

# **SOMMAIRE**

## **LISTE DES ABBREVIATIONS**

## **GLOSSAIRE**

## **LISTE DES FIGURES**

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>PARTIE 1 : LES THERAPIES GENIQUES ET CELLULAIRES</b>	<b>3</b>
<b>I- LES BIOTHERAPIES</b>	<b>3</b>
I- Généralités	3
II- Origine des biothérapies	4
III- Législation française	5
i. Loi de bioéthique de 1994	5
ii. Loi de bioéthique de 2004	6
iii. Loi de bioéthique de 2011	6
iv. Loi de bioéthique de 2013	7
v. Loi de bioéthique de 2021	7
<b>II- LA THERAPIE GENIQUE</b>	<b>9</b>
I- L'insertion génétique	9
i. Les vecteurs viraux	10
ii. Les vecteurs non-viraux	11
II- Le remplacement génétique	11
III- La régulation génétique	12
i. Les oligonucléotides antisens	12
ii. Les ARN interférents (ARNi)	13
IV- La lyse par virus génétiquement modifiés : les virus oncolytiques	13
V- Les CAR-T cells	13
VI- Les essais cliniques de Thérapie Génique dans le monde	14

<b>III- LA THERAPIE CELLULAIRE</b>	<b>15</b>
I- La médecine régénérative	15
i. Les cellules totipotentes	16
ii. Les cellules pluripotentes	16
1. Les cellules pluripotentes embryonnaires	16
2. Les cellules pluripotentes induites (IPC)	17
iii. Les cellules multipotentes	17
iv. Les cellules unipotentes	17
II- L'immunothérapie cellulaire	18
i. L'immunothérapie active : la vaccination thérapeutique	18
ii. L'immunothérapie passive ou immunothérapie adoptive cellulaire	19
1. Les lymphocytes T	19
2. Les lymphocytes T infiltrants	20
 <b>PARTIE 2 : DEVELOPPEMENT ET ACCES DES THERAPIES GENIQUES ET CELLULAIRES</b>	 <b>21</b>
I- RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT	21
I- Généralités	21
II- Le développement préclinique	22
III- Le développement clinique	22
i. Phase 1, pharmacocinétique et tolérance	23
ii. Phase 2, dosage et efficacité	23
iii. Phase 3, essais comparatifs d'efficacité clinique	23
iv. Phase 4, post-AMM	24
IV- Acteurs du développement clinique	24
i. Le Comité de Protection des Personnes (CPP)	25
ii. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament	26
iii. Spécificités des MTI	27
V- Médicaments de Thérapie cellulaire	27
i. L'Agence de la Biomédecine	27
VI- Médicaments de Thérapie Génique	28
i. Le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB)	28

1. Classification de l'OGM	29
ii. Le Ministère de l'Enseignement Supérieur de la Recherche et de l'Innovation (MESRI)	29
iii. Spécificités du dossier ANSM	30
VII- Programmes de développement accéléré	32
i. Les dispositifs Fast Track	32
ii. Le programme PRIME : Priority Medicine	32
II- AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE (AMM)	33
I- Généralités	33
II- Autorisation par l'ANSM	33
i. La procédure nationale	33
ii. La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP)	34
iii. La procédure décentralisée (DCP)	35
III- Autorisation par les autorités européennes : la procédure centralisée	35
i. L'Agence Européenne des médicaments (EMA)	36
ii. Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP)	36
iii. La Commission Européenne	37
iv. Le Comité d'Evaluation des Risques en Pharmacovigilance (PRAC)	37
IV- Spécificités des MTI	38
i. Le Comité des médicaments de thérapie innovante (CAT)	38
ii. Le Comité des Médicaments Orphelins (COMP)	38
V- Les procédures d'accès précoce	40
i. L'évaluation accélérée ou Fast-Track	40
ii. L'AMM conditionnelle	41
iii. L'AMM dans des circonstances exceptionnelles (AMMCE)	42
IV- Accès hors-AMM	42
i. L'usage compassionnel	42
1. Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)	43
2. L'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC)	44

3.	L'Autorisation d'Accès Précoce (AAP)	44
III-	REMBOURSEMENT	45
I-	Acteurs du remboursement	45
i.	La Haute Autorité de Santé (HAS)	46
ii.	La Commission de la transparence (CT)	46
1.	Le Service Médical Rendu (SMR)	46
2.	L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)	46
iii.	La Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP)	47
iv.	L'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM)	47
v.	Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS)	47
vi.	Le Ministère des solidarités et de la santé	47
	<b>PARTIE 3 : ENJEUX ET PERSPECTIVES LIES AUX THERAPIES GENIQUES ET CELLULAIRES</b>	<b>49</b>
I-	ENJEUX LIES AUX THERAPIES	49
I-	Thérapies géniques	49
i.	Les vecteurs viraux	49
ii.	Les vecteurs non-viraux	50
iii.	Les complexes CRISPR-Cas9	50
iv.	Les CAR-T	50
II-	Thérapies cellulaires	51
i.	Caractérisation des thérapies cellulaires	51
ii.	Rejets cellulaires	52
iii.	Environnement cellulaire	53
III-	Transposition industrielle	53
IV-	Ethique	54
II-	ENJEUX ORGANISATIONNELS	56
I-	Poids administratif	56
II-	Impact sur les établissements de soins	57
III-	Impact sur les patients	58

IV- Perception par les différents acteurs	59
III- ENJEUX DE REMBOURSEMENT	60
I- Critères de décision	60
i. Luxturna® : un accès au marché réussi	60
1. Essais cliniques	60
2. Population cible	61
3. Données disponibles	61
4. Recommandations	62
5. Intérêt de Santé Publique (ISP)	62
ii. Waylivra® : un accès au marché non-concluant	63
1. Besoin médical	63
2. Essais cliniques	63
3. Recommandations	64
4. Conclusions	65
iii. Eléments de décision	65
iv. Perspective	66
II- Prise en charge à long terme	66
 CONCLUSION	 69
 BIBLIOGRAPHIE ET SITOGRAPHIE	 71
 ANNEXES	 83

## **LISTE DES ABBREVIATIONS**

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

AAP : Autorisation d'Accès Précoce

ABM : Agence de la Biomédecine

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AEC : Autorisation d'Essai Clinique

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMMCE : AMM dans des Circonstances Exceptionnelles

ANC : Autorité Nationale Compétente

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ApoC-III : Apolipoprotéine C-III

ARN : Acide Ribonucléique

ARNi : Acide Ribonucléique interférent

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

ARNr : Acide Ribonucléique ribosomique

ARNt : Acide Ribonucléique de transfert

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CAT : Comité des médicaments de thérapie innovante

CAR-T : Récepteur antigénique chimérique T

CCNE : Conseil Consultatif National d’Ethique pour les sciences de la vie et de la santé

CE : Commission Européenne

CEESP : Commission d’Evaluation Economique et de Santé Publique

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain

CHNO XV XX : Centre Hospitalier National d’Ophtalmologie des Quinze-Vingts

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Comité International de Bioéthique

CIGB : Comité Intergouvernemental de Bioéthique

COMP : Comité des Médicaments Orphelins

CP : Procédure Centralisée

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRISPR : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

CT : Commission de la Transparence

CTIS : Clinical Trials Information System

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux et assimilés

DCP : Procédure Décentralisée

EC : Essais Cliniques

EEE : Espace Economique Européen

EMA : Agence Européenne du Médicament

ERA : European Environmental Assessment

FDA : Food and Drug Administration

FABS : Fonds d’Accélération Biotechnologies Santé

GPA : Gestation Pour Autrui

HAS : Haute Autorité de Santé

HCB : Haut Conseil des Biotechnologies

IA : Intelligence Artificielle

IFN- $\gamma$  : Interféron Gamma

IPC : Cellule Pluripotente Induite

ISP : Intérêt de Santé Publique

LT : Lymphocyte T

ME : Médicament Expérimental

MESRI : Ministère de l'Enseignement Supérieur de la Recherche et de l'Innovation

MRP : Procédure de Reconnaissance Mutuelle

MTI : Médicament de Thérapie Innovante

MTI-PP : Médicament de Thérapie Innovante Préparé Ponctuellement

NSFA : Nouvelle Société Française d'Athérosclérose

OGM : Organisme Génétiquement Modifié

PMA : Procréation Médicalement Assistée

PMDA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

PRAC : Comité d'Evaluation des Risques en Pharmacovigilance

PTC : Préparation de Thérapie Cellulaire

RPE : Ribulose-Phosphate 3-Epimérase

SIDA : Syndrome Immunodéficitaire Acquis

SMR : Service Médical Rendu

SNIF : Summary Notification Information Format

TALEN : Transcription Activator-Like Effector Nuclease



TCR : Récepteur des Cellules T

UE : Union Européenne

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VTR : Valeur Thérapeutique Relative

## **GLOSSAIRE**

Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) : système de garantie de la qualité d'organisation et de fonctionnement des laboratoires ou "installations d'essai" qui réalisent des essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques.(138)

Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) : ensemble des dispositions officielles qui garantissent dans les essais cliniques la qualité et l'authenticité des informations recueillies ainsi que le respect de la loi et des réglementations garantissant les droits des personnes.(139)

Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) : principes et lignes directrices à respecter pour la fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire.(140)

Initiative législative de la CE : initiation des propositions d'actes législatifs destinés au Parlement et au Conseil européens, soutien de la politique étrangère et de sécurité commune, domaine qu'elle ne représente pas à l'échelle internationale.(141)

Gardiennage des traités européens de la CE : surveillance du respect et de la mise en œuvre des lois, règlements, directives et décisions européens. En cas de non-respect non-corrigé, la CE peut faire appel à la Cour de justice de l'Union européenne. Elle assure aussi le suivi de l'Etat de droit parmi les états membres.(142)

Initiative exécutive de la CE : exécution du budget, des politiques et actes votés par le Parlement et le Conseil européens en coordination avec de nombreux comités.(143)

Intérêt de santé publique : prévalence de la pathologie traitée, besoin médical et réponse, impact sur la qualité de vie, la morbi-mortalité et l'organisation des soins.

## **LISTE DES FIGURES**

*Figure 1 : Les différents types de biothérapies*

*Figure 2 : Les deux voies de la thérapie génique*

*Figure 3 : De l'ADN à la protéine*

*Figure 4 : La synthèse de CAR-T cells*

*Figure 5 : Les différents types de cellules souches*

*Figure 6 : Les cellules de l'immunité*

*Figure 7 : La réponse immunitaire adaptative*

*Figure 8 : Procédure d'autorisation d'un essai de thérapie cellulaire*

*Figure 9 : Procédure d'autorisation d'un essai de thérapie génique*

*Figure 10 : Obtention d'une AMM en France via la procédure nationale*

*Figure 11 : Délais moyens d'accès au marché en Europe*

*Figure 12 : Les enjeux associés aux innovations thérapeutiques au fil des décennies*

## **LISTE DES TABLEAUX**

*Tableau 1 : Classes d'OGM*

*Tableau 2 : Classification des manipulations : substantielle ou non*

*Tableau 3 : Arguments impactant l'ISP de Luxturna®*

## INTRODUCTION

Depuis quelques années, de nouveaux biomédicaments font leur entrée sur le marché français et constituent des remèdes à des pathologies considérées jusqu'alors comme incurables. Parmi eux se trouvent les thérapies géniques et cellulaires. Aujourd'hui, une dizaine de produits issus de ces technologies sont commercialisés en France. Des centaines d'essais sont cependant en cours de par le monde dans plusieurs domaines thérapeutiques, représentant un réel espoir pour de nombreux malades, notamment ceux atteints de maladies rares.

Ces nouvelles thérapeutiques diffèrent grandement des médicaments classiques et jouent sur des mécanismes liés à l'ADN et aux cellules souches. La législation relative aux procédures de développement et d'accès au marché de ces produits a donc dû évoluer afin de garantir leur qualité et leur sécurité vis-à-vis des patients et de la communauté. De plus en plus d'acteurs sont ainsi impliqués dans les différents processus d'autorisation de ces médicaments, ajoutant de nouvelles contraintes aux industriels et aux établissements désireux de mener la recherche.

Ce travail se base sur une revue de littérature effectuée à partir de PubMed et de la littérature grise ainsi que sur l'analyse de rapports et sténotypies de la Commission de Transparence et d'avis de professionnels de santé, patients et experts.

La première partie vise à caractériser les biotechnologies, leur évolution et l'environnement législatif les entourant, notamment du point de vue éthique, ainsi que les différentes techniques de thérapies géniques et cellulaires existant aujourd'hui et à venir.

La seconde partie s'intéresse à l'environnement des thérapies géniques et cellulaires. Elle détaille l'ensemble des acteurs intervenant dans les processus de développement et d'accès au marché de ces thérapies ainsi que les modalités relatives à ces étapes. Elle permet ainsi la comparaison avec les processus propres aux médicaments classiques.

La troisième et dernière partie traite des enjeux associés au développement et à l'accès des thérapies géniques et cellulaires, notamment des contraintes organisationnelles, problématiques associées à leur industrialisation et éléments pris en compte dans leurs process d'évaluation et de remboursement. Elle traite également des évolutions futures de ce domaine et rassemble différents avis d'experts concernant de possibles voies d'avenir permettant de répondre aux problématiques soulevées.

# PARTIE 1 : LES THERAPIES GENIQUES ET CELLULAIRES

## I- LES BIOTHERAPIES

### I- Généralités

Les produits de thérapies génique et cellulaire font partie du grand ensemble des biomédicaments qui, par leur origine biologique, s'opposent aux médicaments « classiques » obtenus par synthèse chimique. Ils sont définis dans le code de la Santé Publique comme :

« Tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle (13) ».

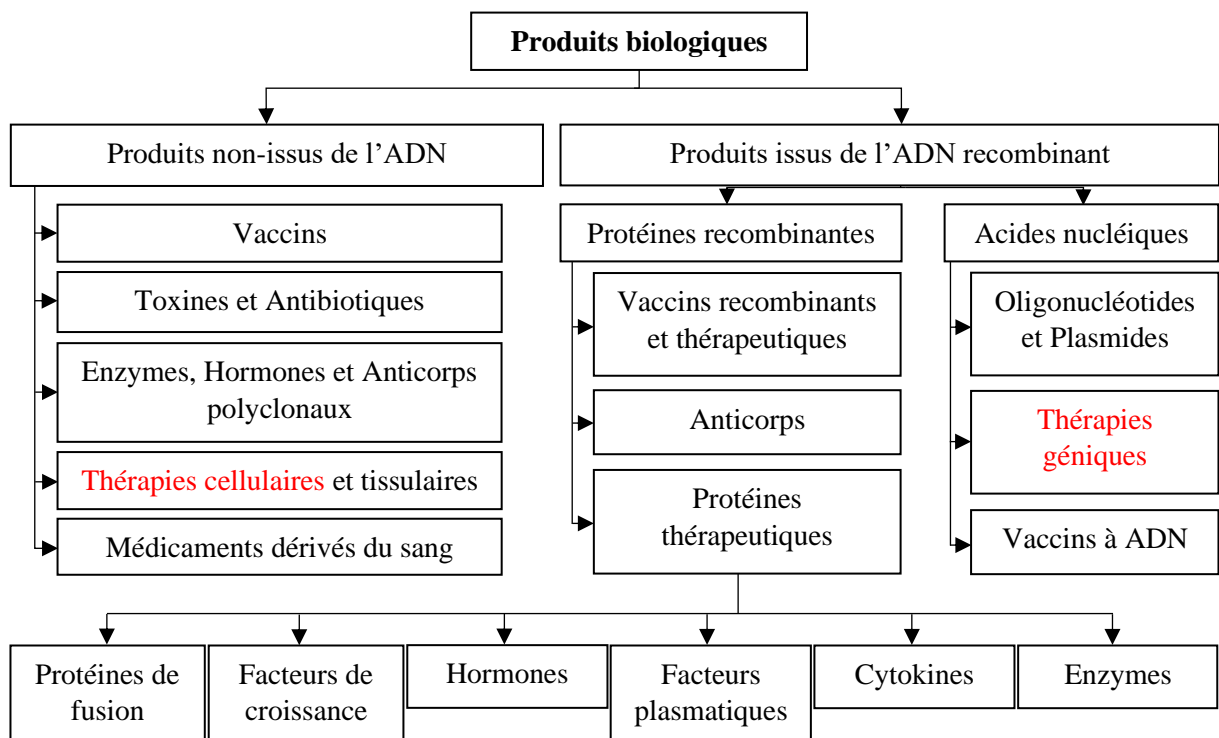


Figure 1 : Les différents types de biothérapies

Les médicaments biologiques incluent donc les thérapeutiques basées sur l'utilisation :

- De molécules conçues à partir d'un organisme vivant ou de ses produits,

- D'organismes vivants (levures, ferments, microbes, gènes, cellules, tissus, etc.),
- De substances ou mimétiques prélevés sur des organismes vivants (hormones, anticorps, interleukines, etc.)
- De produits physiologiques (lait, suc gastrique, bile, etc.(14)).

## II- Origine des biothérapies

Même si les notions de thérapies géniques et cellulaires sont relativement récentes, celle de biotechnologie l'est bien moins. Les premières utilisations du vivant par l'homme remontent au Paléolithique quand les chasseurs-cueilleurs utilisaient le processus de fermentation pour conserver leurs denrées. Elles se sont ensuite diversifiées avec, par exemple, le brassage du pain durant le Moyen-Âge.

Le progrès des biotechnologies va de pair avec celui de la science permettant de comprendre la structure interne du vivant. C'est en 1680 que les cellules sont observées pour la première fois par Leeuwenhoek. Le vaccin contre la variole, premier médicament biologique, sera créé plus d'un siècle plus tard par le docteur Jenner en 1796.

Le début du 20<sup>ème</sup> siècle sera marqué par de nombreuses avancées dans le domaine des médicaments biologiques : utilisation d'enzymes pour des applications techniques, découverte de la pénicilline par Flemming, utilisation des transformations microbiennes à l'échelle industrielle, ... Diverses notions émergent également, celle de génétique en 1906, de gènes en 1909 et de « gènes portés par les chromosomes » en 1911. La notion d'ingénierie génétique apparaît en 1932 suivie de celles de correction génétique en 1944 et de thérapie génique en 1947. C'est cependant à partir de 1953, avec la découverte de la structure de l'ADN en double-hélice par Watson et Crick, que seront réellement posés les fondements des biothérapies modernes.

L'après-seconde guerre mondiale constitue l'avènement de l'antibiothérapie et les biomédicaments sont relégués au second plan. Dans les décennies suivantes seront tout de même établies les bases de génétique moléculaire : le code génétique, les notions d'isolement, conception, synthèse et transfert de gènes dans des bactéries, des cellules animales et humaines et enfin l'ADN recombinant avec systèmes de sélection.

Dans les années 80 et alors que les vaccins, thérapeutiques préventives, sont les seuls biomédicaments existants, les biothérapies commencent à être développées à l'échelle industrielle et l'on voit apparaître, en 1982, le premier médicament biologique curatif : l'insuline humaine.

### III- Législation française

Les biothérapies sont régies par les lois de bioéthique. Définie comme l'étude systématique de la conduite humaine dans le cadre des sciences de la vie et de la santé examinée à la lumière des valeurs et des principes moraux, cette dernière vise à encadrer les pratiques biomédicales novatrices. Elle couvre les champs sociaux, juridiques, moraux et culturels de l'impact des avancées médicales sur l'Homme (15).

Les premières instances compétentes dans le domaine des biothérapies furent le Conseil Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) créé en 1983 et le Comité international de bioéthique (CIB) de l'UNESCO, créé en 1993 (16). Ces organismes posèrent les fondements des lois concernant progrès biologiques, médicaux, et bioéthiques mais également des principes de dignité et de liberté de la personne (17).

#### i. Loi de bioéthique de 1994

En date de 1994 et élaboré par les Ministères de la Justice, de la Santé et de la Recherche, le premier projet de loi relatif à la bioéthique s'inscrit dans le Code civil et le Code de la santé publique. Ses buts sont la protection de la personne humaine et l'encadrement des pratiques nouvelles et du traitement des données individuelles dans la recherche médicale (18). La loi « relative au respect du corps humain » définit quant à elle les principes de respect et d'intégrité du corps humain faisant de lui une entité :

- Inviolable (exception faite d'une nécessité thérapeutique),
- Indisponible,
- Non-brevetable (19).

Ce projet traite enfin de l'ensemble des actes médicaux et bioéthiques autorisés sur le corps humain et précise notamment les exceptions à l'inviolabilité mentionnées dans la loi précédente. Sont ainsi encadrés :



- Le recours à la Procréation Médicalement assistée (PMA) et le don de gamètes,
- Le don d'organes et l'utilisation des éléments et produits du corps humain (20).

Ces lois n'incluent cependant pas la recherche et les expérimentations biomédicales, déjà encadrées par la Loi Huriet de 1988 (21).

En 1998 est créé le Comité intergouvernemental de bioéthique (CIGB) afin de passer en revue les avis et recommandations émis par le CIB (22).

#### ii. Loi de bioéthique de 2004

En 2004, une nouvelle loi de bioéthique vient réviser les lois de 1994 (23). Elle interdit le clonage et la recherche sur embryon, toutefois admise de façon limitée en cas de progrès thérapeutique majeur. Tout comme la recherche sur embryon, le diagnostic pré-implantatoire est prohibé hors objectif thérapeutique précis. Elle borde également les imports, exports et consentements présumés au don d'organe. Enfin, le cadre juridique relatif à la thérapie cellulaire est défini et la création de l'Agence de la Biomédecine est officialisée. Cette dernière entrera en activité en 2005, son champ d'action s'étendant de la procréation, embryologie et génétique humaine aux prélèvements, greffes d'organes, tissus et cellules.

Modifiée le 9 août 2004, la loi Huriet, ne permet toujours pas de concilier recherche biomédicale et bioéthique au sein d'un même texte.

#### iii. Loi de bioéthique de 2011

La loi de 2011 s'appuie sur un rapport du conseil d'état rendu en 2009 qui suggère (24) :

- De soumettre la recherche sur l'embryon humain à un régime permanent et strict d'autorisations,
- De renforcer l'information et l'accompagnement des diagnostics prénatal et préimplantatoire,
- De mieux prendre en compte l'intérêt de l'enfant dans l'assistance médicale à la procréation,
- De respecter la volonté des personnes et de renforcer l'information liée à l'examen de leurs caractéristiques génétiques,
- De renforcer la solidarité et la transparence des dons, prélèvements et collections d'éléments du corps humain,

- D'accompagner la fin de vie,
- De créer un mécanisme national d'examen éthique des protocoles de recherche biomédicale financés, promus ou menés dans les pays étrangers.

Cette loi autorise le don croisé d'organes entre 2 couples de donneurs-receveurs et repose sur 3 fondements : l'information du donneur, l'anonymat entre les couples et la simultanéité des interventions chirurgicales. La vitrification (congélation intra-ovocytaire ultra rapide) est légalisée et la recherche sur l'embryon et les cellules souches est assouplie.

L'Agence de la Biomédecine voit également ses prérogatives étendues à une mission d'information du Parlement et du Gouvernement sur le développement des connaissances et techniques dans le domaine des neurosciences.

#### iv. Loi de bioéthique de 2013

La loi du 6 août 2013 autorise et encadre la pratique des recherches sur l'embryon humain, uniquement sujette à dérogations jusqu'alors, permettant l'émergence de nombreux projets de recherche (25). Les protocoles sont autorisés par l'Agence de biomédecine, avec avis du conseil d'orientation des ministres de la Santé et de la Recherche. Elle est suivie en 2016 de la loi Santé renforçant les process de biovigilance des organes et tissus, et la présomption de consentement au prélèvement.

#### v. Loi de bioéthique de 2021

Très controversée, cette loi ouvre l'accès à la procréation médicalement assistée (PMA) aux couples de femmes et femmes célibataires et permet désormais d'établir une filiation devant notaire pour deux femmes avant la naissance de l'enfant. La gestation pour autrui (GPA) ainsi que la PMA post-mortem demeurent cependant interdites.

Cette loi modifie également le droit d'accès aux origines qui, sans dévoiler l'identité du donneur, permettra à l'enfant d'en connaître les caractéristiques physiques à sa majorité. L'autoconservation des gamètes hors motif médical devient autorisée et le recueil du consentement du conjoint du donneur de gamètes est supprimé (26).

Les conditions d'accès à la greffe évoluent avec un élargissement des procédures de dons, notamment aux mineurs avec accord des parents, et les dons croisés sont facilités. Les dons de sang, « de corps », tests génétiques et données issues de l'intelligence artificielle (IA) sont également soumis à de nouvelles réglementations.

