employees - big)	Annual turnover	Source
10	Hyalgraft-3D	No	N/R	Chabio&tech	Profit	Big	N/R	N/R
11	NKM	No	N/R	NKBio	Profit	N/R	N/R	N/R
12	Immuncell-LC	No	Not reimbursed	Green Cross Cell	Profit	Medium	Revenue 2015 $5.425.673	http://www.corporateinformation.com/Company-Snapshot.aspx?cusip=C410PY900
13	Adipocel	No	N/R	Antrogen	Profit	Small	N/R	N/R
14	CreaVax-RCC	No	Not reimbursed	JW CreaGene	Profit	Big	Revenue 2014 $4.128.000	http://www.cwp.co.kr/pharma/en/investment/summary.jsp
15	Keraheal	No	Not reimbursed	MCTT	Profit	N/R	N/R	http://www.mctt.co.kr/eng/about/history.jsp
16	Kaloderm	No	Reimbursed	Tego Science	Profit	Small	Revenue 2014 $5.928.540	http://financials.morningstar.com/ratios/r.html?t=191420
17	Holoderm	No	Not reimbursed	Tego Science	Profit	Small	Revenue 2014 $5.928.540	http://financials.morningstar.com/ratios/r.html?t=191420
18	Chondron	No	Reimbursed	Sewon Cellontech	Profit	Big	Revenue 2014 $202.012.100	http://www.bloomberg.com/research/stocks/financials/financials.asp?ticker=091090:KS

Annexe 3 : les méthodes de production de vecteurs oncolytiques pour la thérapie génique :

PMC full text: Mol Ther Methods Clin Dev. 2016; 3: 16002.

Published online 2016 Mar 16. doi: 10.1038/mtm.2016.2

Copyright/License ►Request permission to reuse

Institutions and rAAV GMP manufacturing technologies

Center, location	Production	Cells and platform	Purification	Serotypes	Removal empties
Powell Gene Therapy Center, Human Applications Laboratory, University of Florida, Gainesville, FL	2-plasmid Transfection (CaPO4)	HEK293 CellSTACKS	Cell harvest microfluidization or acidic flocculation and lysis, Benzonase, Heparin AC, IEC: SP, POROS, PS, HA, Hollow fiber tangential flow filtration (TFF)	1, 2, 2(Y444, 500, 730F), 9	No
Center for Cellular and Molecular Therapeutics, Children's Hospital of Philadelphia, PA	3 plasmid Transfection (CaPO4)	HEK293 Roller Bottles	Cell and media harvest, TFF and microfluidization, Benzonase, Poros 50HS, CsCl gradient, TFF	2	Yes
Avigen Incorporation, Alameda, CA	3-plasmid Transfection (CaPO4)	HEK293	Cell harvest, PEG precipitation, CsCl gradient, Dialysis and concentration	2	Yes
St Jude Children Hospital Children's GMP, Memphis, TE	2-plasmid Transfection (CaPO4)	293-T CellSTACKS	Cell harvest microfluidization, Benzonase, Sephacryl, Poros 50HQ, Sephacryl, TFF	8	No; then Yes

Center, location	Production	Cells and platform	Purification	Serotypes	Removal empties
Belfer Gene Therapy Core Facility, Weill Cornell Medical college, New York, NY	2-plasmid Transfection (CaPO4)	293-T CellSTACKS	Cell harvest freeze-thaws, Iodixanol, Heparin affinity, Dialysis	2, rh10	Yes
Neurologix, Ft Lee, NJ	Transfection	HEK293	Heparin affinity chromatography	2	
Asklepios Bio-Pharmaceuticals and University of North Carolina, Vector Core, Chapel Hill, NC	3-plasmid Transfection (PEImax)	Suspension HEK293 Shaker flasks and WAVE Bioreactors	Cell harvest, Sonication, Benzonase, Clarification, Iodixanol gradient, Anion exchange chromatography, Diafiltration	2, 2.5, 2i8, 8, 9	Yes
Harvard Gene Therapy Initiative, Boston, MA	Transfection (CaPO4)	HEK293 CF-10 flasks	Freeze/thaw, Benzonase, Detergent, Iodixanol, Chromatography	1, 2	
Ceregene Inc, San Diego, CA	Transfection (CaPO4)	HEK293	Heparin Affinity	2	No
Targeted Genetics Corporation, Seattle, WA	wtAd5 Infection	HEK293 Producer HeLa Cell line WAVE and stir Tank bioreactors	Depth filtration, Benzonase, Ion exchange, UF/TFF, Chrom step, Heat inactivation, Chrom step, NanofiltrationPolishingFormulation	1, 2	
AGTC, FL at SAFC, CA	HSV Infection	sBHK WAVE bioreactors	Detergent lysis, Benzonase, Depth filtration, TFF, Ion Exchange chromatography, Affinity chromatography, TFF	1	No
UniQure/AMT	Baculovirus Infection	Sf9 WAVE bioreactors	Proprietary	1	

The information in the table was assembled utilizing information gathered in detailed references or from general websites.

