



**HAL**  
open science

# Impact de la réglementation sur le développement et l'accès aux médicaments de thérapie innovante

Thibault Cousin

► **To cite this version:**

Thibault Cousin. Impact de la réglementation sur le développement et l'accès aux médicaments de thérapie innovante. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01932555

**HAL Id: dumas-01932555**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01932555>**

Submitted on 23 Nov 2018

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

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

**UNIVERSITÉ DE ROUEN NORMANDIE**  
**UFR SANTE – Département PHARMACIE**

---

Année 2018

N°

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE**

**Option Pharmacie Industrielle et BioMédicale**

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 8 Avril 2013 tient lieu de

**THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 10 Octobre 2018  
par

**Thibault COUSIN**

Né le 04 Mars 1988 au Havre (76)

---

***Impact de la Réglementation sur le Développement et  
l'Accès aux Médicaments de Thérapie Innovante***

---

*Président du jury :*

**Pr Rémi Varin**, Pharmacien, PU-PH, CHU de Rouen

*Directeur de thèse :*

**Dr Camille Giverne**, Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHU de Rouen

*Membres du jury :*

**Pr Isabelle Lebon**, Professeur de Sciences Economiques, Université Caen Normandie

**Dr Henri Gondé**, Pharmacien, Assistant Spécialiste, CHU de Rouen

**Dr Audrey Cras**, Pharmacien, MCU-PH, Hôpital Saint-Louis, Paris

**UNIVERSITÉ DE ROUEN NORMANDIE**  
**UFR SANTE – Département PHARMACIE**

---

Année 2018

N°

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE**

**Option Pharmacie Industrielle et BioMédicale**

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 8 Avril 2013 tient lieu de

**THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 10 Octobre 2018  
par

**Thibault COUSIN**

Né le 04 Mars 1988 au Havre (76)

---

***Impact de la Réglementation sur le Développement et  
l'Accès aux Médicaments de Thérapie Innovante***

---

*Président du jury :*

**Pr Rémi Varin**, Pharmacien, PU-PH, CHU de Rouen

*Directeur de thèse :*

**Dr Camille Giverne**, Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHU de Rouen

*Membres du jury :*

**Pr Isabelle Lebon**, Professeur de Sciences Economiques, Université Caen Normandie

**Dr Henri Gondé**, Pharmacien, Assistant Spécialiste, CHU de Rouen

**Dr Audrey Cras**, Pharmacien, MCU-PH, Hôpital Saint-Louis, Paris

## REMERCIEMENTS

---

**A Monsieur le Professeur Rémi Varin,**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury et d'évaluer mon travail,  
Pour avoir coordonné mon internat de Pharmacie,  
Je vous exprime mon entière reconnaissance.*

**A Madame le Docteur Camille Giverne,**

*Pour m'avoir encadré cette année dans ce projet,  
Pour tes conseils, tes encouragements, ta disponibilité et ta gentillesse,  
Reçois ici mon profond respect et toute ma gratitude.*

**A Madame le Professeur Isabelle Lebon,**

*Pour votre aide précieuse dans ce travail,  
Pour nos échanges entre la Haute et la Basse Normandie,  
Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.  
Je tiens à associer à ces remerciements **Monsieur le Professeur Frédéric Chantreuil**  
pour son aide très précieuse dans ce projet.*

**A Monsieur le Docteur Henri Gondé,**

*Pour avoir accepté de participer à ce jury,  
Pour tes conseils et ta bonne humeur communicative,  
Reçois ici mes sincères remerciements et toute mon amitié.*

**A Madame le Docteur Audrey Cras,**

*Pour avoir accepté de juger ce travail,  
Pour vous être rendue disponible,  
Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.*

**Aux équipes pharmaceutiques et médicales** avec qui j'ai pu travailler pendant mon internat et en particulier à la dream team des essais cliniques pour votre joie de vivre et votre soutien toujours présents, à l'équipe de pharmacotechnie pour votre bonne humeur qui m'a fait tant de bien pendant ces derniers 6 mois, à l'équipe de Rhumatologie pour m'avoir réconcilié avec la pharmacie clinique et à l'équipe du CRPV pour votre amitié et votre soutien.

**A mes co-internes et amis rencontrés pendant l'internat,**

Un grand merci aux anciens pour tous les bons moments passés ces 5 dernières années (et plus pour certains) : Henri et Delphine, Damien et Charlotte, Xavier, Maxime, Pierre, Elisa, Nini, Anne-Fleur, Domitille, Lalou, Justine, Isabelle, Constance, Marie-Olivia, Marion(s), Elise, Claire, Nina, Anna, Thomas, Paul, Victor, Fred, Julien, ... et tous ceux que j'oublie ...  
Merci également aux « petits jeunes » et en particulier Florian, Léa, Matthieu, Alex, Romain, Hugo, Marie qui ont supporté papi cette année.

Merci à l'équipe du foot du mercredi soir qui devient moins mauvaise de semaine en semaine, encore que ... ☺

**A toute l'équipe du Master 2 BPTI,**

Aux enseignants pour avoir transmis vos connaissances et votre enthousiasme,

Aux étudiants pour cette année riche en bons moments et en fous rires.

Une spéciale dédicace à Serge de la compta et à mini-mouille pour votre (gros ?) grain de folie, et à Perez Christophe, scientifique, pour qui ce ne sont (maintenant) que des rappels !

**A ma deuxième famille,**

Benjamin et Mélissa, Charles et Camille, Matthieu et Anaïs, Yvan et Coralie, Maxime et Caroleanne, Dader. PoloLH

On a la chance de se connaître depuis que nous sommes tout petits, vous faites partie de la famille, et ce n'est pas près de s'arrêter.

**A ma famille,**

*Je vous dédie ce travail,*

*A mes parents pour m'avoir permis de suivre ma voie, si longue soit elle, et pour m'avoir toujours soutenu et conseillé pendant toutes ces années. Merci maman d'avoir relu ce manuscrit ... et risqué la migraine !!*

*A Pierre et Anne-Cécile pour les moments heureux passés et à venir,*

*A mes grands-parents qui prennent une grande place dans ma vie,*

*A Pépère, Ludo et Régine qui auraient été fiers de moi, j'en suis certain.*

**A toute la famille Raymond,**

*Pour m'avoir accueilli si chaleureusement dans votre grande famille,*

*Pour votre gentillesse et votre soutien.*

**A Johanna,**

*Pour me supporter tous les jours dans mes moments de folie,*

*Pour avoir toujours cru en moi,*

*Pour le bonheur que tu m'apportes chaque jour,*

*Et ce n'est que le début ...*

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

# LISTE DES ENSEIGNANTS

---

---

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2017 – 2018

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

**Professeur Benoit VEBER**

**Professeur Guillaume SAVOYE**

I – MEDECINE
--------------

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Médecine interne (gériatrie) - Détachement
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b> ( <i>surnombre</i> )	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéphane <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication



Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	CN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Néphrologie
Mr Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque

Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mr David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Benoit <b>MISSET</b>	HCN	Réanimation médicale
Mr Jean-François <b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie maxillo-faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale

Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTIER</b>	HCN	Physiologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie

#### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II – PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE-BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Najja <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mr Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Biologie cellulaire
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Anaïs <b>SOARES</b>	Bactériologie
-------------------------	---------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Anne-Sophie <b>CHAMPY</b>	Pharmacognosie
Mr Jonathan <b>HEDOUIN</b>	Chimie organique
Mme Barbara <b>LAMY-PELLETIER</b>	Pharmacie galénique

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)                      UFR      Médecine générale

#### MAÎTRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)                      UFR      Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**                                      UFR      Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**                                      UFR      Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**                                      UFR      Médecine générale

Mme Marie-Thérèse **THUEUX**                                      UFR      Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET**    UFR      Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD**    UFR      Médecine générale

Mme Marianne **LAINÉ**    UFR      Médecine générale

Mme Lucile **PELLERIN**    UFR      Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**    UFR      Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mr Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*SJ – Saint Julien Rouen*

*CRMPPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*



## **TABLE DES MATIERES**

---

---

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>2</b>
<b>LISTE DES ENSEIGNANTS .....</b>	<b>6</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>15</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>18</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>19</b>
<b>LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>20</b>
<b>GLOSSAIRE.....</b>	<b>21</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>23</b>
<b>PARTIE I : LES MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE.....</b>	<b>27</b>
1. Les MTI : produits biologiques et médicaments.....	27
2. Le contexte réglementaire des MTI.....	32
2.1. La directive européenne 2003/63/CE.....	32
2.2. Le règlement européen 1394/2007/CE.....	34
2.2.1. Classification des MTI.....	35
2.2.2. Le « Committee for Advanced Therapy medicinal products » : le CAT37	
2.2.3. Les exemptions prévues au règlement 1394/2007/CE .....	42
2.3. Autres réglementations applicables aux MTI .....	43
2.3.1. La réglementation des essais cliniques .....	43
2.3.2. La réglementation des organismes génétiquement modifiés .....	46
2.3.3. La fabrication des MTI et MTI-pp.....	46
2.4. Comparatif entre MTI, MTI-pp et PTC .....	49
3. Développement et Accès au marché.....	51
3.1. Le développement clinique des thérapies innovantes .....	51

3.2.	Dispositifs de soutien à la recherche et à l'innovation .....	54
3.2.1.	Le dispositif Medicines Adaptive Pathways to Patients (MAPPs).....	54
3.2.2.	Le programme <i>Priority Medicine</i> (PRIME) .....	55
3.2.3.	Les dispositifs de soutien à la recherche.....	57
3.3.	L'autorisation de mise sur le marché .....	58
3.3.1.	Le dossier d'AMM.....	59
3.3.2.	La procédure de demande d'AMM.....	61
3.3.3.	L'évaluation de la Haute Autorité de Santé .....	64
3.4.	Les MTI autorisés.....	65
<b>PARTIE II : IMPACT DU STATUT DE MEDICAMENT SUR LA PRODUCTION DES MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE : ANALYSE DE RISQUE ET ETUDE ECONOMIQUE .....</b>		<b>67</b>
1.	Comparaison entre les Bonnes Pratiques de Fabrication spécifiques des MTI et les Bonnes Pratiques « Tissus / Cellules » .....	70
1.1.	Les locaux.....	72
1.2.	L'hygiène .....	74
1.3.	Les personnels .....	75
1.4.	Les équipements et matériels .....	76
1.5.	Discussion .....	77
2.	Etude basée sur le risque.....	79
2.1.	Définition des niveaux de criticité.....	79
2.2.	Identification et analyse des défaillances selon les réglementations PTC et MTI.....	82
2.2.1.	Matériel .....	82
2.2.2.	Méthode .....	83

2.2.3.	Main d'œuvre .....	85
2.2.4.	Matière .....	86
2.2.5.	Milieu .....	87
2.3.	Estimation du risque de contamination selon la réglementation PTC.....	89
3.	Comparaison des coûts de production d'un MTI et d'un PTC : exemple des Cellules Souches Hématopoïétiques .....	91
3.1.	Choix des CSH .....	91
3.2.	Matériels et Méthodes.....	94
3.3.	Résultats.....	95
3.3.1.	Les équipements.....	95
3.3.2.	La maintenance des équipements .....	96
3.3.3.	Les ressources humaines .....	97
3.3.4.	Les coûts de fonctionnement.....	98
3.3.5.	Les coûts liés aux consommables (de production) .....	99
3.3.6.	Les coûts relatifs aux contrôles de l'environnement.....	100
3.3.7.	Les coûts annexes.....	102
3.3.8.	Les coûts administratifs.....	102
3.3.9.	Au total .....	102
3.4.	Estimation du surcoût d'un changement de réglementation des PTC .....	104
	<b>DISCUSSION GENERALE .....</b>	<b>108</b>
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>115</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>117</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>121</b>
	<b>SERMENT DE GALIEN.....</b>	<b>129</b>

## LISTE DES TABLEAUX

---

---

Tableau 1 : Les différentes réglementations des produits d'ingénierie tissulaire humains (hTEPs) en Europe, en 2004.....	32
Tableau 2: Les 4 classes de MTI .....	36
Tableau 3 : Evolution des demandes d'évaluation initiales d'AMM.....	38
Tableau 4 : Evolution du nombre de demandes de classification.....	39
Tableau 5 : Evolution du nombre de demandes d'avis scientifiques.....	40
Tableau 6 : Liste des Etablissements ou Organismes exerçant des activités portant sur les MTI-pp autorisés par l'ANSM .....	48
Tableau 7 : Principales différences des cadres réglementaires des MTI, MTI-pp et PTC. ....	50
Tableau 8 : Nombre de dossiers de MTI évalués et acceptés dans le cadre du programme PRIME.....	57
Tableau 9 : Liste des MTI ayant reçu une AMM .....	66
Tableau 10 : Nombre maximal admissible de particules, par classe de ZAC.....	73
Tableau 11 : Périodicité des contrôles environnementaux et microbiologiques a minima, en fonction de la classe de la ZAC.....	75
Tableau 12 : Les différents niveaux de criticité .....	82
Tableau 13 : Analyse des défaillances liées au matériel.....	83
Tableau 14 : Analyse des défaillances liées à la méthode .....	84
Tableau 15 : Analyse des défaillances liées à la main d'œuvre.....	86
Tableau 16 : Analyse des défaillances liées à la matière .....	87
Tableau 17 : Analyse des défaillances liées au milieu .....	88
Tableau 18 : Comparaison des coûts de production des CSH selon les réglementations PTC et MTI.....	103
Tableau 19 : Nombre de greffes de CSH entre 2007 et 2016 en France.....	104

## LISTE DES FIGURES

---

---

Figure 1 : Principales réglementations autour des médicaments, MTI et PTC.....	24
Figure 2 : Nombre d'essais cliniques de MTI dans le monde entre 2015 et 2017 en fonction de chaque phase .....	25
Figure 3 : Classification des MTI au sein des médicaments .....	31
Figure 4 : Continuum structuré de la recherche.....	51
Figure 5 : Pourcentage d'études cliniques évaluant des MTI en fonction de leur phase .....	52
Figure 6 : Nombre d'études cliniques évaluant les MTI en fonction de l'aire thérapeutique.....	53
Figure 7 : Pourcentage d'études cliniques de MTI, en fonction du type de promoteur, et en fonction de la phase évaluée.....	53
Figure 8 : Répartition des candidatures au dispositif MAPPs, par classe ATC.....	55
Figure 9 : Répartition des dossiers acceptés et refusés dans le cadre du programme PRIME, par aire thérapeutique.....	56
Figure 10 : Structure du dossier de demande d'AMM.....	60
Figure 11 : Procédure d'évaluation d'une demande d'AMM pour un MTI.....	62
Figure 12 : Etapes de fabrication d'un PTC et d'un MTI, et réglementations applicables .....	68
Figure 13 : Le CliniMACS Prodigy®.....	77
Figure 14 : L'hématopoïèse.....	91
Figure 15 : Histoire naturelle d'une greffe de CSH .....	94
Figure 16 : Evaluation du coût annuel des greffes de CSH dans le traitement de la leucémie en fonction de la réglementation applicable, 2007-2016, en kilo-euros.....	106
Figure 17 : Projection du coût des CSH en 2026 en fonction de la réglementation applicable et du scénario d'évolution, en kilo-euros. ....	107

## **LISTE DES ANNEXES**

---

---

Annexe 1 – Arbre décisionnel pour la classification d’un MTI en MTG .....	117
Annexe 2 – Arbre décisionnel pour la classification d’un MTI en MTC ou en MIT .....	118
Annexe 3 - La procédure de demande d’autorisation pour une RIPH dans le cas des MTI et des MTI-pp.....	119
Annexe 4 - La procédure de demande d’autorisation pour une RIPH dans le cas des MTI et des MTI-pp après l’entrée en vigueur du règlement UE 536/2014 .....	120

## GLOSSAIRE

---

---

ABM : Agence de la biomédecine

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ATMP : *Advanced therapy medicinal products*

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

BPC : Bonnes pratiques cliniques

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

BPTC : Bonnes pratiques « tissus – cellules »

CAR : *Chimeric antigen receptor*

CAT : *Committee for advanced therapy medicinal products*

CEPS : Comité économique des produits de santé

CHMP : *Committee for medicinal products for human use*

CNHIM : Centre national hospitalier d'information sur le médicament

CPP : Comité de protection des personnes

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

CSP : Code de la santé publique

CT : commission de la transparence

CTD : *Common technical document*

DM : Dispositif médical

EFS : Etablissement français du sang

EMA : Agence européenne du médicament

ETP : Equivalent temps plein

FTCG : Fédération des unités de thérapie cellulaire et génique et des banques de tissus hospitalières

HAS : Haute autorité de santé

HCB : Haut conseil des biotechnologies

ICH : *International conference on harmonization*

MAPPs : *Medicines adaptive pathways to patients*

MC : Médicament combiné de thérapie cellulaire

MFT : *Media fill test*

MIT : Médicament issu de l'ingénierie cellulaire et tissulaire

MTC : Médicament de thérapie cellulaire (somatique)

MTG : Médicament de thérapie génique

MTI : Médicament de thérapie innovante

MTI-pp : Médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement

OGM : Organisme génétiquement modifié

PHRC : Programme hospitalier de recherche clinique

PHRIP : Programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale

PME : Petites et moyennes entreprises

PRAC : *Pharmacovigilance risk assessment committee*

PREPS : Programme de recherche sur la performance du système de soins

PRIME : *Priority medicine*

PRME : Programme de recherche médico-économique

PRT : Programme de recherche translationnelle

PSM : Poste de sécurité microbiologique

PTA : Produit thérapeutique annexe

PTC : Produit de thérapie cellulaire

PUI : Pharmacie à usage intérieur

QSE : Qualité, sécurité, efficacité

RIPH : Recherche impliquant la personne humaine

SAWP : *Scientific advice working party*

UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie

UTC : Unité de thérapie cellulaire

ZAC : Zone à atmosphère contrôlée



## INTRODUCTION

---

---

La thérapie génique et la thérapie cellulaire suscitent un grand enthousiasme depuis plusieurs dizaines d'années. La promesse de guérir des pathologies graves jusqu'alors incurables engendre une attente considérable autour de ces produits thérapeutiques, notamment après le premier succès de la thérapie génique en 2000 et le traitement de deux enfants atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X (1). Néanmoins, de nombreux débats ont eu lieu, notamment autour du statut qui doit leur être défini. En 2003, la directive européenne 2003/63/CE (2) modifiant la directive européenne 2001/83/CE (3) a apporté une première réponse en créant une nouvelle classe de médicaments : les médicaments de thérapie innovante (MTI)<sup>1</sup>. Ces MTI, jusqu'alors réglementés au niveau national dans certains pays, bénéficient ainsi, en Europe, du statut de médicament.