De nouvelles précisions sont apportées à la recherche sur embryons : la création de chimères entre humain et animal est formellement interdite tout comme la création d'embryon à des fins de recherche, clonage et réimplantation. La procédure de demande d'autorisation de recherche sur les embryons et les cellules souches embryonnaires est cependant allégée (27).

## II- LA THERAPIE GENIQUE

La thérapie génique vise à soigner les maladies issues d'anomalies génétiques par l'introduction de matériel, ADN ou ARN, au sein de cellules.

D'après l'article L5121-1 du Code de la Santé Publique, les préparations de thérapies géniques sont considérées comme tout médicament autre que les spécialités pharmaceutiques et les médicaments fabriqués industriellement, servant à transférer du matériel génétique et ne consistant pas en des cellules d'origine humaine ou animale. Ces préparations sont préparées à l'avance et dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients. Elles font l'objet d'une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé pour une indication thérapeutique donnée. Cette autorisation peut être assortie de conditions particulières ou de restrictions d'utilisation. Elle peut être modifiée, suspendue ou retirée (28). Leur objectif est donc de corriger la pathologie en suppléant ou remplaçant le gène altéré par un gène fonctionnel.

Initialement dirigée vers les maladies monogéniques uniquement, la thérapie génique a su, au fil des années, se diversifier par ses approches et ses méthodes et ainsi élargir son champ d'action, notamment dans les cancers (29).

### I- L'insertion génétique

Le premier type de thérapie génique a pour objectif d'introduire dans une cellule un exemplaire fonctionnel du gène défaillant via un vecteur, afin de produire la protéine manquante. Le gène introduit ne remplace pas le gène altéré qui reste tel quel mais s'ajoute au code génétique du patient.

Ce type de thérapie peut être pratiqué in-vivo par injection directe au patient ou ex-vivo par prélèvement, modification et réinjection des cellules prélevées. L'approche ex-vivo offre une meilleure maîtrise du process et est privilégiée dans le cadre de pathologies touchant des organes diffus ou de surface importante comme les maladies du sang. La stratégie in-vivo est quant à elle utilisée pour des organes comme l'œil, le myocarde ou dans des pathologies neuromusculaires (29).

## LES DEUX VOIES DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE

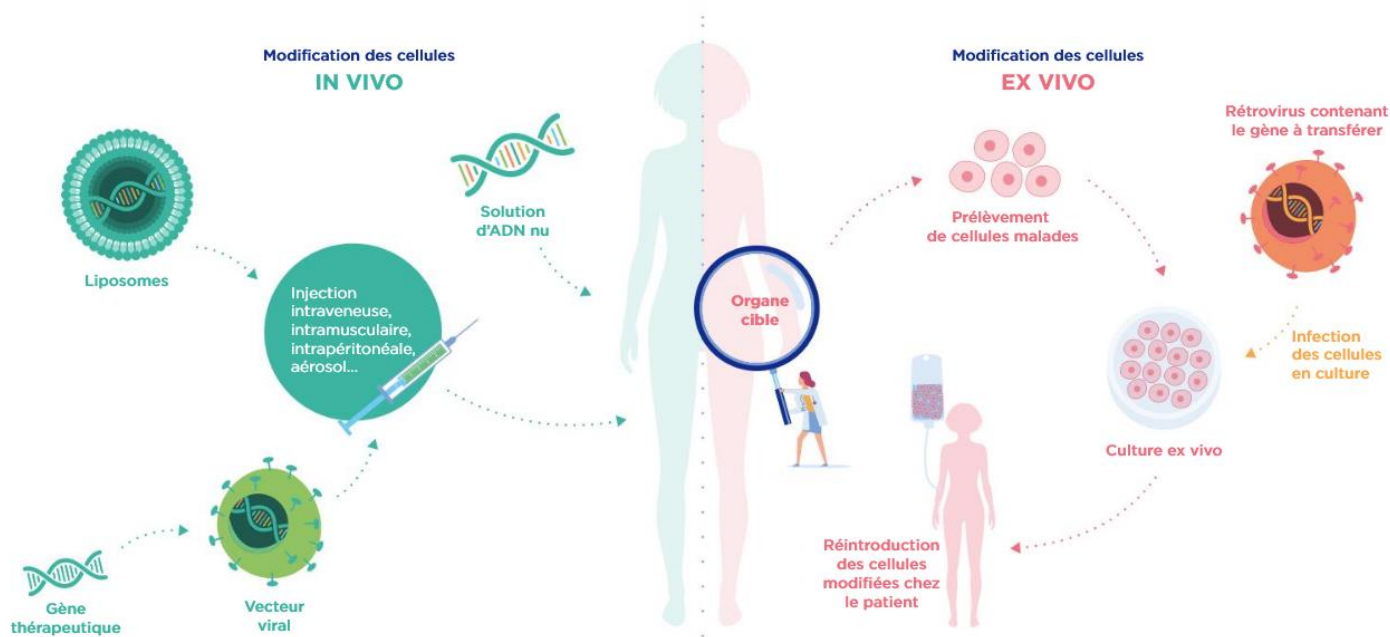


Figure 2 : Les deux voies de la thérapie génique (4)

### i. Les vecteurs viraux

Il existe plusieurs types de vecteurs permettant le transfert de gène au sein d'une cellule. Les vecteurs les plus courants sont les vecteurs viraux utilisés dans  $\frac{3}{4}$  des essais cliniques en cours. Par leur nature, ils sont capables de délivrer du matériel génétique jusqu'au cœur des cellules. Ces vecteurs sont divisés en 2 catégories : les vecteurs intégratifs et non intégratifs.

L'ADN des vecteurs viraux intégratifs s'inscrit dans le code génétique de l'hôte et est répliqué lors des multiplications et divisions cellulaires. Les lentivirus sont aujourd'hui les vecteurs intégratifs les plus utilisés.

Considérés plus sûrs que leurs homologues, les vecteurs non-intégratifs sont utilisés afin de transmettre du matériel génétique à des cellules indivisibles. L'effet est ainsi limité dans le temps et s'arrête à la mort cellulaire. On retrouve dans cette catégorie les vecteurs adénoassociés, largement utilisés dans le transfert in-vivo.

Grâce à de nombreuses manipulations, les vecteurs adénoassociés et lentivirus ne présentent qu'un risque inflammatoire limité et aucun risque néoplasique à la différence des adénovirus et gamma-rétroviraux utilisés à l'apparition des thérapies géniques.

## ii. Les vecteurs non-viraux

Plus récents que les vecteurs viraux, les vecteurs non-viraux n'atteignent pas encore la même efficacité, notamment in-vivo. Ils permettent cependant de limiter le risque inflammatoire qui subsiste avec les vecteurs viraux.

Les essais réalisés jusqu'alors se concentrent sur l'injection directe de matériel génétique modifié au préalable pour augmenter sa résistance aux conditions du corps humain (injection au sein d'un plasmide, nucléases, ...). La stratégie de lipofection, inclusion du gène dans un complexe de lipides cationiques est également étudiée.

Dans le domaine ex-vivo, l'électroporation et la nucléofection qui créent des pores au sein de la cellule pour favoriser l'entrée du gène sont favorisées, notamment à des échelles supérieures avec le transfert de protéines.

## II- Le remplacement génétique

Technique plus récente, « l'Édition génomique » ou remplacement génétique est une technique de biologie moléculaire permettant de réparer le génome de façon ciblée via des enzymes jouant le rôle de ciseaux moléculaires : les endonucléases de restriction. Ces nucléases vont venir couper l'ADN en deux endroits bien précis pour que le fragment d'ADN viable qu'elles transportent puisse s'inclure au sein de la séquence génétique du patient et réparer la fonction défectueuse (30).

Les principales endonucléases de restriction sont aujourd'hui les nucléases à doigt de zinc utilisées dans le glioblastome, les méganucléases, les TALEN et les outils CRISPR-Cas9. Ce dernier, aussi nommé « ciseaux moléculaires », permet la reconnaissance et le remplacement simple et rapide de l'ADN et est particulièrement attendu par la communauté scientifique. Il permettrait par exemple d'éclaircir certaines zones d'ombres concernant le fonctionnement du cerveau, notamment des maladies mentales. Malgré son caractère récent, il est déjà utilisé par plus de 3000 laboratoires de recherche.

### III- La régulation génétique

Sans agir à l'échelle des gènes, cette stratégie vise à réguler ou empêcher la synthèse d'une protéine.

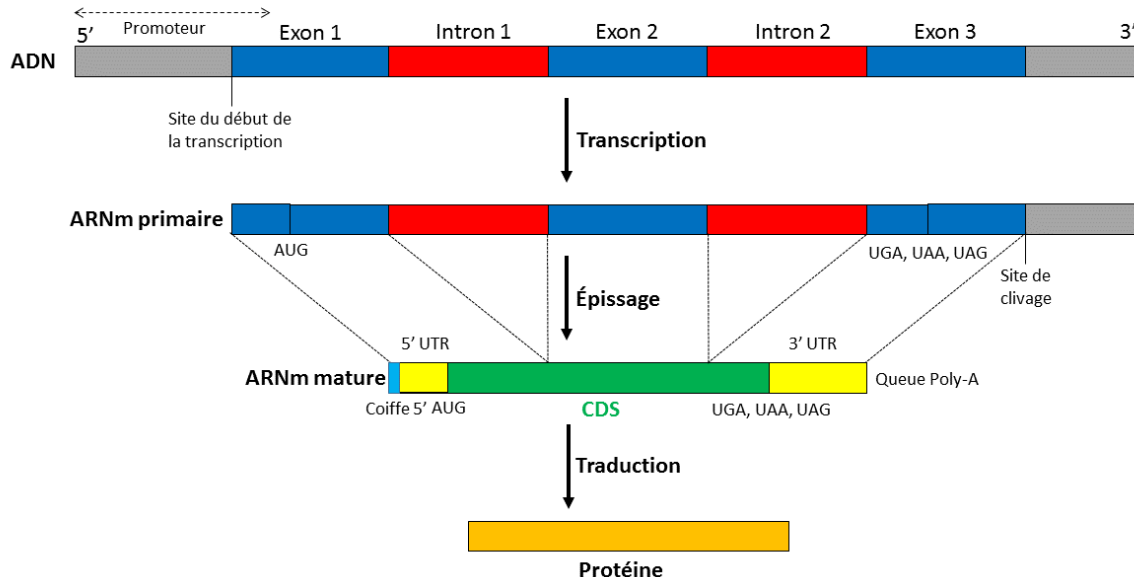


Figure 3 : De l'ADN à la protéine (5)

#### i. Les oligonucléotides antisens

Les oligonucléotides antisens possèdent une séquence complémentaire du brin d'ARN messager (ARNm). Ils vont venir s'hybrider avec lui et influencer sur sa séquence d'exons, segments d'ARN codants conservés après épissage. C'est à partir de la lecture de ces exons que sont fabriquées les protéines. Il arrive cependant que des anomalies touchent certains exons débouchant sur des protéines non-fonctionnelles ou défectueuses. Les oligonucléotides antisens peuvent influencer sur l'ARNm et les exons selon 2 manières :

- L'invalidation génétique : l'incorporation d'exons au sein du cadre de lecture de l'ARNm le rendant non-traduisible et donc non-viable (31).
- La chirurgie génétique : le saut d'un ou plusieurs exons permettant de rétablir le bon cadre de lecture de la séquence d'ARNm en éliminant le ou les exons porteurs d'anomalie. La protéine ainsi produite est plus courte mais fonctionnelle. Des essais cliniques chez l'homme utilisant cette technique sont actuellement en cours, notamment dans la myopathie de Duchenne.

## ii. Les ARN interférents (ARNi)

La seconde technique, plus récente, implique les ARN interférents, petits ARN possédant une séquence identique à leur ARN cible et interagissant avec lui. Les ARNi peuvent influencer sur l'ARN codant (ARNm) ou sur les ARN non codants : transcriptionnels (ARN ribosomique (ARNr) ou ribosomique de transfert (ARNt)), et interférents. Ils peuvent ainsi empêcher mais aussi réguler la synthèse des protéines.

## IV- La lyse par virus génétiquement modifiés : les virus oncolytiques

Les virus oncolytiques sont des virus ciblant et se répliquant préférentiellement dans les cellules tumorales. Existant initialement à l'état sauvage, ils sont aujourd'hui modifiés par ingénierie génétique afin de réduire leur pathogénicité et d'augmenter leur spécificité envers la tumeur. Leurs actions sont doubles : ils entraînent la mort de la cellule tumorale infectée et activent la réponse immunitaire de l'individu (32).

Parmi les virus aujourd'hui utilisés dans ce domaine, on retrouve l'adénovirus, le virus de la rougeole ou encore l'herpes simplex virus, utilisé notamment dans le traitement du mélanome (33).

## V- Les CAR-T cells

Les CAR-T cells, aussi appelées cellules CAR-T ou CAR, sont une immunothérapie utilisée dans le traitement des cancers, principalement les cancers du sang. Basées sur des lymphocytes T génétiquement modifiés, les CAR-T cells constituent à la fois une thérapie génique et une thérapie cellulaire mais sont reliées au sous-ensemble des thérapies géniques.

La production de CAR-T commence par le prélèvement de lymphocytes T (CD4 et CD8) du patient. Ces lymphocytes vont ensuite être modifiés génétiquement par introduction du gène CAR (Récepteur Antigénique Chimérique) dans leur séquence d'ADN via un vecteur viral intégratif. Ces cellules sont ensuite amplifiées et réinjectées au patient.



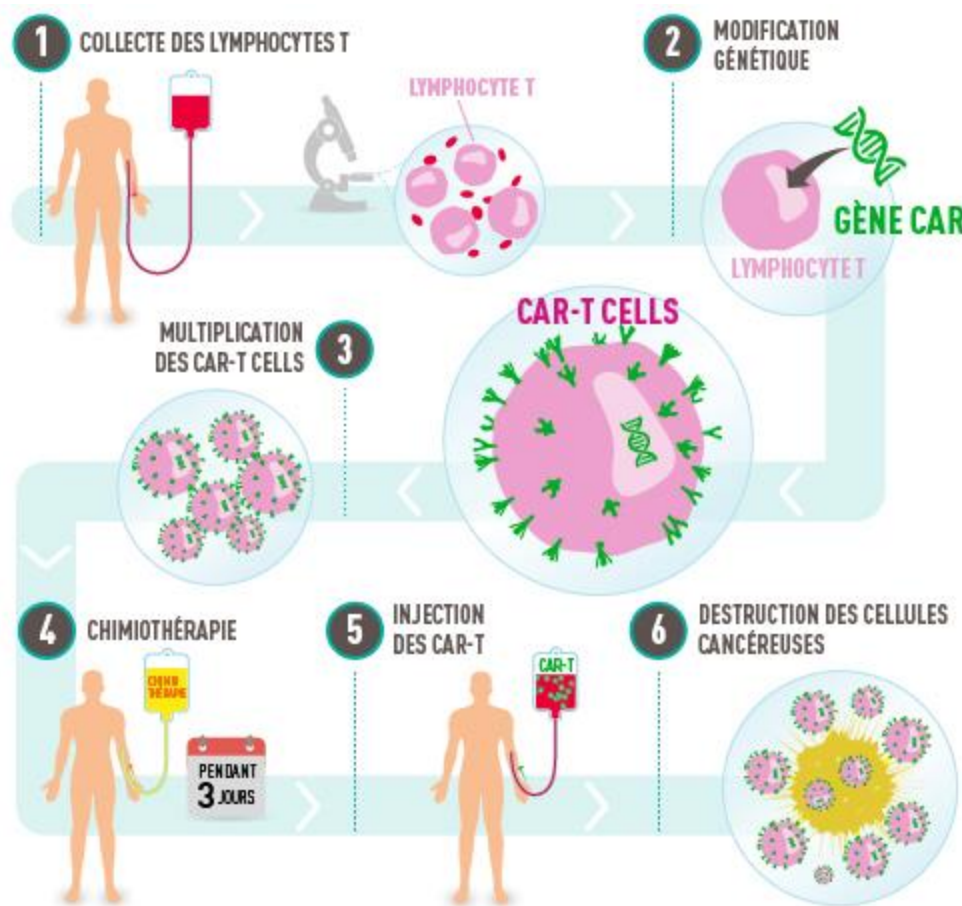


Figure 4 : La synthèse de CAR-T cells (6)

Grâce à cette modification, les CAR reconnaissent de façon spécifique la protéine tumorale présentée par le système immunitaire à leur récepteur chimérique, ciblent puis lysent les cellules tumorales (34).

Des taux de rémission complète de 90% et des réponses durables ont été rapportés suite à l'utilisation de CAR-T cells dans le traitement de leucémies aigües lymphoblastiques de type B en rechute ou réfractaires (35).

#### VI- Les essais cliniques de Thérapie Génique dans le monde

Aux Etats-Unis, presque 5000 essais cliniques concernant les thérapies géniques ont été ou sont menés actuellement. Plus de 1200 sont enregistrés au sein de l'Union Européenne. La majorité des essais cliniques concernaient jusqu'alors le cancer mais certains dirigés contre l'hémophilie, l'amaurose congénitale de Leber ou la mucoviscidose émergent aujourd'hui (3).

### III- LA THERAPIE CELLULAIRE

Selon l'article L1243-1 du Code de la Santé Publique, et à l'exception des produits sanguins labiles, sont des produits cellulaires à finalité thérapeutique les cellules humaines utilisées à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, quel que soit leur niveau de transformation, y compris leurs dérivés. Le plus souvent, on greffe au patient ses propres cellules modifiées ex-vivo mais certaines thérapies se basent sur l'utilisation de cellules souches hématopoïétiques issues de cordons ombilicaux (36).

La thérapie cellulaire s'articule autour de 2 domaines : la médecine régénérative et l'immunothérapie cellulaire.

#### I- La médecine régénérative

La médecine régénérative consiste à remplacer les cellules âgées, non fonctionnelles ou détruites d'un individu par une injection unique de cellules saines afin de réparer ou restaurer durablement la fonction d'un organe ou tissu. Les cellules les plus utilisées dans ce domaine sont les cellules souches mésenchymateuses, pluripotentes et pluripotentes induites (IPC) (33).

Une cellule souche est une cellule qui s'autorenouvelle indéfiniment et peut engendrer un grand nombre de cellules filles de plusieurs types. Aujourd'hui, les cellules souches permettent de régénérer différents types de tissus : la cornée, les neurones, le muscle cardiaque, les os, la peau, le cartilage, le tendon, les muscles, le foie et le pancréas.

Les cellules souches jouent un rôle :

- Physiologique : réparation, régénération, morphogénèse et renouvellement cellulaire.
- Pathologique : tumeurs bénignes ou malignes, toxicologie.
- Thérapeutique : pharmacologie, thérapie cellulaire et thérapie génique.

Chez l'embryon, elles permettent la formation des tissus et des organes (200 types cellulaires) et l'acquisition de fonctions organisées et spécialisées. Chez l'adulte, elles

vont permettre le développement, le renouvellement cellulaire, la réparation d'un tissu lésé ou sa régénération pour assurer la pérennité des fonctions physiques.

Il existe différents types de cellules souches :

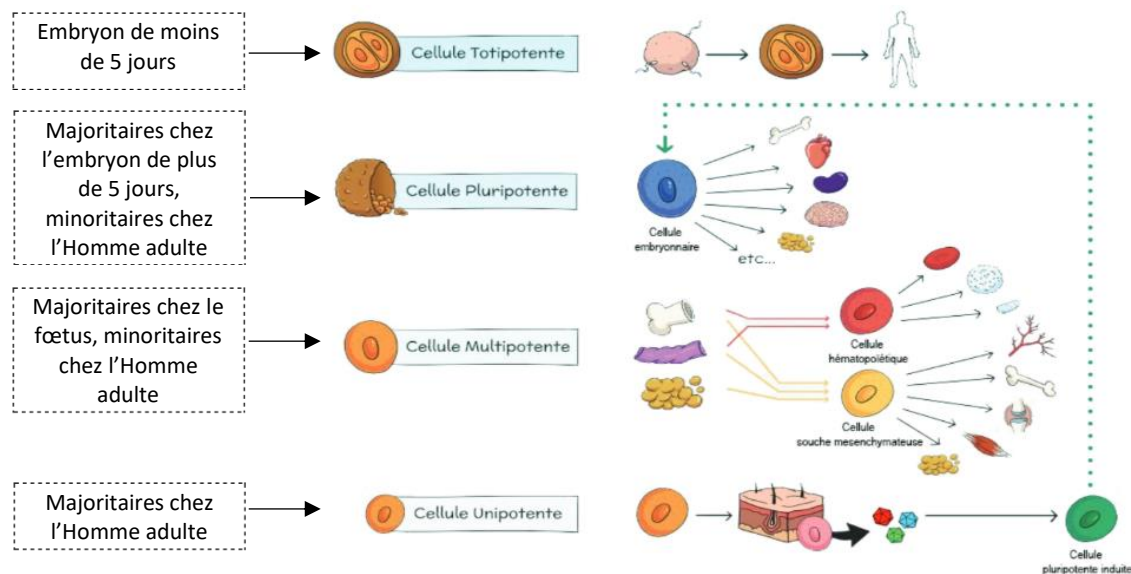


Figure 5 : Les différents types de cellules souches (7)

#### i. Les cellules totipotentes

Ces cellules peuvent produire tous les types cellulaires y compris les cellules extra-embryonnaires. On peut, à partir d'une cellule totipotente, recréer un être humain dans sa globalité.

#### ii. Les cellules pluripotentes

Les cellules pluripotentes peuvent produire tous les types de cellules spécialisées d'un individu (feuillet endodermique, mésodermique et ectodermique) hors cellules extra-embryonnaires. Il existe 2 types de cellules pluripotentes : embryonnaires et induites, qui constituent deux des types de cellules souches utilisés aujourd'hui dans la thérapie cellulaire.

##### 1. Les cellules pluripotentes embryonnaires

Comme leur nom l'indique, les cellules pluripotentes embryonnaires sont prélevées sur les embryons âgés de 5 à 7 jours. Autorisées depuis la loi de bioéthique de 2013, les

recherches, sont effectuées sur des embryons surnuméraires créés par PMA ou suite à un diagnostic préimplantatoire révélant des mutations.

Soumise à leur environnement et aux facteurs de croissance auxquels elles sont exposées, leur différenciation est difficile à contrôler. On ne connaît par exemple pas le milieu de culture propice à l'évolution de ces cellules en muscle squelettique (37).

## 2. Les cellules pluripotentes induites (IPC)

Mises au point en 2006 et ayant valu le prix Nobel à leur créateur en 2012 (38), les IPC sont des cellules unipotentes reprogrammées en cellules pluripotentes par génie génétique. A la manière d'une cellule embryonnaire, elles peuvent se différencier en n'importe quelle cellule de l'organisme adulte, leurs gènes et signaux embryonnaires de dédifférenciation et de prolifération illimitée étant réactivés. Pour les modifier, les chercheurs font appel à des vecteurs non-intégratifs comme les épisomes ou au virus du Sendai (39).

Les cellules IPS n'ont pas qu'une application thérapeutique dans la thérapie cellulaire. Selon leur donneur, elles peuvent permettre d'étudier un mécanisme physiologique ou de reproduire une maladie. Elles sont par exemple utilisées pour modéliser des maladies rares et à l'étude dans le traitement de la maladie de Huntington et de la trisomie 21 (40).

### iii. Les cellules multipotentes

Autre type de cellules utilisées dans la thérapie cellulaire, les cellules multipotentes produisent plusieurs types de cellules spécialisées. Les plus utilisées sont les cellules présentes dans les os, tissus adipeux et muscles pouvant se différencier en chondrocytes (cartilage), myocytes (muscles), ostéoblastes (os) et adipocytes (tissus adipeux). Les cellules souches oculaires, hématopoïétiques et cutanées peuvent également être utilisées dans des cancers du sang ou chez des grands brûlés par exemple (33).

### iv. Les cellules unipotentes

Issues de cellules multipotentes, ces cellules produisent un seul type de cellules spécialisées.

## II- L'immunothérapie cellulaire

L'immunothérapie cellulaire vise à renforcer les défenses immunitaires de l'organisme afin de lutter contre le cancer. Cette technique repose sur l'utilisation et la manipulation de 3 types cellulaires : les lymphocytes, les natural killers et les cellules dendritiques.