Annexe 4 : Ensemble des guidelines et textes support pour la mise en place de thérapies géniques, thérapies cellulaires et ingénierie tissulaire (site de l'EMA)

Web page	Relevant guidelines
Gene therapy	▸ The **overarching guideline** for human gene therapy medicinal products is the Note for guidance on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products (CHMP/GTWP/671639/2008) ▸ **Questions and answers** on gene therapy (EMA/CHMP/GTWP/212377/08) ▸ Guideline on scientific requirements for the **environmental risk assessment** of gene therapy medicinal products (CHMP/GTWP/125491/06) ▸ Reflection paper on **design modifications** of gene therapy medicinal products **during development** (EMA/CAT/GTWP/44236/2009) ▸ Reflection paper on quality, non-clinical and clinical issues relating specifically to recombinat adeno-associated viral **vectors** (CHMP/GTWP/587488/07) ▸ ICH Considerations - **Oncolytic Viruses** (EMEA/CHMP/ICH/607698/2008) ▸ Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing **genetically modified cells** (CAT/CHMP/GTWP/671639/2008) ▸ Guideline on the non-clinical studies required **before first clinical use** of gene therapy medicinal products (EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006) ▸ Guideline on non-clinical testing for **inadvertent germline transmission** of the gene transfer vectors (EMEA/273974/2005) ▸ Reflection paper on management of clinical risks deriving from **insertional mutagenesis** (CAT/190186/2012) ▸ Guideline on **follow-up of patients** administered with gene therapy medicinal products (EMEA/CHMP/GTWP/60436/2007)

Cell-therapy and tissue engineering	▸ The **overarching guideline** for human cell- based medicinal products is the guideline on human cell-based medicinal products (EMEA/CHMP/410869/2006) ▸ Reflection paper on **stem cell-based medicinal products** (EMA/CAT/571134/2009) ▸ Reflection paper on in-vitro cultured **chondrocyte** containing products for cartilage repair of the knee (EMA/CAT/CPWP/568181/2009) ▸ Guideline on **xenogeneic cell-based medicinal products** (EMEA/CHMP/CPWP/83508/2009) ▸ Guideline on potency testing of **cell based immunotherapy medicinal** products for the treatment of cancer (CHMP/BWP/271475/06) ▸ Reflection paper **on clinical aspects related to tissue engineered products** (EMA/CAT/573420/2009)

ANNEXE 5: Plan d'action de l'EMA pour le développement des MTI en 2017 et 2018 (63)

ANNEX — List of proposed actions to improve the regulatory framework for ATMPs.

	Action	Objectives	Deadline *(timelines are indicative and may be subject to change)*
1	EC Guideline on GMP for ATMPs.	To reduce administrative burden and adapt the manufacturing requirements to the specific characteristics of ATMPs. Subsequently to the adoption of the Guideline, EMA will organise specific training to inspectors with a view to achieve more harmonisation.	Q4 2017
2	Exchange of information on GMP inspections within the network.	IWG meetings are being used as a platform for exchange of information and experience on the application of GMP to ATMPs.	Ongoing
3	The European Commission services will initiate a dialogue with national competent authorities to address the interplay between the GMO and the medicines legislation.	To reduce discrepancies across the EU regarding the application of GMO rules (Directives on deliberate release or contained use) to ATMPs containing or consisting of GMOs. Issues relevant for both clinical trials and marketing authorisation will be addressed.	Q3 2018

		The aim is to help create coherent approaches for the assessment of these novel products without changing the basic legislation.	
4	**Revision of EMA procedures regarding the assessment of ATMPs.**	**To reduce administrative burden, avoid overlaps between the tasks of the various committees involved, and address the specific needs of ATMP developers (*e.g.* longer clock stops).**	**Q4 2017**
5	**Provide enhanced scientific support for the development of ATMPs.**	**Increased opportunities for early dialogue with multidisciplinary or multi-stakeholder expert teams.** **Streamlined EMA procedures for scientific advice, incl. strengthened interaction between EMA committees.**	**Ongoing** **PRIME** **Parallel EMA-HTA SA**
6	**EMA Guideline on Investigational ATMPs.**	**To avoid discrepancies across the EU regarding the requirements for ATMPs in the clinical trial phase.** **The Guideline will not change the competence of Member States to approve clinical trials but it will help create common standards for the assessment of these novel products.**	**Draft guideline for consultation Q4 2018**
7	**EMA Scientific Guidelines on ATMPs.**	**The adoption of the guideline on gene therapy and the review of the guideline on genetically modified cells will support developers of these novel therapies by clarifying regulatory expectations.** **The development of guidance on comparability will also address the questions commonly confronted by ATMP developers.**	**Gene therapy guideline is expected to be adopted Q4 2017** **Draft revision of the Guideline on genetically modified cells for consultation Q1 2018** **Guidance on comparability Q2 2019**