Au fil du temps, notamment avec le développement de l'ingénierie tissulaire, apparaissent de nouveaux produits « frontière » entre les médicaments, les produits et tissus du corps humain et les dispositifs médicaux (DM). Il existe alors un vide juridique autour de ces nouveaux produits : Quel statut ont-ils ? Comment sont-ils évalués ? Quelle autorité scientifique en prend la responsabilité ? Ce vide juridique va être comblé en 2007 avec le règlement européen 1394/2007/CE (4) spécifique aux MTI. Il confirme le statut de médicament des MTI qu'il convient alors de distinguer des produits de thérapie cellulaire (PTC) soumis à la directive européenne 2004/23/CE (5) et réglementés au niveau national (Figure 1).

---

<sup>1</sup> Traduction de « Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) »

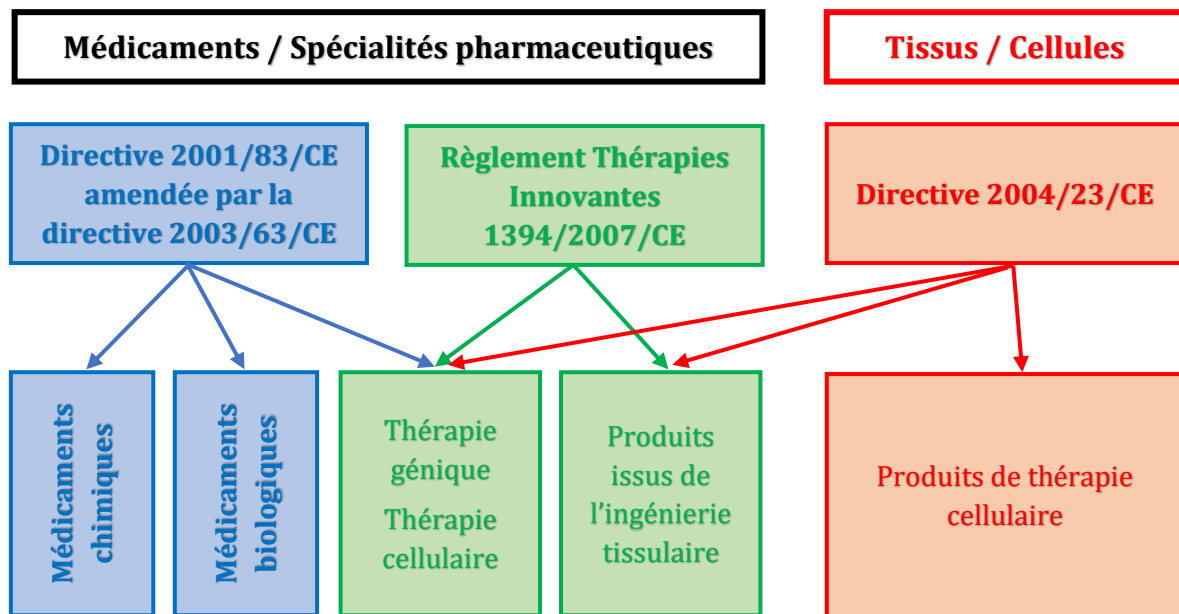


Figure 1 : Principales réglementations autour des médicaments, MTI et PTC

Le règlement européen 1394/2007/CE définit alors quatre classes de MTI :

- Les médicaments de thérapie cellulaire somatique (MTC),
- Les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire et tissulaire (MIT),
- Les médicaments de thérapie génique (MTG) et
- Les médicaments combinés de thérapie innovante (MC) qui associent un MTI à un DM.

Ce règlement définit également une exemption hospitalière (« *hospital exemption* ») correspondant aux médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-pp) et réglementés au niveau national.

Ainsi cohabitent trois classes de produits thérapeutiques proches (MTI, MTI-pp et PTC) mais ayant un cadre réglementaire différent.

Dès 2008, les MTI sont considérés comme de potentielles innovations de rupture pouvant révolutionner la prise en charge des patients (6). Le fait d'administrer à l'Homme, ou à l'animal, des cellules modifiées, des gènes ou des morceaux de gène pour

guérir des patients et venir se substituer aux médicaments et aux DM suscite un très fort engouement dans la communauté scientifique.

Ainsi, les investissements financiers florissent dans le domaine des MTI. Les différentes évaluations du marché potentiel des MTI au niveau mondial sont de vingt milliards de dollars à l'horizon 2020 dont deux pour l'Europe avec des taux annuels de croissance évalués entre 20 et 30% (7).

Selon l'*Alliance for Regenerative Medicine* (8), le nombre d'essais cliniques de MTI dans le monde est en constante augmentation (Figure 2) :

- 631 études en 2015 dont 192 en phase I, 376 en phase II et 63 en phase III,
- 802 études en 2016 dont 271 en phase I, 465 en phase II et 66 en phase III,
- 946 études en 2017 dont 314 en phase I, 550 en phase II et 82 en phase III.

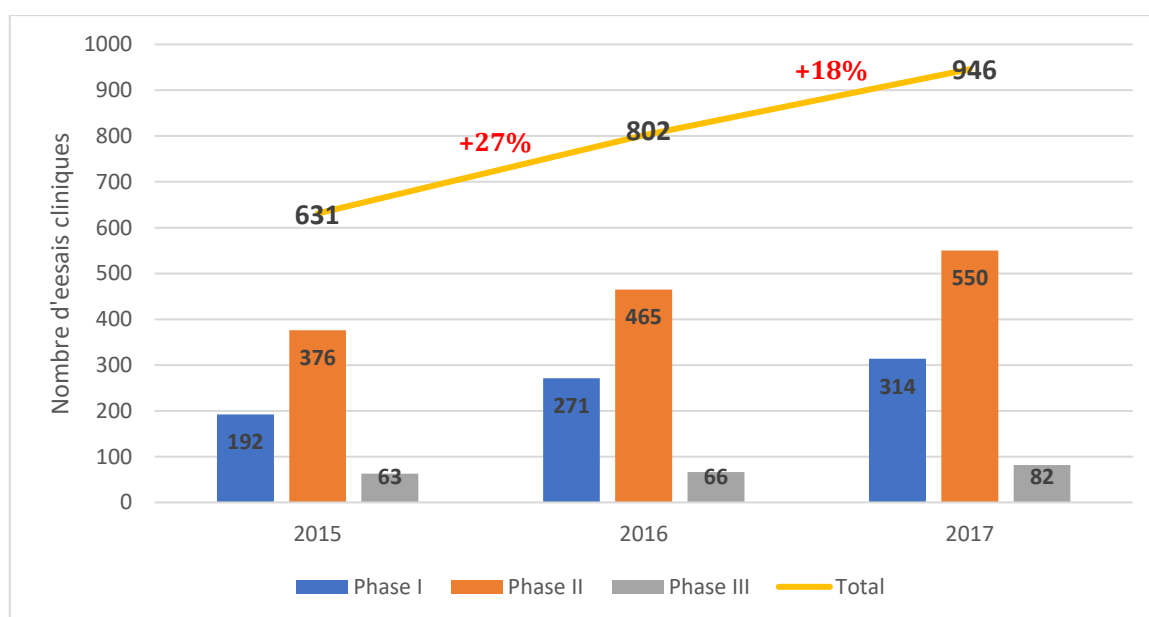


Figure 2 : Nombre d'essais cliniques de MTI dans le monde entre 2015 et 2017 en fonction de chaque phase

Néanmoins, malgré cet engouement dans la communauté scientifique et les fonds mobilisés pour développer ces MTI, il n'existe actuellement sur le marché qu'une poignée de MTI.

Il existe différentes hypothèses pouvant expliquer ce faible accès aux MTI. L'une d'entre elles met en cause la réglementation trop stricte autour de ces produits. En effet, les MTI et MTI-pp étant considérés comme des médicaments, il convient de les produire et de les dispenser comme tout médicament, selon les règles de bonnes pratiques de fabrication (BPF). Une des conséquences majeures est l'augmentation des coûts de la préparation liée à ces exigences. De plus, le développement de ces traitements dans des laboratoires académiques, pourtant plus économique, est limitée.

L'objectif des travaux présentés dans ce mémoire est d'évaluer l'impact de la réglementation sur le développement et la production des MTI.

Une première partie exposera les connaissances actuelles relatives aux MTI en termes de classification, de réglementation, de développement et d'accès au marché.

La seconde partie permettra de mettre en évidence l'impact du statut de médicament des MTI en termes de coût de production et en termes de risques associés à cette production.

## **PARTIE I : LES MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE**

---

Cette première partie a pour objectif de rassembler les connaissances actuelles relatives aux MTI. Elle se déclinera en plusieurs points :

- La classification des MTI au sein des produits biologiques et des médicaments
- Une revue de leur contexte réglementaire
- Une description des spécificités de développement et d'accès au marché des MTI

### **1. LES MTI : PRODUITS BIOLOGIQUES ET MEDICAMENTS**

De nos jours, il existe, en Europe, plusieurs types de produits biologiques ayant chacun leur réglementation propre : les organes, les produits sanguins labiles, les gamètes, les tissus et cellules et les médicaments biologiques. Chaque produit biologique est réglementé par une ou plusieurs directives européennes permettant, après transposition dans leur droit interne, une harmonisation entre les différents états membres.

**Les organes et leur transplantation** sont réglementés par la directive européenne 2010/45/UE (9) qui établit des règles visant à assurer des normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à être implantés dans le corps humain afin de garantir un niveau élevé de protection. La présente directive s'applique au don, au contrôle, à la caractérisation, à l'obtention, à la conservation, au transport et à la transplantation d'organes destinés à la transplantation. Néanmoins, lorsque de tels organes sont utilisés à des fins de recherche, la présente directive ne s'applique que s'ils sont destinés à être transplantés dans le corps humain.

**Les produits sanguins labiles et la transfusion** sont réglementés par la directive « sang » 2002/98/CE (10) établissant des normes de qualité et de sécurité pour le sang humain et les composants sanguins afin d'assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine. La présente directive s'applique à la collecte et au contrôle du sang humain et des composants sanguins, quelle que soit leur destination, et à leur transformation, à leur stockage et à leur distribution, lorsqu'ils sont destinés à la transfusion.

**Les gamètes et la procréation médicale assistée** ainsi que **les tissus et cellules d'origine humaine et leur transplantation** sont réglementés par la directive « tissus – cellules » 2004/23/CE (5) qui établit des normes de qualité et de sécurité pour les tissus et cellules humains destinés à des applications humaines, afin d'assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine. La présente directive s'applique au don, à l'obtention, au contrôle, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution de tissus et cellules humains destinés à des applications humaines ainsi que des produits manufacturés dérivés de tissus humains destinés à des applications humaines. Cette directive s'applique uniquement au don, à l'obtention et au contrôle lorsque de tels produits manufacturés sont couverts par d'autres directives (ex : les MTI).

Deux autres directives sont complémentaires de la directive « tissus – cellules » :

- La directive 2006/17/EC (11) concernant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine
- La directive 2006/86/EC (12) concernant les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines

exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine.

Les tissus et cellules ne sont pas considérés ici comme des médicaments. Cependant, « les produits préparés industriellement » peuvent être obtenus à partir de ces tissus et cellules collectés dans des banques de tissus. Ils sont alors soumis à la réglementation des MTI.

**Les médicaments biologiques** sont, comme tous les médicaments, réglementés par la directive 2001/83/CE (3) instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Un médicament y est défini comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard de maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

Un médicament biologique est défini comme un médicament dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique possède 2 caractéristiques :

- Elle est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite (substrats cellulaires, cellules procaryotes ou eucaryotes, extraction animale ou humaine, animaux ou plantes transgéniques, ...)
- La caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de contrôle.

Au sein des médicaments biologiques sont présents :

- Les médicaments d'extraction à partir de tissus ou fluides humains ou animaux
  - Exemples : héparine, albumine, facteurs de coagulation, immunoglobulines, hormones d'extraction urinaire, vaccins (bactériens, viraux, inactivés, atténués), ...
- Les médicaments dits de « biotechnologie », constitués de tout produit dont le développement ou la production fait appel à la technologie de l'ADN recombinant, à l'expression contrôlée des gènes codant pour des protéines biologiquement actives, dans des cellules procaryotes ou eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères ou à des méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux
  - Exemples : protéines recombinantes (hormones, cytokines, enzymes, facteurs de la coagulation), anticorps monoclonaux, vaccins recombinants, ...
- **Les médicaments de thérapie innovante**

Ainsi, **les MTI sont des produits biologiques ayant acquis le statut de médicament.**

La classification des MTI au sein des médicaments est résumée dans la Figure 3.



# LES MEDICAMENTS

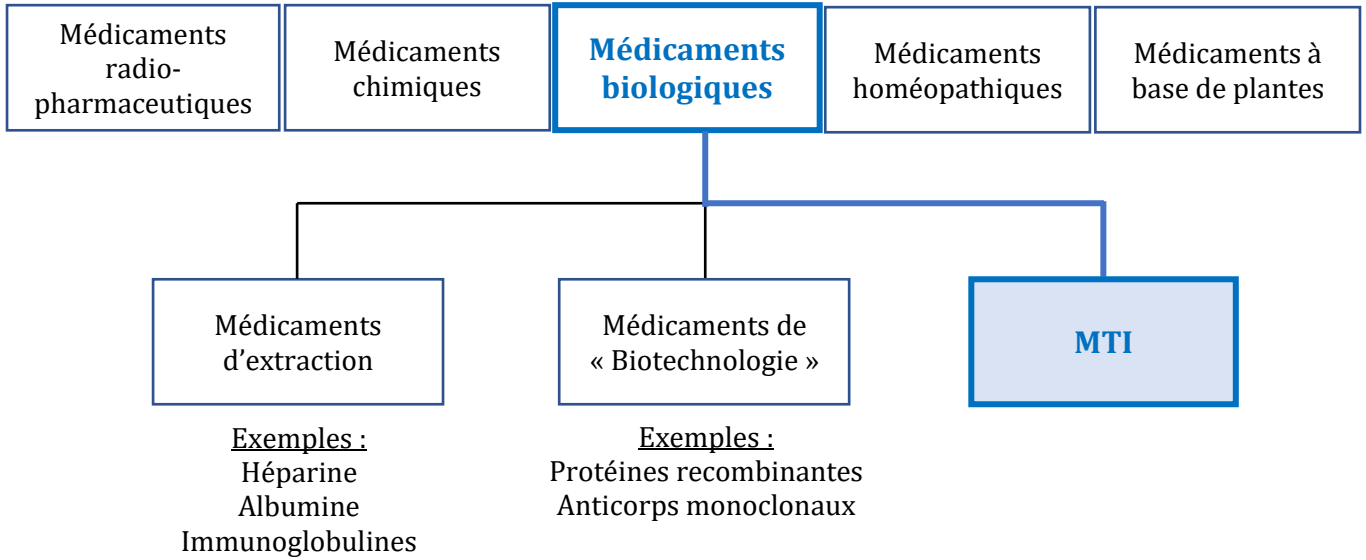


Figure 3 : Classification des MTI au sein des médicaments

## 2. LE CONTEXTE REGLEMENTAIRE DES MTI

### 2.1. La directive européenne 2003/63/CE

A côté des produits transfusionnels et des « préparations cellulaires », de nouveaux « produits » apparaissent dans les années 1990 : les produits de thérapie génique et les produits de thérapie cellulaire. Ceux-ci sont alors réglementés au niveau national dans uniquement certains pays et avec différents statuts réglementaires selon les pays (pratique médicale, DM, médicament, ...) (Tableau 1).