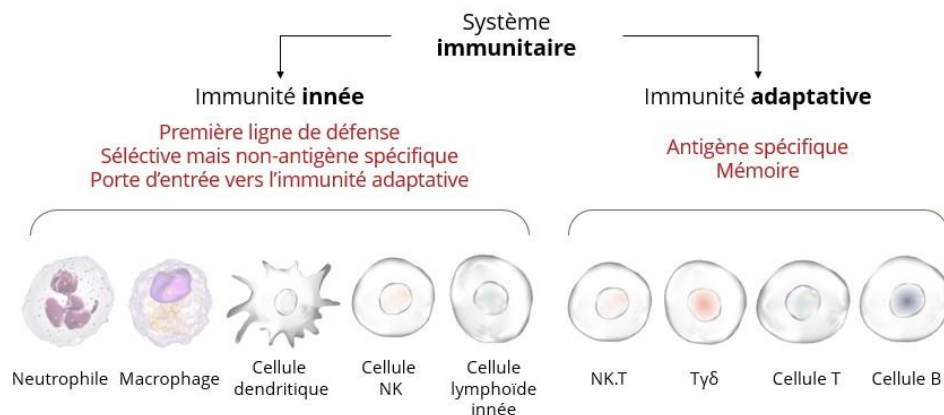


Figure 6 : Les cellules de l'immunité (8)

Il est important de distinguer l'immunothérapie active de l'immunothérapie passive.

### i. L'immunothérapie active : la vaccination thérapeutique

La vaccination thérapeutique vise à induire une réponse immunitaire par les lymphocytes B ou les lymphocytes T chez des patients atteints de cancer ou à fort risque de récurrence. Elle intervient alors que le cancer est déjà présent et que les défenses du malade sont soit débordées par la prolifération tumorale soit freinées par ses propres mécanismes de contrôle.

La vaccination thérapeutique possède plusieurs mécanismes d'action :

- L'injection d'une copie de l'antigène tumoral, parfois accompagné d'un adjuvant.
- L'injection de cellules dendritiques autologues chargées en antigènes tumoraux.
- L'injection de virus modifiés produisant des antigènes tumoraux.

Le Sipuleucel-T, constitué de cellules dendritiques différenciées, a été le premier vaccin à obtenir l'AMM dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-résistant (41,42).

ii. L'immunothérapie passive ou immunothérapie adoptive cellulaire  
L'immunothérapie adoptive est un traitement ayant pour objectif d'améliorer la réponse du système immunitaire contre le cancer et d'autres maladies sans l'induire de façon directe (43).

### 1. Les lymphocytes T

Les lymphocytes T sont des cellules du système immunitaire permettant une réponse cellulaire aux pathogènes, la production de cytokines et la lyse spécifique des cellules. Ils reconnaissent les antigènes par leur récepteur TCR après présentation de ces-derniers par d'autres cellules de l'immunité.

Il existe 2 types de lymphocytes T : les LTCD4 et les LTCD8. Les LTCD4 ou « LT helpers » vont être à l'origine de la production de cytokines et de l'orientation de la réponse immunitaire. Les LTCD8, cellules cytotoxiques, vont lyser les cellules infectées.

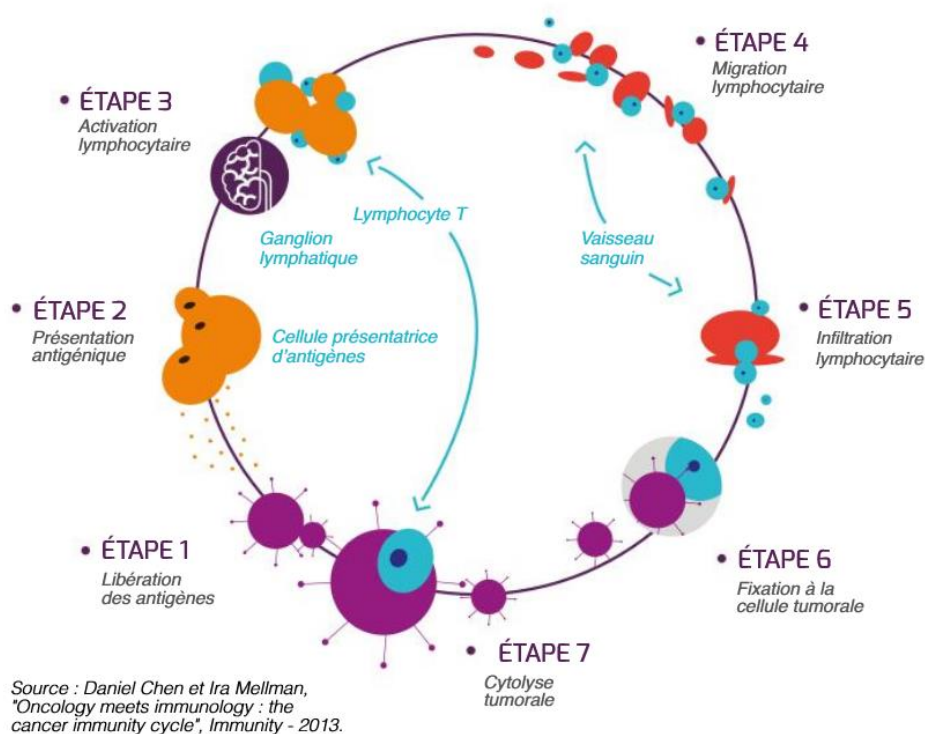


Figure 7 : La réponse immunitaire adaptative (9)

## 2. Les lymphocytes T infiltrants

La stratégie des lymphocytes T infiltrants se base sur l'identification et l'amplification ex-vivo des lymphocytes T du patient spécifiques de la tumeur. Les lymphocytes, ensuite réinjectés, vont ainsi cibler les cellules cancéreuses et induire leur lyse par contact direct. En plus de cette action directe, les lymphocytes T agissent indirectement en libérant une cytokine appelée interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) qui altère le microenvironnement des cellules tumorales (44).

Aucun traitement reprenant cette technologie n'est aujourd'hui commercialisé mais de nombreux essais cliniques sont en cours, dans le sarcome notamment (45).

## **PARTIE 2 : DEVELOPPEMENT ET ACCES DES THERAPIES GENIQUES ET CELLULAIRE**

### **I- RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT**

#### **I- Généralités**

Les médicaments « classiques » ou petites molécules chimiques représentent 80% de la recherche en France. Les produits de biotechnologie correspondent aux 20% restants, chiffre en constante progression.

L'ensemble du process de développement des MTI est soumis à des exigences élevées et suit une procédure bien définie afin de garantir leur qualité, sécurité et efficacité et de statuer sur une balance bénéfice-risque positive au moment de leur demande d'autorisation (46). Comme pour les médicaments classiques, leur arrivée sur le marché est précédée de plusieurs étapes :

- La recherche et l'identification de la molécule au terme desquelles est déposé un brevet ;
- Le développement préclinique puis clinique ;
- L'enregistrement avec l'obtention de l'AMM.

L'ensemble des étapes de la découverte de la molécule à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) prend en moyenne entre 10 et 15 ans pour un coût pouvant aller de 50 millions à 1 milliard d'euros. Les différentes étapes sont successives ou concomitantes et toujours très imbriquées : les résultats obtenus lors de certaines étapes influencent fortement le contenu et le déroulé d'autres étapes. Optimiser le développement d'un médicament est aujourd'hui un enjeu majeur en début de cycle pour l'obtention de l'AMM mais également en fin de cycle avec le risque de génériquage lorsque le brevet passe dans le domaine public.

Les essais précliniques et cliniques sont gérés par les Autorités Nationales Compétentes (ANC) du pays choisi par le promoteur de l'essai pour les médicaments classiques comme de thérapie innovante (47). Les différentes étapes du process de développement sont soumises aux règles de bonnes pratiques définies à l'échelle européenne : Bonnes



Pratiques de Laboratoire (BPL), Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). En France, le respect des bonnes pratiques et la délivrance finale du dossier de lot sont assurés, au sein d'un établissement certifié BPF, par un « Pharmacien Responsable » identifié comme tel auprès de l'Ordre National des Pharmaciens.

## II- Le développement préclinique

Le développement préclinique détermine l'activité d'un produit in vivo, parfois au sein de systèmes cellulaires mais le plus souvent chez les animaux. Son objectif est d'anticiper les changements physiologiques potentiellement néfastes chez l'Homme et de déterminer une dose de départ sûre en vue des essais cliniques.

Cette étape permet de mettre en évidence les effets pharmacologiques attendus et d'optimiser la production industrielle et la formulation de la molécule. Les études précliniques démontrent la pharmacocinétique et la biodisponibilité du produit en évaluant son absorption, sa distribution, son métabolisme et son excrétion (ADME).

Le développement préclinique inclut également des évaluations toxicologiques avec identification, chez l'animal, de potentiels organes cibles chez l'homme. Ces évaluations comportent des données génotoxiques, de toxicologie générale, reprotoxicité, cancérogénèse, sécurité et tolérance locale.

Ce développement comporte enfin une évaluation du risque environnemental, mesurant l'impact qu'aura la commercialisation de ce produit sur l'environnement (48).

## III- Le développement clinique

Définis à l'origine par la directive européenne 2001/20 CE, les essais cliniques (EC) sont définis comme toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité (49). Le médicament expérimental (ME) étudié lors d'un EC peut être un nouveau composé comme un produit déjà commercialisé.

Il existe 3 classes de recherche clinique : interventionnelle, interventionnelle à risques et contraintes minimales et non-interventionnelle. Les recherches sur les médicaments, actes chirurgicaux, dispositifs médicaux, thérapies cellulaires ou géniques et produits non médicaux (denrées alimentaires) se rapportent à la catégorie des recherches interventionnelles. Celles-ci impliquent une intervention non-dénuée de risque pour les personnes qui y participent, et non justifiée par leur prise en charge habituelle (50). Les recherches interventionnelles à risques minimales peuvent inclure des actes d'imagerie ou de prélèvement au sein d'une étude dont le sujet n'est pas un médicament. Les recherches non-interventionnelles quant à elles se rapportent plutôt à de l'observation (surveillance d'un traitement par exemple).

Les essais cliniques visent à obtenir un produit sûr et efficace chez l'Homme. Ils se décomposent en 4 phases.

i. Phase 1, pharmacocinétique et tolérance

La première phase de développement clinique dure environ 1 an. Elle est menée chez une faible population de volontaires sains. Durant cette première étape, les critères de sécurité d'emploi, réponse en fonction de la dose administrée, dose maximale tolérée, pharmacocinétique et pharmacodynamie ainsi que la tolérance globale et le mode d'administration du candidat médicament sont évalués.

ii. Phase 2, dosage et efficacité

La deuxième phase de développement se décompose en 2 parties et dure entre 2 et 3 ans. La phase 2a évalue la dose optimale du produit et la phase 2b son efficacité. A ce stade sont recrutés entre 200 et 300 volontaires sains ou patients souvent inclus dans des essais randomisés en double aveugle. Plusieurs doses sont administrées durant cette étape et la tolérance à court terme, la dose minimale efficace, la relation dose-effet et effet-concentration et la pharmacocinétique du produit sont évaluées.

iii. Phase 3, essais comparatifs d'efficacité clinique

Cette phase de développement est la plus longue et s'étend sur une période de 4 à 5 ans. A son terme et si elle est un succès, la demande d'AMM sera effectuée. Pour cette phase est recruté un grand nombre de malades à qui sera administré le traitement sur une longue

période et à la posologie finale. Durant cette phase, sont déterminés l'efficacité et la tolérance à long terme, les interactions potentielles du produit et les groupes à risque. Le médicament est également comparé à son médicament de référence ou au placebo si ce dernier n'existe pas.

#### iv. Phase 4, post-AMM

Cette phase débute lors de la commercialisation du produit et s'étend sur l'intégralité de sa vie. Elle concerne la population traitée par le produit quelle que soit sa posologie. Elle mesure l'usage réel fait du produit, ses interactions, sa place par rapport aux concurrents, son rapport coût/efficacité et permet d'en optimiser l'utilisation.

### IV- Acteurs du développement clinique

Une recherche clinique implique toujours 3 acteurs :

- Le promoteur, personne physique ou morale de référence à l'initiative de la recherche et en charge de sa coordination globale pouvant être une personne physique, un laboratoire, une association ou un hôpital par exemple (51).
- L'investigateur, médecin qui dirige et surveille la recherche d'après le protocole préalablement défini et rend parallèlement des comptes réguliers au promoteur. Il existe plusieurs types d'investigateurs :
  - L'investigateur principal, responsable de la recherche au sein d'un centre défini ;
  - L'investigateur coordinateur, défini parmi l'ensemble des investigateurs principaux lors d'un essai multicentrique.
- Le patient ou le volontaire sain, individu sur lequel sera testé le produit en développement. Il est inclus selon des critères spécifiques d'inclusion et d'exclusion selon la phase de l'essai et doit exprimer son consentement écrit (52).

Des acteurs institutionnels sont également impliqués dans le développement d'un produit et délivrent l'autorisation de débiter un essai clinique (AEC).

#### i. Le Comité de Protection des Personnes (CPP)

Les CPP sont des organismes indépendants nommés par les ARS et répartis sur 7 zones géographiques. Ils sont au nombre de 39 en France et sont chacun composés de 28 membres bénévoles répartis en 2 collèges : scientifique et sociétal (53).

Les CPP émettent un avis préalable sur les conditions de validité de toute recherche impliquant la personne humaine, au regard des critères définis par l'article L 1123-7 (54) du Code de la Santé Publique (55). Ils interviennent dans les domaines biomédicaux, éthiques, sociaux, psychologiques et juridiques. Ils font respecter l'éthique des recherches sur les médicaments expérimentaux à travers 3 critères : leur bien-fondé et leur pertinence, leur qualité méthodologique et le degré de protection des personnes assuré par le promoteur. L'ensemble des CPP se base sur le même référentiel afin de rendre un avis. Si l'avis est négatif, la recherche ne peut être mise en place (56).

Le choix du CPP dans lequel déposer sa demande d'autorisation d'essai clinique se fait par tirage au sort. La demande d'avis est composée de 3 dossiers : administratif, scientifique et de synthèse. Parmi les divers documents demandés, on retrouve par exemple le protocole de la recherche ou la liste des investigateurs (57).

Après réception d'un dossier complet, le CPP a 45 jours pour donner sa réponse (53). Durant la procédure, le promoteur peut demander à être reçu par le comité. Le président du CPP peut également organiser une réunion avec le promoteur ou l'investigateur principal de l'essai en séance plénière ou contacter directement le promoteur en cas de questions (56).

Les membres du CPP choisis comme rapporteurs de la décision finale conservent leur anonymat tout au long de la procédure et l'avis est transmis au promoteur par voie postale. En cas de réponse positive, l'essai peut commencer sous couvert d'une approbation parallèle de l'ANSM. En cas de refus, le promoteur peut, dans les 15 jours et s'il le souhaite, solliciter le ministre de la Santé pour une seconde évaluation. Cette dernière est réalisée par un autre CPP notifié, comme l'ensemble des CPP, du refus en première évaluation.

## ii. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament

L'ANSM est l'Autorité Nationale Compétente (ANC) en France. C'est une institution publique dépendant du Ministère des Solidarités et de la Santé. Rentrée en fonction le 1<sup>er</sup> mai 2012, elle remplace l'AFSSAPS, ancienne Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (58).

Sa mission principale est de garantir la sécurité des usagers et l'accès aux produits de santé, notamment aux innovations. Elle assure la surveillance du rapport bénéfice-risque de l'ensemble des produits de santé et de leurs composants durant toute leur durée de vie. Sont ainsi évalués matières premières, médicaments et dispositifs médicaux, mais également produits biologiques d'origine humaine (notamment thérapies génique et cellulaire), cosmétiques et matériel de tatouage. L'ANSM a également un rôle de communication avec les usagers, professionnels de santé et industriels (59,60).

Avant de débiter un essai, il est nécessaire de déposer une demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) auprès de l'ANSM via l'application EudraCT (61). Elle comprend une partie administrative, le dossier d'essai clinique, le dossier technique ainsi que l'avis du CPP si déjà rendu. L'application EudraCT permet également l'obtention du numéro EudraCT, référence de l'essai à l'échelle européenne. Ce numéro est nécessaire à la demande et sera présent sur l'ensemble des documents relatifs à l'essai (62).

A partir de l'ensemble de ces éléments, des évaluateurs internes à l'ANSM prendront la décision d'accorder ou non l'autorisation d'effectuer l'essai. L'expertise complémentaire d'évaluateurs externes ou d'une saisine ad hoc peut être demandée.

Pour faciliter sa démarche, il est possible pour le promoteur d'entamer une procédure de pré-soumission avant la soumission officielle. Il peut ainsi demander conseil à l'ANSM concernant la conception de son essai pour en maximiser les chances d'acceptation (63). Selon la catégorie du médicament, l'autorisation de l'ANSM sera implicite ou expresse avec notification écrite du Directeur Général de l'Agence.

Doivent obtenir une autorisation expresse les médicaments comportant des OGM, les MTI, MTI-PP, médicaments dont la substance active contient des composants d'origine biologique humaine ou animale ou dans la fabrication desquels entrent de tels composants, essais portant sur les médicaments mentionnés au 1 de l'annexe du règlement

(CE) n° 726/2004 du 31 mars 2004, et qui ne disposent pas d'une AMM délivrée par l'EMA. Pour les autres types de produits, le silence de l'ANSM passé le délai d'évaluation équivaut à une autorisation de recherche (64).

A réception du dossier, l'ANSM dispose de 10 jours pour statuer sur sa recevabilité. Elle dispose ensuite de 60 jours pour réaliser l'évaluation du dossier. En cas de questions ou demande complémentaires, ce délai peut être allongé de 60 jours.

### iii. Spécificités des MTI

Dans le cas d'un médicament dit « classique », l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable d'un CPP suffisent pour débiter l'essai. La procédure des MTI est cependant légèrement différente et comporte d'autres étapes et critères à remplir.

## V- Médicaments de Thérapie cellulaire

Pour les médicaments de thérapie cellulaire, combinés de thérapie innovante ou d'ingénierie tissulaire, l'ANSM dispose de 90 jours à compter du dépôt du dossier pour évaluer la demande. En cas d'informations complémentaires ou études complémentaires demandées par l'ANSM, le délai peut être porté à 180 jours. L'Agence de la Biomédecine joue également un rôle dans l'autorisation et rend son avis sous 40 jours (65).

### i. L'Agence de la Biomédecine

L'Agence de la biomédecine (ABM) a été créée par la loi de bioéthique de 2004. C'est un établissement public de l'État placé sous la tutelle du ministère de la santé. Son champ d'action englobe le prélèvement et la greffe d'organes, tissus, cellules et moelle osseuse, la procréation médicalement assistée, la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines, le diagnostic prénatal préimplantatoire et la génétique humaine. L'ABM est l'autorité de référence des aspects médicaux, scientifiques et éthiques relatifs à ces sujets. Son expertise ne s'étend cependant pas aux produits sanguins.

Dans le cadre de la thérapie cellulaire, elle fournit un avis à l'ANSM en vue de l'autorisation du prélèvement au sein d'établissements publics ou privés. Cette autorisation est valable 5 ans au terme desquels elle peut être renouvelée (66).

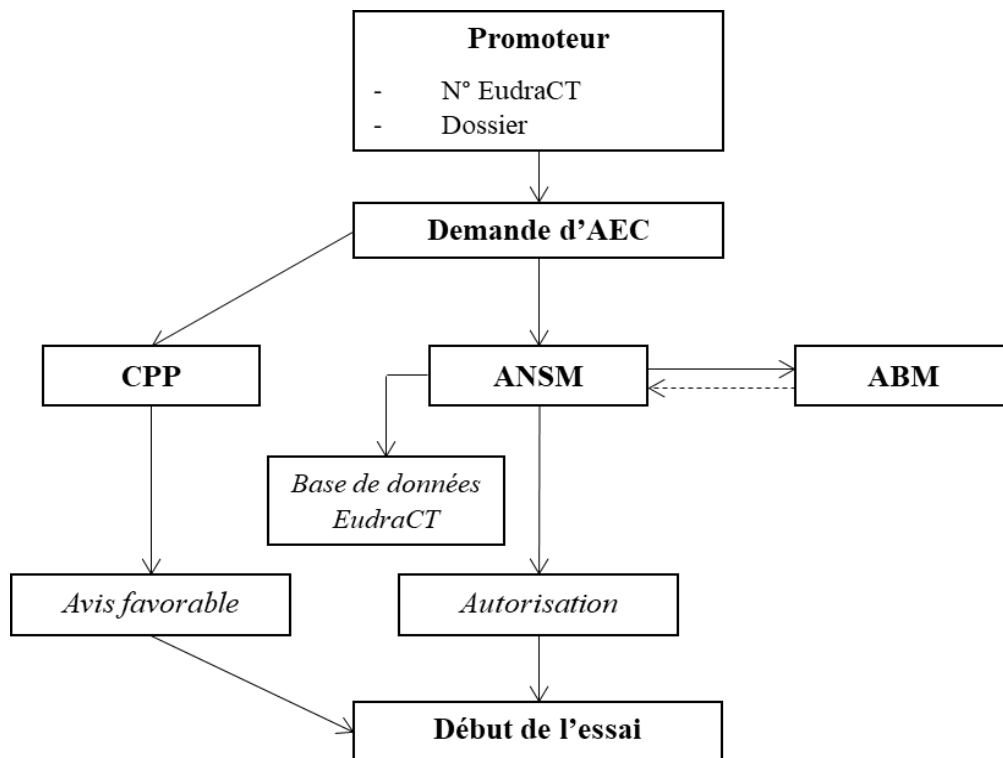


Figure 8 : Procédure d'autorisation d'un essai de thérapie cellulaire

## VI- Médicaments de Thérapie Génique

Etant par nature des OGM, organismes dont le matériel génétique a été modifié autrement que par multiplication ou recombinaison naturelle, les thérapies géniques requièrent l'aval du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) et du Ministère de l'Enseignement Supérieur de la Recherche et de l'Innovation (MESRI) afin d'obtenir l'AEC. Le HCB statue sur la dangerosité de l'OGM en lien avec la santé publique et l'environnement. Le MESRI se sert ensuite de cette évaluation scientifique pour accréditer les sites manipulant ces produits (67).

### i. Le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB)

Le HCB est un organisme indépendant rendant des avis sur toutes les questions relatives aux biotechnologies, notamment les OGM, dont il évalue les risques liés à l'utilisation. Il est composé d'un comité scientifique qui rend des avis et d'un comité économique, éthique et social qui rend des recommandations. Le HCB travaille pour les ministères de l'Environnement, de l'Agriculture, de la Recherche, de la Santé et de la Consommation (68,69).

## 1. Classification de l'OGM

Après sollicitation par le promoteur de l'essai clinique, le HCB rend un avis de classement confiné de l'OGM prenant notamment en compte la classe du transgène :

- Un transgène de type A n'offre pas à l'organisme dans lequel il est transféré la possibilité d'acquérir un facteur de prolifération ou de dédifférenciation.
- Un transgène de type B permet l'acquisition d'un facteur de prolifération, dédifférenciation ou mobilité cellulaire (70).

Un transgène de type B entraînera un danger potentiel que ne présente pas un transgène de type A et sera donc associé à une classe de risque plus élevée.

Le risque associé à l'OGM peut varier selon 4 classes de nul ou négligeable (I) à élevé (IV) et définit le niveau de confinement (C1 à C4) attendu.

Classe de confinement	Groupe de l'OGM	Risque pour la santé humaine et l'environnement
C1	I	Nul ou négligeable
C2	II	Faible
C3	III	Modéré
C4	IV	Elevé

*Tableau 1 : Classes d'OGM*

Les avis rendus par le HCB sont valables 5 ans au terme desquels un renouvellement est obligatoire. Le résultat de l'évaluation du HCB est ensuite transmis au MESRI.

### ii. Le Ministère de l'Enseignement Supérieur de la Recherche et de l'Innovation (MESRI)

Le rôle du MESRI est d'encadrer et superviser les activités de recherche en France. Ces dernières s'effectuent pour un tiers dans des établissements publics (hôpitaux ou universités par exemple) et pour deux tiers dans des établissements privés (71).

En cas d'implication d'un OGM, l'industriel doit faire parvenir au MESRI un dossier dit « dossier DUO » dont le contenu sera fonction de l'évaluation réalisée par le HCB. Ce



dernier est composé de 3 parties : hospitalière, administrative et technique. On y retrouve notamment la description et les plans des locaux et le protocole de l'étude.

Selon le niveau de confinement du médicament, le MESRI délivrera une déclaration d'utilisation d'OGM en milieu confiné (OGM de groupe I) ou un agrément d'utilisation confinée d'OGM par site impliqué dans la recherche (OGM de groupe II à IV). Chaque service de chaque site doit posséder une autorisation équivalente au niveau de confinement attribué par le HCB pour la molécule. Sont concernés les pharmacies et services hospitaliers ainsi que le fournisseur de l'OGM. Cette autorisation encadre la réception, le stockage, les conditions de transport, de préparation et d'administration des MTI, la gestion des déchets et le traitement des produits non-utilisés (72).