8	**GLP for ATMPs: development of adapted guidance.**	**To facilitate the approval of clinical trials/granting of marketing authorisation in cases where GLP compliant preclinical studies are not feasible.**	**Q2 2017** **Already published:** ***Marketing authorisation here*** ***Clinical trials here***
9	**Revision of the EMA Guideline on Safety and Efficacy and Risk Management Plans for ATMPs.**	**To reduce administrative burden in the post-marketing phase.**	**Q2 2018**
10	**The European Commission services to initiate a reflection process with the Member States on the hospital exemption.**	**To discuss with Member States the current situation and address possible options.**	**Continuous process**
11	**EMA Q&A on the application of the risk-based approach for ATMPs that have not been subject to substantial manipulation.**	**To explain to developers the possibilities afforded by the risk-based approach (flexibility, reduction of certain requirements for the submission of a marketing authorisation application depending on specific risks).**	**Q1 2017** **Already published here**
12	**GCP for ATMPs.**	**To address as appropriate any specific needs to ATMP developers.**	**2019**
13	**Scientific considerations on gene editing technologies.**	**To reflect on emerging techniques on gene editing.**	**Q2 2018**
14	**Awareness and training of the network.**	**Awareness sessions for the EU network on ATMP-related topics (e.g. AAV Vectors, genome editing); expert meetings organized by CAT**	**Continuous process**

15	**Increased stakeholder support** **SMEs**	**Publication of a specific action plan for SMEs.**	**Q2/2017** **Already published here**
16	**Increased stakeholder support** **Academia**	**Publication of an action plan specifically designed on the framework of collaboration with academia.**	**Q1 2017** **Already published here**
17	**Increased stakeholder support** **ATMP-topic specific**	**Update the ATMP dedicated webpage on EMA's website to act as a central resource of relevant information.**	**Q4 2018** **See the webpage here**
18	**Increase awareness of stakeholders on EU regulatory processes and framework.**	**Development of targeted communication/training material in particular for small developers, academia and stakeholders supporting ATMP development; participation at workshops and relevant fora.**	**Ongoing**
19	**Interaction with EUnetHTA**	**Foster increased interaction between EMA and EUnetHTA on ATMPs to increase understanding of health technology assessment, regulatory processes and clinical added value of ATMPs.**	**Joined training / workshop planned in 2019**

ANNEXE 6 : Liste des essais cliniques soutenus par l' AFM-Téléthon en Mai 2017 (92)