Tableau 1 : Les différentes réglementations des produits d'ingénierie tissulaire humains (hTEPs) en Europe, en 2004

Pays		Autriche	Belgique	Bulgarie	Chypre	Finlande	France	Allemagne	Irlande	Lettonie	Pays-Bas	Pologne	Slovaquie	Espagne	Suède	Royaume Uni	Malte	Italie	
Cadre réglementaire	Aucun			x x	x x				x x	x x	x x	x x	x				x x		
	Médicament	x x	x x			x x		x x											
	DM																		
	Médicament ou DM (au cas par cas)													x x	x x	x x			
	Directive spécifique nationale						x x									x x			
	Autre	x x											x						
Autorisation	Par produit		x					x											
	Par fabrication	x x	x					x x											
	Par accréditation de l'établissement fabricant		x x										x					x	
	Par produit et par fabrication						x x	x						x x					
Import	A partir d'un pays de l'UE		x x				x x						x	x x				x	
	A partir d'un pays hors UE		x x				x x						x	x x				x	
		<p>x : réglementation applicable pour des produits d'ingénierie tissulaire humains autologues  x : réglementation applicable pour des produits d'ingénierie tissulaire humains allogéniques</p>																	

Source : Traduit et adapté de Human tissue-engineered products : Potential socio-economic impacts of a new European regulatory framework for authorization, supervision and vigilance, European commission, Joint Research Centre, 2005

Ces « produits » n'ont pas été pris en considération par la réglementation européenne jusqu'en 2003 et la directive européenne 2003/63/CE (2) modifiant la directive européenne 2001/83/CE (3). Par cette nouvelle directive, la Commission Européenne propose une définition pour les produits de thérapie génique et de thérapie cellulaire, les classe parmi les médicaments et créé une nouvelle classe de médicaments : les MTI.

Selon cette directive 2003/63/CE, on entend par **médicament de thérapie génique** tout produit obtenu par un ensemble de procédés de fabrication visant au transfert, *in vivo* ou *ex vivo*, d'un gène prophylactique, diagnostique ou thérapeutique (à savoir un morceau d'acide nucléique), vers des cellules humaines ou animales et son expression consécutive *in vivo*. Le transfert de gène implique un système d'expression contenu dans un système d'administration appelé vecteur, qui peut être d'origine virale ou non virale. Ce vecteur peut aussi être inclus dans une cellule humaine ou animale.

On entend par **médicament de thérapie cellulaire somatique** les cellules vivantes somatiques autologues (émanant du patient lui-même), allogéniques (provenant d'un autre être humain) ou xénogéniques (provenant d'animaux) utilisées chez l'homme, dont les caractéristiques biologiques ont été sensiblement modifiées sous l'effet de leur manipulation pour obtenir un effet thérapeutique, diagnostique ou préventif s'exerçant par des moyens métaboliques, pharmacologiques et immunologiques. Cette manipulation inclut l'expansion ou l'activation de populations cellulaires autologues *ex vivo* (par exemple l'immunothérapie adoptive), l'utilisation de cellules allogéniques et xénogéniques associées à des DM utilisés *ex vivo* ou *in vivo* (micro-capsules, matrices complexes, biodégradables ou non).

Dans cette directive 2003/63/CE, il n'existe aucune mention se rapportant à l'ingénierie cellulaire ou tissulaire.

## **2.2. Le règlement européen 1394/2007/CE**

Le développement de l'ingénierie cellulaire et tissulaire et l'apparition de nouveaux produits « frontière » entre les médicaments, les produits et tissus du corps humain et les DM ont eu pour conséquence la rédaction du règlement européen 1394/2007/CE (4). Ce nouveau règlement propose une visibilité réglementaire aux MTI tout en assurant suffisamment de flexibilité pour s'adapter aux progrès scientifiques. Elle a pour objectifs d'harmoniser et faciliter l'accès au marché de ces nouveaux produits et de stimuler la compétitivité de l'industrie des biotechnologies tout en garantissant un haut niveau de protection de la santé.

Il complète et adapte les textes communautaires :

- Des produits du corps humain (directive « tissus - cellules » 2004/23/CE (5))
- Dans le domaine du médicament :
  - Directives 2001/83/CE et 2003/63/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
  - Règlement 726/2004/CE (13) ayant pour objet l'établissement de procédures communautaires pour l'autorisation, la surveillance et la pharmacovigilance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et l'institution d'une Agence Européenne des Médicaments (EMA).

Il confirme le statut de médicament des MTI et définit le format de dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : le *Common Technical Document* (CTD) qui devra documenter la qualité, la sécurité et l'efficacité. Cette demande d'AMM devra obligatoirement être faite selon une procédure centralisée et évaluée par l'EMA.

**Ce règlement a été transposé en France par la loi 2011-302 du 22 Mars 2011, article 8 (14).**

### **2.2.1. Classification des MTI**

Au sein des MTI, le règlement 1394/2007/CE définit quatre classes de médicaments (Tableau 2) :

- Les médicaments de thérapie génique<sup>2</sup> (MTG)
- Les médicaments de thérapie cellulaire somatique (MTC)
- Les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire et tissulaire (MIT)
- Les médicaments combinés de thérapie innovante (MC) qui associent un MTI à un DM

---

<sup>2</sup> Il existe deux grands types de thérapie génique : la thérapie génique *in vivo* correspondant à une injection directe de la substance active et la thérapie génique *ex vivo* correspondant à une greffe de cellules génétiquement modifiées.

Tableau 2: Les 4 classes de MTI

Type de MTI	Description	Exemples
<b>Médicament de thérapie génique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Médicament biologique qui contient une substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique.</li> <li>Son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il produit ou au produit de l'expression génétique de cette séquence.</li> <li>Les vaccins sont exclus des MTG et des MTI.</li> </ul>	GLYBERA® IMLYGIC® STRIMVELIS® KYMRIAH® YESCARTA®
<b>Médicament de thérapie cellulaire somatique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Médicament biologique qui contient ou consiste en des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle<sup>3</sup> de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu ; ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur.</li> <li>Il est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou est utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective.</li> </ul>	PROVENGE® ZALMOXIS®
<b>Médicament issu de l'ingénierie cellulaire et tissulaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Produit qui contient des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué, c'est-à-dire des cellules ou tissus qui répondent à au moins l'une des conditions suivantes :               <ul style="list-style-type: none"> <li>Les cellules ou tissus ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés ;</li> <li>Les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur.</li> </ul> </li> <li>Il est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'Homme ou administré à celui-ci dans ce but.</li> <li>Il peut contenir des cellules ou des tissus d'origine humaine ou animale, ou les deux. Les cellules ou tissus peuvent être viables ou non viables. Il peut également contenir des substances supplémentaires, telles que des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques, des supports ou des matrices.</li> </ul>	CHONDROCELECT® MACI® HOLOCLAR® SPHEROX® ALOFISEL®
<b>Médicament combiné de thérapie innovante</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Médicament qui doit incorporer comme partie intégrante un ou plusieurs dispositifs médicaux [...] ou un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs [...], et sa partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables, ou sa partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action qui peut être considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités.</li> <li>L'action pharmacologique, immunologique ou métabolique de ces cellules ou tissus doit être considéré comme le mode d'action principal du produit combiné.</li> </ul>	

Source : Adapté du règlement européen 1394/2007/CE

<sup>3</sup> Sont considérées comme manipulations non substantielles les opérations suivantes : découpage, centrifugation, séparation, filtration, cryoconservation, broyage, stérilisation, concentration, lyophilisation, vitrification, façonnage, irradiation, purification, congélation, trempage dans une solution antimicrobienne ou antiseptique.

### **2.2.2. Le « Committee for Advanced Therapy medicinal products » : le CAT**

Le règlement 1394/2007/CE définit un nouveau comité au sein de l'EMA : le « *Committee for Advanced Therapy medicinal products* » (CAT).

Il a pour rôle de coordonner les ressources spécifiques existantes mises à disposition par les états membres en vue de l'évaluation, de la surveillance et de la pharmacovigilance des médicaments. Il va ainsi regrouper une expertise européenne multidisciplinaire : clinique, chirurgicale, biologique, pharmaceutique, DM, gestion des risques, éthique, ...

Le CAT est composé de 33 membres et leurs suppléants (15) :

- 5 membres cooptés du Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) issus de 5 états membres et nommés par le CHMP lui-même
- 22 experts provenant des autorités compétentes nationales, lorsque ceux-ci ne sont pas déjà représentés par les membres nommés par le CHMP
- 1 membre représentant la Norvège et 1 membre représentant l'Islande
- 2 membres nommés par la Commission Européenne représentant les associations de patients
- 2 membres nommés par la Commission Européenne représentant les professionnels de santé.

La France y est représentée par madame Violaine Closson Carella, affiliée à l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), au sein de laquelle elle occupe la place de chef de l'équipe des produits de thérapie innovante et produits du corps humain depuis le 12 mars 2015.

Le CAT possède cinq missions principales :

- L'évaluation des dossiers d'AMM
- La classification des MTI
- La production d'avis scientifiques
- L'élaboration de recommandations (guidelines)
- La certification

### **Evaluation des dossiers d'AMM :**

Les MTI possèdent le statut de médicament. A ce titre, ils doivent suivre la réglementation des médicaments. Pour accéder au marché, les MTI nécessitent une AMM. L'évaluation du dossier d'AMM est réalisée selon les mêmes critères qu'un médicament chimique ou biologique : la qualité, la sécurité et l'efficacité (annexe 1 de la directive 2001/83/CE). De plus, des spécificités techniques de qualité, sécurité et efficacité doivent également être documentés (partie IV de l'annexe 1 de la directive 2001/83/CE).

Entre 2009 et Juillet 2018, 20 dossiers d'AMM ont été soumis pour évaluation au CAT, 13 d'entre eux (correspondant à 12 MTI) ont reçu une opinion favorable (Tableau 3)

*Tableau 3 : Evolution des demandes d'évaluation initiales d'AMM*

<b>Nombre d'évaluations initiales de demandes d'autorisation de mise sur le marché pour des MTI</b>											
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
<b>AMM soumises</b>	3	1	2	3	2	2	1	1	4	1	20
<b>Opinions favorables émises</b>	1	0	1***	1***	2	1	1	2	2	2	13*
<b>Opinions négatives émises</b>	1**	0	1***	0	0	0	2****	0	0	0	4
<b>Retraits de la demande d'AMM</b>	1	1**	0	0	2	0	0	0	0	1	5
<b>AMM en cours d'évaluation</b>											2

\* Correspondant à 12 MTI

\*\* Même produit (Cerepro)

\*\*\* Même produit (Glybera)

\*\*\*\* Le CAT a adopté 2 opinions négatives pour un même produit (Heparesc)

*Source : traduit de CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies, European Medicines Agency, Juillet 2018 (16)*



## **Classification des MTI :**

Le CAT devra répondre aux questions suivantes :

- Est-ce un produit biologique ?
- Est-ce un médicament ? Quelle est son indication, mécanisme d'action ?
- Est-ce un MTI ?
- A quelle classe de MTI appartient-il ? MTG ? MTC ? MIT ? MC ?

Les arbres décisionnels pour la classification d'un MTI en MTG, MTC ou MIT sont décrits dans les annexes 1 et 2.

Dans le cas où un MTI est susceptible de répondre à plusieurs définitions à la fois, la règle suivante est appliquée :

- si un MTI répond à la fois à la définition d'un MTG et d'un MTC, il sera alors considéré comme un MTG

- si un MTI répond à la fois à la définition d'un MTG et d'un MIT, il sera alors considéré comme un MTG

- si un MTI répond à la fois à la définition d'un MTC et d'un MIT, il sera alors considéré comme un MIT.

La procédure de classification d'un MTI par le CAT dure 60 jours.

Entre 2009 et Juillet 2018, 316 demandes de classification ont été soumises au CAT.

312 d'entre-elles ont été acceptées par le demandeur (Tableau 4).

*Tableau 4 : Evolution du nombre de demandes de classification*

<b>Nombre de demandes de classification de MTI</b>											
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
<b>Soumises</b>	22	19	12	22	20	28	61	60	46	26	316
<b>Acceptées</b>	12	27	12	16	23	29	31	87	49	26	312

*Source : Traduit de CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies, European Medicines Agency, Juillet 2018 (16)*

### **Avis scientifique :**

À tout moment du développement d'un nouveau médicament, le développeur peut demander avis et conseil à l'autorité compétente (nationale ou européenne). L'EMA a mis en place un système d'avis scientifique (« *Scientific Advice Working Party* » [SAWP]) auquel participent les groupes de travail et comités spécialisés.

Une procédure spécifique est requise :

- documentation technique soumise par le demandeur et liste des questions posées
- évaluation par les experts de l'EMA
- préparation des réponses et recommandations, validées par une collégiale au sein du CAT.

Entre 2009 et Juillet 2018, 302 demandes d'avis scientifiques relatives à la qualité, la sécurité et/ou l'efficacité ont été déposées au CAT (Tableau 5)

*Tableau 5 : Evolution du nombre de demandes d'avis scientifiques*

Nombre de procédures d'avis scientifiques concernant les MTI											
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Nombre de procédures	17	19	21	19	23	33	39	46	55	30	302

*Source : Traduit de CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies, European Medicines Agency, Juillet 2018 (16)*

### **Elaboration de recommandations (guidelines) :**

Par leur nature, les MTI nécessitent une approche multidisciplinaire. De nouveaux concepts et mécanismes d'action sont à prendre en compte. Le besoin d'adapter les approches actuelles de qualité, sécurité et/ou efficacité tout en conservant une même évaluation du bénéfice – risque est bien réel.

En fonction de la nature des produits, d'autres questions spécifiques (éthiques, vis-à-vis de la méthodologie, du suivi à long terme, ...) se posent. Ainsi le CAT participe à la rédaction des recommandations (guidelines) à l'attention du développeur.

Ces guidelines sont disponibles sur le site internet de l'EMA (17).

Il existe des guidelines spécifiques du type de MTI, dont certaines sont antérieures à la création du CAT :

- Par exemple, pour la thérapie génique :
  - « *Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products* » (CPMP/BWP/3088/99 Apr 2001 Oct 2001)
  - « *Development of a guideline on the quality, pre-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells* » (CHMP/GTWP/405681/06)
  - « *ICH Oncolytic Viruses* » (CHMP/GTWP/607698/08) ...
- Par exemple, pour la thérapie cellulaire :
  - « *Human cell-based medicinal products* » (CHMP/410869/06)
  - « *Potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer* » (CHMP/BWP/271475/06)
  - « *Reflection paper on in-vitro cultured chondrocytes containing products for cartilage repair of the knee* » (CAT/CPWP/288934/0) ...

Il existe également des guidelines plus générales, applicables pour tous les types de MTI, concernant les bonnes pratiques cliniques (BPC) spécifiques des MTI (03/12/2009) (18) et les BPF spécifiques des MTI (22/11/2017) (19). Les MTI ayant

le statut de médicament, ces référentiels de bonnes pratiques reprennent les BPC et les BPF conçues pour les médicaments et sont adaptées aux MTI.

### **Certification :**

Sur demande, le CAT peut dispenser une certification qui consiste en une évaluation limitée aux premières données de qualité et de développement non-clinique. C'est une procédure d'évaluation autonome qui n'évalue pas la balance bénéfice – risque et qui ne délivre pas d'avis sur la possibilité ou non d'entrer en phase clinique. C'est le rôle du SAWP de donner un avis prospectif sur les prochains développements à prévoir.

La certification n'est pas obligatoire pour le développement clinique et ne remplace pas les données à fournir pour une demande d'AMM. Elle vient en soutien des petites et moyennes entreprises (PME) qui souhaiteraient valoriser leur technologie ou attirer des financeurs afin de poursuivre le développement du MTI.

### **2.2.3. Les exemptions prévues au règlement 1394/2007/CE**

Le règlement 1394/2007/CE prévoit également deux exemptions : l'exemption « éthique » et l'exemption « Hospitalière ».

**L'exemption « éthique »** souligne l'importance que la réglementation des MTI au niveau communautaire ne porte pas atteinte aux décisions prises par les États membres concernant l'opportunité d'autoriser l'utilisation de tel ou tel type de cellules humaines, par exemple les cellules souches embryonnaires, ou de cellules animales. Il convient qu'elle n'influence pas non plus l'application des législations nationales

interdisant ou limitant la vente, la distribution ou l'utilisation de médicaments contenant de telles cellules, consistant dans de telles cellules ou issus de celles-ci.

Ainsi, un état membre peut refuser la commercialisation d'un produit pour des raisons éthiques (mais ne peut pas refuser l'AMM).

**L'exemption « hospitalière »** définit les MTI-pp comme des MTI qui sont préparés de façon ponctuelle, selon des normes de qualité spécifiques, et utilisés au sein du même État membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée, pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé, tout en veillant à ce qu'il ne soit pas porté atteinte aux règles communautaires applicables en matière de qualité et de sécurité et qui les exclut du champ d'application du règlement 1394/2007/CE. Ainsi, leur fabrication est autorisée par l'état membre et les critères de traçabilité, de pharmacovigilance et de qualité doivent être équivalents à ceux prévus par le règlement.