Les déclarations d'utilisation comprennent un récépissé de déclaration d'utilisation d'une durée maximale de 5 ans. Les demandes d'agrément d'utilisation débouchent sur un agrément d'utilisation d'une validité de 5 ans maximum (73).

A travers ces autorisations, le MESRI accrédite les différents établissements impliqués dans l'essai et définit la durée des mesures de confinement pour le patient. Pour chaque site, l'autorisation s'obtient selon un délai théorique de 90 jours.

### iii. Spécificités du dossier ANSM

Pour les médicaments de thérapie génique l'avis de l'ANSM est rendu sous 120 jours à compter du dépôt. Il peut cependant atteindre 180 jours en cas de demandes supplémentaires. Afin de rendre leur décision, les évaluateurs de l'ANSM peuvent faire appel à des experts externes et organiser des groupes de travail ad hoc afin de partager leurs différents points de vue sur le dossier, la responsabilité de l'accord ou non étant laissée au directeur de l'ANSM (74).

La délivrance de l'autorisation par l'ANSM diffère légèrement de celle concernant les médicaments « classiques » puisqu'elle associe une analyse de la sécurité virale et les spécificités des thérapies géniques. L'avis rendu par le HCB, le classement de l'OGM et l'agrément du MESRI doivent y être inclus. Le dossier technique relatif à la dissémination volontaire de l'OGM, le contrat avec le transporteur des matières premières et du médicament et la fiche d'information au public sont également demandés (75).

La demande d'AEC soumise à l'ANSM est complétée du « Summary Notification Information Format » (SNIF) résumant la démarche et remplie en anglais par le laboratoire d'après le modèle du site Internet du Centre Commun de Recherche de la Commission européenne. Ce formulaire est envoyé à la Commission et aux autres états membres de l'UE qui ont 30 jours pour fournir leurs possibles commentaires. Il est ensuite publié sur le site Internet du Journal de la Commission Européenne (76).

Il comprend enfin le formulaire « European Environmental Assessment » (ERA) complété. Ce dernier concerne l'évaluation des risques et est effectué séparément pour chaque OGM inclus dans la demande et, le cas échéant, également pour les combinaisons d'OGM. Elle couvre l'effet des OGM entre-eux et avec leur environnement (77).

L'analyse du CPP ne présente quant à elle aucune particularité supplémentaire.

L'obtention de l'ensemble des autorisations pour débiter un essai clinique d'OGM prend au total entre 6 et 12 mois.

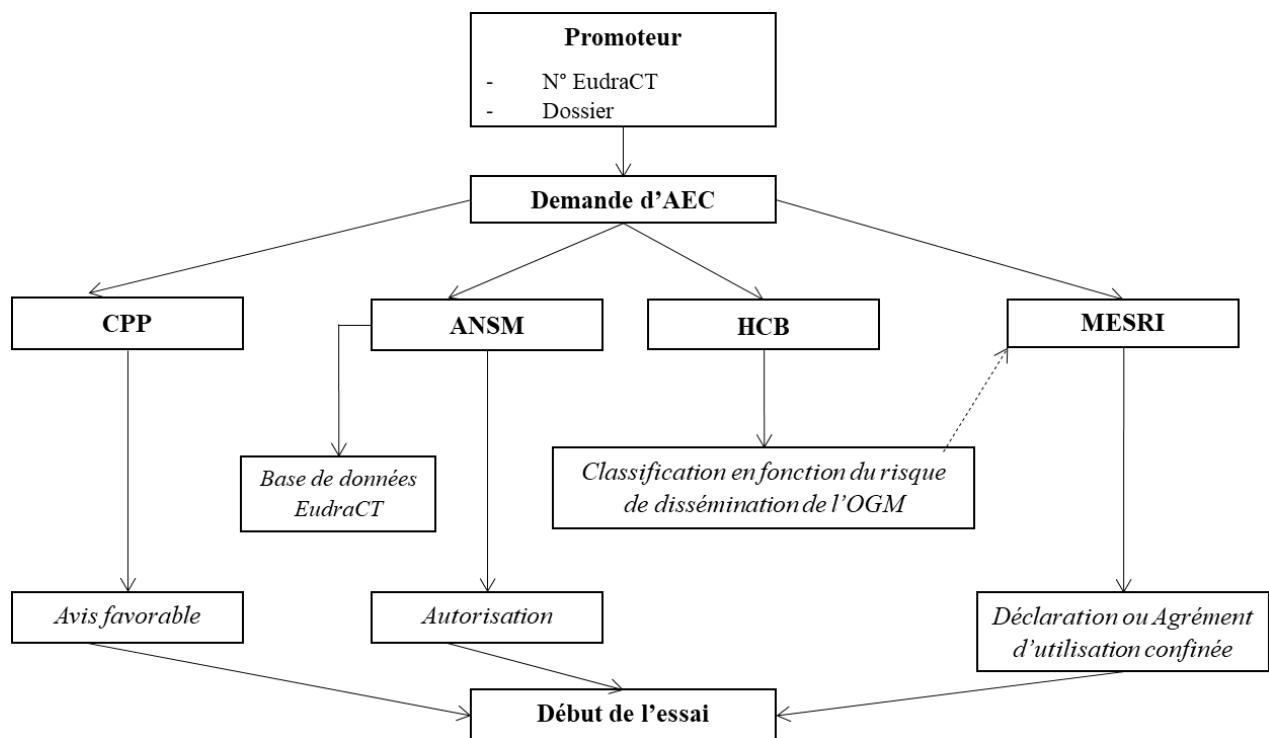


Figure 9 : Procédure d'autorisation d'un essai de thérapie génique

## VII- Programmes de développement accéléré

### i. Les dispositifs Fast Track

Mis en place en 2018, les dispositifs Fast Track 1 et 2 ont pour objectif de permettre un accès plus rapide à l'innovation en réduisant les délais d'instruction des demandes d'AEC tout en conservant les mêmes exigences de qualité et sécurité pour le patient. Ils s'appliquent aux MTI depuis 2019 (78).

Le dispositif Fast Track 1 dit « favorisant l'accès à l'innovation » permet un délai d'instruction de 40 jours pour les essais portant sur un nouveau médicament de design simple ou complexe et de 110 jours pour les essais avec un nouveau MTI.

Le dispositif Fast Track 2 de « soutien au développement », offre un délai d'instruction de 25 jours pour les nouveaux essais portant sur un médicament déjà connu par l'ANSM et de 60 jours pour les nouveaux essais sur un MTI connu (79).

### ii. Le programme PRIME : Priority Medicine

Lancé en 2016, PRIME est un programme de l'Agence européenne des médicaments visant à faciliter le développement de médicaments sur la base de données cliniques précoces. Afin d'y être sélectionnés, ces derniers doivent justifier d'un avantage thérapeutique majeur par rapport aux traitements existants ou bénéficier aux patients sans options de traitement.

PRIME repose sur un dialogue amélioré entre organismes développant des médicaments innovants et autorités. Son objectif est l'optimisation et l'accélération du développement et de l'évaluation de ces médicaments (80).

## II- AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

### I- Généralités

Une AMM offre à un médicament le droit d'être commercialisé sur un marché donné. Afin d'être conforme, un dossier d'AMM doit contenir des résumés d'études précliniques et cliniques mais également des informations concernant la qualité et la fabrication du produit. L'évaluation du produit par l'Autorité compétente est ensuite basée sur son rapport bénéfice/risque, son efficacité et sa sécurité. Même si chaque pays possède ses propres instances et sa propre procédure d'autorisation, le dossier d'AMM aura un format et un contenu similaire quel que soit son origine géographique.

4 procédures permettent de commercialiser un produit sur le marché français. 3 sont gérées par l'ANSM : la procédure nationale, la procédure décentralisée (DCP) et la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP). La dernière, la procédure centralisée (CP), est du ressort des autorités européennes. La voie d'accès plébiscitée par la majorité des médicaments « classiques » est aujourd'hui la procédure nationale. Les thérapies géniques et cellulaires sont cependant soumises à l'obligation de suivre une procédure centralisée (81).

### II- Autorisation par l'ANSM

#### i. La procédure nationale

La procédure nationale permet à un produit un accès unique à la France. Son dossier d'AMM est étudié par l'ANSM qui décide ou non de l'accepter. Des experts internes jugent les différents critères de qualité, efficacité et sécurité du produit. La commission d'AMM de l'ANSM, composée d'experts externes, étudie ensuite ce dossier et la décision finale revient au directeur de l'ANSM (81).

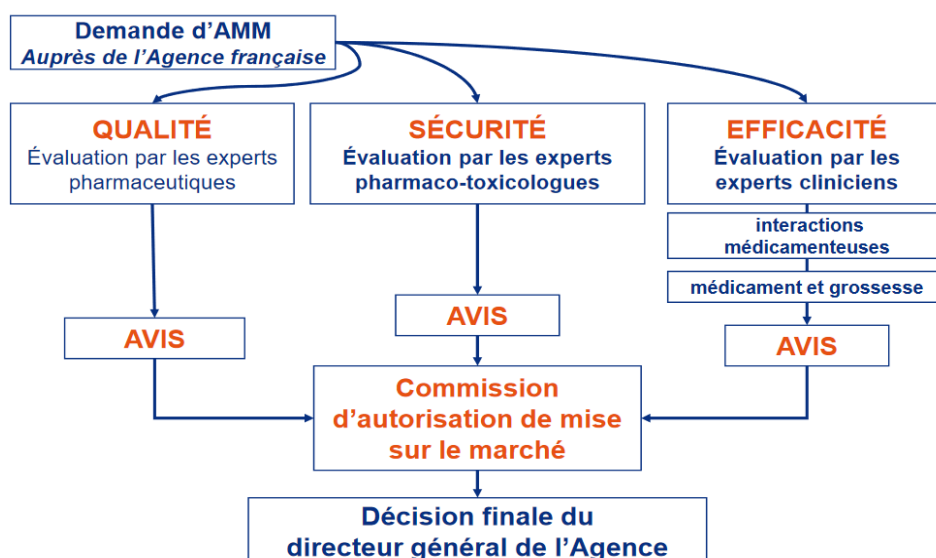


Figure 10 : Obtention d'une AMM en France via la procédure nationale (10)

L'ANSM a également la charge de l'évaluation des demandes d'extension d'indication à une nouvelle population par exemple.

## ii. La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP)

La MRP permet l'extension d'une AMM nationale à d'autres pays de l'EEE et l'augmentation de la libre circulation des médicaments entre les états. Elle concerne tous les médicaments sauf ceux soumis à la procédure centralisée. Dans le cadre de cette procédure, le laboratoire peut choisir les pays dans lesquels il souhaite déposer sa demande dit « états membres concernés » ainsi que le pays rapporteur ou « état membre de référence » parmi ceux possédant déjà une AMM nationale. Cette procédure se déroule en 2 temps : une phase nationale et une phase européenne.

Le laboratoire soumet en premier lieu sa demande auprès du pays désigné pour être état membre de référence qui l'évalue à l'échelle nationale avant de réaliser un rapport d'évaluation. Ce rapport est ensuite présenté aux états membres concernés qui fournissent leurs commentaires à son propos. En cas de consensus, l'AMM est délivrée dans l'ensemble des états membres concernés sous forme d'AMM nationales par chaque ANC (82,83).

### iii. La procédure décentralisée (DCP)

La DCP s'adresse aux médicaments qui ne sont pas encore enregistrés dans l'EEE, ne sont pas obligés de passer par la CP et sont destinés à au moins deux états membres. Comme pour la MRP, le laboratoire peut choisir les états membres concernés et l'état membre de référence. La procédure est simultanée dans tous les pays concernés et l'AMM délivrée par l'état de référence est valable dans l'ensemble d'entre-eux. Les mêmes règles que dans le cas d'une reconnaissance mutuelle s'appliquent pour la suite du parcours des médicaments enregistrés selon une procédure décentralisée. La procédure décentralisée est le moyen d'accès privilégié des génériques dans l'UE (10).

### III- Autorisation par les autorités européennes : la procédure centralisée

Une AMM délivrée par les autorités européennes via une procédure centralisée permet un accès du médicament à l'ensemble de l'espace économique européen (27 pays de l'UE, Lichtenstein, Norvège et Islande) via une licence de commercialisation. Bien qu'il obtienne une autorisation « universelle », le laboratoire n'est cependant pas tenu de commercialiser son produit dans l'ensemble de l'EEE.

Voie minoritaire, la procédure centralisée est obligatoire pour certains produits :

- Les médicaments contenant une nouvelle substance active et utilisés dans le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou syndrome immunodéficitaire acquis (SIDA), cancer, maladies neurodégénératives, maladies auto-immunes et dysfonctionnements du système immunitaire, maladies virales ou diabète ;
- Les médicaments orphelins ;
- Les médicaments dérivés des biotechnologies ;
- Les médicaments de thérapie innovante ;
- Les médicaments vétérinaires améliorateurs de la performance (82,84).

L'ensemble des médicaments de thérapie génique et cellulaire est donc soumis à cette voie d'accès. La CP est optionnelle pour les médicaments contenant une nouvelle substance active et non-destinés aux pathologies listées en amont, présentant une innovation thérapeutique, scientifique ou technique importante ou un intérêt communautaire pour la santé humaine ou animale.

Plusieurs acteurs sont impliqués dans cette voie d'accès.

i. L'Agence Européenne des médicaments (EMA)

Créée en 1995, l'EMA constitue, avec la PMDA au Japon et la FDA aux Etats-Unis, l'une des 3 principales agences mondiales de régulation du médicament. Institution indépendante, elle agit pour la santé humaine et animale au sein des 27 pays de l'Union européenne, du Lichtenstein, de la Norvège et de l'Islande. L'EMA est chargée de l'évaluation scientifique et de la surveillance des médicaments innovants humains et vétérinaires issus d'entreprises pharmaceutiques et destinés à une utilisation sur le territoire européen. Afin de garantir un échange d'informations optimal, elle fait appel à de nombreux experts, comités, et groupes de travail qui contribuent à la rédaction de recommandations et lignes directrices à la lumière des dernières évolutions biomédicales. L'EMA accompagne également les entreprises dans leurs processus de développement et garantit l'information des patients, professionnels de santé et gouvernements.

L'EMA travaille en collaboration avec les agences nationales des différents pays afin de mettre en place une réglementation harmonisée et de garantir des pratiques de qualité à l'échelle de l'Europe. Elle interagit également avec d'autres agences européennes comme par exemple l'Autorité européenne de sécurité des aliments (85).

ii. Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP)

L'EMA compte sept comités scientifiques et plusieurs groupes de travail auxquels participent des milliers d'experts de toute l'Europe. Parmi eux, on retrouve le CHMP qui comporte 32 membres : 1 membre nommé par état et 5 experts scientifiques (86).

Le CHMP est le comité dédié au développement des médicaments, à la rédaction de réglementation et à l'harmonisation internationale de ces dernières à travers la création de partenariats. Pour cela, il fournit aux laboratoires une information scientifique poussée, des lignes directrices claires concernant la rédaction des dossiers d'accès (87).

Dans le cadre de la procédure centralisée le CHMP est chargé de l'évaluation des demandes d'obtention, modification ou extension d'AMM après laquelle il établira une recommandation quant à l'accès au marché d'un nouveau médicament. Afin d'effectuer

cette évaluation, il choisit parmi les différents candidats un pays rapporteur et un co-rapporteur qui seront chargés de rendre un rapport d'évaluation concernant le produit. Il étudiera ensuite ce rapport et rendra son avis, favorable ou défavorable, selon un vote durant lequel la majorité (17 voix) l'emporte. La recommandation du CHMP est à destination de la Commission européenne qui statuera sur la demande d'AMM. Si l'accès au marché du médicament est approuvé, le pays rapporteur sera responsable du suivi du médicament (84).

Concernant la sécurité des médicaments déjà commercialisés, le CHMP examine les recommandations du Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA et peut recommander la modification, la suspension ou le retrait du marché d'un produit (88). Le CHMP peut également évaluer et élargir l'usage de médicaments déjà autorisés dans un pays européen à l'ensemble de l'EEE (89).

### iii. La commission Européenne

La Commission européenne compte avec le Conseil de l'Union européenne, le Parlement européen et le Conseil européen parmi les 4 principaux organismes de l'Union Européenne. Sa compétence est triple : exécutive, législative et de gardiennage des traités.

Lors d'une procédure centralisée, la CE est chargée, suite à l'évaluation réalisée par le CHMP d'accorder, modifier, suspendre, récuser ou refuser une demande d'AMM. En cas d'accord, cette dernière est délivrée pour une durée de 5 ans et est automatiquement renouvelée sans date limite. En cas de réévaluation du rapport bénéfice/risque à la lumière de nouveaux éléments, elle devra être renouvelée une seconde fois.

Le médicament est ensuite soumis à des évaluations complémentaires de sécurité et d'efficacité durant toute sa durée de vie. En cas de problème de sécurité ou de besoin de nouvelles mesures réglementaires la CE peut donc agir sur l'ensemble des médicaments commercialisés au sein de l'EEE sur avis du PRAC (90).

### iv. Le Comité d'Evaluation des Risques en Pharmacovigilance (PRAC)

Autre comité de l'EMA, le PRAC est chargé d'évaluer et de surveiller la sécurité des médicaments à usage humain commercialisés sur le marché européen.



Son rôle englobe la détection, l'évaluation, la communication du risque d'effets indésirables, la conception d'études de sécurité post-autorisation ou la réalisation d'audits. Il élabore des recommandations et conseille de nombreux acteurs, notamment le CHMP sur les médicaments autorisés via une procédure centralisée (91).

#### IV- Spécificités des MTI

Pour obtenir son AMM sur le marché européen, un médicament innovant doit être évalué par le CHMP de l'EMA puis par la CE. Dans le cas des MTI, l'avis d'un second comité, le Comité des Thérapies Avancées (CAT) est également nécessaire. 10% des produits de thérapies cellulaire et génique étant destinés à des maladies rares, le Comité des Médicaments Orphelins (COMP) peut également être consulté de manière ponctuelle.

##### i. Le Comité des médicaments de thérapie innovante (CAT)

Le CAT est l'un des sept comités multidisciplinaires de l'EMA. Il est dédié à l'évaluation des paramètres de qualité, sécurité et efficacité des MTI et au suivi des développements scientifiques dans leur domaine.

Le CAT est chargé de rendre un avis concernant chaque demande d'autorisation de MTI soumise à l'EMA. Cet avis couvre l'ensemble des dimensions relatives aux MTI à savoir : les dispositifs médicaux, l'ingénierie tissulaire, la thérapie génique, la thérapie cellulaire, la biotechnologie, la chirurgie, la pharmacovigilance, la gestion des risques et l'éthique. Le CAT intervient en amont du CHMP qui se base sur son avis pour établir sa recommandation transmise à la CE (92).

Ce comité joue également d'autres rôles, en émettant par exemple des avis sur toute question scientifique relative aux MTI, en organisant des ateliers ou en participant à la formulation de recommandations. Tout comme le PRAC, il est inclus dans le processus de pharmacovigilance des MTI (93).

##### ii. Le Comité des Médicaments Orphelins (COMP)

Il existe entre 5 000 et 8 000 maladies rares distinctes, affectant entre 6 % et 8 % de la population mondiale. En Europe, cela représente environ 30 millions de personnes.

Les maladies rares sont d'origine génétique dans la majorité des cas, mais peuvent également avoir une cause dégénérative ou proliférative. Elles peuvent se manifester dès la naissance ou bien intervenir plus tardivement. Les connaissances à leur sujet font encore défaut aujourd'hui, avec moins de 1 000 maladies bénéficiant du minimum de connaissances scientifiques (94).

La législation européenne a pour objectif de faciliter le développement et l'autorisation de médicaments pour les maladies rares, grâce à la désignation de « médicaments orphelins ». Dans l'Union Européenne, une maladie est considérée comme telle si elle affecte moins de 5 personnes sur 10 000 sur l'ensemble du territoire européen.

L'organisme en charge de l'évaluation des demandes ayant trait à cette dénomination est le Comité des Médicaments Orphelins de l'EMA. Selon son avis, la Commission européenne décide ensuite de délivrer ou non une désignation orpheline pour un produit (95).

L'avis du comité des médicaments orphelins prend en compte 3 critères :

- Le produit diagnostique, prévient ou traite une maladie potentiellement mortelle ou débilitante chronique,
- Il est peu probable qu'en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire,
- Il y a un manque de méthodes alternatives de diagnostic, de prévention ou de traitement de la maladie.

Le COMP conseille également la Commission européenne sur la politique des médicaments orphelins à l'échelle de l'UE et à l'international (86).

La désignation orpheline n'implique pas directement une autorisation de mise sur le marché car la qualité, l'innocuité et l'efficacité ne sont pas prises en compte lors de l'évaluation par le comité. Les médicaments orphelins sont évalués par le CHMP de l'EMA via la procédure centralisée. La désignation orpheline permet à une entreprise

pharmaceutique de bénéficier d'incitations de l'UE, telles que des frais réduits et une protection contre la concurrence.

Au moment de leur demande, les promoteurs doivent soumettre une demande de maintien de désignation orpheline pour pouvoir prétendre à une exclusivité commerciale de dix ans. Une évaluation de la similarité orpheline peut également être demandée (97).

#### V- Les procédures d'accès précoce

Afin de faciliter l'accès des patients à certains médicaments couvrant un besoin médical non-satisfait ou répondant à un enjeu majeur de santé publique, des procédures d'accès précoces existent depuis quelques années en Europe auxquelles sont éligibles les MTI :

- L'évaluation accélérée du dossier d'AMM comprenant des délais réduits mais conservant le même niveau d'exigences réglementaires ;
- L'autorisation de mise sur le marché conditionnelle permettant à une molécule, dont les résultats d'étude complète ne sont pas encore connus, un accès non-définitif au marché ;
- L'Autorisation de Mise sur le Marché dans des circonstances exceptionnelles (98).

##### i. L'évaluation accélérée ou Fast-Track

Le processus d'évaluation accélérée permet de réduire le délai d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché de 210 à 150 jours maximum. Un médicament est déclaré éligible à cette procédure s'il constitue une innovation thérapeutique et présente un intérêt majeur de santé publique. Son laboratoire peut alors en faire la demande auprès du CHMP sous couvert de justificatifs suffisants tels que les données épidémiologiques de la maladie et les moyens actuels permettant d'y faire face, mettant en lumière le besoin effectif (99,100).

La demande d'évaluation accélérée doit être faite dans les 2 à 3 mois précédant le dépôt de la demande d'AMM à l'EMA et en accord avec le responsable de procédure de l'EMA. Une réunion de pré-soumission 6 à 7 mois avant le dépôt est également conseillée par l'EMA afin d'échanger avec les membres du CHMP, du CAT et du PRAC si concernés.

L'intérêt majeur de santé publique n'étant pas défini de façon universelle, chaque demande d'évaluation accélérée est jugée individuellement par le CHMP. Pour statuer sur la possibilité du médicament d'entrer dans le process d'évaluation, le CHMP se base sur la demande initiale du laboratoire, les justifications apportées et les recommandations de rapporteurs. Il établit ensuite un rapport d'évaluation détaillant sa décision. En cas d'acceptation, la demande d'AMM du médicament peut être étudiée.

## ii. L'AMM conditionnelle

L'AMM conditionnelle a pour objectif la couverture rapide d'un besoin médical non-satisfait. Elle peut être demandée si le bénéfice de la disponibilité immédiate, en termes de santé publique, est supérieur au risque que constituent des données cliniques incomplètes. Une AMM conditionnelle est valable 1 an et est réévaluée et renouvelée chaque année jusqu'à ce que les données remplissent les prérequis et permettent au produit d'obtenir une AMM standard (101).

Pour pouvoir prétendre à une AMM conditionnelle, un médicament doit correspondre à l'une des descriptions suivantes :

- Avoir pour objectif le traitement, la prévention ou le diagnostic de maladies gravement invalidantes ou potentiellement mortelles ;
- Être désigné comme médicament orphelin (102) ;
- Être destiné à une utilisation dans des situations d'urgence. Une justification doit être jointe pour attester de l'utilisation du médicament en réponse à une menace pour la santé publique reconnue par l'Organisation mondiale de la santé ou l'Union Européenne. Des données pharmaceutiques et non cliniques moins complètes peuvent également être acceptées pour ces produits (103).