LES ESSAIS, en cours ou à venir, soutenus par l'AFM-Téléthon en 2017

	MALADIES		TYPE DE THÉRAPIE	PRODUIT	PHASE
MALADIES NEUROMUSCULAIRES	Amyotrophie spinale proximale liée au gène *SMN1*		P	Olésoxime	Extension de la phase II/III*
			TG	AAV-SMN	Dév. préclinique
	Dystrophie musculaire de Duchenne		P	Nebivolol	Phase III
			P	Riméporide	Phase Ib
			TG	AAV-U7	Dév. préclinique
			TG	Oligonucléotides antisens morpholinos (saut d'exon 53)	Phase I/II*
			TG	AAV-microdystrophine	Dév. préclinique
	Dystrophie musculaire des ceintures de type 2I (LGMD2I)		TG	AAV-FKRP	Dév. préclinique
	Dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP)		TC	Myoblastes	Phase II
	Dystrophie myotonique de Steinert		P	Metformine	Extension de la phase II
	Maladie de Charcot-Marie-Tooth		P	PXT3003	Phase III*
			P	IFB-088	Dév. préclinique
	Myopathie myotubulaire		TG	AAV-MTM	Phase I/II
	Myosite à inclusions		P	Rapamycine	Phase IIb
	Myotonies non dystrophiques		P	Méxilétine	Phase III terminée
AUTRES MALADIES RARES	Anémie de Fanconi		TG	Cellules hématopoïétiques + LV-FANCA	Phase I/II*
	Ataxie de Friedreich		TG	AAV-FXN	Dév. préclinique
	Déficits immunitaires	Déficit en Artemis	TG	Cellules hématopoïétiques + LV-Artemis	Dév. préclinique
		Déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X	TG	Cellules hématopoïétiques + LV-XSCID	Dév. préclinique
		Granulomatose chronique	TG	Cellules hématopoïétiques + LV-CGD	Phase I/II
		Syndrome de Wiskott-Aldrich	TG	Cellules hématopoïétiques + LV-WAS	Phase I/II
	Infarctus du myocarde		TC	Cellules souches embryonnaires	Phase I/II
	Lupus érythémateux disséminé		TC	Cellules souches mésenchymateuses	Dév. préclinique
	Maladie de Crigler-Najjar		TG	AAV-UGT1A1	Dév. préclinique
	Maladie de Huntington		TC	Cellules souches embryonnaires	Dév. préclinique
	Maladie de Sanfilippo (MPS III b)		TG	AAV-NaGlu	Extension de la phase I/II
	Pathologies de la rétine	Amaurose de Leber	TG	AAV-RPE65	Phase I/II terminée
		Neuropathie optique de Leber	TG	AAV-ND4	Phase III*
		Rétinites pigmentaires	TC	Cellules souches embryonnaires	Dév. préclinique
			TG	AAV-RdCVF	Dév. préclinique
	Sclérose en plaques		TC	Lymphocytes T cytotoxiques	Phase I
	Syndrome de Phelan-McDermid (forme rare d'autisme génétique)		P	Lithium	Étude pilote
	Ulcères cutanés de la drépanocytose		TC	Cellules souches embryonnaires	Dév. préclinique

TG Thérapie du gène — TC Thérapie cellulaire — P Pharmacologie

* Financement AFM-Téléthon du développement préclinique ou des phases cliniques précédentes.

AFMTÉLÉTHON INNOVER POUR GUERIR

MAI 2017

BIBLIOGRAPHIE

1. EUR-Lex - 32007R1394 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cited 2018 Apr 11]. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32007R1394

2. Code de la santé publique - Article L5111-1. Code de la santé publique.

3. Atelier-pharmacie_Incontournables-2017_innovation-Dr N. Albin.pdf [Internet]. [cited 2018 Jan 3]. Available from: https://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/Documents%203C/Incontournables-cancer-2017_SB/Atelier-pharmacie_Incontournables-2017_innovation-Dr%20N.%20Albin.pdf

4. Le Marché Pharmaceutique dans le Monde et en France : Bilan 2011 et Perspectives [Internet]. [cited 2018 Jan 3]. Available from: http://www.lafnim.com/userfiles/document/Conf-presse-I360.pdf

5. La longue naissance d'un médicament | Interpharma [Internet]. [cited 2018 Jun 17]. Available from: https://www.interpharma.ch/fr/faits-et-statistiques/2830-la-longue-naissance-dun-medicament

6. OMS | Système d'enregistrement international des essais cliniques [Internet]. WHO. [cited 2018 Jun 17]. Available from: http://www.who.int/ictrp/fr/

7. Procédure centralisée : Généralités [Internet]. AFMPS. 2016 [cited 2018 Jun 17]. Available from: https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures_damm/Procedures_enregistrement/procedure_centralisee/generalites

8. Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil 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 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32007R1394 Dec 10, 2007. Available from: http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj/fra

9. Ginn SL, Alexander IE, Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2012 - an update. J Gene Med. 2013 Feb;15(2):65–77.

10. Blaese RM, Culver KW, Miller AD, Carter CS, Fleisher T, Clerici M, et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA- SCID: initial trial results after 4 years. Science. 1995 Oct 20;270(5235):475–80.

11. Ungerechts G, Bossow S, Leuchs B, Holm PS, Rommelaere J, Coffey M, et al. Moving oncolytic viruses into the clinic: clinical-grade production, purification, and characterization of diverse oncolytic viruses. Mol Ther Methods Clin Dev. 2016;3:16018.

12. Begley,STAT S, Begley,STAT S. 6 Takeaways from the CRISPR Patent Decision [Internet]. Scientific American. [cited 2018 Jan 7]. Available from: https://www.scientificamerican.com/article/6-takeaways-from-the-crispr-patent-decision/

13. Ran FA, Hsu PD, Wright J, Agarwala V, Scott DA, Zhang F. Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. Nat Protoc. 2013 Nov;8(11):2281–308.