L'objectif est de laisser une certaine souplesse pour des médicaments « nationaux » fabriqués en petite série et utilisés dans un seul état membre, et sous sa responsabilité.

### **2.3. Autres réglementations applicables aux MTI**

#### **2.3.1. La réglementation des essais cliniques**

Les études cliniques évaluant les MTI et MTI-pp sont très encadrées. La directive 2001/20/CE (20) s'applique actuellement pour les essais cliniques s'intéressant aux médicaments à usage humain, et donc aux MTI et MTI-pp. Cette directive sera abrogée par le règlement UE n°536/2014 (21) relatif aux essais cliniques de médicaments dont

l'entrée en vigueur est attendue au plus tard en 2019 sous réserve de la mise à disposition du portail européen et de la base de données européenne.

En France, la réglementation des recherches impliquant la personne humaine (RIPH) avec le décret n°2016-1537 du 16 Novembre 2016 (22) et le décret rectificatif n°2017-884 du 9 Mai 2017 (23) relatifs aux recherches impliquant la personne humaine s'applique également sur les MTI et MTI-pp qui relèvent alors des RIPH de type I « recherche interventionnelle qui comporte une intervention sur la personne humaine non justifiée par sa prise en charge habituelle ».

Concernant la procédure actuelle de demande d'autorisation de RIPH pour un MTI ou un MTI-pp, le promoteur doit déposer un dossier auprès de l'ANSM et du Comité de Protection des Personnes (CPP).

Côté ANSM, la procédure est différente en fonction du type de MTI ou MTI-pp :

- Pour la thérapie génique (MTG et MC de thérapie génique), l'ANSM dispose de 120 jours pour évaluer la demande à partir de la date de réception du dossier complet. Le délai peut être prolongé pour une durée estimée nécessaire par l'ANSM pour compléter les informations demandées. Le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) est aussi sollicité concernant l'agrément des sites impliqués dans l'essai clinique et concernant les mesures de confinement devant être mises en place pour le patient ayant reçu le MTI ou le MTI-pp
- Pour la thérapie cellulaire (MTC, MIT et MC de thérapie cellulaire), l'ANSM dispose de 90 jours pour évaluer la demande à partir de la date de réception du dossier complet. Le délai peut être prolongé de 90 jours par l'ANSM pour

compléter les informations demandées. L'Agence de la Biomédecine (ABM) est également consultée et possède 40 jours pour transmettre un avis.

Côté CPP, le promoteur effectue un tirage au sort du comité auprès duquel il doit déposer son dossier. Le CPP dispose de 35 jours pour émettre un avis favorable ou défavorable sur l'éthique de la recherche.

Cette procédure est détaillée dans l'annexe 3.

L'essai clinique ne peut démarrer qu'après réception de l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable du CPP. Le promoteur devra également souscrire une assurance pour l'essai.

Dès 2019, lors de l'entrée en vigueur du règlement UE 536/2014, plusieurs changements auront lieu dans la procédure de demande d'autorisation de RIPH pour un MTI ou un MTI-pp :

- Le dépôt de la demande d'autorisation se fera sur le portail européen unique
- Une évaluation en parallèle de la partie scientifique d'une part et de la partie éthique d'autre part. L'évaluation de partie scientifique sera centralisée pour tous les états membres et coordonnée par un état membre rapporteur
- Pour la thérapie cellulaire (MTC, MIT et MC de thérapie cellulaire), l'ABM ne sera plus sollicitée
- Pour la thérapie génique (MTG et MC de thérapie génique), le fabricant devra déposer à part une demande pour l'agrément des sites impliqués dans l'essai clinique et les mesures de confinement devant être mises en place pour le patient ayant reçu le MTI ou le MTI-pp

- Au total, une décision unique sera notifiée sur le portail européen, entre 110 et 141 jours.

Cette procédure est détaillée dans l'annexe 4.

### **2.3.2. La réglementation des organismes génétiquement modifiés**

Les MTI composés d'organismes génétiquement modifiés (OGM) doivent respecter la directive 2001/18/CE (24) relative à la dissémination volontaire d'OGM.

En France, ces OGM sont classés en groupes de danger après avis du HCB qui évalue les risques pour l'environnement et la santé publique. L'HCB délivre un agrément des sites impliqués en définissant la durée et les mesures de confinement à appliquer au patient après l'administration du MTI-OGM.

Dans le cas d'un essai clinique impliquant un OGM, la directive européenne 98/81/CE sur l'utilisation confinée des OGM (25) transposée en France par la loi n° 2008-595 du 25 juin 2008 relative aux OGM (26) doit être respectée.

### **2.3.3. La fabrication des MTI et MTI-pp**

Les MTI et les MTI-pp sont régis par le statut de médicament. Ainsi, leur fabrication doit être réalisée selon les BPF spécifiques des MTI (19) tirées des BPF des médicaments. La transposition en droit français du guide BPF pour les MTI fera l'objet d'une consultation publique au quatrième semestre 2018, préalablement à leur transposition par une décision du Directeur général de l'ANSM complétant celle relative aux BPF. Les BPF spécifiques des MTI sera applicable aux activités de fabrication des MTI et des MTI-pp, y compris les médicaments expérimentaux.



Concernant les MTI, en France, les établissements pharmaceutiques sont autorisés pour la fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros (27) (28). La responsabilité est assumée par un pharmacien responsable avec titres et travaux spécifiques ou par un pharmacien responsable associé à une personne justifiant des compétences (29). Leur distribution est réalisée par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des établissements de santé sous la responsabilité du pharmacien responsable de la PUI, ces thérapies entrant dans le monopole pharmaceutique.

La fabrication des MTI-pp est autorisée par l'autorité compétente de l'Etat membre. Celui-ci doit veiller à ce que les exigences nationales de traçabilité, de pharmacovigilance et de qualité soient équivalentes à celles prévues au niveau communautaire pour les MTI. En France, les établissements autorisés sont les établissements pharmaceutiques (27) (28) ou des établissements / organismes publics autorisés par l'ANSM (30) dont les établissements de santé et l'Etablissement Français du Sang (EFS). La personne responsable est, pour les établissements de santé, le pharmacien responsable de la PUI et, pour les établissements ou organismes publics autorisés par l'ANSM, un pharmacien ou un médecin ou un docteur en sciences de la vie et de la santé avec titres et travaux spécifiques justifiant d'une expérience d'au moins deux ans dans le domaine.

Actuellement, onze établissements sont autorisés par l'ANSM (Tableau 6).

Tableau 6 : Liste des Etablissements ou Organismes exerçant des activités portant sur les MTI-pp autorisés par l'ANSM

	Préparation	Conservation	Distribution	Cession
Unité de Thérapie Cellulaire et Tissulaire CTSA Jean Julliard, Clamart		MTC MTC		
Unité d'Ingénierie et de Thérapie Cellulaire EFS Ile de France, Créteil		MTC MTC		
Groupe Hospitalier Edouard Herriot Hospices Civils de Lyon		MTC MIT		Non autorisé
Unité de thérapie cellulaire et génique CHU de Nantes		MTC et MC MTC et MC		Non autorisé
Hôpital de la Conception Laboratoire de Culture et de Thérapie Cellulaire Assistance publique - Hôpitaux de Marseille		MTC		Non autorisé
Unité de Thérapie Cellulaire / Centre Intégré de Thérapie Génique Hôpital La Pitié Salpêtrière Assistance Publique - Hôpitaux de Paris		MTC et MTG et MC		
Unité de Thérapie Cellulaire Hôpital Saint Louis Assistance Publique – Hôpitaux de Paris		MTC et MIT		
Laboratoire de Thérapie Cellulaire et Génique Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades Assistance Publique - Hôpitaux de Paris		MTC et MTG		
UFR de Médecine et de Pharmacie Unité de Biothérapies CHU de Rouen		MTC et MTG		
Unité de Thérapie Cellulaire et Tissulaire CHU Brabois (Nancy)		MTC et MIT MTC et MIT		Non autorisé
Laboratoire de Thérapie Cellulaire Institut Gustave Roussy - Villejuif		MTC		

En orangé, concerne les MTI-pp à usage humain utilisés dans le cadre d'une recherche biomédicale  
En vert, concerne les MTI-pp à usage humain autorisés par l'ANSM

Source : Adapté des Autorisations d'activités portant sur les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (31)

Dans le cadre de la Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH), la loi 2016-41 du 26 Janvier de modernisation de notre système de santé (32) a introduit l'article L.4211-9-2 du Code de la Santé Publique (CSP) (33) qui permet aux établissements autorisés par l'ANSM de :

- Fabriquer, importer, exporter et distribuer des MTI expérimentaux sous réserve de respecter les BPF. L'autorisation est valable pour la durée de l'essai clinique mais devient caduque en l'absence d'inclusion un an après la date de début de l'essai.
- Assurer l'import et l'export de MTI-pp uniquement dans le cadre de la RIPH. L'autorisation est valable pour cinq ans, et est renouvelable.

#### **2.4. Comparatif entre MTI, MTI-pp et PTC**

En résumé, il coexiste en France trois classes de produits thérapeutiques proches mais ayant un cadre réglementaire différent :

- Les MTI, ayant le statut de médicament et réglementés au niveau européen
- Les MTI-pp, ayant le statut de médicament, réglementés au niveau européen et national
- Les PTC, n'ayant pas le statut de médicament et réglementés au niveau national.

Les principales différences entre les cadres réglementaires des MTI, des MTI-pp et des PTC sont résumées dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Principales différences des cadres réglementaires des MTI, MTI-pp et PTC.

	MTI	MTI-pp	PTC
Statut	Médicament à usage humain		Tissus / Cellules
Contexte réglementaire	<b>Européen</b> Règlement 1394/2007/CE Directive 2001/83/CE	<b>Européen</b> Règlement 1394/2007/CE <b>Français</b> Loi n°2011-302	<b>Européen</b> Directive 2004/23/CE <b>Français</b> Art. L.1243-1 et suivants du CSP
Définition	Produits de thérapie cellulaire ou génique fabriqués selon un processus industriel avec manipulations substantielles (MTC, MTG, MIT, MC)	MTI préparés ponctuellement, utilisés au sein d'un même état membre, dans un hôpital, sous la responsabilité d'un médecin pour une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade	Manipulations non substantielles ET Même fonction essentielle chez le donneur / receveur
Statut de la recherche	Recherche impliquant la personne humaine (RIPH)		
Autorisation	Demande d'AMM centralisée européenne	Autorisation nationale (ANSM) après avis de l'ABM concernant la préparation, la conservation, la distribution et la cession Art. L.5121-1 17è du CSP (MTI-pp) Art. L.1243-2 du CSP (PTC)	
Fabrication	Etablissement pharmaceutique Etablissement de santé (cadre de la RIPH) <b>BPF spécifiques MTI</b>	Etablissement pharmaceutique Etablissement ou organisme public autorisé par l'ANSM <b>BPF spécifiques MTI</b>	Unités de thérapie cellulaire  <b>Bonnes pratiques « tissus - cellules »</b>
Dispensation	Par la PUI Monopole pharmaceutique	Par le lieu de fabrication directement à l'unité de soins	Par l'unité de thérapie cellulaire
Import / Export	Possible	Possible dans le cadre de la RIPH	Possible

Source : Adapté des trois types de produits : les MTI, les MTI-pp et les préparations de thérapie cellulaire. ANSM (34)

### 3. DEVELOPPEMENT ET ACCES AU MARCHÉ

#### 3.1. Le développement clinique des thérapies innovantes

Le développement d'une thérapie innovante, comme tout autre médicament ou produit de santé, s'inscrit dans un *continuum* structuré de la recherche (Figure 4).

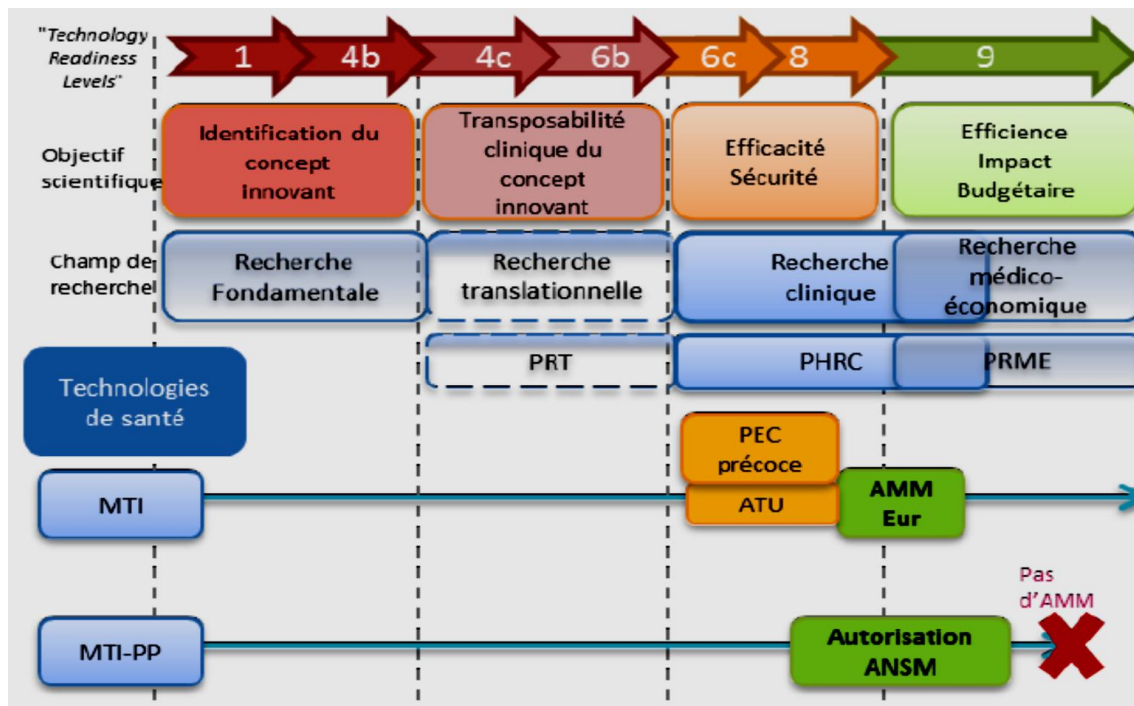


Figure 4 : Continuum structuré de la recherche

Source : Adapté de l'instruction DGOS/PF4/2016/382 du 9 décembre 2016 relative aux programmes de recherche sur les soins et l'offre de soins pour l'année 2017 (35)

Ce *continuum* fait référence à plusieurs types de recherche :

- La **recherche fondamentale**, ayant pour objectif la compréhension du fonctionnement normal et pathologique des organismes en vue d'identifier les mécanismes responsables ainsi que des voies d'amélioration de cet état pathologique
- La **recherche translationnelle**, assurant le lien entre la recherche fondamentale et la recherche clinique, et permettant l'interprétation rapide

des connaissances acquises en recherche fondamentale vers des applications diagnostiques et thérapeutiques au bénéfice du patient

- La **recherche clinique**, ayant pour objectif de définir et valider les meilleures stratégies de diagnostic et de traitement de la pathologie étudiée
- La **recherche médico-économique**, ayant pour objet l'évaluation de l'efficacité des technologies de santé.

Concernant la recherche clinique, dans le monde, entre 1999 et Juin 2015, un total de 939 études cliniques évaluant des MTI a été dénombré (36). Plus de la moitié d'entre-elles évaluent des MTC (53.6 % contre 22.4 % pour des MTG, 22.8 % pour des MIT et seulement 1.2 % pour des MC). Ces études se situent majoritairement en phase précoce (Figure 5) et ciblent diverses aires thérapeutiques même si près de la moitié d'entre-elles ciblent les cancers et les maladies cardiovasculaires (Figure 6).