La notification d'une future demande d'AMM conditionnelle doit être adressée à l'EMA 6 à 7 mois avant son dépôt. Comme pour la demande d'AMM accélérée, l'Agence recommande en parallèle de démarrer le dialogue avec elle le plus tôt possible.

Une demande formelle d'AMM conditionnelle doit être incluse dans le dossier de demande d'AMM du laboratoire. Les 2 demandes seront ensuite évaluées par le CHMP qui pourra ensuite décider d'accorder l'AMM conditionnelle si l'ensemble des conditions suivantes sont remplies (104) :

- Le bilan bénéfice-risque du produit est positif ;
- Le demandeur pourra probablement fournir des data complètes après l'autorisation ;
- Le médicament répond à un besoin non-couvert ;
- Le bénéfice d'une disponibilité immédiate du médicament pour les patients est supérieur au risque inhérent au fait que des data additionnelles sont toujours attendues.

### iii. L'AMM dans des circonstances exceptionnelles (AMMCE)

Comme dans le cas d'une AMM conditionnelle, une AMM délivrée dans des circonstances exceptionnelles manque de données cliniques concernant la sécurité et l'efficacité du produit lors de son évaluation. Cependant, les données de l'AMM dans des circonstances exceptionnelles n'étant pas attendues par la suite, elle ne peut se muer en AMM standard. Les AMMCE sont valides pour 5 ans sous réserve de réévaluation annuelle. Les médicaments autorisés sont souvent destinés à des maladies rares ou ultra-rares avec désignation de produit médicinal orphelin (105).

Une AMM peut être obtenue dans des circonstances exceptionnelles si son ou ses indications sont rencontrées si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement s'attendre à fournir des preuves complètes ou si, dans l'état actuel des connaissances scientifiques, une information complète ne peut être fournie ou seulement de façon contraire aux principes généralement acceptés par l'éthique médicale de la collecte des informations (106).

Comme pour tous les médicaments, le rapport bénéfice-risque doit être positif pour qu'une AMMCE soit accordée, même si basée sur des données limitées provenant d'un petit nombre de patients. La qualité du médicament doit néanmoins être équivalente à celle requise pour une AMM standard ou conditionnelle (107).

## VI- Accès hors-AMM

### i. L'usage compassionnel

L'utilisation d'un produit non autorisé est normalement réservée aux essais cliniques. Dans certains cas, il arrive que des dérogations soient accordées pour les patients

souffrant de maladies potentiellement mortelles, durables ou gravement débilitantes n'ayant pu prendre part à un essai. L'usage compassionnel est une procédure permettant l'utilisation d'un médicament sans AMM chez une population réduite de patients répondant à certains critères lorsque qu'aucun traitement équivalent autorisé n'est disponible (106).

L'usage compassionnel concerne uniquement les médicaments au stade clinique ou en cours de demande d'autorisation. Bien que les premières études cliniques aient généralement été achevées, leur profil de sécurité complet et leur posologie peuvent ne pas être entièrement établis. L'usage compassionnel est encadré par le CHMP et sa mise en œuvre se fait par les ANC des états membres de l'EEE selon des procédures locales.

En France, les autorisations d'usage compassionnel sont réservées à l'usage hospitalier. Longtemps en vigueur, le régime de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) a, depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2021, été supplanté par celui de l'Accès Précoce et Compassionnel. Bien que remplacées par le nouveau régime, les procédures d'ATU en cours au moment de la transition se poursuivent aujourd'hui encore (108).

### 1. Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

Il existait 2 types d'ATU, nominative et de cohorte, délivrées par l'ANSM.

Délivrée au cas-par-cas sur la demande et sous la responsabilité d'un médecin, l'ATU nominative était la plus précoce des deux autorisations. Elle concernait un malade nommément désigné ne pouvant participer à une recherche biomédicale.

Cette autorisation ne pouvait être délivrée que selon l'une des conditions suivantes :

- La sécurité, l'efficacité et le bénéfice du produit pour le patient étaient présumés ;
- Un essai clinique avait cours en France ;
- Une demande d'AMM ou d'ATU de cohorte avait été ou allait être déposée ;
- L'état clinique du patient constituait une urgence vitale (109).

Intervenant plus tardivement dans le développement du produit, l'ATU de cohorte permettait à un ensemble de patients d'accéder à un produit non-commercialisé. Cette ATU était délivrée sur demande du laboratoire détenteur du produit et concernait les produits dont la demande d'AMM avait ou était sur le point d'être déposée. Les résultats

cliniques de sécurité et d'efficacité du produit concerné étaient probants permettant d'appuyer leur demande (110).

## 2. L'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC)

Créées dans le cadre du Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2021 et délivrées par l'ANSM, les AAC sont le pendant de l'ATU nominative. Elles sont octroyées pour un patient spécifique sur la demande et sous la responsabilité d'un médecin ou d'une institution sanitaire et sont d'une durée d'1 an renouvelable (111).

Pour obtenir une AAC, un produit doit remplir l'une des conditions suivantes :

- Il ne fait pas l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine à des fins commerciales ;
- Il n'existe pas de traitement approprié ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées au regard des données cliniques disponibles ou, dans le cas des maladies rares, des informations recueillies par les professionnels de santé (112).

## 3. L'Autorisation d'Accès Précoce (AAP)

Délivrées par la HAS sur demande du laboratoire propriétaire du produit, les AAP concernent des médicaments n'ayant pas l'AMM et pour lesquels une demande a été ou va être déposée sous peu. Si l'AAP est déposée avant la demande d'AMM, elle doit subir une évaluation préalable par l'ANSM avant d'être étudiée par la HAS. Dans le cas où l'AMM a déjà été obtenue, la demande peut être directement examinée par la HAS.

Les AAP sont accordées pour un groupe de patients sur des critères définis. Afin d'obtenir une AAP, il est nécessaire de remplir au moins l'un des critères suivants :

- Aucun traitement équivalent n'est disponible ;
- La prise du traitement ne peut être différée ;
- La sécurité et l'efficacité du produit sont fortement présumées ;
- Le produit est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent, l'appréciation était réalisée par la HAS.

Pouvant être rattachées aux ATU de cohorte, les AAP sont valables 1 an renouvelable.

### III- REMBOURSEMENT

En Europe, le remboursement des médicaments est négocié à l'échelle nationale. Les délais de traitement étant différents dans chaque pays, la vitesse d'accès effectif au marché peut varier de plusieurs mois à plusieurs années alors qu'un maximum légal de 180 jours a été fixé par la commission européenne. Le Portugal par exemple, peut mettre jusqu'à presque 2 ans pour autoriser la commercialisation d'un médicament. La France compte également parmi les pays présentant l'accès le plus long avec 566 jours de moyenne entre 2016 et 2018 alors que l'Allemagne est la plus rapide avec un délai de 180 jours (113).

#### 56 DÉLAIS MOYENS D'ACCÈS AU MARCHÉ\*

(prix et remboursement en nombre de jours. Ne tient pas compte des produits ayant été sous ATU/post-ATU)

Source : Patients W.A.I.T. Indicator – EFPIA\*\* – Juin 2020



\* Nouvelles entités chimiques ayant obtenu une première autorisation de mise sur le marché entre 2015 et 2018 ; évaluation du délai moyen entre l'obtention de l'AMM et la commercialisation.

\*\* EFPIA : European Federation of Pharmaceuticals Industry and Associations.

Figure 11 : Délais moyens d'accès au marché en Europe (11)

En France, les thérapies génique et cellulaire suivent le même cheminement et passent devant les mêmes instances que les médicaments classiques.



## I- Acteurs du remboursement

### i. La Haute Autorité de Santé (HAS)

Créée en 2004, la HAS est une autorité publique indépendante encadrant le système de santé français et développant la qualité des points de vue sociaux, sanitaires et médico-sociaux. Elle accompagne les pouvoirs publics, traite avec les professionnels, et œuvre pour les usagers. Ses missions s'articulent autour de 3 domaines : la mesure et l'amélioration de la qualité au sein des établissements de santé, l'évaluation des produits de santé et l'élaboration de recommandations de santé publique (114,115).

La HAS intervient après l'ANSM et l'EMA dans l'évaluation des produits de santé. Son rôle dans le parcours du médicament consiste à évaluer pour chaque indication l'éligibilité au remboursement. Pour cela, elle fait appel à deux commissions (116).

### ii. La Commission de la transparence (CT)

Composée de professionnels de santé, la CT évalue les demandes de prise en charge à l'hôpital et en ville des médicaments et dispositifs médicaux selon deux critères : le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service médical Rendu (ASMR) (117).

#### 1. Le Service Médical Rendu (SMR)

Le SMR détermine l'intérêt clinique et diagnostique d'un produit en fonction de son efficacité, sa sécurité, son caractère préventif, symptomatique ou curatif, la gravité de l'affection qu'il traite, sa place dans la stratégie thérapeutique et son intérêt de santé publique. Du niveau du SMR dépend l'inscription sur la liste des médicaments remboursables et le taux de remboursement du produit : important (65%), modéré (30%), faible (15%), insuffisant (0%, avis défavorable à l'inscription) (118).

#### 2. L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

L'ASMR permet la fixation du prix du produit sur la base d'éléments scientifiques, cliniques et selon son impact sur la prise en charge par rapport aux solutions existantes. Il se divise en 5 niveaux en fonction de l'amélioration de l'efficacité, la réduction des effets indésirables et la facilité d'emploi : I (amélioration majeure), II (importante), III (modérée), IV (mineure), V (inexistante ou absence de progrès thérapeutique) (119).

iii. La Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP)

La CEESP est composée de différents types d'experts : économistes, cliniciens, représentants d'associations de patients, etc. Créée en 2008, elle valide les aspects scientifiques, méthodologiques et déontologiques des travaux de la HAS en termes de santé publique et d'économie. Ses prérogatives englobent l'élaboration de recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soin, prescriptions ou prises en charge. Elle travaille en synergie avec la commission de transparence et de la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé. Elle produit également des avis d'efficience sur les produits innovants et assure la viabilité à long terme du système de soin (120–124).

iv. L'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM)

Également créée en 2004, l'UNCAM rassemble le régime général d'assurance maladie et le régime agricole. Sur la base du SMR fourni par la CT, l'UNCAM détermine l'inscription sur la liste et le taux de remboursement des spécialités pharmaceutiques et dispositifs médicaux. L'UNCAM interagit également avec le gouvernement, le parlement et les complémentaires santé (125,126).

v. Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS)

Interministériel et interinstitutionnel, le CEPS dépend des ministères de la santé et de l'économie. Il est composé de représentants de l'état et des assurances maladie obligatoire et complémentaire et est garant de la maîtrise des coûts de santé. Sa principale mission est de statuer, après négociation avec l'industriel, sur le prix des médicaments et dispositifs médicaux pris en charge par l'assurance maladie. Pour cela, il se base sur l'ASMR fixé par la CT et sur l'avis d'Efficience de la CEESP (127,128).

Le CEPS peut également être à l'origine d'accords et conventions avec les industriels concernant l'évolution des prix, les remises et volumes de vente de leurs produits. Il détermine également les tarifs des prestations remboursées (129).

#### vi. Le Ministère des solidarités et de la santé

Parmi les nombreuses prérogatives du ministère de la santé, figure la décision d'inscrire ou non un produit thérapeutique à la liste des médicaments remboursés. A compter de la demande d'inscription déposée par l'industriel, le ministre dispose des 180 jours réglementaires pour rendre son verdict.

Pour une demande relative à une spécialité, le dossier fourni inclura : l'avis de la Commission de transparence, le prix de vente si commercialisé dans les autres pays (majoritairement en Allemagne et Italie, principaux comparateurs de la France) et l'impact financier sur l'Assurance Maladie. En cas d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) préalable, le montant d'indemnité maximale reversée peut être fourni. L'avis du CEESP peut également compléter la demande (84).

Pour une demande relative à un générique ou biosimilaire, l'avis CT de la spécialité de référence et le résumé des caractéristiques produit doivent être communiqués.

Si la demande est acceptée, l'industriel est informé de la décision en même temps que le grand public via une publication au Journal Officiel. En cas de refus d'inscription à la liste des médicaments remboursés, il est notifié par courrier.

## **PARTIE 3 : ENJEUX ET PERSPECTIVES LIES AUX THERAPIES GENIQUES ET CELLULAIRES**

Le parcours de développement et d'accès au marché des thérapies géniques et cellulaires comporte de nombreux enjeux actuels et futurs, intrinsèques et extrinsèques. Au niveau des traitement eux-mêmes tout d'abord, avec des obstacles tels que leurs effets secondaires et le manque de recul dont la science dispose. Ensuite, concernant la mise en place des essais puis de l'administration des produits au sein des établissements. Des problématiques éthiques et de coût pour le système de santé accompagnent enfin le progrès qu'incarnent ces nouvelles thérapies. Ces points sont déjà discutés à différentes échelles afin de trouver des solutions, accords entre les différents acteurs concernés et relais de croissance dans les années à venir.

### **I- ENJEUX LIES AUX THERAPIES**

#### **I- Thérapies géniques**

##### **i. Les vecteurs viraux**

La première contrainte liée au développement des thérapies géniques concerne leur processus de fabrication et la nécessité de vectorisation du transgène dans la cellule cible. Les vecteurs utilisés aujourd'hui sont majoritairement d'origine virale et comportent des effets indésirables qu'il est primordial de limiter voire de supprimer. Chaque classe de vecteur possède ainsi des avantages mais également des inconvénients :

- Les vecteurs viraux intégratifs, Lentivirus et Rétrovirus, sont les plus efficaces mais présentent un risque de rejet anti-vecteur et anti-transgène élevé. Ils ont, par le passé, causé des réactions inflammatoires importantes et sont reconnus comme cancérigènes.
- Les vecteurs viraux non-intégratifs, Adénovirus et Adénovirus associés présentent un risque de rejet équivalent aux vecteurs intégratifs, de nombreuses personnes possédant naturellement des anticorps dirigés contre eux. L'atout majeur de ces vecteurs par rapport aux vecteurs intégratifs est leur durée de vie limitée dans le temps et le risque inférieur de développer un cancer.

La réponse immunitaire entraînée par ces thérapies limite aujourd'hui le patient à une seule injection de produit et rend donc son usage compliqué en cas de maladie chronique par exemple. C'est sur cet aspect que se concentre majoritairement la recherche avec la modification des vecteurs et la création de vecteurs non-viraux. La thérapie génique étant une pratique relativement récente, sa sécurité et son efficacité à long terme sont également peu connus et nécessitent un suivi important des patients. Les risques de tumeurs, contaminations, rejets immuns et intégrations involontaires à l'ADN sont ainsi étroitement surveillés.

#### ii. Les vecteurs non-viraux

Les vecteurs non-viraux ne s'intègrent pas à l'ADN des patients. Contrairement aux autres vecteurs, ils entraînent un faible taux de rejet mais sont peu efficaces. Les vecteurs non-viraux sont bien plus récents que les vecteurs viraux et la recherche a encore de nombreux progrès à faire afin d'atteindre une efficacité égale à ces derniers.

#### iii. Les complexes CRISPR-Cas9

Les complexes CRISPR possèdent le même inconvénient majeur que les vecteurs viraux : environ deux tiers de la population présentent des anticorps naturels contre eux. La seconde faiblesse de ces systèmes est leur manque de spécificité. Même si, grâce à cette technique, le gène à modifier est toujours atteint, des modifications non-désirées peuvent toucher d'autres endroits de la séquence d'ADN et provoquer des effets indésirables importants. Malgré tout, cet outil demeure l'un des principaux espoirs de la recherche aujourd'hui.

#### iv. Les CAR-T

Les CAR-T cells présentent également un manque de spécificité vis-à-vis de la cible, à l'échelle cellulaire cette fois-ci. En effet, afin d'être efficaces, elles doivent atteindre un maximum de cellules cancéreuses sans pour autant toucher les cellules saines. Afin de maximiser leur efficacité, un couplage des CAR-T à des complexes CRISPR-Cas9 est actuellement étudié dans le cadre d'une collaboration internationale.

Les CAR-T sont également difficilement transposables à grande échelle, chaque préparation étant propre à un patient. Elles nécessitent ainsi un haut niveau de surveillance dans leur préparation en termes de :

- Pureté avec un seuil minimal de 95% de lymphocytes T par préparation ;
- Niveau de transfection dont la limite minimale est fixée à 10% ;
- Stérilité avec un prélèvement réalisé à chaque passage en milieu ouvert ;
- Contrôle d'identité du patient, ces cellules étant autologues.

L'usage des CAR étant spécifique à chaque individu, la réponse est également spécifique à chacun. On considère actuellement qu'un traitement par CAR-T cells est concluant chez 15% des patients. Ce pourcentage peut augmenter ou diminuer suivant le type de cancer dont est atteint le patient. Afin d'avoir de bonnes données prédictives quant à l'efficacité de la thérapie, une investigation préalable à son injection est donc nécessaire afin de déterminer le type et l'environnement du cancer. Des progrès seront à faire afin de mieux caractériser les cibles sur lesquelles agir et ainsi d'obtenir de meilleures réponses aux traitements.

## II- Thérapies cellulaires

### i. Caractérisation des thérapies cellulaires

Le premier frein relatif au développement des thérapies cellulaires réside dans leur qualification influant par la suite le niveau d'exigences et de preuves réglementaires requis. Du point de vue légal, il existe aujourd'hui 2 catégories de thérapies cellulaires : celles appartenant aux préparations de thérapie cellulaire ou PTC et celles incluses dans les MTI, étudiées ici. Des mesures ont été mises en place afin de délimiter le champ d'action de chacune de ces catégories. Ainsi, un médicament de thérapie cellulaire relevant des MTI sera un produit ayant subi au moins une manipulation substantielle visant à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés. Une PTC fait quant à elle l'objet de manipulations non substantielles, transformations minimales n'altérant pas significativement les propriétés fonctionnelles des cellules initiales. Une classification a été mise en place à l'échelle européenne afin de permettre la différenciation.

Manipulations non-substantielles	Manipulations substantielles
Découpage	Culture <i>ex vivo</i>
Broyage	Expansion/activation <i>ex vivo</i>
Façonnage	Manipulation génétique (transfert de gènes, modification du génome)
Centrifugation	Altération du phénotype
Trempe dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes	
Stérilisation	
Irradiation	
Séparation, concentration ou purification de cellules	
Filtration	
Lyophilisation	
Congélation	
Cryoconservation	
Vitrification	

Tableau 2 : Classification des manipulations : substantielle ou non (12)

Cette classification a cependant bouleversé l'ordre préétabli au sein des laboratoires et cellules de recherches, transformant certaines PTC en MTI et entraînant des exigences bien plus contraignantes. De la même façon, si l'usage final diffère de la fonction initiale de la cellule souche, la préparation est dorénavant classée MTI.

## ii. Rejets cellulaires

Les thérapies basées sur des cellules autologues, multipotentes ou IPS, sont le plus souvent privilégiées en raison du faible risque de rejet qu'elles comportent. Leur délai de traitement est cependant plus long que dans le cas de cellules non-autologues en raison des étapes de prélèvement et développement des cellules. De plus, cette technique ultra personnalisée est difficilement transposable au milieu industriel.

Les thérapies cellulaires basées sur des cellules autres que celles du patient traité sont à risque de rejet immunitaire important. Pour pallier ce problème et suivant le type de greffe, un traitement immunosuppresseur peut être prescrit au patient avant, pendant et après l'administration.

Les cellules mésenchymateuses, faiblement immunogènes, n'entraînent que rarement un rejet. De plus, elles limitent la réponse immunitaire par la production de facteurs spécifiques rendant inutile tout traitement préalable.

**Les cellules souches embryonnaires** présentent un risque de rejet peu important rendant à priori le traitement uniquement transitoire. La communauté scientifique ne disposant que d'un faible recul concernant ces thérapies, cette mesure pourrait cependant être réévaluée tout comme l'intérêt réel des cellules souches embryonnaires au vu de l'enjeu éthique qu'elles constituent.

Les cellules IPS présentent le risque de rejet le plus élevé malgré leur grand intérêt scientifique. Afin de pallier ce problème, des banques de cellules issues de collaborations internationales ont été créées en fonction du profil immun des cellules afin de réduire le risque au maximum.

### iii. Environnement cellulaire

Comme expliqué en première partie, afin de se différencier en un type donné, une cellule souche nécessite un ensemble de facteurs bien défini, demeurant aujourd'hui inconnu pour certains types de cellules. La compréhension de ces environnements de cellules souches constitue aujourd'hui un enjeu de développement majeur car en découlent deux aspects primordiaux : la stabilité et l'homogénéité de la différenciation. Un produit de thérapie cellulaire qui ne remplirait pas ces prérequis pourrait entraîner un cancer, les cellules indifférenciées continuant de se multiplier sans discontinuer.

## III- Transposition industrielle

La recherche sur les cellules souches à visée thérapeutique et sur les thérapies géniques se faisant à petite échelle, l'étape de transposition en milieu industriel peut s'avérer compliquée. En effet, les cellules de recherche sont soumises à beaucoup moins de



contraintes réglementaires que l'est la production de masse ou les procédés doivent respecter BPF et normes de conservation.

Dans le cas des thérapies cellulaires par exemple, si ces mesures ne sont pas respectées, les cellules ne peuvent être reconnues de grade clinique par les autorités et les essais sur l'homme ne peuvent pas être menés. Pour faciliter la production et en améliorer le rendement, de nouvelles techniques devront être développées afin de rendre le secteur des biothérapies et les innovations thérapeutiques qui en découleront plus efficaces.

#### IV- Ethique

L'utilisation de nouvelles technologies soulève de nombreuses questions éthiques à commencer par celle de l'origine des produits, des cellules souches embryonnaires par exemple. Se pose également la question de la frontière entre besoins thérapeutiques réels et soins de confort ainsi que du financement des actes associés.

La différence entre clonage thérapeutique et reproductif doit être encadrée afin d'éviter les dérives. Il en va de même pour la nature du patient cible de la modification génétique et l'impact de cette dernière : une opération réalisée sur l'adulte n'aura par exemple pour conséquence de ne corriger que son génome quand une opération sur l'embryon impactera également sa descendance.

Enfin, à mesure que les mécanismes pathologiques sont connus, se développent en parallèle les techniques diagnostiques. De nombreuses données et échantillons biologiques sensibles sont et seront ainsi de plus en plus regroupés au sein de bases de données dont il sera important d'encadrer l'usage et de garantir de la sécurité.

L'éthique va prendre une part de plus en plus importante dans le développement de ces nouvelles technologies et ses problématiques impliqueront l'ensemble des acteurs de la chaîne, chercheurs, industriels comme autorités.

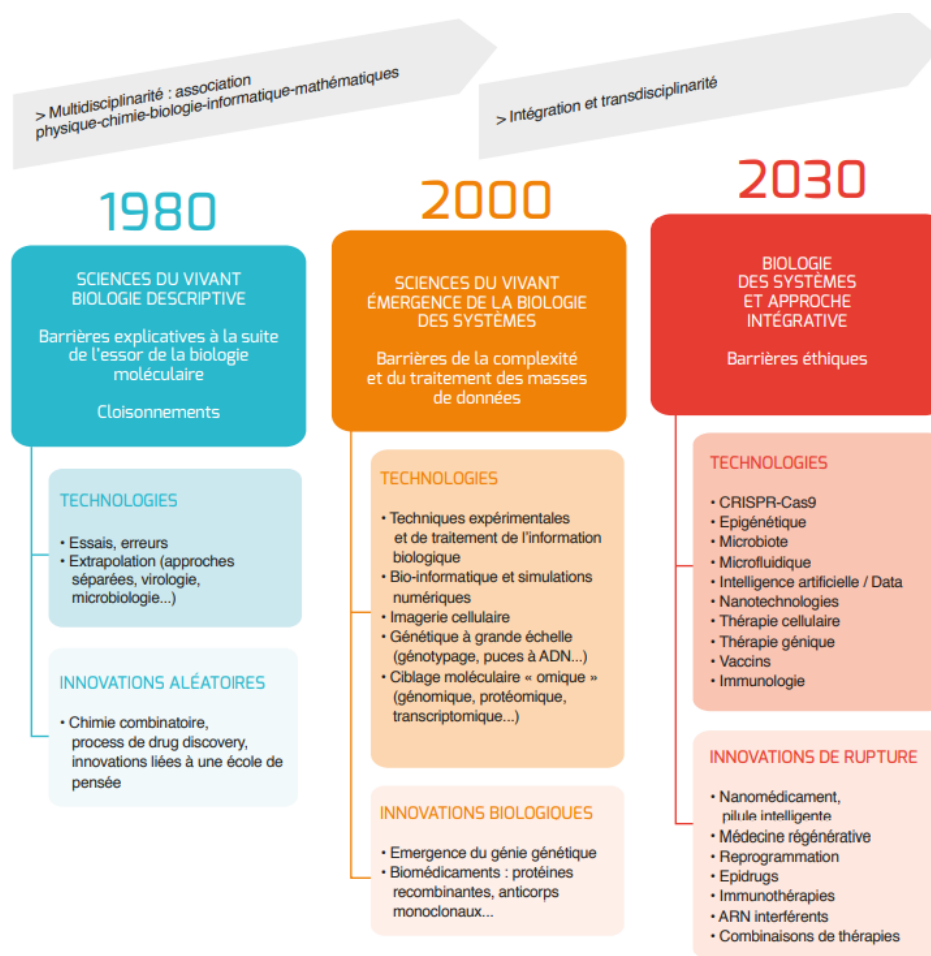


Figure 12 : Les enjeux associés aux innovations thérapeutiques au fil des décennies (4)

## II- ENJEUX ORGANISATIONNELS

### I- Poids administratif

La mise en place d'un protocole de thérapie génique ou cellulaire en France pose aujourd'hui de nombreux problèmes logistiques, tant du point de vue de l'autorisation que de la mise en place. En effet, comme détaillé dans la partie précédente, débiter un essai nécessite l'aval de nombreux acteurs et le transfert de nombreuses pièces et documents. Ces derniers sont spécifiques à chaque pays contrairement au dossier d'AMM, commun à l'Europe entière. Le promoteur doit donc effectuer de nombreuses démarches avant de débiter son essai.