14. biobook_reproduction_graphik_18.png (500×376) [Internet]. [cited 2018 Jan 5]. Available from: https://zumeriserly.files.wordpress.com/2013/09/biobook_reproduction_graphik_18.png

15. Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, Toumi M. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. J Mark Access Health Policy. 2016;4.

16. Schüssler-Lenz M, Schneider CK. [Clinical trials with advanced therapy medicinal products]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2010 Jan;53(1):68–74.

17. Boráň T, Menezes-Ferreira M, Reischl I, Celis P, Ferry N, Gänsbacher B, et al. Clinical Development and Commercialization of Advanced Therapy Medicinal Products in the European Union: How Are the Product Pipeline and Regulatory Framework Evolving? Hum Gene Ther Clin Dev. 2017 Sep;28(3):126–35.

18. Maciulaitis R, D'Apote L, Buchanan A, Pioppo L, Schneider CK. Clinical Development of Advanced Therapy Medicinal Products in Europe: Evidence That Regulators Must Be Proactive. Mol Ther. 2012 Mar;20(3):479–82.

19. Kumar SR, Markusic DM, Biswas M, High KA, Herzog RW. Clinical development of gene therapy: results and lessons from recent successes. Mol Ther — Methods Clin Dev [Internet]. 2016 May 25 [cited 2016 Nov 22];3. Available from: http://www.nature.com/articles/mtm201634

20. Gene Therapy Clinical Trials Worldwide [Internet]. [cited 2018 Jan 6]. Available from: http://www.abedia.com/wiley/years.php

21. The Journal of Gene Medicine - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2018 Jan 6]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1521-2254

22. Trounson A, McDonald C. Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges. Cell Stem Cell. 2015 Jul 2;17(1):11–22.

23. Cellules souches embryonnaires humaines [Internet]. [cited 2018 Jan 2]. Available from: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/cellules-souches-embryonnaires-humaines

24. Garber K. RIKEN suspends first clinical trial involving induced pluripotent stem cells. Nat Biotechnol. 2015 Sep;33(9):890–1.

25. The FDA Approves the First CAR-T Cell Therapy for Cancer [Internet]. Labiotech.eu. 2017 [cited 2018 Feb 21]. Available from: https://labiotech.eu/car-t-approval-fda-novartis-kymriah/

26. Bioprinting : L'Oréal va imprimer de la peau humaine avec Organovo [Internet]. [cited 2018 Jan 6]. Available from: https://www.industrie-techno.com/bioprinting-l-oreal-va-imprimer-de-la-peau-humaine-avec-organovo.38209

27. 3D Printing Market by Offering (Printer, Material, Software, Service) - 2023 | MarketsandMarkets [Internet]. [cited 2018 Jan 6]. Available from: https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/3d-printing-market-1276.html

28. Bryant LM, Christopher DM, Giles AR, Hinderer C, Rodriguez JL, Smith JB, et al. Lessons Learned from the Clinical Development and Market Authorization of Glybera. Hum Gene Ther Clin Dev. 2013 Jun;24(2):55–64.

29. Charpentier J. Le médicament le plus cher du monde est un fiasco [Internet]. 2016 [cited 2018 Feb 21]. Available from: https://actualite.housseniawriting.com/sante/pharmacologie-medicament/2016/05/05/medicament-plus-cher-monde-fiasco/15488/

30. Aiuti A, Roncarolo MG, Naldini L. Gene therapy for ADA- SCID, the first marketing approval of an ex vivo gene therapy in Europe: paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal products. EMBO Mol Med. 2017 Jun;9(6):737–40.

31. European Medicines Agency - Find medicine - Maci [Internet]. [cited 2018 Feb 21]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002522/human_med_001660.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

32. final-appraisal-determination-document.pdf [Internet]. [cited 2018 Apr 11]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta508/documents/final-appraisal-determination-document

33. Holoclar- Résumé EPAR/CE à l'intention du public [Internet]. [cited 2018 Jan 3]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002450/WC500183406.pdf

34. Haute Autorité de Santé - HOLOCLAR (cellules souches limbiques autologues amplifiées), cellules souches pour transplantation autologue [Internet]. [cited 2018 Jan 3]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2661389/fr/holoclar-cellules-souches-limbiques-autologues-amplifiees-cellules-souches-pour-transplantation-autologue

35. Haute Autorité de Santé - CHONDROCELECT (chondrocytes autologues) [Internet]. [cited 2018 Jan 3]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1615035/en/chondrocelect-chondrocytes-autologues