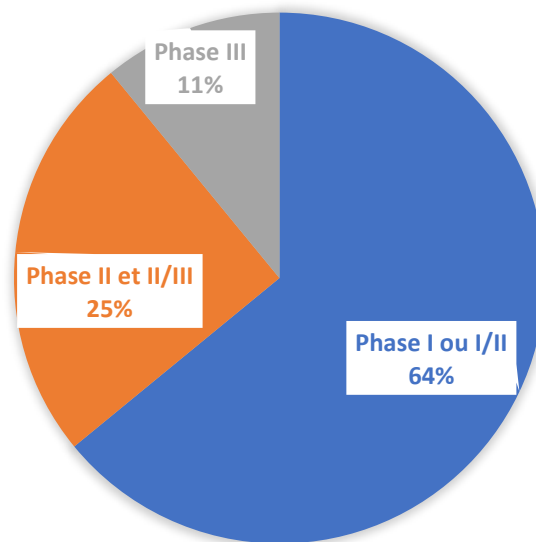


Figure 5 : Pourcentage d'études cliniques évaluant des MTI en fonction de leur phase  
Source : Adapté de *Advanced therapy medicinal products : current and future perspectives*, Hanna E. 2016 (36)

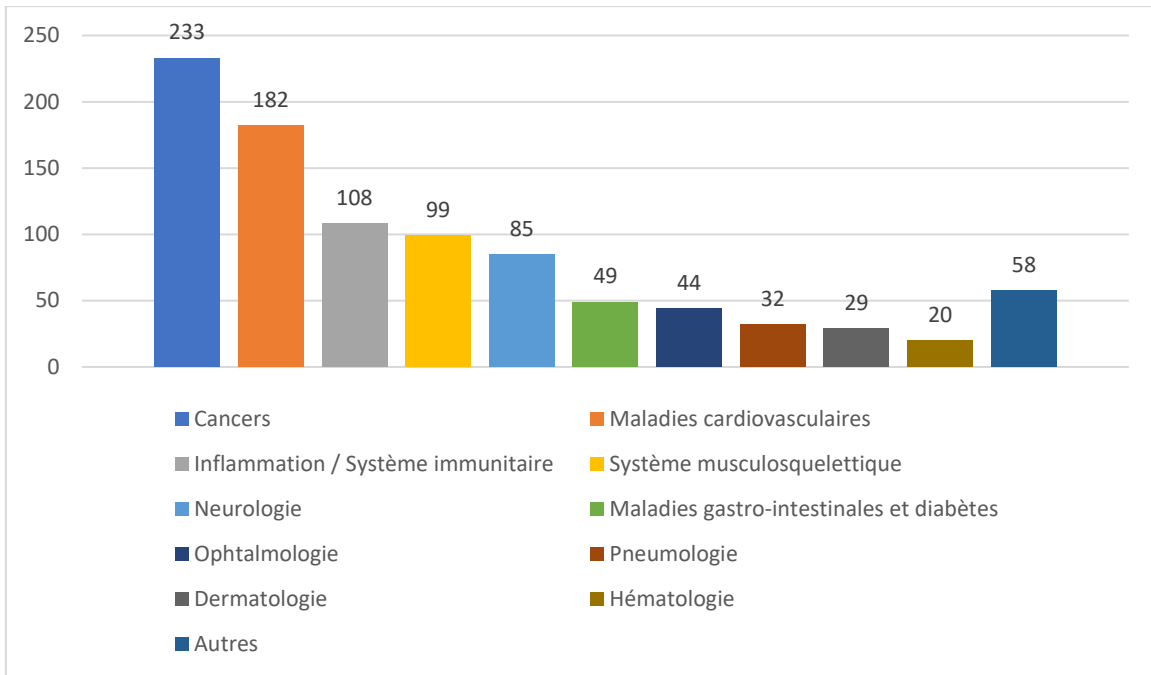


Figure 6 : Nombre d'études cliniques évaluant les MTI en fonction de l'aire thérapeutique  
 Source : Adapté de Advanced therapy medicinal products : current and future perspectives, Hanna E. 2016 (36)

La très grande majorité de ces études (73.2 %) est financé par un promoteur non-industriel (académique, hospitalier, ...). Néanmoins, les études cliniques évaluant des MTI ayant un coût très élevé, le pourcentage d'études financées par des promoteurs industriels augmente selon la phase concernée, passant de 20.5 % en phase I ou I/II à 53.8 % en phase III (Figure 7).

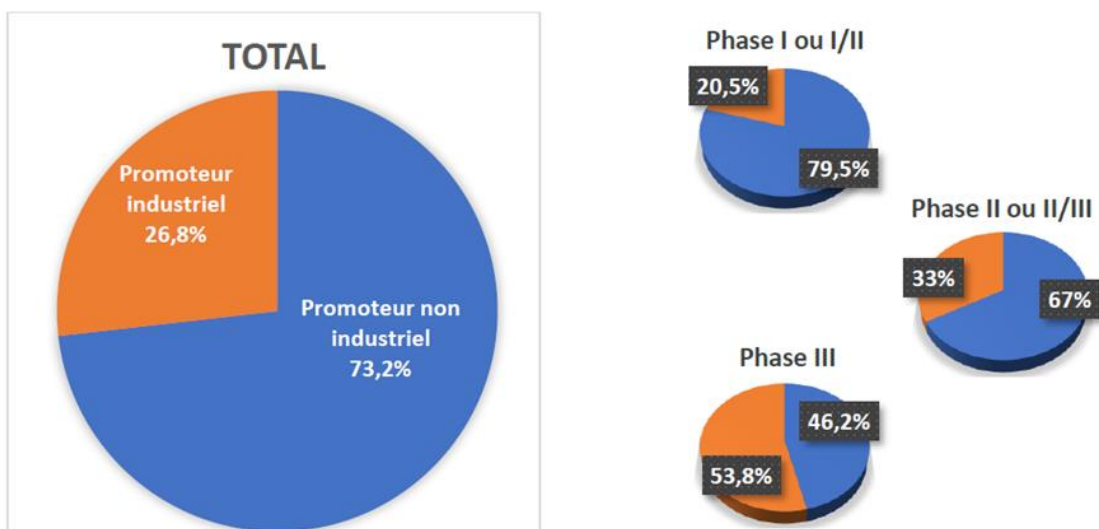


Figure 7 : Pourcentage d'études cliniques de MTI, en fonction du type de promoteur, et en fonction de la phase évaluée  
 Source : Adapté de Advanced therapy medicinal products : current and future perspectives, Hanna E. 2016 (36)

Le nombre d'études cliniques évaluant les MTI est actuellement en très forte augmentation. Par exemple, il a augmenté de 50 % entre 2015 et 2017(8). C'est le reflet d'un intérêt florissant pour ces nouvelles thérapies et ainsi d'un marché grandissant rapidement.

### **3.2. Dispositifs de soutien à la recherche et à l'innovation**

Le développement des MTI étant particulièrement coûteux, il existe, au niveau européen et français, plusieurs types de dispositifs de soutien à la recherche, à l'innovation et à l'accès précoce auxquels les MTI peuvent prétendre.

Les dispositifs de soutien à l'innovation ou à la recherche européens ne sont pas disponibles pour les MTI-pp car ces derniers sont évalués au niveau national et n'ont pas vocation à obtenir une AMM.

#### **3.2.1. Le dispositif Medicines Adaptive Pathways to Patients (MAPPs)**

Le dispositif européen MAPPs permet d'orienter et d'accompagner le développement du médicament par le biais de dialogues précoces impliquant les autorités réglementaires, les organismes d'évaluation, les sociétés savantes et les associations de patients. Ce dispositif a pour objectif de réduire le délai d'accès aux médicaments répondant à un besoin médical non couvert.

Les critères pour bénéficier d'un MAPPs sont les suivants :

- Médicament répondant à un besoin médical non couvert
- La population traitée doit être une population cible restreinte amenée à être élargie



- L'engagement de la mise en place d'un recueil de données post-AMM
- L'implication des parties prenantes grâce à des propositions satisfaisant leurs exigences.

En août 2016, 62 candidatures ont été comptabilisées dont cinq dossiers relevant de MTI qui ont été acceptés (37). Les aires thérapeutiques couvertes sont très variées avec cependant un fort impact de l'oncologie représentant un tiers des candidatures reçues (Figure 8).

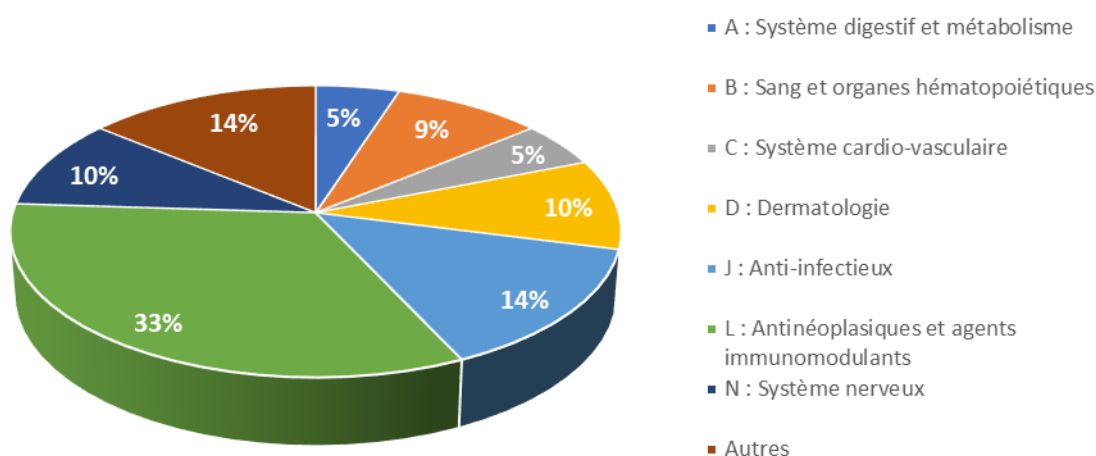


Figure 8 : Répartition des candidatures au dispositif MAPPs, par classe ATC  
 Source : Final report on the adaptive pathways pilot, European Medicines Agency, Juin 2016 (37)

### 3.2.2. Le programme *Priority Medicine* (PRIME)

Le programme européen *PRIME* a été créé en 2016 et vise à instaurer un soutien scientifique et réglementaire dans le but d'optimiser le développement et d'accélérer l'accès à un médicament afin de répondre à un besoin médical non couvert et contribuer à un intérêt thérapeutique majeur pour les patients.

Les médicaments ayant été acceptés dans ce programme peuvent bénéficier :

- D'un suivi personnalisé et continu d'un rapporteur du CHMP ou du CAT en vue d'un dépôt de dossier d'AMM
- De recommandations de différents experts des commissions impliquées dans l'obtention de l'AMM concernant le plan de développement et la stratégie réglementaire conseillée
- Des avis scientifiques permettant d'apporter des réponses aux interrogations sur les principaux axes de développement
- D'une procédure d'AMM accélérée

En juin 2018, un total de 189 dossiers ont été déposés : 181 d'entre eux ont été évalués et 43 dossiers ont été acceptés (38). Les aires thérapeutiques concernées sont très diverses, avec cependant un fort impact de l'oncologie (63 dossiers évalués, 13 acceptés) (Figure 9).

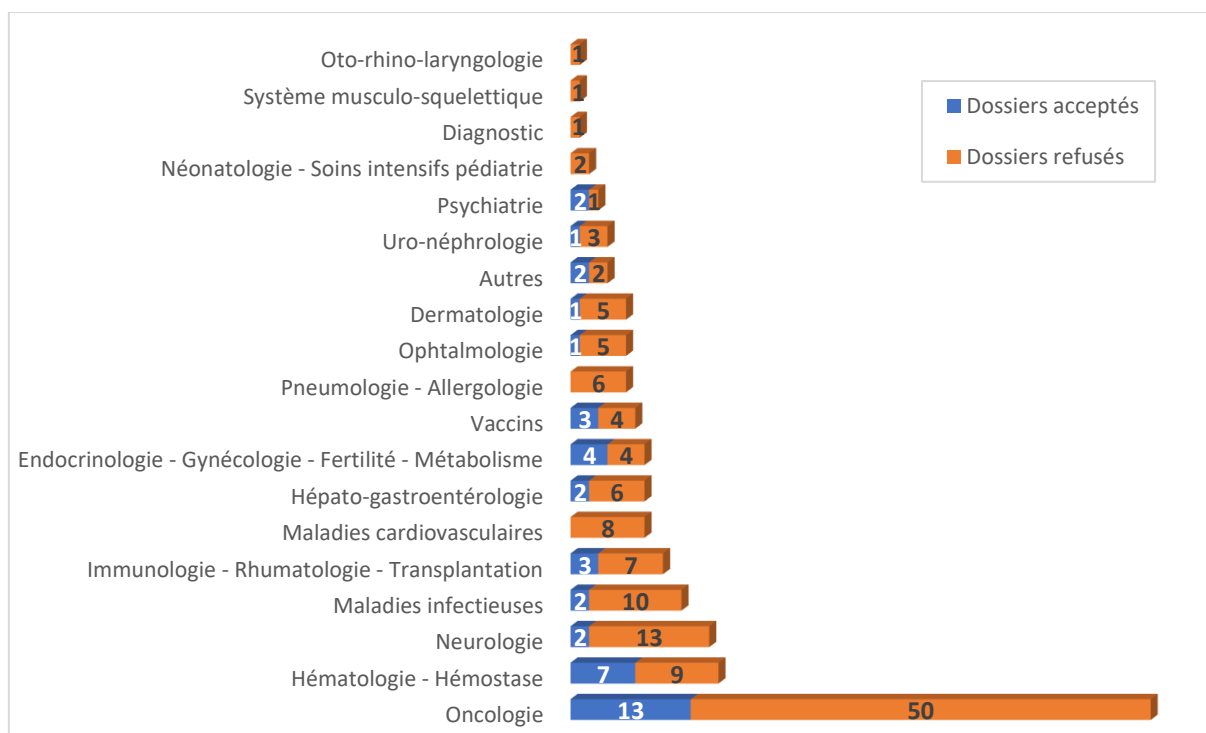


Figure 9 : Répartition des dossiers acceptés et refusés dans le cadre du programme PRIME, par aire thérapeutique  
Source : Recommendations on eligibility to PRIME scheme, European Medicines Agency, Juin 2018 (38)

Concernant les MTI, un total de 18 dossiers a été accepté pour 48 dossiers déposés (Tableau 8).

Tableau 8 : Nombre de dossiers de MTI évalués et acceptés dans le cadre du programme PRIME

Eligibilité au programme PRIME pour les MTI											
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Dossiers évalués	Création du programme PRIME en 2016							22	16	10	48
Dossiers éligibles								8	6	4	18

Source : Traduit et adapté de CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies, European Medicines Agency, Juillet 2018 (16)

Kymriah® et Yescarta® sont les deux premiers médicaments ayant bénéficié du programme PRIME à avoir obtenu, en Août 2018, une AMM européenne centralisée.

### **3.2.3. Les dispositifs de soutien à la recherche**

Plusieurs dispositifs de soutien à la recherche existent également à la fois au niveau européen et français. Parmi eux, il existe :

- Les rencontres précoces (européennes ou françaises), ayant pour objectifs :
  - D'apporter aux entreprises des recommandations et des réponses aux questions concernant le développement des médicaments
  - D'initier des échanges permettant d'intégrer en amont les exigences réglementaires
  
- Les programmes de recherche financés par le Ministère de la Santé :
  - Programme de recherche translationnelle (PRT)
  - Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC)
  - Programme de recherche médico-économique (PRME)
  - Programme de recherche sur la performance du système de soins (PREPS)

- Programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale (PHRIP)

En 2017, seuls sept projets de thérapie cellulaire ont été retenus au PHRC (cinq au PHRC national et deux au PHRC cancer) sur les 136 projets retenus (39). Un des freins rencontrés à l'obtention de ces PHRC pour les MTI et les MTI-pp est incontestablement le coût du traitement. Ainsi, les promoteurs hospitaliers peuvent avoir à trouver un financement annexe à celui octroyé pour le PHRC pour pouvoir mener l'étude clinique à terme. C'est le cas, par exemple, du PHRCN-17-0572 (MIAS-2) porté par le CHU de Rouen et le Dr Valérie Bridoux visant à évaluer « l'efficacité de l'injection intra sphinctérienne de myoblastes autologues chez des patient(e)s présentant une incontinence anale sévère par insuffisance sphinctérienne ». Cette étude est financée par le PHRC à hauteur de 650 000 euros, représentant environ les deux tiers du coût total de l'étude. Un partenariat avec un promoteur industriel est donc nécessaire pour mener ce projet à bien.

### **3.3. L'autorisation de mise sur le marché**

Les MTI-pp n'ont pas vocation à obtenir une AMM. En effet, ils sont destinés à un patient donné pour une prescription médicale bien déterminée et devront obtenir, en France, une autorisation de l'ANSM. Néanmoins, la création de ces produits est récente et le décret fixant les conditions d'autorisation des MTI-pp mentionnés au 17° de l'article L.5121-1 (40) est en attente de publication. Ainsi le dossier d'AMM, son processus de demande et son évaluation décrits ci-après sont uniquement à destination des MTI.

### **3.3.1. Le dossier d'AMM**

La structure du dossier de demande d'AMM est définie dans l'annexe I de la directive 2001/83/CE (3) définissant les normes et protocoles analytiques, toxicopharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments. En d'autres termes, cette annexe I définit les données de qualité, de sécurité et d'efficacité à fournir en vue de l'évaluation de la demande d'AMM.

L'annexe I de la directive 2001/83/CE est divisée en quatre parties :

- La partie I décrit le format de la demande, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage, la notice et les exigences de présentation pour les demandes standards
- La partie II prévoit une dérogation pour les « demandes spécifiques » à savoir l'usage médical bien établi, les médicaments essentiellement similaires, les associations fixes, les produits biologiques similaires, les circonstances exceptionnelles et les demandes mixtes (en partie bibliographique et en partie études propres)
- La partie III traite des « demandes particulières » pour les médicaments biologiques, radiopharmaceutiques, homéopathiques, à base de plantes, et les médicaments orphelins
- La **partie IV traite des MTI** et concerne les exigences spécifiques de médicaments pour thérapie génique (utilisant le système humain autologue ou allogénique ou le système xénogénique) et les médicaments de thérapie cellulaire d'origine humaine ou animale et les médicaments de transplantation xénogénique.