Afin de pallier ce problème, la législation européenne a fait l'objet d'une modification majeure centralisant la procédure d'essai clinique pour l'ensemble des médicaments. Le règlement européen n°536/2014 du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain est entré en vigueur le 31 janvier 2022 et abroge la directive 2001/20/CE et les réglementations nationales (131). Ses objectifs sont triples :

- Favoriser l'innovation et l'attractivité de la recherche biomédicale au sein de l'UE,
- Permettre un accès sécurisé des patients aux traitements innovants,
- Augmenter la transparence des essais cliniques tout au long de leur processus (132).

Il permet un encadrement et une harmonisation des essais cliniques entre les différents pays européens à travers un système d'information sur les essais cliniques abrégé CTIS pour « Clinical Trials Information System ». Ce système permet au promoteur la soumission d'un dossier d'AEC unique via un portail européen hébergeant l'ensemble des informations et données en lien avec l'essai. La demande est évaluée plus rapidement, de façon coordonnée et centralisée. Les essais peuvent ainsi progresser parallèlement dans les différents Etats membres choisis par le promoteur grâce à une visibilité accrue (64).

La demande d'AEC se décompose en une partie scientifique et une partie éthique évaluées séparément. La classification de la recherche clinique a évolué pour former 3 catégories : à faible niveau d'intervention, non à faible niveau d'intervention et de médicaments de

thérapie innovante. Pour les thérapies géniques et cellulaires, la soumission OGM subsiste à l'échelle nationale.

Bien que la partie administrative évolue, la logistique associée à la mise en place d'essais demeure importante.

## II- Impact sur les établissements de soins

Au sein des hôpitaux, les locaux et le personnel doivent disposer d'une accréditation fonction du niveau de confinement de la thérapie utilisée afin de préserver environnement, professionnels et patients. Pour éviter une exposition involontaire au MTI expérimental, des mesures et protocoles de protection sont obligatoires.

Dans le cas des OGM du groupe I, non pathogènes et pour lesquels la nature du vecteur ou de la séquence donnée ne justifie pas une modification de classe de risque, seuls des locaux séparés du reste de l'établissement par au moins une porte et des surfaces aisées à nettoyer sont nécessaires. Le personnel y travaillant doit porter une blouse à manches longues à usage unique.

Pour les OGM du groupe II, organismes et micro-organismes de risque II, III et IV, des mesures s'ajoutent à celles associées aux OGM du groupe I. Un sas séparé des autres locaux par une porte d'accès réglementée doit être installé. Son accès doit être verrouillable et comporter le pictogramme « Risque Biologique ». Le personnel accrédité doit être muni d'une blouse à manches longues à usage unique, d'un masque, d'une charlotte et de gants, lunettes de protection et sur-chausses. Les sites manipulant les lentivirus pour la production des CAR-T font par exemple partie du groupe II tandis que les sites manipulant les CAR-T sont classés groupe I dans tous les pays européens.

D'autres contraintes organisationnelles s'appliquent au niveau de la pharmacie à usage intérieur. Les produits nécessitant d'être constamment conservés à -65°C, un espace de stockage important et adapté est nécessaire, les essais de phase 1 et 2 nécessitant un nombre important de doses. De plus, pour éviter toute perte d'efficacité, l'examen et le décompte des produits lors de leur livraison sur le site d'injection doivent être réalisés le

plus rapidement et efficacement possible. Cela nécessite d'avoir un personnel formé et bien coordonné.

Les déchets liquides doivent être inactivés dès leur production par un traitement physique (autoclavage situé sur le site) ou chimique (eau de javel). Si l'inactivation sur site est impossible, ils doivent être éliminés par la filière Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux et assimilés (DASRI) au sein d'un conteneur verrouillable et être identifiés d'une étiquette OGM. Les déchets solides doivent quant à eux être placés dans des conteneurs étanches et inactivés par autoclavage. Ils sont ensuite éliminés par la filière de conteneurs assimilés déchets ménagers.

L'ensemble de ces procédures difficilement réductibles représente un enjeu organisationnel et financier très important limitant la recherche aux établissements d'envergure comme le centre Meary ou le CHU de Nice. Il met également en lumière les inégalités géographiques qui subsistent en France. Afin d'accueillir les thérapies géniques et cellulaires, le système de soins doit être remodelé de façon à permettre une prise en charge équivalente entre les territoires. Il est ainsi nécessaire d'investir et développer les infrastructures de soin de sorte qu'elles puissent répondre à la demande future. L'ensemble de ces changements doivent être anticipé et accompagnés pour optimiser l'accès des patients aux traitements.

### III- Impact sur les patients

La majorité des administrations de biothérapies concerne aujourd'hui des OGM de groupe I limitant les patients à un traitement ambulatoire et un confinement de 24h. Ces derniers doivent cependant se conformer à de nombreuses règles et contraintes.

Suite à l'injection d'un traitement, des visites de suivi hebdomadaires ou bihebdomadaires sont planifiées durant 4 mois. Elles sont ensuite espacées et deviennent mensuelles ou bimensuelles durant les 8 mois suivants. Ainsi, durant la première année post-traitement, la qualité de vie du patient, notamment son insertion professionnelle, est fortement impactée. Le suivi s'étend ensuite sur 2 à 5 ans avec deux visites annuelles en moyenne.

Concernant les thérapies comprenant des OGM, les analyses et examens auxquels doit se soumettre le patient sont plus poussés que dans le cadre d'un essai classique : surveillance d'organes, prélèvements de salive, sang et autres fluides sont très encadrés afin de contrôler la dissémination de l'OGM. Le patient doit également prendre une double-contraception afin de limiter les risques. Le poids organisationnel est bien-sûr compensé par le bénéfice apporté par le traitement mais peut parfois entraîner des difficultés de recrutement et limiter la taille des échantillons.

#### IV- Perception par les différents acteurs

Grand public comme professionnels de santé sont plutôt favorables aux thérapies géniques et cellulaires et à leurs espoirs de guérir cancers et maladies neurodégénératives. Dans un récent sondage du Leem, 63% des Français estiment que l'immunothérapie et la thérapie génique représentent la médecine de demain et 59% considèrent la régénération cellulaire comme une voie d'avenir. Ils sont cependant plus partagés concernant l'amélioration de la qualité de vie apportée par ces nouveaux produits chez des individus sains.

Cette tendance positive est similaire concernant la médecine prédictive. En effet, la majeure partie de la population se dit favorable à l'utilisation de tests de dépistage permettant de déceler une prédisposition génétique, au cancer notamment. 50% des Français craignent cependant de voir leurs données personnelles détournées, ramenant ici l'enjeu éthique au premier plan.

La démocratisation de ces nouvelles thérapies devra donc faire face à divers enjeux. En premier lieu, l'information du plus grand nombre. En effet, au-delà des prédispositions génétiques, la part de la population présentant le plus de comportements à risque de pathologies comme le cancer, première cible des médicaments innovants, est également celle possédant le niveau d'éducation le moins important et, par extension, la moins à même d'être informée sur les pathologies et leurs traitements. Une meilleure communication entre les acteurs de la chaîne de soins est également primordiale. En dernier lieu, des moyens devront être alloués tant dans la formation des équipes que des structures de soin afin de garantir une prise en charge équitable et de bonne qualité sur l'ensemble du territoire.

## II- ENJEUX DE REMBOURSEMENT

### I- Critères de décision

Le prix des biothérapies et leur taux de remboursement sont aujourd'hui évalués au cas-par-cas et laissés à la libre appréciation des experts de la HAS et de la Commission de Transparence. Afin de comprendre les arguments et obstacles sur lesquels sont basées ces décisions, les avis de la HAS concernant 2 thérapies géniques, Luxturna® et Waylivra®, ont été analysés.

#### i. Luxturna® : un accès au marché réussi

Luxturna® est la première thérapie génique ciblant la mutation bi-allélique RPE65, une maladie orpheline causant la dégénérescence des cellules rétinienne et conduisant à une cécité progressive. Ce produit est aujourd'hui devenu le traitement de première intention des patients adultes et pédiatriques présentant la mutation RPE65 et possédant un nombre suffisant de cellules rétinienne viables. Ce traitement permet de restaurer les photopigments des cônes et des bâtonnets et de limiter leur dégénérescence. Etant un médicament orphelin, sa population cible est très réduite et estimée entre 34 et 171 patients en France. Luxturna® est une thérapie génique réalisée à partir d'un adénovirus et ne peut donc être administrée que dans un nombre limité d'hôpitaux (4 en France : CHU Strasbourg ; CHNO XV XX ; Hôpital Necker Enfants Malades ; CHU Nantes (133)).

L'avis de la CT relatif à cette thérapie a été rendu le 20 mars 2019 et s'est soldé par l'obtention d'un SMR important et d'un ASMR II. Afin de rendre cet avis, la commission s'est basée sur plusieurs éléments.

#### 1. Essais cliniques

Le principal élément ayant permis à la CT de statuer a été la qualité et les résultats des essais de phase III de Luxturna® démontrant son efficacité au cours d'une étude comparative, randomisée et multicentrique incluant 31 patients.

Les principaux critères de jugement ont été atteints :

- Un test de mobilité en ambiance lumineuse variable a permis de démontrer l'amélioration de la vision fonctionnelle des patients traités par rapport à l'absence de traitement ;
- La pertinence clinique de l'effet a été observée après 1 an de suivi : 62% des patients ont réussi un test de luminosité de 1 Lux contre 0% dans le groupe témoin.

Deux des trois objectifs secondaires ont également été atteints : Luxturna® s'est montré supérieur au groupe témoin sans traitement pour la variation du seuil de sensibilité en lumière plein champ mesurée à un an et pour le test de mobilité du premier œil opéré à 1 an. Concernant le troisième objectif, l'acuité visuelle, aucun impact n'a été constaté par rapport au groupe témoin.

Deux points ont été reprochés à l'étude de phase III de Luxturna®. Tout d'abord, l'étude était ouverte et non pas en double-aveugle comme c'est souvent le cas. Cependant, l'administration de ce traitement consistant en une injection sous rétinienne, un autre format d'étude aurait été compliqué à mettre en place tant du point de vue éthique que logistique. Ensuite, l'effet sur la qualité de vie des patients n'a pas pu être clairement démontré, les résultats du questionnaire développé ne possédant pas la puissance statistique nécessaire pour être considérés comme robustes.

## 2. Population cible

Le sujet populationnel a longuement été débattu par la CT pour de multiples raisons. Tout d'abord, la mutation RPE65 étant une maladie orpheline, sa population est difficile à estimer. Le laboratoire l'a ainsi légèrement surévaluée selon l'expert de la HAS en se basant sur un intervalle de 62 à 311 patients.

Les critères d'inclusion ont également été un sujet débattu, la variation interindividuelle des effets causés par la pathologie étant importante. L'âge a rapidement été écarté au profit de l'électrorétinogramme, permettant d'évaluer le pourcentage de rétine fonctionnelle. Ce dernier dépendant de la forme de la maladie, il a finalement été suggéré de laisser le choix de traiter ou non au spécialiste selon le souhait du patient et en tenant compte des structures adjacentes de l'œil.

## 3. Données disponibles



L'injection sous-rétinienne de Luxturna® se fait en une fois, selon une procédure et des effets indésirables connus et anticipés. Elle se fait en ambulatoire, ne nécessitant pour le patient qu'un confinement d'une journée. La procédure ne pose donc aucun problème. Le produit étant nouveau, il soulève cependant quelques interrogations concernant sa tolérance et son efficacité à long terme. En 2019, au moment de l'évaluation, les données les plus anciennes sur la personne humaine s'étendaient sur 4 ans et n'incluaient ni complication ni rejet. La CT a cependant jugé ce recul un peu faible.

#### 4. Recommandations

La CT a assorti son avis sur Luxturna® de recommandations concernant tout d'abord son administration. Cette dernière doit faire l'objet d'une réunion multidisciplinaire afin de déterminer, à partir de tests, si le nombre de cellules rétinienne viables est suffisant. Les patients à qui le produit a été administré doivent également être suivis afin d'obtenir des données additionnelles pour déterminer leurs caractéristiques, les conditions de traitement, l'utilisation réelle faite du produit son efficacité et sa tolérance à long terme.

La CT a également émis le souhait de réévaluer le produit sous 5 ans à la lumière de nouvelles données et notamment du registre européen mis en place pour suivre les patients sur 15 ans. Y seront également inclus les données de l'ATU de cohorte qui avait été accordée à Luxturna®.

#### 5. Intérêt de Santé Publique (ISP)

L'intérêt de Santé Publique est normalement voté en amont de l'attribution de l'ASMR et peut permettre d'en orienter le résultat. Dans le cas de Luxturna®, il a été voté et approuvé en fin de process selon divers arguments.

<b>Arguments favorables</b>	<b>Arguments défavorables</b>
Gravité de la pathologie	Pas d'effet démontré sur la qualité de vie
Réponse à un besoin médical non-satisfait	Efficacité et tolérance à long-terme non garanties
Rareté de la pathologie	Impact sur l'organisation du système de soins

*Tableau 3 : Arguments impactant l'ISP de Luxturna®*

## ii. Waylivra® : un accès au marché non-concluant

Médicament orphelin, Waylivra® a obtenu une AMM conditionnelle délivrée par l'EMA. C'est une thérapie génique basée sur un oligonucléotide antisens inhibant la formation de l'apoC-III, rétablissant ainsi le métabolisme des triglycérides par une voie indépendante de la lipoprotéine lipase. Il est aujourd'hui le traitement de première intention de l'hyperchylomicronémie familiale génétiquement confirmée avec antécédent de pancréatite. Entre 60 et 100 patients sont atteints de ce syndrome en France et 50% possèdent des antécédents de pancréatite. Sa population cible est donc estimée à 50 patients maximum.

Dans le cadre de son évaluation par la CT le 29 février 2020, ce produit a obtenu un SMR important accompagné d'un ASMR IV. Là encore, plusieurs éléments ont été considérés.

### 1. Besoin médical

Le syndrome d'hyperchylomicronémie familiale entraîne des crises de pancréatite aiguë liées à l'hypertriglycémie et des ischémies liées aux chylomicrons circulants. Cette pathologie peut ainsi induire des pancréatites nécrosantes très sévères allant jusqu'à engager le pronostic vital. De plus, la corrélation entre un taux de triglycérides élevé et la survenue de pancréatites ainsi que le surrisque de pancréatites chez les patients présentant des antécédents sont des faits clairement démontrés. Les patients présentant des taux élevés de triglycérides ressentent une fatigue et des douleurs chroniques compliquant fortement leur vie sociale et professionnelle. Il n'existait jusqu'alors aucun traitement de cette pathologie hormis un régime excluant les lipides.

La gravité de la pathologie, l'absence de traitement ainsi que l'impact majeur sur la qualité de vie a permis à la CT de reconnaître le besoin médical associé.

### 2. Essais cliniques

Trois études ont été menées lors de la phase III de développement de Walivra. La première était une étude de supériorité randomisée vs. placebo en double-aveugle et multicentrique. Son critère de jugement principal concernait le nombre de patients atteints du syndrome d'hyperchylomicronémie familiale présentant une glycémie inférieure au seuil de 750 mg/dL à 3 mois. Cette étude a permis de démontrer l'efficacité du produit

avec une diminution de 94,1% du taux de triglycérides à 3 mois en comparaison avec le placebo. Constituant l'un des objectifs secondaires, les résultats à 6 et 12 mois, se sont cependant montrés moins probants avec 52,5% de triglycérides en moins liés à des diminutions voire des arrêts de traitement pour problèmes de tolérance et apparition de thrombocytopénies. Pour les patients continuant le traitement à dose complète, l'efficacité est demeurée la même. Au niveau du second objectif secondaire, la comparaison des douleurs abdominales des patients traités vs placebo, aucune différence significative n'a été démontrée. Le choix de ce critère a d'ailleurs été jugé erroné par la CT, la pathologie étant chroniques, les douleurs l'étaient également et ne pouvaient donc être résolues à court terme. Enfin, le laboratoire a présenté des résultats concernant la survenue de pancréatites aiguës au sein des deux populations. Bien que jugés pertinents par la Commission, ces derniers n'incluaient les données que d'une faible proportion de la population et présentaient donc un défaut de puissance statistique.

La seconde étude de supériorité, également multicentrique, en double-aveugle et vs. placebo n'a pas été retenue par la CT, l'hypertriglycémie, critère d'inclusion des patients, ayant été jugée trop peu ciblée.

La troisième étude était une étude de suivi de 52 semaines des patients de la première étude et n'a montré aucun élément notable.

### 3. Recommandations

Suite à son évaluation du produit, la CT a instauré diverses mesures. La décision d'instauration de traitement par Waylivra® doit être prise lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence des maladies rares du pancréas ou, à défaut, lors d'une réunion de la Nouvelle Société Française d'Athérosclérose (NSFA) au regard des données d'efficacité et du profil de tolérance, notamment concernant le risque de thrombopénie. La Commission souhaite qu'un recueil de données observationnelles soit établi de manière prospective, pour l'ensemble des patients traités par Waylivra® concernant : les caractéristiques initiales de la maladie (critères biologique et clinique), le suivi des douleurs abdominales et des pancréatites (fréquence et intensité) et de tout autre critère clinique pertinent, et la stratégie thérapeutique (critère d'arrêt ou de poursuite de traitement en plus des critères liées à la tolérance et aux thrombocytopénies).

Elle recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration avec le centre de référence de maladie rare et la NSFA (134).

#### 4. Conclusions

A la lumière du besoin médical non-satisfait, de l'efficacité, des résultats exploratoires de pancréatites et malgré la mauvaise tolérance, la CT a attribué un SMR important à Waylivra® pour les patients atteints d'hyperchylomicronémie familiale avec antécédents de pancréatite. Le passage du produit ayant cependant été jugé trop précoce devant la Commission avec des données cliniques manquantes, une ASMR IV a été délivrée. Une réévaluation à 3 ans basée sur les données d'utilisation et de tolérance a été demandée. Une autre concernant les données d'efficacité a été fixée à 6 ans, après réévaluation de l'AMM par l'EMA.

Chez les patients sans antécédents de pancréatite, un SMR insuffisant a été attribué. La Commission a également considéré que le produit ne présentait pas d'intérêt de santé publique.

#### iii. Eléments de décision

Le Luxturna® et le Waylivra® sont tous deux des produits de thérapie génique ayant la dénomination de médicament orphelin. Waylivra® a obtenu une AMM conditionnelle de l'EMA tandis que Luxturna® s'est vu délivrer une AMM classique.

Les deux produits avaient pour objectif de traiter un besoin médical non-satisfait ce qui leur a permis d'obtenir un SMR important.

D'après les sténotypies et conclusions de la HAS, les éléments pivots de chaque décision ont été les résultats cliniques des études de phase III. Dans le cas de Luxturna® et malgré le fait que l'étude ne corresponde pas au « gold standard », à savoir une étude randomisée vs. placebo en double-aveugle et multicentrique, les objectifs ont été atteints et les experts se sont prononcés en faveur de l'ASMR et du SMR désirés.

Waylivra® et ses résultats partiels faisant état d'un problème de tolérance n'a, au contraire, pas reçu l'ASMR demandé. Au-delà de l'effet indésirable mis en avant par les experts, se pose la question du lien de cause à effet entre le caractère non-définitif des

résultats induits par l'AMM conditionnelle et l'évaluation de la Commission et, par extension, de l'adéquation entre les législations européenne et française.

Dans les deux cas, le manque de recul relatif aux technologies utilisées a été pointé du doigt donnant lieu à des réévaluations ultérieures.

#### iv. Perspective

Afin de rendre la décision de la Commission de Transparence plus facile à anticiper pour les entreprises pharmaceutiques, le SMR et l'ASMR utilisés actuellement devraient bientôt être remplacés par une unique variable, la Valeur Thérapeutique Relative (VTR). En plus de l'impact sur la santé, cet indicateur prendrait en compte l'évolution de la qualité de vie, l'utilisation réelle du produit et l'impact financier sur le système de soin. Afin d'en définir les modalités, un groupe de travail a été mis en place lors du Conseil stratégique des industries de santé de 2018 (135;136).

## II- Prise en charge à long terme

Le coût représente le principal enjeu associé au développement et à la commercialisation des thérapies géniques et cellulaires en France. Bien qu'actuellement amorti par l'Assurance Maladie, le modèle actuel de prise en charge pourrait bientôt ne plus être soutenable du point de vue financier à mesure que ces thérapies continuent de se développer. Rien que pour les domaines des maladies rares et du cancer, on estime qu'entre 30 et 60 produits seront lancés dans les 10 prochaines années.

Le prix d'une thérapie génique est aujourd'hui compris entre 320 000€ pour le Kymriah et 1,945 millions d'euros pour le Zolgensma. Afin de justifier ces prix, les laboratoires s'appuient sur les bénéfices majeurs apportés aux patients dont les effectifs sont parfois réduits, les prises de risques, coûts de rachat et de développement importants des molécules. Ils sont cependant fréquemment montrés du doigt, notamment par l'OMS, pour leur manque de transparence.

En effet, la recherche n'est plus à la seule charge de l'industriel depuis plusieurs années grâce aux nombreuses sources de financement disponibles en France et en Europe. L'Union Européenne a par exemple débloqué 1 milliard d'euros pour soutenir la

recherche et des fonds de capital-risque comme Innobio 2 ou FABS ont été créés afin de soutenir l'innovation en santé.

De la même manière, bien que les premières thérapies commercialisées aient initialement visé des pathologies rares comme la mutation RPE65, de nouveaux produits luttant contre la maladie de Crohn ou l'hémophilie dont la population cible est bien plus large sont attendus dans les prochaines années.

Devant ce problème grandissant, de nombreux experts s'accordent sur la nécessité d'encadrer les procédures d'attribution et de répartition des coûts entre organismes publics et privés garantissant d'une part un retour sur l'investissement réalisé dans la recherche initiale à l'Etat et d'autre part un gain suffisant aux laboratoires pharmaceutiques. De nombreuses idées ont ainsi été avancées dans ce but. Certains proposent par exemple la création de clauses limitant le prix de vente final en fonction du prix de rachat de la molécule du domaine public vers le domaine privé. D'autres ont émis l'hypothèse d'un prix calculé en fonction des coûts de Recherche et Développement complétés d'une marge pour le développeur. Cette dernière ne fait cependant pas l'unanimité devant la charge logistique que représente le calcul des frais engagés par produit, par pays et par rapport au système actuel. D'autres encore pensent que regrouper les dépenses par pathologie en mettant de côté le type de produit plutôt que d'allouer un montant aux thérapies innovantes permettrait une répartition plus juste des fonds.

Au vu de la différence des résultats entre essais cliniques et vie réelle, la solution la plus plébiscitée aujourd'hui est celle de prix de traitements variables en fonction de leur usage et de leur utilité. Cette fluctuation permettrait une meilleure gestion des dépenses et faciliterait l'arrivée des produits sur le marché. Cette suggestion de prix modulables en fonction de l'usage en vie réelle est soutenue par de nombreux acteurs à différents niveaux : institutions, professionnels de santé ou patients.