36. EMA recommends Zalmoxis to support stem cell transplantation in patients with high-risk blood cancer [Internet]. Pharmaceutical Technology. 2016 [cited 2018 Feb 21]. Available from: http://www.pharmaceutical-technology.com/uncategorised/newsema-recommends-zalmoxis-support-stem-cell-transplantation-patients-high-risk-blood-cancer-4933258/

37. Sipuleucel-T for treating asymptomatic or minimally symptomatic metastatic hormone-relapsed prostate cancer | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta332

38. Alofisel, a Stem Cell Therapy for Crohn's Disease, Approved in Europe [Internet]. Labiotech.eu. 2018 [cited 2018 Apr 11]. Available from: https://labiotech.eu/tigenix-alofisel-stem-cell-therapy/

39. AG B. Uniqure withdraws €1m drug Glybera from market [Internet]. [cited 2017 Dec 28]. Available from: https://european-biotechnology.com/up-to-date/latest-news/news/uniqure-withdraws-eur1m-drug-glybera-from-market.html

40. detela_and_lodge_2016.pdf [Internet]. [cited 2017 Dec 10]. Available from: http://www.cellgenetherapy.com/uploads/3/2/2/7/32275517/detela_and_lodge_2016.pdf

41. 20147306_rfs_chafea_2014_health_24_060516.pdf [Internet]. [cited 2017 Dec 28]. Available from: https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/human-use/docs/20147306_rfs_chafea_2014_health_24_060516.pdf

42. Research C for BE and. Approved Cellular and Gene Therapy Products [Internet]. [cited 2018 Feb 20]. Available from: https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/default.htm

43. Deuxième thérapie génique autorisée par la FDA, Yescarta dans les lymphomes non hodgkiniens [Internet]. Le Quotidien du Médecin. [cited 2018 Feb 21]. Available from: https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2017/10/19/deuxieme-therapie-genique-autorisee-par-la-fda-yescarta-dans-les-lymphomes-non-hodgkiniens_851545

44. fig005hka: Schematic representation of the co-stimulation of CD8+ T cells [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: http://journals.cambridge.org/fulltext_content/ERM/ERM2_03/S146239940000168Xsup010.htm

45. Martins JP, Santos JM, Almeida JM, Filipe MA, de Almeida MVT, Almeida SCP, et al. Towards an advanced therapy medicinal product based on mesenchymal stromal cells isolated from the umbilical cord tissue: quality and safety data. Stem Cell Res Ther. 2014 Jan 17;5:9.

46. Wright B, Bruninghaus M, Vrabel M, Walther J, Shah N, Bae S-A, et al. A novel seed-train process: Using high-density cell banking, a disposable bioreactor, and perfusion technologies. BioProcess Int. 2015 Mar 1;13.

47. Giancola R, Bonfini T, Iacone A. Cell therapy: cGMP facilities and manufacturing. Muscles Ligaments Tendons J. 2012 Oct 16;2(3):243–7.

48. Clément N, Grieger JC. Manufacturing of recombinant adeno-associated viral vectors for clinical trials. Mol Ther Methods Clin Dev. 2016;3:16002.

49. Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy - March 2017 [Internet]. [cited 2018 Jan 5]. Available from: https://ac.els-cdn.com/S2329050116302029/1-s2.0-S2329050116302029-main.pdf?_tid=9f435d72-f221-11e7-b3d6-00000aab0f02&acdnat=1515161368_ff99bee5189991c629f4e6b2c9edf9ed

50. Haute Autorité de Santé - GLYBERA (alipogène tiparvovec), thérapie génique [Internet]. [cited 2018 Jan 3]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2579395/fr/glybera-alipogene-tiparvovec-therapie-genique

51. www.iqwig.de - Sipuleucel-T in prostate cancer: indication of added benefit [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/sipuleucel-t-in-prostate-cancer-indication-of-added-benefit.6618.html

52. Gene and Cell Therapy Therapeutic Mechanisms and Strategies [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: http://www.fqmadrid.org/crvdocs/INGLES/Gene.pdf

53. LOI no 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain. 94-653 juillet, 1994.

54. Soriano V. Hot News: Gene Therapy with CRISPR/Cas9 Coming to Age for HIV Cure. AIDS Rev. 2017 Dec;19(3):167–72.

55. Le contexte réglementaire des médicaments de thérapie innovante - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 Nov 4]. Available from: http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Le-contexte-reglementaire-des-medicaments-de-therapie-innovante/(offset)/0

56. reg_2007_1394_fr.pdf [Internet]. [cited 2017 Dec 27]. Available from: https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_fr.pdf

57. EUR-Lex - 32010R1235 - FR - EUR-Lex [Internet]. [cited 2017 Dec 27]. Available from: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L_.2010.348.01.0001.01.FRA