Le format et le contenu du dossier de demande d'AMM (dossier CTD) ont été définis par l'*International Conference on Harmonisation* (ICH) et sont donc communs et harmonisés aux Etats-Unis, au Japon et dans l'Union Européenne, à l'exception du module 1 dont le contenu répond à des spécificités régionales (41).

5 modules composent ce dossier (Figure 10) :

- Module 1 : Informations administratives régionales
- Module 2 : Sommaire général
- Module 3 : Qualité
- Module 4 : Rapports d'études non cliniques
- Module 5 : Rapports d'études cliniques

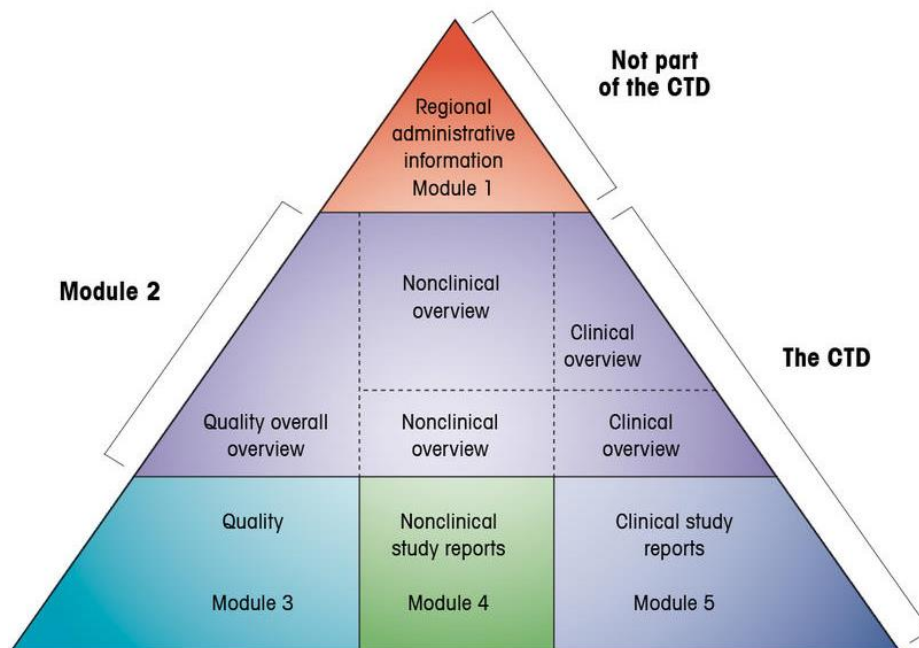


Figure 10 : Structure du dossier de demande d'AMM  
Source : The Common Technical Document, ICH Harmonisation (41)

### **3.3.2. La procédure de demande d'AMM**

Pour tous les MTI, la demande d'AMM doit se faire obligatoirement via une procédure centralisée. Le dossier de demande d'AMM est alors déposé auprès de l'EMA qui va coordonner son évaluation scientifique auprès de différents comités :

- Le CAT examine la demande d'AMM et donne un avis au CHMP
- Le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) donne ses recommandations au CHMP sur l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance
- Le CHMP adopte un avis qui est transmis à la Commission Européenne.

Si le MTI a le statut de médicament orphelin, le comité des médicaments orphelins donne un avis scientifique à la Commission Européenne sur les aspects concernant l'application des incitations relatives aux médicaments orphelins.

Si la population ciblée comporte une composante pédiatrique, le comité pédiatrique devra statuer sur les aspects relatifs aux obligations imposées par le règlement 1901/2006/CE (42).

L'évaluation scientifique du dossier est réalisée en 210 jours avec deux périodes d'arrêt du temps (« clock-stop ») correspondant au temps nécessaire à l'industriel pour répondre à d'éventuelles questions (Figure 11).

La décision finale est prise par la Commission Européenne après réception des avis du CAT et du CHMP. Si l'AMM est octroyée, elle est valable dans tous les états membres avec un nom commercial unique, un résumé des caractéristiques du produit unique, une notice unique et un étiquetage unique.

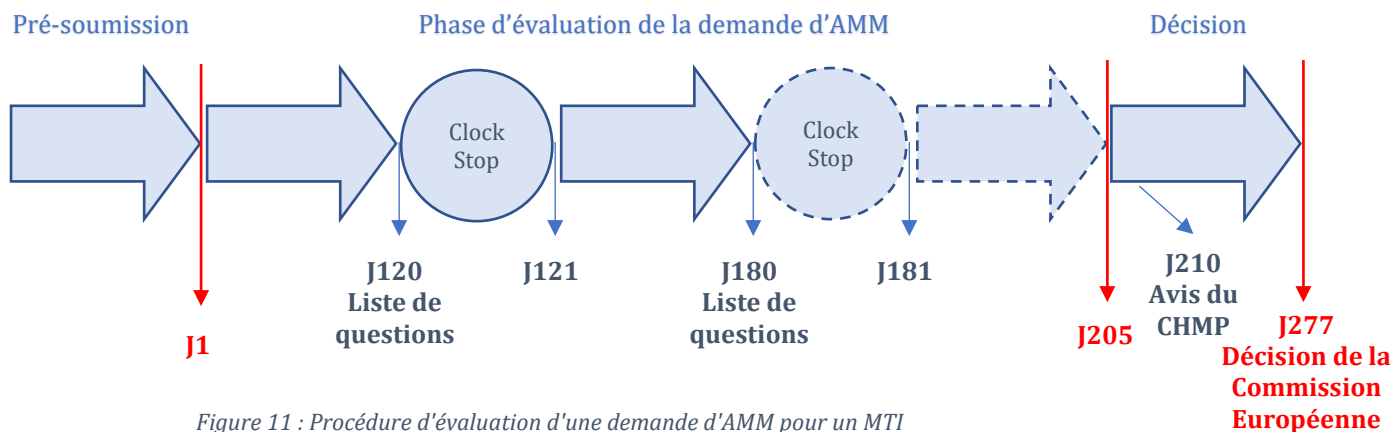


Figure 11 : Procédure d'évaluation d'une demande d'AMM pour un MTI

Source : Adapté de Committee for Advanced Therapies (CAT) Minutes for the meeting, European Medicines Agency, Mars 2018 (43)

Dans le cadre d'un médicament présentant un intérêt de santé publique majeur, une procédure dite « accélérée » peut s'appliquer. Pour cela, l'EMA doit être sollicitée deux à trois mois avant le dépôt du dossier. En cas d'accord, le dossier d'AMM sera examiné en 150 jours.

En cas d'avis favorable du CHMP, la Commission Européenne peut décider d'octroyer plusieurs types d'AMM :

- Une AMM définitive
- Une AMM conditionnelle, accordée si le médicament répond à un besoin thérapeutique et si les premières données démontrent une balance bénéfice-risque positive, néanmoins à confirmer par l'apport de données complémentaires. Ce type d'AMM est donné pour un an renouvelable avec l'engagement du demandeur de terminer les études en cours ou de mettre en place de nouvelles études pour confirmer la balance bénéfice-risque dans un délai raisonnable.
- Une AMM sous circonstances exceptionnelles, accordée si le demandeur est dans l'impossibilité de fournir les renseignements complets sur l'efficacité et la



sécurité du médicament. Ce type d'AMM concerne en particulier les médicaments indiqués dans des pathologies rares. Elle est accordée sous réserve du respect d'obligations spécifiques concernant la sécurité du médicament.

En France, un médicament n'ayant pas encore d'AMM peut obtenir une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Celle-ci est délivrée par l'ANSM pour un patient donné (ATU nominative) ou pour un groupe de patients (ATU de cohorte). Ces ATU permettent une prise en charge exceptionnelle, précoce et dérogatoire des médicaments à des fins thérapeutiques avant leur AMM en cas d'absence d'alternative disponible.

En 2017, l'ANSM a accordé la première ATU à un MTI. Il s'agit d'une ATU nominative délivrée à un médicament de thérapie génique, le tisagenlecleucel-T (CTL019) du laboratoire Novartis. Ce médicament est composé de lymphocytes T porteurs d'un récepteur chimérique (CAR-T *cells*) et est indiqué chez les enfants atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique.

En Juin 2018, l'EMA a rendu un avis positif pour l'AMM des deux premiers médicaments de thérapie génique CAR-T *cells* (Kymriah® et Yescarta®) destinés au traitement de certains cancers hématologiques. Afin d'accélérer leur mise à disposition auprès des patients français, l'ANSM a délivré, le 17 Juillet 2018, deux ATU de cohorte (qui prendront fin dès l'AMM européenne des deux médicaments, attendue avant la fin 2018, et leur commercialisation) (44).

Le 27 Août 2018, la commission européenne a délivré une AMM pour les deux médicaments Kymriah® et Yescarta®.

Cette mise à disposition accélérée est due à des résultats cliniques très significatifs de ces traitements. Par exemple, une seule administration de Kymriah® offre une rémission durable et une persistance à long terme chez les enfants et les jeunes adultes atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique réfractaire ou récidivante (une rémission complète à 3 mois de l'ordre de 81 % et une survie globale estimée à 90 % à 6 mois et à 76 % à 12 mois (45)). Un suivi à long terme de patients ayant reçu une injection de CAR-T *cells* ciblant le CD19 (en troisième ligne ou plus) a montré une médiane de survie de 12.9 mois, qui est supérieure à celle observée avec des traitements conventionnels (7.7 mois chez les patients traités par Blinatumomab Blincyto®) (46).

### **3.3.3. L'évaluation de la Haute Autorité de Santé**

Après avoir obtenu une AMM, une entreprise pharmaceutique peut fixer librement le prix d'un médicament. En France, pour qu'il soit remboursable par la Sécurité Sociale, elle doit déposer une demande à la Haute Autorité de Santé (HAS). L'avis rendu par la Commission de la Transparence (CT) de la HAS est ensuite transmis au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM). La décision finale de remboursement relève de la compétence des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale.

Les prix revendiqués pour les MTI sont élevés. Par exemple :

- Holoclar® est commercialisé en Italie à un prix de 95 000 euros
- Kymriah® et Yescarta® sont commercialisés aux Etats-Unis respectivement à un prix de 475 000 et 373 000 dollars

- Glybera® avait un prix revendiqué en Europe supérieur à 1 000 000 euros.

En France, à ce jour, trois MTI ont été évalués (ChondroCelect®, Glybera® et Holoclar®) mais seul Holoclar® est remboursable (47). Néanmoins, il n'est pas inscriptible sur la « liste en sus » (liste des médicaments innovants et coûteux remboursés à l'hôpital à 100 %, en plus du forfait d'hospitalisation). Le prix de 95 000 euros est alors incompatible avec son utilisation clinique.

L'arrivée en Europe et en France des deux premiers médicaments de thérapie génique CAR-T *cells* (Kymriah® et Yescarta®), qui auront un prix revendiqué de plusieurs centaines de milliers d'euros (320 000 euros pour Kymriah®), devrait entraîner une réflexion sur le mode de financement et de remboursement de ces thérapies innovantes, afin de maintenir, d'une part, leur accès aux patients, et d'autre part, une pérennité financière de notre système de santé (48).

### **3.4. Les MTI autorisés**

Au total, douze MTI ont obtenu une AMM. Actuellement, seulement huit sont encore sur le marché. Parmi eux, deux MTI (Kymriah® et Yescarta®) sont actuellement soumis au régime de l'ATU de cohorte en France.

Quatre MTI ont, d'ores et déjà, vu leur AMM interrompue. Il s'agit de ChondroCelect®, Glybera®, MACI® et Provence®. Des raisons commerciales ont été avancées pour justifier le retrait de ces AMM.

Le Tableau 9 résume les caractéristiques de ces MTI ainsi leurs différentes indications.

Tableau 9 : Liste des MTI ayant reçu une AMM

MTI (Nom + description)	Type	Industriel	Indication	AMM	Statut AMM
<b>Chondro Celect</b> Cellules de cartilage autologues viables caractérisées, amplifiées ex vivo exprimant des protéines marqueurs spécifiques	MIT	Tigenix	Adultes présentant une lésion unique du cartilage des condyles fémoraux	<b>10/2009</b> AMM classique	<b>Interrompue 07/2016</b>
<b>Glybera</b> Alipogene tiparvovec	PTG	Chiesi	Adultes ayant un déficit en lipoprotéine lipase avec des crises sévères ou répétées de pancréatite	<b>10/2012</b> AMM sous conditions exceptionnelles	<b>Interrompue 04/2017</b> Raison commerciale
<b>MACI</b> Chondrocytes autologues cultivés, caractérisés, appliqués sur une matrice	MIT	Vericel	Réparation des lésions sur toute la profondeur du cartilage du genou chez des adultes symptomatiques	<b>06/2013</b> AMM classique	<b>Interrompue 09/2014</b> Fermeture site production
<b>Provenge</b> Cellules mononucléées autologues du sang périphérique activées par PAP-GM-CSF (sipuleucel-T)	PTC	Dendreon	Hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate, peu ou pas symptomatique, métastatique, après échec de la castration médicamenteuse ou chirurgicale et lorsqu'une chimiothérapie n'est pas appropriée	<b>09/2013</b> AMM classique	<b>Interrompue 05/2015</b> Raison commerciale
<b>Holoclar</b> Cellules épithéliales cornéennes humaines autologues amplifiées ex vivo contenant des cellules souches	MIT	Chiesi	Adultes souffrant d'une déficience en cellules souches limbiques modérée à sévère causée par des brûlures, notamment chimiques, aux yeux	<b>02/2015</b> AMM conditionnelle	<b>Valide</b>
<b>Imlygic</b> Talinogene laherparepvec	PTG	Amgen	Adultes présentant un mélanome qui ne peut être retiré par intervention chirurgicale et qui s'est étendu à d'autres parties du corps	<b>12/2015</b> AMM classique	<b>Valide</b>
<b>Strimvelis</b> Fraction cellulaire autologue enrichie en CD34+ contenant des cellules CD34+ transduites avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène ADA humain	PTG	GSK	Traitement d'un déficit immunitaire combiné sévère dû à un déficit en adénosine désaminase	<b>05/2016</b> AMM classique	<b>Valide</b>
<b>Zalmoxis</b> Lymphocytes T allogéniques génétiquement modifiés avec un vecteur rétroviral codant une forme tronquée du récepteur du facteur de croissance nerveuse à faible affinité humain et la thymidine kinase du virus herpès simplex I	PTC	Molmed	Traitement adjuvant chez les adultes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques haploidentique	<b>08/2016</b> AMM conditionnelle	<b>Valide</b>
<b>Spherox</b> Sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice	MIT	CO.DON AG.	Réparation des lésions cartilagineuses au genou chez les adultes symptomatiques	<b>07/2017</b> AMM classique	<b>Valide</b>
<b>Alofisel</b> Darvadstrocel	PTC	Takeda	Traitement des fistules anales complexes chez les adultes atteints de la maladie de Crohn lorsqu'un médicament conventionnel ou biologique n'a pas suffisamment bien fonctionné	<b>03/2018</b> AMM classique	<b>Valide</b>
<b>Kymriah</b> Tisagenlecleucel	PTG	Novartis	Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques chez les enfants et les adultes de moins de 25 ans et traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules chez les adultes	<b>08/2018</b> AMM classique	<b>Valide</b>
<b>Yescarta</b> Axicabtagene ciloleucel	PTG	Gilead	Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et des lymphomes B diffus à grandes cellules chez les adultes	<b>08/2018</b> AMM classique	<b>Valide</b>

Source : Adapté de l'« European Public Assessment Report » de chaque médicament, European Medicines Agency

## **PARTIE II : IMPACT DU STATUT DE MEDICAMENT SUR LA PRODUCTION DES MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE : ANALYSE DE RISQUE ET ETUDE ECONOMIQUE**

---

Les MTI sont des produits complexes en raison de leur nature, de leur origine, de leur mode d'administration, de leur mode d'action, de leur sécurité d'utilisation et de leur conservation. Le choix de la réglementation relative au statut de médicament a pour objectifs d'harmoniser et de sécuriser les pratiques. Cette réglementation impose aux établissements ou organismes de se conformer, entre autres, aux exigences des BPF. Ces dernières sont conçues pour assurer la sécurité des médicaments pour des productions industrialisées, où les lots sont de taille très importante.

Les MTI, quant à eux, sont produits à une échelle très inférieure. Dans le cas d'un produit autologue, ou réalisé à partir d'un donneur unique, un prélèvement du patient donne lieu à la production d'un lot comprenant un nombre limité (voire unique) d'unités thérapeutiques pour un patient déterminé. Il s'agit par exemple d'une poche de CAR-T *cells* (46) ou de dix seringues de cellules autologues de la fraction vasculaire stromale issue du tissu adipeux pour une administration dans les dix doigts (49). La production du MTI se rapprocherait alors davantage d'une préparation magistrale.