La négociation des prix à l'échelle de chaque pays soulève également un enjeu de transparence. Aujourd'hui, bien que les prix de vente officiels des différents produits de santé soient publics pour chaque pays, il arrive fréquemment que des négociations soient faites officieusement entre les autorités et les laboratoires pharmaceutiques afin d'obtenir des rabais. Le prix réel d'achat par pays n'est donc connu que de l'entreprise alors que

les autorités se basent sur les prix affichés dans les pays choisis comme comparateurs afin de rendre leur décision.

Afin d'établir un système de financement plus égalitaire tant entre les entreprises et les états qu'entre les états entre eux, différentes pistes ont d'ores et déjà été explorées.

Le statut des entreprises pourrait tout d'abord évoluer vers celui d'« entreprise à mission » afin de ne plus centrer l'activité sur le bénéfice des actionnaires mais d'inclure plus d'objectifs sociaux et environnementaux. Dans le domaine pharmaceutique, seul le laboratoire Chiesi a pour l'heure adopté ce statut. Cependant, des groupes de travail sont d'ores et déjà à l'œuvre afin de réfléchir à des mesures pouvant inciter d'autres entreprises à suivre cette voie. Certains experts du domaine ont par exemple proposé de faciliter la procédure d'obtention du taux de remboursement des biothérapies issues de ces groupes pharmaceutiques.

D'autres types de solutions pourraient également être envisagées à l'échelle européenne. Un organisme pourrait par exemple être créé afin de négocier les prix pour chaque pays selon ses moyens et sa situation économique. La piste privilégiée reste cependant la multiplication des partenariats public-privé pour encourager la recherche et la production des médicaments innovants (137).

## CONCLUSION

Le secteur des biothérapies est en pleine croissance et constitue l'un des principaux leviers d'innovation en France. Comme les antibiotiques au XXe siècle, les médicaments innovants sont aujourd'hui une innovation de rupture par leurs origines et leurs modes d'action variés mais également par les coûts sans précédents qu'elles représentent pour les systèmes de santé.

Contrairement aux traitements chroniques utilisés aujourd'hui dans les affections de longue durée, les thérapies géniques et cellulaires sont des médicaments qui guérissent en une seule fois. Afin d'accompagner le changement qu'elles représentent, il est important de faire évoluer les modalités de développement et d'accès au marché selon une logique de coût global plutôt que ponctuel. Le système de soin se tournant de plus en plus vers un objectif d'efficience avec des traitements plus efficaces et moins chers dans le temps, il est également important d'assurer une restitution des gains proportionnelle à l'investissement de chaque acteur de sorte à garantir sa soutenabilité financière.

Au-delà de l'aspect pécuniaire, l'accès au marché universel devra être repensé. En effet, bien que la France soit un pays très compétitif en termes d'innovation scientifique grâce, notamment, à ses centres d'excellence, elle présente un retard important, notamment vis-à-vis de ses voisins européens, en termes de vitesse d'accès des patients à ces thérapies. Bien que des dispositifs d'accès précoce aient aujourd'hui cours, nombreux sont ceux qui n'en remplissent pas les critères et restent privés de traitement.

Impliquant des organes et des risques inconnus jusqu'alors, les processus de développement et d'accès font appel à de nouveaux acteurs se surajoutant à ceux déjà présents. Ce système, très lourd du point de vue administratif, est la principale source de la lenteur d'accès que nous connaissons aujourd'hui. Afin d'accélérer l'arrivée sur le marché des nouvelles thérapies, il devra être modernisé dans les années à venir.

Les thérapies géniques et cellulaires ciblant des mécanismes très précis, elles nécessitent une logistique importante dans leur mise en place. Il est donc important de développer les interactions entre acteurs du système de soin et d'investir dans les infrastructures de santé



afin de pénétrer l'ensemble du territoire et d'offrir à tous les patients la meilleure prise en charge possible.

Les médicaments innovants représentent un réel espoir pour de nombreux patients, à commencer par ceux atteints de cancers et maladies génétiques. Cependant, avec le progrès apparaissent de nouvelles contraintes comme le coût de développement et à terme du produit, le risque d'échec important et la réglementation contraignante. Malgré un manque de recul, ces médicaments ont déjà fait leurs preuves dans certaines pathologies et, afin de rester compétitif et d'offrir aux patients la meilleure couverture, le système de santé Français devra être capable de s'adapter à leur augmentation dans les années à venir.

## BIBLIOGRAPHIE ET SITOGRAPHIE

1. Médicaments de thérapie génique sur le marché [Internet]. [cité 8 août 2021]. Disponible sur: <https://www.sftcg.fr/patients-et-grand-public/médicaments-de-thérapie-génique-sur-le-marché.aspx>
2. » bluebird bio a reçu l'AMM de la Commission Européenne pour la thérapie génique Skysona MyPharma Editions | L'Info Industrie & Politique de Santé [Internet]. [cité 8 août 2021]. Disponible sur: <https://www.mypharma-editions.com/bluebird-bio-a-recu-lamm-de-la-commission-europeenne-pour-la-thérapie-genique-skysona>
3. Traitements [Internet]. AFM-Téléthon. 2021 [cité 8 août 2021]. Disponible sur: <https://www.afm-telethon.fr/guerir/traitements-638>
4. Une analyse prospective de l'innovation en santé. LEEM\_Plateforme\_Sante2030\_FR\_EXE\_Nov2019.pdf.
5. Séquence codante. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 31 oct 2021]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=S%C3%A9quence\\_codante&oldid=180812814](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=S%C3%A9quence_codante&oldid=180812814)
6. Les cellules CAR-T [Internet]. Gustave Roussy. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/les-cellules-car-t>
7. Thérapie cellulaire et cellules souches en 2018 - ScienceDirect [Internet]. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773035X18303551>
8. Immunité innée et cellules NK | Innate Pharma [Internet]. [cité 11 août 2021]. Disponible sur: <https://www.innate-pharma.com/fr/science/immunite-innee-et-cellules-nk>
9. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle: Immunity [Internet]. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(13\)00296-3?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761313002963%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(13)00296-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761313002963%3Fshowall%3Dtrue)
10. amm-assises-Lechat.pdf [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/amm-assises-Lechat.pdf>
11. 56. DÉLAIS MOYENS D'ACCÈS AU MARCHÉ [Internet]. calameo.com. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/0020492845651ad582b9c>
12. RÈGLEMENT (CE) No 1394/2007 DU PARLEMENT EUROPÉEN [Internet]. [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=EN>

13. Chapitre Ier : Dispositions générales. (Articles L5121-1 à L5121-21) - Légifrance [Internet]. [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006689875/2007-02-27>
14. Rapport\_de\_synthA\_se-en.pdf [Internet]. [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.genopole.eu/IMG/pdf/Rapport\\_de\\_synthA\\_se-en.pdf](https://www.genopole.eu/IMG/pdf/Rapport_de_synthA_se-en.pdf)
15. Morale, éthique, bioéthique... quelques définitions. ad771313.pdf.
16. <https://plus.google.com/+UNESCO>. Comité international de bioéthique (CIB) [Internet]. UNESCO. 2019 [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://fr.unesco.org/themes/%C3%A9thique-sciences-technologies/cib>
17. Historique-Loi-Bioethique.pdf [Internet]. [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://www.medifformation.com/documents/pifcs/Historique-Loi-Bioethique.pdf>
18. Loi n° 94-548 du 1 juillet 1994 relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés - Légifrance [Internet]. [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT0000000547135/>
19. Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain.
20. Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.
21. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
22. Comité intergouvernemental de bioéthique (CIGB) [Internet]. [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://fr.unesco.org/themes/%C3%A9thique-sciences-technologies/cigb>
23. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique (1).
24. Projet de loi relatif à la bioéthique. etude-bioethique\_ok.pdf.
25. LOI n° 2013-715 du 6 août 2013 tendant à modifier la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique en autorisant sous certaines conditions la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires (1) - Légifrance [Internet]. [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027811435/>
26. Loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique [Internet]. Vie publique.fr. [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/loi/268659-loi-2-aout-2021-bioethique-pma>
27. LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique (1). 2021-1017 août 2, 2021.
28. Chapitre Ier : Dispositions générales. (Articles L5121-1 à L5121-21) - Légifrance [Internet]. [cité 10 août 2021]. Disponible sur:

[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171366/2021-08-10/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171366/2021-08-10/)

29. Thérapie génique · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/therapie-genique/>
30. Ray M-C. Édition du génome [Internet]. Futura. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-edition-genome-16385/>
31. Traiter les dyslipidémies à l'aide d'ARNi ou d'antisens ? Les premiers essais cliniques sont prometteurs [Internet]. Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose | La Santé au Coeur de nos Artères. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <https://www.nsfa.asso.fr/professionnels/traiter-les-dyslipidemies-a-laide-darni-ou-dantisens-les-premiers-essais-cliniques-sont-prometteurs/>
32. Pol J, Bœuf FL, Diallo J-S. Stratégies génétiques, immunologiques et pharmacologiques au service d'une nouvelle génération de virus anticancéreux. médecine/sciences. 1 févr 2013;29(2):165-73.
33. Thérapie cellulaire · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/therapie-cellulaire/>
34. Comprendre les CAR-T cells [Internet]. France Lymphome Espoir. [cité 11 août 2021]. Disponible sur: <https://www.francelymphomeespoir.fr/contenu/comprendre/comment-soigner-un-lymphome/les-car-t-cells>
35. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr)
36. Article L1243-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 août 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006686214/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006686214/)
37. Thérapie cellulaire [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-cellulaire>
38. Rashid ST, Alexander GJM. Induced pluripotent stem cells: from Nobel Prizes to clinical applications. J Hepatol. mars 2013;58(3):625-9.
39. Cellules souches pluripotentes induites (IPS) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 10 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/cellules-souches-pluripotentes-induites-ips/>
40. Pluripotent stem cells - Latest research and news | Nature [Internet]. [cité 10 août 2021]. Disponible sur: <https://www.nature.com/subjects/pluripotent-stem-cells>
41. Vaccinothérapie | Institut Curie [Internet]. [cité 10 août 2021]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/vaccinotherapie>

42. Sipuleucel-T : un vaccin contre le cancer de la prostate : « mode d'emploi » pour les urologues [Internet]. 2020 [cité 10 août 2021]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/sipuleucel-t-un-vaccin-contre-le-cancer-de-la-prostate-mode-demploi-pour-les>
43. Immunothérapie adoptive | Lexique | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 10 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/lexique/i/immunotherapie-adoptive>
44. Bystander IFN- $\gamma$  activity promotes widespread and sustained cytokine signaling altering the tumor microenvironment | Nature Cancer [Internet]. [cité 10 août 2021]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s43018-020-0038-2>
45. Essai clinique cancer Sarcomes/Sarcomes ouvert aux inclusions [Internet]. [cité 10 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-SPEARHEAD-1-Etude-de-phase-2-evaluant-l-efficacite-des-lymphocytes-T-genetiquement-modifies-ADP-A2M4-chez-des-patients-ayant-un-sarcome-synovial-avance-ou-un-liposarcome-myxoide-a-cellules-rondes>
46. Galli MC, Serabian M, éditeurs. Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 16 sept 2021]. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 871). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-18618-4>
47. EUR-Lex - 02014R0536-20140527 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02014R0536-20140527>
48. Le développement préclinique ou la première évaluation [Internet]. [cité 14 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-developpement-preclinique-ou-la-premiere-evaluation>
49. EUR-Lex - 32001L0020 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32001L0020>
50. recherche interventionnelle, non interventionnelle, rétrospective [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: <https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions/109-essais-cliniques-2>
51. Les intervenants dans un essai clinique. Une multiplicité d'acteurs au service de la recherche [Internet]. Santé.fr. 2020 [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/les-intervenants-dans-un-essai-clinique-une-multiplicite-dacteurs-au-service-de-la-recherche>
52. Trouvin MJ-H, Tibi MA, Paubel MP, Guenedal MTL. Attractivité de la France pour la recherche clinique à promotion industrielle.
53. Proposition de loi relative à l'expertise des comités de protection des personnes [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: [http://www.senat.fr/rap/117-724/117-724\\_mono.html](http://www.senat.fr/rap/117-724/117-724_mono.html)

54. Article L1123-7 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur:  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000042654861](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042654861)
55. Comités de protection des personnes (CPP) [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.iledefrance.ars.sante.fr/comites-de-protection-des-personnes-cpp>
56. Les comités de protection des personnes. LES CPP.pdf.
57. Article L1123-6 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur:  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037504414/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037504414/)
58. Loi n° 98-535 du 1 juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.
59. Admin S. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/ansm-agence-nationale-de-securite-du-medicament-et-des-produits-de-sante>
60. En bref - ANSM [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur:  
<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/>
61. Lancement réglementaire des essais cliniques portant sur un médicament à usage humain en France et au Royaume-Uni : vers une procédure européenne unique. BUPHA\_T\_2014\_MAGUIN\_MARIE.pdf.
62. Essais cliniques : demande d'autorisation pour des essais ne portant pas sur des produits de santé - ANSM [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur:  
<https://ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-demande-dautorisation-pour-des-essais-ne-portant-pas-sur-des-produits-de-sante>
63. 10 questions sur les essais cliniques. 10questions sur les essais cliniques\_27nov2018 revu CPH.pdf.
64. DIU-CP-Soumission\_14-02-20\_ADT\_VF.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2020/02/DIU-CP-Soumission\\_14-02-20\\_ADT\\_VF.pdf](https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2020/02/DIU-CP-Soumission_14-02-20_ADT_VF.pdf)
65. L'Agence de la biomédecine [Internet]. Don d'organes.fr. 2016 [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.dondorganes.fr/lagence-de-la-biom%C3%A9decine>
66. Etablissements autorisés - Agence de la biomédecine [Internet]. 2012 [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Etablissements-autorises>
67. Article L531-1 - Code de l'environnement - Légifrance [Internet]. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur:  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000019070468/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000019070468/)

68. Décret n° 2008-1273 du 5 décembre 2008 relatif au Haut Conseil des biotechnologies. 2008-1273 déc 5, 2008.
69. Missions | Haut Conseil des Biotechnologies [Internet]. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/article/missions>
70. Gestion étude thérapie\_génique.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.girci-soho.fr/sites/default/files/Productions/Guides/Gestion%20%C3%A9tude%20th%C3%A9rapie\\_g%C3%A9nique.pdf](https://www.girci-soho.fr/sites/default/files/Productions/Guides/Gestion%20%C3%A9tude%20th%C3%A9rapie_g%C3%A9nique.pdf)
71. Organisation du système de recherche et d'innovation [Internet]. Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: [//www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid56382/organisation-du-systeme-de-recherche-et-d-innovation.html](http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid56382/organisation-du-systeme-de-recherche-et-d-innovation.html)
72. Décret n° 2011-1177 du 23 septembre 2011 relatif à l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés. 2011-1177 sept 23, 2011.
73. Pinturaud M, Vasseur M, Odou P. Rôle du pharmacien hospitalier dans le circuit d'une catégorie de Médicament de Thérapie Innovante : les lymphocytes T exprimant un Récepteur Chimérique à l'Antigène. Bull Cancer (Paris). déc 2018;105:S205-13.
74. Aspects réglementaires de la thérapie génique et cellulaire. Galli et Serabian - 2015 - Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therap.pdf.
75. fcoppens. Procédure de notification pour l'introduction dans l'environnement belge d'OGM à des fins expérimentales [Internet]. Belgian Biosafety Server. 2015 [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.biosecurite.be/content/procedure-de-notification-pour-lintroduction-dans-lenvironnement-belge-dogm-des-fins>
76. SNIF B form | Loket Gentherapie [Internet]. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.loketgentherapie.nl/en/application-form/part-a-biosafety-aspects/appendices-and-snif-b-forms>
77. Environmental Risk Assessment (ERA) | Loket Gentherapie [Internet]. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.loketgentherapie.nl/en/application-form/part-a-biosafety-aspects/environmental-risk-assessment-era>
78. Actualité - Accès à l'innovation thérapeutique, l'ANSM pérennise ses circuits accélérés d'autorisation d'essais cliniques de médicaments dits « fast-track » - ANSM [Internet]. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/acces-a-linnovation-therapeutique-lansm-perennise-ses-circuits-acceleres-dautorisation-dessais-cliniques-de-medicaments-dits-fast-track>
79. Accès à l'innovation : l'ANSM pérennise les dispositifs Fast Track [Internet]. Le Quotidien du Médecin. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/medicament/acces-linnovation-lansm-perennise-les-dispositifs-fast-track>
80. Anonymous. PRIME: priority medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 août 2021]. Disponible sur:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

81. Autorisation de mise sur le marché [Internet]. EUPATI Toolbox. 2015 [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/resources/autorisation-de-mise-sur-le-marche/?lang=fr>
82. Meillier F. les procédures d'enregistrement d'un médicament en Europe.
83. Heads of Medicines Agencies: MRFG (1995-2005) [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.hma.eu/89.html>
84. about-us-european-medicines-agency-ema\_fr.pdf [Internet]. [cité 28 août 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/about-us-european-medicines-agency-ema\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/about-us-european-medicines-agency-ema_fr.pdf)
85. Anonymous. Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. Union Européenne. 2016 [cité 24 août 2021]. Disponible sur: [https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema\\_fr](https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_fr)
86. LexUriServ.pdf [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF>
87. Anonymous. Committee for Medicinal Products Human Use (CHMP) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>
88. Règlement d'exécution (UE) no 520/2012 de la Commission du 19 juin 2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil et par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.
89. Anonymous. Committee for Medicinal Products Veterinary Use (CVMP) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-veterinary-use-cvmp>
90. Le système européen de réglementation des médicaments. european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines\_fr.pdf.
91. Anonymous. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>
92. Comités de l'EMA : Comité des médicaments de thérapie innovante (CAT) [Internet]. EUPATI Toolbox. 2015 [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/resources/comites-de-lema-comite-des-medicaments-de-therapie-innovante-cat/?lang=fr>



93. Anonymous. Committee for Advanced Therapies (CAT) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>
94. Anonymous. Orphan designation: Overview [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>
95. Anonymous. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-orphan-medicinal-products-comp>
96. Farkas AM, Mariz S, Stoyanova-Beninska V, Celis P, Vamvakas S, Larsson K, et al. Advanced Therapy Medicinal Products for Rare Diseases: State of Play of Incentives Supporting Development in Europe. *Front Med.* 2017;4:53.
97. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Les médicaments orphelins [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-orphelins>
98. Anonymous. Support for early access [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/support-early-access>
99. Anonymous. Accelerated assessment [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>
100. Guideline on the Procedure for Accelerated Assessment Pursuant to Article 14(9) of regulation (EC) No 726/2004. 2006;7.
101. LexUriServ.pdf [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF>
102. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins [Internet]. OJ L, 32000R0141 janv 22, 2000. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj/fra>
103. Décision n° 1082/2013/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 octobre 2013 relative aux menaces transfrontières graves sur la santé et abrogeant la décision n° 2119/98/CE Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L, 32013D1082 nov 5, 2013. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dec/2013/1082/oj/fra>
104. Anonymous. Conditional marketing authorisation [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
105. Exceptional circumstances [Internet]. European Medicines Agency. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/exceptional-circumstances>

106. EUR-Lex - 32004R0726 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/ALL/?uri=CELEX%3A32004R0726>
107. EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2329050119300130?token=81E6801DA8F1C FEF7AC399DA18B15017B166396C907446983D989FD359E23E75C6C0DD5C53F3 C074D561CB3346D95399&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211007081045>
108. Article 78 - LOI n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 (1) - Légifrance [Internet]. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000042665373](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000042665373)
109. Prescription et délivrance des médicaments : autorisation temporaire d'utilisation (atu) - archives [Internet]. VIDAL. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/prescription-et-delivrance-des-medicaments-autorisation-temporaire-d-utilisation-atu-archives-id14188.html>
110. ATU / RTU (accès précoce / compassionnel) [Internet]. RCTS. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.rcts.fr/expertise/atutrtu>
111. Prescription et délivrance des médicaments : médicaments en accès précoce ou compassionnel [Internet]. VIDAL. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/prescription-et-delivrance-des-medicaments-medicaments-en-acces-precoce-ou-compassionnel-id15912.html>
112. Nos missions - Encadrer l'accès précoce aux produits de santé - ANSM [Internet]. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-lacces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-lacces-precoce-aux-produits-de-sante>
113. Accès au marché [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/acces-au-marche>
114. Article L1243-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 août 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006686214/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006686214/)
115. Missions de la HAS [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1002212/fr/missions-de-la-has](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1002212/fr/missions-de-la-has)
116. le\_parours\_du\_medicaments\_en\_france.pdf [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/le\\_parours\\_du\\_medicaments\\_en\\_france.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/le_parours_du_medicaments_en_france.pdf)
117. Commission de la Transparence [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_412210/fr/commission-de-la-transparence](https://www.has-sante.fr/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence)

118. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. SMR (service médical rendu) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/smr-service-medical-rendu>
119. S.M.R. & A.S.M.R. INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: [http://www.esculape.com/cqfd/smr\\_asmr.html](http://www.esculape.com/cqfd/smr_asmr.html)
120. Article L161-37 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000036520641/2018-04-01/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000036520641/2018-04-01/)
121. Article R161-71-1 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037027411/2018-06-07/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037027411/2018-06-07/)
122. Article R161-71-3 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037008543/2018-06-07/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037008543/2018-06-07/)
123. rapport\_dactivite\_2019\_de\_la\_ceesp.pdf [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport\\_dactivite\\_2019\\_de\\_la\\_ceesp.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_dactivite_2019_de_la_ceesp.pdf)
124. Commission d'évaluation économique et de santé publique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_419565/fr/commission-d-evaluation-economique-et-de-sante-publique](https://www.has-sante.fr/jcms/c_419565/fr/commission-d-evaluation-economique-et-de-sante-publique)
125. Qu'est ce que l'UNCAM ? [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://www.alptis.org/lexique-assurance/uncam/>
126. Glossaire [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://www.securite-sociale.fr/medias/glossaire?letter=U>
127. Le médicament : à quel prix ? [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r15-739/r15-7395.html>
128. Article L162-17-3 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000031931783](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031931783)
129. CEPS\_Anne.T, CEPS\_Anne.T. CEPS (Comité économique des produits de santé) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>
130. DGOS. Procédure d'inscription et de radiation d'une spécialité pharmaceutique [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/la-liste-en-sus/article/procedure-d-inscription-et-de-radiation-d-une-specialite-pharmaceutique>

131. Règlement (UE) n ° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L, 32014R0536 mai 27, 2014. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj/fra>
132. Enjeux de l'industrialisation des thérapies cellulaires. 2018TOU32019.pdf.
133. THÉRAPIES GÉNIQUES [Internet]. [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sensgene.com/therapies-geniques>
134. CT-17912\_WAYLIVRA\_PIC\_INS\_AvisDef\_CT17912\_EPI658.pdf [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17912\\_WAYLIVRA\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT17912\\_EPI658.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17912_WAYLIVRA_PIC_INS_AvisDef_CT17912_EPI658.pdf)
135. médicaments-innovants-prevenir-pour-mieux-guerir-rapport.pdf [Internet]. [cité 14 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.institutmontaigne.org/ressources/pdfs/publications/medicaments-innovants-prevenir-pour-mieux-guerir-rapport.pdf>
136. rapport\_polton\_-\_evaluation\_medicaments-2.pdf [Internet]. [cité 14 nov 2021]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_polton\\_-\\_evaluation\\_medicaments-2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments-2.pdf)
137. Fischer A, Dewatripont M, Goldman M. L'innovation thérapeutique, à quel prix ? médecine/sciences. avr 2020;36(4):389-93.
138. Bonnes pratiques de laboratoire - ANSM [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-laboratoire>
139. Bonnes pratiques cliniques (BPC) — Notre Recherche Clinique [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://notre-recherche-clinique.fr/definition/bonnes-pratiques-cliniques-bpc/>
140. Good Manufacturing Practices (GMP) ou bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments | AFMPS [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.afmps.be/fr/good\\_manufacturing\\_practices\\_gmp\\_ou\\_bonnes\\_pratiques\\_de\\_fabrication\\_bpf\\_des\\_medicaments](https://www.afmps.be/fr/good_manufacturing_practices_gmp_ou_bonnes_pratiques_de_fabrication_bpf_des_medicaments)
141. Traité sur l'Union européenne (version consolidée).
142. EUR-Lex - 133500 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=LEGISSUM%3A133500>
143. Quel est le rôle de la Commission européenne ? [Internet]. Vie publique.fr. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/fiches/20332-quel-est-le-role-de-la-commission-europeenne>
144. Article R1123-20 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043274070](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043274070)