58. European Medicines Agency - Committees - Committee for Advanced Therapies (CAT) [Internet]. [cited 2016 Sep 14]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000266.jsp&mid=WC0b01ac05800292a4

59. LexUriServ.pdf [Internet]. [cited 2017 Dec 16]. Available from: http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:en:PDF

60. WC500227375.pdf [Internet]. [cited 2017 Dec 16]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Work_programme/2017/05/WC500227375.pdf

61. CAT work plan 2017 [Internet]. [cited 2017 Dec 27]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Work_programme/2017/05/WC500227375.pdf

62. Salmikangas P, Schuessler-Lenz M, Ruiz S, Celis P, Reischl I, Menezes-Ferreira M, et al. Marketing Regulatory Oversight of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe: The EMA/CAT Perspective. In: Galli MC, Serabian M, editors. Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products [Internet]. Springer International Publishing; 2015 [cited 2016 Sep 29]. p. 103–30. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-18618-4_6

63. Final EC-EMA Action plan on ATMP 2017 [Internet]. [cited 2017 Dec 30]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/10/WC500237029.pdf

64. Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products - draft [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf

65. EUR-Lex - l21212 - FR - EUR-Lex [Internet]. [cited 2017 Dec 27]. Available from: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=LEGISSUM:l21212

66. GUIDELINE ON HUMAN CELL-BASED MEDICINAL PRODUCTS [Internet]. [cited 2018 Jan 2]. Available from:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003894.pdf

67. Reflection paper on stem cell-based medicinal products [Internet]. [cited 2018 Jan 2]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500101692.pdf

68. Reflection paper on clinical aspects related to tissue engineered products [Internet]. [cited 2018 Jan 2]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/12/WC500178891.pdf

69. New guidelines on GMP for Advanced Therapy Medicinal Products [Internet]. BioSlice Blog. 2017 [cited 2017 Dec 29]. Available from: https://www.biosliceblog.com/2017/11/european-commissions-new-guidelines-gmp-specific-advanced-therapy-medicinal-products/

70. 2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf [Internet]. [cited 2017 Dec 30]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf

71. Research C for BE and. Cellular & Gene Therapy Products [Internet]. [cited 2017 Dec 27]. Available from: https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/

72. Strategy of Sakigake [Internet]. [cited 2017 Dec 28]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/dl/140729-01-01.pdf

73. Study on the regulation of advanced therapies in selected juridictions-2016 [Internet]. [cited 2017 Dec 28]. Available from: https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/human-use/docs/20147306_rfs_chafea_2014_health_24_060516.pdf

74. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/07/WC500232186.pdf

75. EUR-Lex - 52014DC0188 - FR [Internet]. [cited 2018 Apr 11]. Available from: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:52014DC0188&from=FR

76. European Medicines Agency - Overview - Supporting SMEs [Internet]. [cited 2017 Dec 27]. Available from:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000059.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240cc%20

77. European Medicines Agency - Academia - Horizon 2020 research funding [Internet]. [cited 2018 Jan 2]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_001883.jsp&mid=WC0b01ac0580ca5681

78. Bunn S, Cameron J. Regulating Advanced Therapies in the UK after Brexit. 2017 Nov 17 [cited 2017 Dec 28]; Available from: http://researchbriefings.parliament.uk/ResearchBriefing/Summary/POST-PN-0567

79. CELLforCURE, acteur industriel des thérapies innovantes [Internet]. LFB CellForCure. [cited 2018 Jan 4]. Available from: http://www.cellforcure.com/fr/

80. Certificat GMP pour CELLforCURE [Internet]. LFB CellForCure. [cited 2018 Jan 4]. Available from: http://www.cellforcure.com/fr/actualites/certificat-gmp-pour-cellforcure/

81. LagazetteduLabo.pdf [Internet]. [cited 2018 Jan 4]. Available from: http://www.genethon.fr/wp-content/uploads/2013/02/LagazetteduLabo.pdf

82. ATLANTIC BIO GMP [Internet]. Atlanpole Biotherapies. [cited 2018 Jan 5]. Available from: http://www.atlanpolebiotherapies.com/adherents/atlantic-bio-gmp/

83. Collecte du Téléthon : le point sur les comptes [Internet]. AFM-Téléthon. 2017 [cited 2018 Jan 4]. Available from: https://www.afm-telethon.fr/association/nos-comptes-635

84. European Medicines Agency - Research and development - PRIME: priority medicines [Internet]. [cited 2018 Jan 3]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp

85. » Inotrem : statut de médicament prioritaire pour Motrem™ dédié au traitement du choc septique MyPharma Editions | L'Info Industrie & Politique de Santé [Internet]. [cited 2018 Jan 3]. Available from: https://www.mypharma-editions.com/inotrem-statut-de-medicament-prioritaire-pour-sa-molecule-motrem-dediee-au-traitement-du-choc-septique

86. European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme [Internet]. [cited 2018 Apr 11]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/03/WC500202630.pdf

87. Bpifrance. Bilan santé région by Bpifrance [Internet]. [cited 2018 Feb 21]. Available from: https://www.thinglink.com/scene/796748005213470723

88. Cell&Gene therapy manufactring forum - speakers [Internet]. Cell & Gene Therapy Manufacturing 2017. 2016 [cited 2018 Jan 5]. Available from: https://cellgenemanufacturing.iqpc.co.uk/speakers

89. Papadaki M. Adaptation through Collaboration: Developing Novel Platforms to Advance the Delivery of Advanced Therapies to Patients. Front Med. 2017;4:56.

90. Banque d'ADN et de cellules > Généthon [Internet]. [cited 2018 Jan 4]. Available from: http://www.genethon.fr/rd/banque-dadn-et-de-cellules/

91. Happy 2018, Here Are the Top European Biotech Companies To Watch [Internet]. Labiotech.eu. 2018 [cited 2018 Feb 21]. Available from: https://labiotech.eu/biotech-companies-to-watch-2018/

92. afm-telethon-tablo_essais_soutenus_.pdf [Internet]. [cited 2018 Jan 4]. Available from: https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/afm-telethon-tablo_essais_soutenus_.pdf

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 31 Mai 2018

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Lorène Simonot

Sujet :

Caractéristiques actuelles des essais cliniques portant sur les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) : entre considérations éthiques, contraintes scientifiques, et adaptations réglementaires.

Jury :

Président du jury :
Nathalie Thilly, Professeur des universités - Praticien hospitalier - Pharmacien – Expertise : santé publique et épidémiologie

Juges :
- Ndeye-Coumba Ndiaye, Directeur de thèse - Maître de conférences des universités - Expertise : santé publique et épidémiologie

- Loïc Reppel, Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier - Pharmacien – Expertise : biothérapies

- Danièle Bensoussan-Lejzerowicz, Professeur des universités - Praticien hospitalier - Pharmacien – Expertise : thérapie cellulaire

- Jean Luc Lenormand, Professeur des Universités - Team Leader laboratoire HumProTher - Responsable Master 2 « Médicaments Biotechnologique Et Management », Faculté de Pharmacie de Grenoble

Vu,

Nancy, le 3.05.2018

Le Président du Jury Directeur de Thèse

Mme N. THILLY M. N.C. NDIAYE

Vu et approuvé,

Nancy, le 4.05.2018

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 14 MAI 2018

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10861

N° d'identification :

TITRE

Caractéristiques actuelles des essais cliniques portant sur les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) : entre considérations éthiques, contraintes scientifiques, et adaptations réglementaires.

Thèse soutenue le 31 Mai 2018

Par Lorène Simonot

RESUME :

Le développement pharmaceutique actuel repose sur l'exploration de nouvelles solutions thérapeutiques comme les médicaments de thérapie innovante (MTI). Le terme « MTI » a été défini la première fois dans le règlement européen n°1394/2007 en 2007. Il regroupe l'ensemble des thérapies géniques, des thérapies cellulaires, et des produits d'ingénierie tissulaire. Alors que plusieurs centaines d'études cliniques sont réalisées depuis la fin des années 1990 sur ce type de thérapies, seule une dizaine de produits sont actuellement sur le marché dans le monde. En Mars 2018, 10 produits de type MTI ont reçu une autorisation de mise sur le marché en Europe et 6 sont encore commercialisés.

Cette thèse a pour but d'établir un état des lieux relatif au développement de ces thérapies prometteuses afin de mieux définir les contraintes d'accès au marché en 2018. La thématique développée repose sur les caractéristiques liées à la conduite d'essais cliniques sur ce type de thérapie en prenant en compte les problématiques scientifiques, économiques, éthiques et règlementaires. Enfin, une description des aides existantes ou potentielles sont détaillées afin de proposer une alternative aux difficultés que peut représenter le développement de ce type de thérapie innovante aujourd'hui.

MOTS CLES : génétique – cellulaire – tissulaire – clinique – thérapie - innovant

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Madame Ndeye Coumba NDIAYE	INSERM Unité 1256 – NGERE Faculté de Pharmacie, Nancy	Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème ☐

Thèmes 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnement

3 – Médicament 4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie 6 – Pratique professionnelle