La production d'un MTI ou d'un PTC fait appel aux mêmes différentes étapes. Les premières d'entre elles, du prélèvement jusqu'au contrôle qualité du produit initial, sont régies par la directive tissus – cellules (2004/23/CE) pour les PTC et pour les MTI. Les étapes de production d'un PTC et d'un MTI font appel dans la mesure du possible à des systèmes de poches et tubulures en des circuits clos, où le nombre de phases ouvertes sont limitées, et à l'utilisation de matériel à usage unique afin de limiter les risques de contamination du produit.

La réglementation diffère selon le type de produit pour les étapes suivantes (Figure 12).

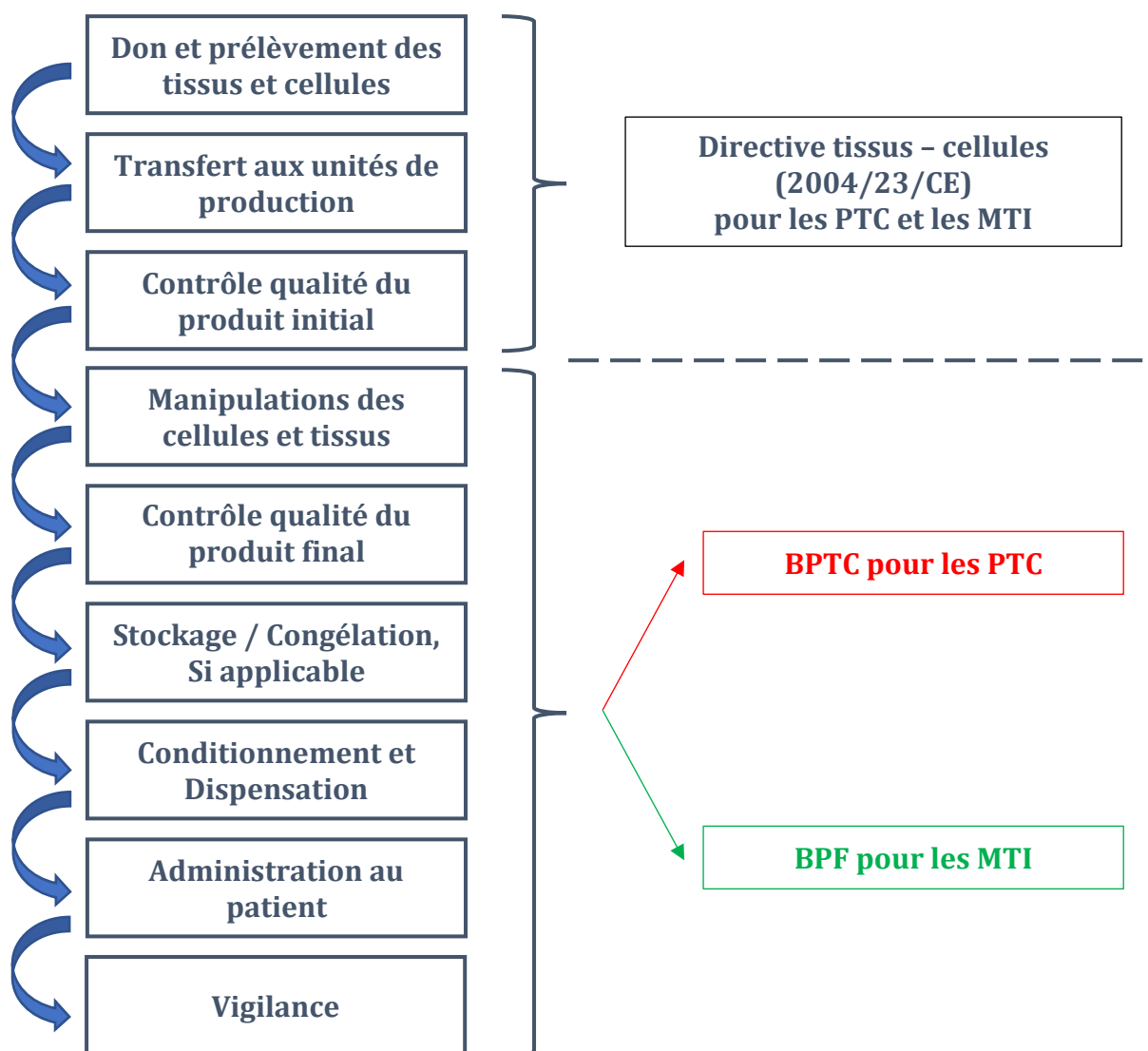


Figure 12 : Etapes de fabrication d'un PTC et d'un MTI, et réglementations applicables

Ainsi, la question de la bonne adaptabilité du référentiel de bonnes pratiques peut se poser. La sécurité d'utilisation des produits de santé implique que la réglementation impose des contraintes plus fortes pour un procédé industrialisable que pour un procédé magistral, puisque les conséquences d'un défaut de qualité sont plus importantes pour un produit largement distribué que pour un produit fabriqué pour une personne déterminée.

Il semble alors opportun de comparer le niveau de risque d'une production d'un PTC autologue faite selon les BPTC ou les BPF afin d'évaluer la sécurité de leur production. Ce niveau de risque sera ensuite mis en regard du surcoût engendré par l'application des BPF. Nous pourrions ainsi évaluer l'impact de la politique sur le coût et le développement des MTI.

## **1. COMPARAISON ENTRE LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION SPECIFIQUES DES MTI ET LES BONNES PRATIQUES « TISSUS / CELLULES »**

Afin de confronter les exigences en termes de production entre un MTI (ou un MTI-pp) et un PTC, une étude comparative des BPF spécifiques des MTI et des Bonnes Pratiques « Tissus – Cellules » (BPTC) a été menée.

L'objectif de ces bonnes pratiques est de fabriquer un produit adapté à l'usage ne devant pas exposer un patient à un risque remettant en cause la sécurité, la qualité ou l'efficacité du produit. Ainsi, deux catégories de risques sont visées afin d'être limitées :

- Les risques de contamination croisée des produits (par un autre produit, ou un contaminant interne et externe),
- Les risques de confusion notamment au niveau des étiquetages et de l'identification des composants.

Elles insistent sur les pratiques d'hygiène et d'organisation qui doivent être mises en place à tous les niveaux.

Ont été pris comme référentiels :

- Pour les PTC : la décision du 27 Octobre 2010 (50) définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire,
- Pour les MTI : le volume 4 des BPF et sa partie IV « *Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products* » du 22 Novembre 2017 et entré en application le 22 Mai 2018 (19) . Selon un courrier de la Direction de l'Inspection de l'ANSM, la transposition en droit français du guide BPF pour les MTI fera l'objet d'une consultation publique au quatrième



trimestre 2018, préalablement à leur transposition par une décision du Directeur général de l'ANSM. Le guide BPF pour MTI sera applicable aux activités de fabrication de MTI et de MTI-pp définis au 17<sup>e</sup> de l'article L. 5121-1 du CSP, y compris les médicaments expérimentaux.

Le mode de rédaction de ces deux référentiels est différent :

- Les BPTC ont été écrites en 2008 (publiées en 2010) pour une activité relativement jeune (première greffe de moelle osseuse réalisée en 1968<sup>4</sup>) qui avait participé à la mise en place de la qualité depuis la publication en 1998 des bonnes pratiques relatives à la conservation, à la transformation et au transport des tissus d'origine humaine utilisés à des fins thérapeutiques (51)
- Les BPF spécifiques des MTI est un référentiel adapté pour les produits MTI à partir des BPF de référence, existant en France depuis 1978 et la parution des « Pratiques de Bonne Fabrication », et qui s'adresse à des structures industrielles (52).

L'objectif de cette partie n'est pas de faire une comparaison exhaustive de ces deux référentiels mais de ressortir les points de divergences pouvant avoir un impact sur le coût de production et/ou sur les risques associés à cette production.

Par exemple, le système de management de la qualité des MTI est fondé sur l'approche basée sur le risque, spécifique à chaque type de MTI. Cette approche repose sur

---

<sup>4</sup> La première greffe de moelle d'un enfant atteint de déficit immunitaire héréditaire a été réalisée par Robert Good à Minneapolis aux USA en 1968. En France un premier enfant atteint de ce même déficit immunitaire sévère a été greffé en 1971 par Claude Griscelli et son équipe. Il est décédé des séquelles de méningites contractées avant la greffe et malgré une reconstitution immunologique complète. La deuxième greffe réalisée par la même équipe de l'hôpital Necker en 1972 fut un succès complet.

l'identification des risques associés à l'administration d'un MTI et des facteurs de risque inhérents à ce MTI en tant que produit issu du vivant. Pour chaque facteur de risque, sa contribution à un risque identifié devra être évaluée pour conclure sur chaque risque.

Ce système de management de la qualité diffère quelque peu de celui décrit dans les BPF et dans les BPTC mais son objectif reste le même : garantir la sécurité des pratiques et des produits. Ainsi, ce chapitre ne sera pas davantage développé.

Différents thèmes ont été étudiés et seront développés ci-après :

- Les locaux
- L'hygiène
- Les personnels
- Les équipements et matériels

### **1.1. Les locaux**

Dans les deux référentiels, les locaux sont conçus, adaptés et entretenus de façon à être en adéquation avec les opérations à effectuer. Leur conception et leur utilisation tendent à minimiser les risques de confusion ou d'erreur en établissant des circuits logistiques. Ils contribuent à la protection du personnel, des produits et de l'environnement et sont sécurisés.

Différentes zones sont définies :

- Zones de réception des matières premières
- Zones de préparation

- Zones de conservation ou de stockage
- Zones annexes

Entre les 2 référentiels, la principale différence réside dans la caractérisation de la zone de production :

- Les BPTC permettent une activité de production en zone A dans D : le poste de sécurité microbiologique (PSM) de classe A dans lequel sera effectuée la préparation se trouve dans une zone de classe D
- Les BPF spécifiques des MTI exigent une production en zone d'activité A dans B : le PSM de classe A dans lequel sera effectuée la préparation se trouve dans une zone également stérile (zone B).

Il existe également la possibilité pour les PTC et les MTI de travailler dans des isolateurs. Pour notre étude, nous allons nous placer dans le cas où la production se fait dans des PSM, en zone A dans B pour les MTI et en zone A dans C pour les PTC.

Chaque zone à atmosphère contrôlée (ZAC) est caractérisée, entre autres, par des concentrations maximales admissibles en particules, indiquées dans le tableau 10.

Tableau 10 : Nombre maximal admissible de particules, par classe de ZAC

CLASSE	Nombre maximal admissible de particules par m <sup>3</sup> de taille égale ou supérieure à :			
	Au repos		En activité	
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non définie	Non définie

Ainsi, une production dans une zone A dans B, et donc selon la réglementation MTI, entraîne un coût de fabrication supplémentaire du fait de la conception même des locaux mais également des équipements nécessaires à la caractérisation d'une zone B (filtres de très haute efficacité en diffusion terminale HEPA, présence d'un sas supplémentaire pour passer d'une zone C à une zone B, hygiène, personnels ...).

## **1.2. L'hygiène**

Concernant l'hygiène, il existe également sur ce point beaucoup de points communs entre les deux référentiels. Des standards élevés en termes d'hygiène personnelle sont de rigueur et des programmes d'hygiène doivent être établis :

- Les tenues sont adaptées aux activités et aux différentes ZAC
- Le bionettoyage est adapté à la production et aux différentes ZAC ...

Néanmoins, c'est sur l'hygiène que les différences entre les 2 référentiels vont être les plus notables et cela en grande partie car la production de MTI doit se faire en zone A dans B alors que la production de PTC peut se faire en zone A dans C.

Ainsi, il existe des différences au niveau :

- De l'habillement : le personnel doit être habillé stérilement pour travailler dans une zone B, contrairement à une zone C
- Du bionettoyage : sa fréquence est plus élevée dans une zone B pour respecter les conditions d'asepsie nécessaire à cette zone
- Des contrôles environnementaux et microbiologiques : selon les BPF spécifiques des MTI, en plus des contrôles périodiques réglementaires de chaque classe de zone de production (tableau 11), des contrôles

environnementaux en cours de production sont requis. Par exemple, des Media Fill Tests (MFT) ainsi que des contrôles à chaque étape critique sont nécessaires.

Tableau 11 : Périodicité des contrôles environnementaux et microbiologiques a minima, en fonction de la classe de la ZAC

Classe	Contrôles particulaires		Contrôles microbiologiques en activité		Débit volumétrique de l'air ou vitesse de l'air	Mesure du différentiel de pressions
	Repos	Activité	Surface	Air		
A	6 mois	6 mois	1 mois	3 mois	12 mois	-
B	6 mois	6 mois	1 mois	3 mois	12 mois	12 mois
C	12 mois	12 mois	1 mois	6 mois	12 mois	12 mois
D	12 mois	12 mois	1 mois	6 mois	12 mois	12 mois

### 1.3. Les personnels

Concernant les personnels, les deux référentiels présentent également diverses similitudes. Parmi elles :

- Les personnels doivent être convenablement formés, qualifiés et habilités
- Leur nombre doit être adapté au volume d'activité, ainsi qu'aux matériels et aux méthodes utilisées
- Ils doivent avoir acquis une bonne connaissance des règles de bonnes pratiques
- Les personnes responsables doivent être qualifiées au poste

Néanmoins, un nombre plus important de personnels est requis selon la réglementation MTI et la nécessité de travailler dans une zone A dans B. En effet, là où un seul technicien est nécessaire selon la réglementation PTC, plusieurs sont indispensables selon la réglementation MTI pour garantir la stérilité, la sécurité et la

qualité de la production : un premier technicien réalise la production proprement dite alors qu'un second est en soutien, peut réaliser des contrôles visuels et peut également lui donner du matériel ou autre sans que les mains du premier technicien ne quittent la classe A. Ainsi, il existe une organisation spécifique avec un technicien « producteur » et un technicien « de soutien ».

#### **1.4. Les équipements et matériels**

Concernant les équipements et les matériels utilisés lors d'une production de PTC ou de MTI, il n'y a guère de différences entre les deux référentiels. Ils doivent répondre aux normes de qualité, de sécurité et de protection du personnel. Ils ne présentent aucun risque pour les matières premières (contamination, ...), ne doivent pas interagir avec eux, ni libérer des impuretés. Ils sont de plus conçus pour permettre un entretien facile et un nettoyage efficace.

Tout équipement et matériel est proprement identifié et est qualifié préalablement à son utilisation. Leur entretien et leur maintenance sont effectués à une périodicité définie et enregistrés en conséquence.

Le type même des équipements et matériels dépend de l'activité effectuée. Ainsi, il existe des équipements ou matériels spécifiques des MTI car permettant une modification substantielle des cellules.

Par exemple, le CliniMACS Prodigy® (figure 13) permet la réalisation d'une culture cellulaire ou autre modification substantielle en système clos, réduisant ainsi le risque de contamination et la variation de qualité pouvant résulter de l'intervention humaine. Cet équipement est conçu pour assurer une production conforme aux BPF. Il est

autorisé, à titre d'exemple, en Allemagne pour des essais cliniques concernant des MTI-pp et est situé dans une zone de classe C.