145. Article L1122-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037825788/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037825788/)
146. DGS\_Céline.M, DGS\_Céline.M. Documents à transmettre au comité de protection des personnes [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/recherches-impliquant-la-personne-humaine/article/documents-a-transmettre-au-comite-de-protection-des-personnes>

## ANNEXES

### HISTORIQUE DES THERAPIES GENIQUES COMMERCIALISEES EN FRANCE (1;2)

Pathologie	Princeps	Année de commercialisation	Laboratoire	SMR	ASMR
<b>Cancers</b>					
Lymphome aigu des cellules B	<b>Kymriah</b>	2018	Novartis	Important	IV (mineur)
Lymphome aigu des cellules B	<b>Yescarta</b>	2018	Kite pharma (Gilead)	Important	III (modéré)
<b>Maladies rares de la vision</b>					
Dystrophie rétinienne héréditaire RPE65	<b>Luxturna</b>	2019	Novartis	Important	II (important)
<b>Maladies musculaires et neuromusculaires</b>					
Amyotrophie spinale proximale 5q type I	<b>Spinraza</b>	2017	Biogen	Important (types I, II, III) Insuffisant (type IV)	III (modéré) types I et II, V (absent) type III
Amyotrophie spinale proximale 5q type II					
Amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène SMN1), avec un diagnostic clinique de SMA de type I et II, ou des patients pré-symptomatiques, et ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2	<b>Zolgensma</b>	2020	Novartis	Important (types I et II)	III (modéré) type I, V (absent) type II
Amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène SMN1) avec un diagnostic clinique de SMA de type III				Insuffisant (type III)	

Pathologie	Princeps	Année de commercialisation	Laboratoire	SMR	ASMR
Neuropathie amyloïde héréditaire liée à la transthyrétine	Onpattro	2019	Alnylam pharmaceuticals	Important	III (modéré)
	Tegsedi		AKCEA Therapeutics	Important	IV (mineur)
Système immunitaire					
Rejet de greffe de moëlle osseuse	Zalmoxis	2016	Molmed SpA	Insuffisant	NA
Dyslipidémies					
Hyperchylomicronémie familial génétiquement confirmé, avec un antécédent de pancréatite aigüe pour qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides a été insuffisante	Waylivra	2020	AKCEA Therapeutics	Important	IV (mineur)
Hyperchylomicronémie familial génétiquement confirmé, sans antécédent de pancréatite aigüe pour qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides a été insuffisante				Insuffisant	NA
Médicaments utilisés en hématologie					
Patients >18 ans, porphyries hépatiques aiguës (PHA), maladie active caractérisée par au moins 2 crises de porphyrie nécessitant hospitalisation, visite médicale urgente ou traitement par hémine IV à domicile, au cours des 6 mois précédents	Givlaari	2020	Alnylam	Important	II (important)
Patients ne répondant pas aux critères d’inclusion de l’étude ENVISION, notamment patients avec crises aiguës intermittentes (1 à 3 crises par an) et patients de 12 à 18 ans (faute de données)				Insuffisant	NA

### EXEMPLES D'ESSAIS CLINIQUES DE THERAPIE GENIQUE EN COURS (3)

<b>Pathologie</b>	<b>Médicament</b>	<b>Type de vecteur</b>	<b>Laboratoire</b>	<b>Pays</b>	<b>Phase de développement</b>
Mésothéliome pleural malin	<b>rAd-IFN</b>	Viral, adénovirus	TRIZELL LTD	Europe/ US	III
Myopathie de Duchenne	<b>Eteplirsén®</b>	Oligonucléotide antisens	Sarepta Therapeutics	Europe	Demande d'AMM
	<b>GNT 0004</b>	Viral, adénoassocié	Généthon	Europe	I
Myopathie myotubulaire	<b>AT132</b>	Viral, adénoassocié	Audentes Therapeutics	Europe/US	I/II
Maladie de Sanfilippo	<b>rAAV2/5-hNaGlu</b>	Viral, adénoassocié	UniQure	Europe/US	I/II
Neuropathie optique héréditaire de Leber	<b>Lumevoq®</b>	Viral, adénoassocié	GenSight Biologics	Europe	ATU
Maladie de Crigler Najjar	<b>AAV-UGT1A1</b>	Viral, adénoassocié	Généthon	Europe	I/II
Myopathies centronucléaires.	<b>DYN101</b>	Oligonucléotide antisens	Dynacure	Europe/US	I/II



## HISTORIQUE DES THERAPIES CELLULAIRES COMMERCIALISEES EN FRANCE

Pathologie	Princeps	Année de commercialisation	Laboratoire	SMR	ASMR
<b>Rhumtologie</b>					
Lésions cartilagineuses des condyles fémoraux du genou	<b>ChondroCelect</b>	2013	TiGenix	Insuffisant	NA
<b>Gastro-entérologie</b>					
Fistules périanales complexes non compliquées chez les adultes atteints de maladie de Crohn luminale non active/légèrement active, en association à une biothérapie, lorsque ces fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins une biothérapie	<b>Alofisel</b>	2019	Takeda	Important	IV

## CONTENU DES DOSSIERS ADMINISTRATIFS NECESSAIRES AU LANCEMENT D'UN ESSAI

### Dossier CPP

- Protocole de la recherche (144);
- Résumé du protocole en français ;
- Document d'information destiné aux personnes qui se prêtent à la recherche (145);
- Cahier d'observation de l'étude et/ou questionnaires ;
- Document attestant que l'étude a été demandée par une autorité compétente (ANSM, HAS, EMA) le cas échéant ;
- Liste des investigateurs, curriculums vitae du ou des investigateurs ;
- Description de l'utilisation ;
- Origine et nature des données nominatives recueillies, mode de circulation, destinataires, durée de conservation ;
- Déclaration de conformité à une méthodologie de référence par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) le cas échéant (146).

### Dossier ANSM

- Protocole de l'essai clinique ;
- Résumé du protocole (en français obligatoirement) ;
- Résumé des caractéristiques produit ;
- Copie de l'attestation d'assurance ;
- Avis d'une association de patients ;
- Document de référence permettant de déterminer le caractère attendu ou inattendu des effets indésirables ;
- Dossier de Médicament Expérimental (DME) contenant données cliniques, non-cliniques et de qualité pharmaceutique.

### Dossier MESRI

- Identité et coordonnées du responsable de chaque département où transite le MTI ;

- Description et plans des locaux (pièces où sont conservés, manipulés, administrés les MTI), liste des équipements (conservation, décongélation, manipulation du médicament) ;
- Procédure détaillée du traitement des déchets avec containers spécifiques au médicament OGM ;
- Procédures internes de confinement d'urgence du service en cas de dissémination d'OGM, d'infectieux ou d'un traitement ;
- Nature des activités : accréditation ARS et/ou autorisation ANSM de chaque service ;
- Personnels principaux ;
- Numéro et formulaire DUO ;
- Protocole d'étude clinique ;
- Manuel de manipulation du MTI ;
- Evaluation environnementale européenne.

# ALGORITHMES DE RECHERCHE PUBMED

Base de données		PubMed/Medline	
Date de la recherche		16/08/2021	
#	Recherche	Algorithme	Résultats
1	<b>Thérapie cellulaire</b>	(Cell Therapy[Title/Abstract]) OR (Cell Therapies[Title/Abstract])	29,435
2	<b>Médecine régénérative</b>	((regenerative medicine[MeSH Terms]) OR (regenerative medicine[Title/Abstract])) OR (regenerative medicines[Title/Abstract])	23,644
3	<b>Transplantation cellulaire</b>	(((((Cell Transplantation[MeSH Terms]) OR (Cell Transplantation[Title/Abstract])) OR (Cell Transplantations[Title/Abstract])) OR (Cells Transplantation[Title/Abstract])) OR (Cells Transplantations[Title/Abstract]))	125,872
4	<b>Transplantation de cellules souches</b>	(((((Stem Cell Transplantation[MeSH Terms]) OR (Stem Cell Transplantation[Title/Abstract])) OR (Stem Cell Transplantations[Title/Abstract])) OR (Stem Cells Transplantation[Title/Abstract])) OR (Stem Cells Transplantations[Title/Abstract]))	104,001
5	<b>Transplantation de cellules souches hématopoïétiques</b>	((((((((((hematopoietic stem cell[MeSH Terms])) OR (hematopoietic stem cell[Title/Abstract])) OR (Hematopoietic Stem Cell[Title/Abstract])) OR (Hematopoietic Progenitor Cells[Title/Abstract])) OR (Hematopoietic Progenitor Cell[Title/Abstract])) OR (Hematopoietic Colony-Forming Units[Title/Abstract])) OR (Hematopoietic Stem Cell Transplantation[MeSH Terms])) OR (Hematopoietic Stem Cell Transplantation[Title/Abstract])) OR (cord blood stem cell transplantation[MeSH Terms])) OR (cord blood stem cell transplantation[Title/Abstract])) OR (Placental Blood Stem Cell Transplantation[Title/Abstract]))	112,828
6	<b>Transplantation de cellules souches mésenchymateuses</b>	((((((((((((((((((Mesenchymal Stem Cells[MeSH Terms]) OR (Mesenchymal Stem Cells[Title/Abstract])) OR (Bone Marrow Stromal Stem Cells[Title/Abstract])) OR (Wharton's Jelly Cell[Title/Abstract])) OR (Wharton's Jelly Cells[Title/Abstract])) OR (Wharton Jelly Cells[Title/Abstract])) OR (Mesenchymal Progenitor Cells[Title/Abstract])) OR (Mesenchymal Progenitor Cell[Title/Abstract])) OR (Multipotent Mesenchymal Stromal Cell[Title/Abstract])) OR (Multipotent Mesenchymal Stromal Cells[Title/Abstract])) OR (Mesenchymal Stromal Cell[Title/Abstract])) OR (Mesenchymal Stromal Cells[Title/Abstract])) OR (Adipose Derived Mesenchymal Stem Cell[Title/Abstract])) OR (Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stem Cell[Title/Abstract])) OR (Multipotent Bone Marrow Stromal Cells[Title/Abstract])) OR (Bone Marrow Stromal Cell[Title/Abstract])) OR (Bone Marrow Stromal Cells[Title/Abstract])) OR (Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell[Title/Abstract])) OR (Mesenchymal Stem Cell[Title/Abstract])) OR	71,274

		(mesenchymal stem cell transplantation[MeSH Terms]) OR (mesenchymal stem cell transplantation[Title/Abstract])	
7	<b>Cellules souches somatiques</b>	(((((Adult Stem Cells[MeSH Terms]) OR (Adult Stem Cells[Title/Abstract])) OR (Adult Stem Cell[Title/Abstract])) OR (Adult Somatic Stem Cells[Title/Abstract])) OR (Somatic Adult Stem Cells[Title/Abstract])) OR (Somatic Stem Cells[Title/Abstract])) OR (Somatic Stem Cell[Title/Abstract])	23,838
8	<b>Cellules souches multipotentes</b>	((Multipotent Stem Cells[MeSH Terms]) OR (Multipotent Stem Cells[Title/Abstract])) OR (Multipotent Stem Cell[Title/Abstract])	46,212
9	<b>Cellules souches pluripotentes &amp; IPC</b>	((((((((((Pluripotent Stem Cells[MeSH Terms]) OR (Pluripotent Stem Cells[Title/Abstract])) OR (Pluripotent Stem Cell[Title/Abstract])) OR (Induced Pluripotent Stem Cells[MeSH Terms]) OR (Induced Pluripotent Stem Cells[Title/Abstract])) OR (IPS Cells[Title/Abstract])) OR (Induced Pluripotent Stem Cell[Title/Abstract])) OR (IPS Cell[Title/Abstract])) OR (Human Induced Pluripotent Stem Cells[Title/Abstract])) OR (hiPSC[Title/Abstract])) OR (Human Induced Pluripotent Stem Cell[Title/Abstract])) OR (Fibroblast-Derived Induced Pluripotent Stem Cells[Title/Abstract])) OR (Fibroblast Derived Induced Pluripotent Stem Cells[Title/Abstract])) OR (Fibroblast-Derived IPS Cells[Title/Abstract])) OR (Fibroblast Derived IPS Cells[Title/Abstract])) OR (Fibroblast-Derived IPS Cell[Title/Abstract])	51,016
10	<b>Transfert cellulaire adoptif</b>	((((Adoptive Transfer[MeSH Terms]) OR (Adoptive Transfer[Title/Abstract])) OR (Adoptive Transfers[Title/Abstract])) OR (Adoptive Cell Transfer[Title/Abstract])) OR (Adoptive Cell Transfers[Title/Abstract])	26,429
11	<b>Immunothérapie adoptive</b>	(((((((((Immunotherapy, Adoptive[MeSH Terms]) OR (CAR T-Cell Therapies[Title/Abstract])) OR (CAR T Cell Therapy[Title/Abstract])) OR (CAR T-Cell Therapy[Title/Abstract])) OR (Chimeric Antigen Receptor Therapy[Title/Abstract])) OR (Adoptive Cellular Immunotherapy[Title/Abstract])) OR (Adoptive Cellular Immunotherapies[Title/Abstract])) OR (Adoptive Immunotherapies[Title/Abstract])) OR (Adoptive Immunotherapy[Title/Abstract])	13,557
12	<b>Vaccins anti-cancéreux</b>	((((((cancer vaccines[MeSH Terms]) OR (cancer vaccines[Title/Abstract])) OR (Neoplasm Vaccines[Title/Abstract])) OR (Cancer Vaccine[Title/Abstract])) OR (Tumor Vaccine[Title/Abstract])) OR (Tumor Vaccines[Title/Abstract])	22,719
13	<b>Thérapie génique</b>	(((((((((genetic therapy[MeSH Terms]) OR (Somatic Gene Therapy[Title/Abstract])) OR (Gene Therapy[Title/Abstract])) OR (Gametic Genetic Therapies[Title/Abstract])) OR (Somatic Genetic Therapy[Title/Abstract])) OR (Somatic Genetic Therapies[Title/Abstract])) OR (DNA	74,488

		Therapy[Title/Abstract])) OR (Genetic Therapies[Title/Abstract])) OR (Genetic Therapy[Title/Abstract]))	
14	<b>Ingénierie génétique</b>	((((Genetic Engineering[MeSH Terms]) OR (Genetic Engineering[Title/Abstract])) OR (Genetic Intervention[Title/Abstract])) OR (Genetic Interventions[Title/Abstract]))	222,815
15	<b>Thérapie par virus oncolytique</b>	(((((Oncolytic Virotherapy[MeSH Terms]) OR (Oncolytic Virotherapies[Title/Abstract])) OR (Oncolytic Virotherapy[Title/Abstract])) OR (Oncolytic Virus Therapies[Title/Abstract])) OR (Oncolytic Virus Therapy[Title/Abstract]))	3,790
16	<b>Vecteurs génétiques</b>	(((((Genetic Vectors[MeSH Terms]) OR (Genetic Vectors[Title/Abstract])) OR (Genetic Vector[Title/Abstract])) OR (Shuttle Vectors[Title/Abstract])) OR (Shuttle Vector[Title/Abstract])) OR (Cloning Vectors[Title/Abstract])) OR (Cloning Vector[Title/Abstract]))	88,506
17	<b>Techniques de transfert de gènes</b>	(((((Gene Transfer Techniques[MeSH Terms]) OR (Gene Transfer Techniques[Title/Abstract])) OR (Transgenesis[Title/Abstract])) OR (Gene Transfer Technique[Title/Abstract])) OR (Gene Delivery Systems[Title/Abstract])) OR (Gene Delivery System[Title/Abstract]))	196,224
18	<b>Oligonucléotides anti-sens</b>	((((((Oligonucleotides, Antisense[MeSH Terms]) OR (Oligonucleotides, Antisense[Title/Abstract])) OR (Antisense Oligonucleotides[Title/Abstract])) OR (Anti-Sense Oligonucleotides[Title/Abstract])) OR (Anti Sense Oligonucleotides[Title/Abstract])) OR (Anti-Sense Oligonucleotide[Title/Abstract])) OR (Anti Sense Oligonucleotide[Title/Abstract])) OR (Antisense Oligonucleotide[Title/Abstract]))	21,460
19	<b>CRISPR-CAS</b>	((((((((((((((((((((((Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats[MeSH Terms]) OR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats[Title/Abstract])) OR (CRISPRs[Title/Abstract])) OR (CRISPR[Title/Abstract])) OR (CRISPR Sequences[Title/Abstract])) OR (CRISPR Sequence[Title/Abstract])) OR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat[Title/Abstract])) OR (CRISPR Elements[Title/Abstract])) OR (CRISPR Element[Title/Abstract])) OR (CRISPR Spacers[Title/Abstract])) OR (CRISPR Spacer[Title/Abstract])) OR (CRISPR Spacer Sequences[Title/Abstract])) OR (CRISPR Spacer Sequence[Title/Abstract])) OR (CRISPR-Cas Loci[Title/Abstract])) OR (CRISPR Cas Loci[Title/Abstract])) OR (CRISPR-Cas Locus[Title/Abstract])) OR (CRISPR Loci[Title/Abstract])) OR (CRISPR Clusters[Title/Abstract])) OR (CRISPR Cluster[Title/Abstract])) OR (CRISPR Locus[Title/Abstract])) OR (CRISPR Arrays[Title/Abstract])) OR (CRISPR	27,129

		Array[Title/Abstract])) OR (CRISPR-Cas Systems[Title/Abstract])) OR (CRISPR-Cas Systems[MeSH Terms])) OR (CRISPR Cas Systems[Title/Abstract])) OR (CRISPR-Cas System[Title/Abstract])	
20	<b>Remboursement du système de santé et des assurances</b>	(((((((((Insurance, Health, Reimbursement[MeSH Terms]) OR (Third-Party Payer[Title/Abstract])) OR (Third Party Payers[Title/Abstract])) OR (Third-Party Payers[Title/Abstract])) OR (Third-Party Payment[Title/Abstract])) OR (Third Party Payments[Title/Abstract])) OR (Third-Party Payments[Title/Abstract])) OR (Reimbursement Mechanisms[MeSH Terms])) OR (reimbursements[Title/Abstract])) OR (reimbursement[Title/Abstract])	65,606
21	<b>Market access</b>	((market access[Title/Abstract]) OR (market-access[Title/Abstract])) OR (access market[Title/Abstract])	521
22	<b>Accord de mise sur le marché</b>	(((((((((Drug Approval[MeSH Terms]) OR (Drug Approval[Title/Abstract])) OR (Food[Title/Abstract] AND Drug Administration Drug Approval Process[Title/Abstract])) OR (New Drug Approvals[Title/Abstract])) OR (New Drug Approval[Title/Abstract])) OR (New Drug Approval Process[Title/Abstract])) OR (Drug Approval Processes[Title/Abstract])) OR (Drug Approval Process[Title/Abstract])) OR (Food[Title/Abstract] AND Drug Administration Drug Approval[Title/Abstract])) OR (Drug Approvals[Title/Abstract])	17,666
23	<b>Liste des médicaments remboursés</b>	(Formularies as Topic[MeSH Terms]) OR (Formularies as Topic[Title/Abstract])	2,976
24	<b>Health technology assessment</b>	(((((((((Technology Assessment, Biomedical[MeSH Terms]) OR (Biomedical Technology Assessment[Title/Abstract])) OR (Health Technology Assessment[Title/Abstract])) OR (Health Technology Assessments[Title/Abstract])) OR (Biomedical Technology Assessments[Title/Abstract])) OR (Technology Assessment[Title/Abstract])) OR (Technology Assessments[Title/Abstract])) OR (HTA[Title/Abstract])	17,546
25	<b>Pricing</b>	((((((((((((((Costs and Cost Analysis[MeSH Terms]) OR (Costs[Title/Abstract] AND Cost Analysis[Title/Abstract])) OR (Cost Measure[Title/Abstract])) OR (Cost Measures[Title/Abstract])) OR (Costs[Title/Abstract])) OR (Cost[Title/Abstract])) OR (Pricing[Title/Abstract])) OR (Cost-Minimization Analyses[Title/Abstract])) OR (Cost Minimization Analysis[Title/Abstract])) OR (Cost-Minimization Analysis[Title/Abstract])) OR (Affordability[Title/Abstract])) OR (Cost Comparisons[Title/Abstract])) OR (Cost Comparison[Title/Abstract])) OR (Cost Analyses[Title/Abstract])) OR (Cost Analysis[Title/Abstract])) OR (Costs[Title/Abstract] AND Cost Analyses[Title/Abstract])) OR	1,047,193

		(P&R[Title/Abstract])) OR (P[Title/Abstract] AND R[Title/Abstract])	
26	<b>Autorités</b>	(((((ANSM[Title/Abstract]) OR (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé[Title/Abstract])) OR (CEPS[Title/Abstract])) OR (Comité économique des produits de santé[Title/Abstract])) OR (HAS[Title/Abstract])) OR (Haute Autorité de Santé[Title/Abstract])	6,001
27	<b>Autorisation de mise sur le marché</b>	(((((Marketing of Health Services[MeSH Terms]) OR (Marketing of Health Services[Title/Abstract])) OR (Health Services Marketing[Title/Abstract])) OR (Health Marketing Service[Title/Abstract])) OR (Health Marketing Services[Title/Abstract])	17,282
28	<b>France</b>	((france) OR (french)) OR (france[MeSH Terms])	1,578,886
29	<b>Restrictions</b>	<b>English, French, Humans, from 2011 - 2021</b>	
	<b>Recherche accès au marché</b>	(((((#20) OR (#21) OR (#22)) OR (#23)) OR (#24)) OR (#25)) OR (#26)) OR (#27)	348,614
30	<b>Recherche accès au marché France</b>	(#29) AND (#28)	13,751
31	<b>Recherche Thérapie Cellulaire</b>	((((((((((#1) OR (#2)) OR (#3)) OR (#4)) OR (#5)) OR (#6)) OR (#7)) OR (#8)) OR (#9)) OR (#10)) OR (#11)) OR (#12)	124,304
32	<b>Recherche Thérapie cellulaire France</b>	(#31) AND (#28)	6,306
33	<b>Recherche Thérapie génique</b>	(((((#13) OR (#14) OR (#15)) OR (#16)) OR (#17)) OR (#18)) OR (#19)	89,055
34	<b>Recherche Thérapie génique France</b>	(#33) AND (#28)	3,794
35	<b>Accès Thérapie cellulaire France</b>	(#29) AND (#28) AND (#31)	250
36	<b>Accès Thérapie génique France</b>	(#29) AND (#28) AND (#33)	113
	<b>TOTAL</b>	(#35) OR (#36)	338



## SERMENT DE GALIEN

Je jure 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.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



**PESQUET Clara**

**Le changement de paradigme induit par les thérapies géniques et cellulaires sur le marché français.**

Th. D. Pharm., Rouen, 2022, 94 p.

---

## **RESUME**

De nombreuses thérapies innovantes émergent aujourd’hui sur le marché français, constituant des remèdes à de nombreuses pathologies jusqu’ici jugées incurables. Parmi elles les thérapies géniques et cellulaires représentent un espoir tout particulier pour les maladies touchant les gènes et les cellules. Bien que regroupées sous deux dénominations, ces thérapies présentent des modes d’actions et des cibles très diversifiés. Utilisation de vecteurs, viraux ou non, d’ARN, de cellules souches,... les applications sont nombreuses.

Afin d’accompagner leur développement et leur commercialisation, le système français a évolué au fil des ans. Celui-ci reste cependant peu connu, tout comme les contraintes qu’il implique. De nombreux acteurs interviennent dans la réglementation de ces thérapies à chaque étape de leur évolution, de la recherche à l’accès au marché, et veillent au respect de nombreux critères.

Parallèlement à ces enjeux de développement, ces nouveaux produits posent également la question de l’adéquation du modèle de remboursement français à leur cas. En effet, ils représentent un coût non-négligeable pour la société, de plus en plus compliqué à absorber à mesure que leur nombre et leur population cible augmentent.

Enfin, ces thérapies soulèvent des enjeux éthiques poussant la législation à reconsidérer le sujet et à évoluer perpétuellement.

---

**MOTS CLES :** Médicaments innovants – Thérapie génique – Thérapie cellulaire – CAR-T cells – Recherche et Développement – Accès au marché – Remboursement – AMM – ANSM – EMA

---

## **JURY**

Président : M. VERITE Philippe, Professeur

Membres : M. COUTURIER Jérôme, Consultant

M. DE GOUVELLO Armel, Docteur en Pharmacie

M. MARTINET Jérémie, Maître de Conférences

---

**DATE DE SOUTENANCE :** 19 octobre 2022