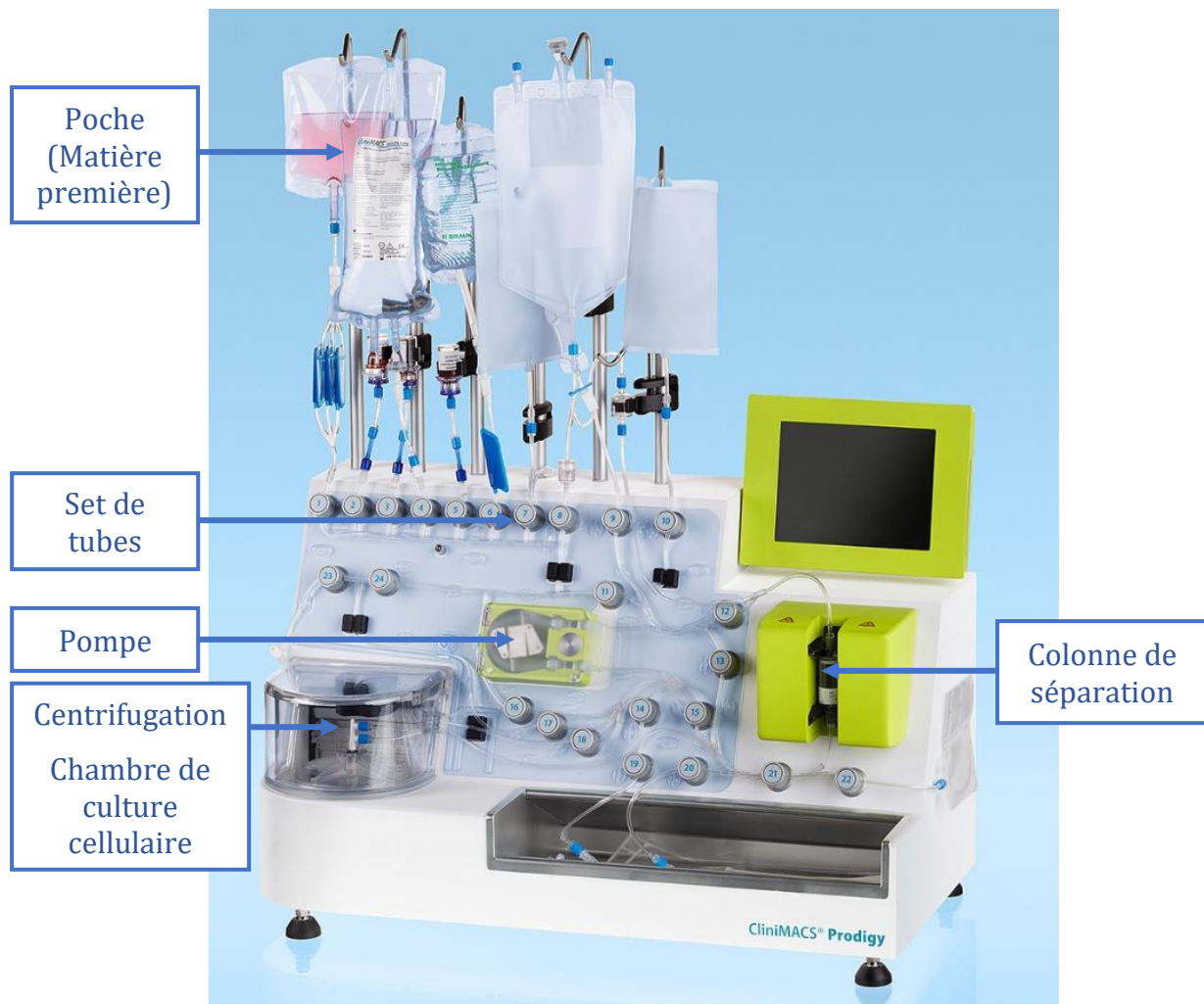


Figure 13 : Le CliniMACS Prodigy®

Source : adapté de <https://www.miltenyibiotec.com/FR-en/products/cell-manufacturing-platform/clinimacs-prodigy.html> (53)

## 1.5. Discussion

Les BPTC et les BPF spécifiques des MTI possèdent de larges similitudes entre elles. Néanmoins, elles possèdent également des différences pouvant avoir un impact en termes économique mais également en termes de prévention des risques.

Les principales différences entre ces deux référentiels résident dans deux points principaux :

- Les locaux et l'exigence d'une production en zone d'activité de classe A dans B selon les BPF spécifiques des MTI requérant ainsi des consommables, des matériels et des personnels supplémentaires,
- L'hygiène et la nécessité de réaliser des contrôles microbiologiques et environnementaux au cours des opérations en zone de production.



## **2. ETUDE BASEE SUR LE RISQUE**

Selon les BPF et les BPTC, la garantie d'obtenir un produit sécurisé va passer par la réalisation d'une analyse de risques pour identifier les différents points à maîtriser. L'objectif ici est d'identifier les risques de contamination liés au procédé de production ainsi que les moyens de maîtrise de ces risques selon les réglementations PTC et MTI. Ces risques seront ensuite évalués et quantifiés puis comparés en fonction de la réglementation mise en œuvre.

Le risque de contamination liée au procédé est évalué selon la méthode des 5M (Matériel, Méthode, Main d'œuvre, Matière et Milieu). La quantification de ce risque sera évaluée grâce à la méthode AMDEC (« Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité ») où la criticité du risque de contamination sera déterminée à partir de sa fréquence, de sa gravité et de sa détectabilité.

La mesure de la criticité permet de corriger et/ou surveiller les points à maîtriser. Pour cela, des actions correctives et/ou des contrôles supplémentaires pourront être mis en place. Elles auront pour objectif de faire diminuer la fréquence d'un évènement indésirable et/ou d'en augmenter la détectabilité afin de diminuer la criticité globale.

**Notre objectif ici est de comparer la criticité du risque de contamination d'un produit fini autologue, ou réalisé à partir d'un donneur unique pour un patient unique, fabriqué selon les BPTC et les BPF.**

### **2.1. Définition des niveaux de criticité**

La criticité est déterminée selon trois critères :

- La fréquence

- La gravité
- La détectabilité

L'**indice de fréquence** est défini selon la probabilité de survenue réelle ou potentielle des évènements indésirables pour chaque point critique identifié :

- ① pour une fréquence improbable, correspondant à un évènement non décrit dans la littérature
- ② pour une fréquence peu probable, correspondant à un évènement décrit dans la littérature mais jamais survenu au laboratoire
- ③ pour une fréquence possible ou probable, correspondant à un évènement survenu avec une fréquence faible ou pouvant potentiellement survenir au laboratoire
- ④ pour une fréquence très probable à certaine, correspondant à un évènement survenu au laboratoire avec une fréquence élevée

L'**indice de gravité** est déterminé selon l'impact et les conséquences liées à la survenue des évènements indésirables sur la prise en charge d'un patient :

- ① pour un évènement entraînant une conséquence très faible, sans impact sur le produit
- ② pour un évènement entraînant une conséquence faible avec un préjudice temporaire (ex : retard de la prise en charge du patient ou prolongation anormale de son hospitalisation)
- ③ pour un évènement entraînant une conséquence grave (incident avec impact) mais réversible (ex : traitement inadapté)

- ④ pour un évènement entraînant une conséquence grave à extrême et irréversible (ex : séquelles sur le patient ou décès du patient)

L'**indice de détectabilité** est défini selon la possibilité de détection d'une défaillance ayant pour conséquence la survenue des évènements indésirables :

- ① pour une détection immédiate de la défaillance
- ② pour une détection non immédiate de la défaillance
- ③ pour une défaillance difficilement détectable
- ④ pour une défaillance non détectable

La criticité est la résultante du produit des indices de fréquence, de gravité et de détectabilité :

$$\text{Criticité} = (\text{indice de fréquence}) \times (\text{indice de gravité}) \times (\text{indice de détectabilité})$$

Chaque indice étant côté de 1 à 4, la criticité est comprise entre 1 et 64. Selon le principe de Pareto, environ 80 % des effets sont le produit de 20 % des causes. Ainsi, ont été définis 5 niveaux de criticité (Tableau 13) :

- Niveau 1 = criticité faible, indice de criticité compris entre 1 et 12
- Niveau 2 = criticité modérée, indice de criticité compris entre 13 et 25
- Niveau 3 = criticité forte, indice de criticité compris entre 26 et 38
- Niveau 4 = criticité très forte, indice de criticité compris entre 39 et 51
- Niveau 5 = criticité extrême, indice de criticité compris entre 52 et 64

Tableau 12 : Les différents niveaux de criticité

<b>GRAVITE</b>	<b>4</b>	4	8	12	16	20	24	32	36	40	48	60	64
	<b>3</b>	3	6	9	12	15	18	24	27	30	36	45	48
	<b>2</b>	2	4	6	8	10	12	16	18	20	24	30	32
	<b>1</b>	1	2	3	4	5	6	8	9	10	12	15	16
		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	<b>16</b>
<b>FREQUENCE x DETECTABILITE</b>													

Légende : Criticité faible / Criticité modérée / Criticité forte / Criticité très forte / Criticité extrême

## 2.2. Identification et analyse des défaillances selon les réglementations PTC et MTI

### 2.2.1. Matériel

Concernant le matériel et les équipements, deux types principaux de défaillances peuvent survenir (Tableau 14) :

- La contamination du PSM,
- L'utilisation d'un matériel contaminé entrant en contact avec le produit (ex : chambre de culture cellulaire non stérile, ciseaux pour dilacération d'un tissu non stérile).

Tableau 13 : Analyse des défaillances liées au matériel

MATERIEL	Défaillance	Prévention	Criticité
PSM	Contamination du PSM	<u>Selon PTC :</u> - Qualification fonctionnelle du PSM - Contrôles environnementaux particuliers, d'air de surface planifiés et réguliers	F : 3 G : 2 D : 3 <u>Criticité :</u> 18
		<u>Selon MTI :</u> - Qualification fonctionnelle du PSM - Contrôles environnementaux particuliers, d'air de surface planifiés et réguliers - Contrôles environnementaux en cours de production	F : 3 G : 2 D : 2 <u>Criticité :</u> 12
Tout matériel avec lequel le produit est en contact	Contamination à cause d'un bionettoyage insuffisant ou d'un matériel non adapté	<u>Selon PTC et MTI :</u> - Procédure de bionettoyage - Contrôle des surfaces du matériel défini comme critique - Utilisation de matériel stérile d'usage unique si possible	F : 2 G : 3 D : 2 <u>Criticité :</u> 12

Au regard du matériel, la détectabilité d'une contamination du PSM est plus faible selon la réglementation PTC car il existe un bionettoyage entre deux productions et il n'y a pas d'obligation d'un contrôle environnemental en cours de production.

Également, selon la réglementation MTI, grâce aux contrôles environnementaux en cours de production, l'éventuelle contamination du produit, bien que non immédiate, pourra être détectée plus rapidement que selon la réglementation PTC.

### 2.2.2. Méthode

Concernant la méthode, plusieurs étapes sont à risque et certains types de défaillances sont à prévoir (Tableau 15) :

- La manipulation sous PSM
- Les méthodes de préparation à risque (dilacération de tissu en système ouvert, centrifugation en tubes, ...)
- Les méthodes relatives au contrôle microbiologique des préparations.

Tableau 14 : Analyse des défaillances liées à la méthode

METHODE	Défaillance	Prévention	Criticité
Manipulation sous PSM	Rupture d'asepsie	<u>Selon PTC :</u> - Habilitation du personnel - Décontamination du matériel entrant - Organisation adéquate du plan de travail	F : 3 G : 3 D : 2 <u>Criticité :</u> 18
		<u>Selon MTI :</u> - Habilitation du personnel - Décontamination du matériel entrant - Organisation adéquate du plan de travail - Contrôles environnementaux en cours de production - Présence d'un second manipulateur pour passer le matériel / matières premières	F : 2 G : 3 D : 2 <u>Criticité :</u> 12
Méthode de préparation à risque  Exemples : dilacération de tissu en système ouvert, centrifugation en tubes, ...	- Erreur humaine (mauvaise manipulation) - Procédure mal définie	<u>Selon PTC :</u> - Habilitation du personnel - Validation du procédé - Organisation du plan de travail - Réalisation de MFT	F : 3 G : 3 D : 2 <u>Criticité :</u> 18
		<u>Selon MTI :</u> - Habilitation du personnel - Validation du procédé - Organisation du plan de travail - Réalisation de MFT plus réguliers - Contrôles environnementaux en cours de production	F : 2 G : 3 D : 2 <u>Criticité :</u> 12

Méthodes relatives au contrôle micro-biologique des préparations	Procédure non validée	<u>Selon PTC et MTI :</u> - Validation de la méthode	F : 2 G : 4 D : 1 <u>Criticité :</u> 8
--	-----------------------	---	--

Au regard de la méthode, la réglementation MTI permet de :

- Diminuer la fréquence des potentielles contaminations de l'environnement, pouvant avoir un impact sur le produit fini, grâce à une organisation plus optimale (présence d'un second manipulateur permettant le maintien de l'asepsie) et la réalisation de MFT réguliers permettant de valider la méthode sur les risques de contamination. Néanmoins, la criticité d'une production selon les BTC reste acceptable.
- Diminuer le délai de détection des potentielles contaminations grâce aux contrôles en cours de production.

### **2.2.3. Main d'œuvre**

Concernant la main d'œuvre, une dérive des pratiques pouvant induire une potentielle contamination du produit est à craindre (Tableau 16). Des règles strictes de travail en zone sont applicables à tous les personnels.

Tableau 15 : Analyse des défaillances liées à la main d'œuvre

MAIN D'OEUVRE	Défaillance	Prévention	Criticité
Personnels	Dérive des pratiques de travail en zone pouvant induire une contamination	<u>Selon PTC :</u> - Formation des personnels - Respect des procédures d'hygiène (ex : lavage des mains) - Procédure d'habillage spécifique	F : 3 G : 2 D : 2 <u>Criticité :</u> 12
		<u>Selon MTI :</u> - Formation des personnels - Respect des procédures d'hygiène (ex : lavage des mains) - Procédure d'habillage spécifique - Habillage stérile	F : 2 G : 2 D : 2 <u>Criticité :</u> 6

La production en zone stérile nécessaire pour les BPF permet une diminution de la fréquence des éventuelles contaminations de l'environnement. Néanmoins, une bonne connaissance et un respect des pratiques de travail en zone pour les deux types de production est obligatoire pour assurer la sécurité du produit.

#### 2.2.4. Matière

Concernant les matières premières, il existe un risque de contamination à la fois du prélèvement en lui-même mais également des produits thérapeutiques annexes (PTA) et des réactifs entrant directement en contact avec les cellules ou tissus (Tableau 17). Le risque d'un prélèvement contaminé est le risque majeur d'obtenir *in fine* un produit fini contaminé.



Tableau 16 : Analyse des défaillances liées à la matière

MATIERE	Défaillance	Prévention	Criticité
Prélèvement	Prélèvement contaminé	<p><u>Selon PTC et MTI :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Formation des personnels préleveurs</li> <li>- Respect des procédures d'asepsie lors du prélèvement</li> <li>- Contrôle microbiologique du prélèvement</li> </ul>	<p>F : 3 G : 2 D : 2</p> <p><u>Criticité :</u> 12</p>
PTA et réactifs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PTA et réactifs contaminés</li> <li>- Contamination des PTA et réactifs pendant leur manipulation en interne (ex : aliquotage)</li> </ul>	<p><u>Selon PTC et MTI :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contrôle à réception des PTA et réactifs</li> <li>- Manipulation des PTA et réactifs sous PSM + contrôle de stérilité</li> </ul>	<p>F : 3 G : 2 D : 2</p> <p><u>Criticité :</u> 12</p>

Au regard des matières premières, PTA et réactifs, les prérogatives d'utilisation sont proches selon les réglementations PTC et MTI. Afin, de diminuer les risques de contamination du prélèvement, une antibiothérapie systématique du sujet à risque peut être réalisée.

### 2.2.5. Milieu

Les locaux doivent être adaptés au type de production et à la réglementation des produits finis. Ainsi les MTI et MTI-pp, à la différence des PTC, doivent être produits dans une zone A dans B. Des défaillances pouvant induire une contamination des produits peuvent intervenir au sein de la ZAC mais également dans l'environnement immédiat de la ZAC (Tableau 18).

Tableau 17 : Analyse des défaillances liées au milieu

MILIEU	Défaillance	Prévention	Criticité
ZAC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysfonction du traitement de l'air</li> <li>- Filtres anciens ou défectueux</li> <li>- Bionettoyage insuffisant</li> <li>- Production de particules (cartons, ...)</li> </ul>	<p><u>Selon PTC :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence de sas</li> <li>- Contrôle des pressions</li> <li>- Contrôle régulier de l'air</li> <li>- Procédures de bionettoyage</li> <li>- Personnel de ménage formé</li> <li>- Habillage spécifique</li> <li>- Procédure d'entrée en ZAC</li> <li>- Limitation des cartons, papiers ... en ZAC</li> </ul>	<p>F : 3 G : 3 D : 2</p> <p><u>Criticité :</u> 18</p>
		<p><u>Selon MTI :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence de sas</li> <li>- Contrôle des pressions</li> <li>- Contrôle régulier de l'air</li> <li>- Contrôle de l'environnement en cours de production</li> <li>- Procédures de bionettoyage</li> <li>- Personnel de ménage formé</li> <li>- Habillage spécifique stérile</li> <li>- Procédure d'entrée en ZAC</li> <li>- Limitation des cartons, papiers ... en ZAC</li> <li>- Production A dans B</li> </ul>	<p>F : 2 G : 3 D : 2</p> <p><u>Criticité :</u> 12</p>
Environnement immédiat de la ZAC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Introduction de germes dans la ZAC</li> <li>- Bionettoyage insuffisant</li> <li>- Circulation importante</li> </ul>	<p><u>Selon PTC :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Procédure de bionettoyage</li> <li>- Procédure d'entrée en ZAC</li> <li>- Habillage et hygiène spécifique</li> <li>- Liste du personnel autorisé</li> </ul>	<p>F : 3 G : 3 D : 2</p> <p><u>Criticité :</u> 18</p>
		<p><u>Selon MTI :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Procédure de bionettoyage</li> <li>- Procédure d'entrée en ZAC</li> <li>- Habillage et hygiène spécifique</li> <li>- Liste du personnel autorisé</li> </ul>	<p>F : 3 G : 3 D : 2</p> <p><u>Criticité :</u> 18</p>

Au regard des locaux, la production en zone stérile (A dans B) des MTI permet de diminuer la fréquence d'une éventuelle contamination de l'environnement pouvant avoir un impact sur le produit fini. De plus, la détection d'une éventuelle contamination,

bien que toujours non immédiate, est plus rapide. Ainsi, la criticité est abaissée de modérée à faible selon la réglementation MTI.

### **2.3. Estimation du risque de contamination selon la réglementation PTC**

L'analyse du risque de contamination montre une criticité faible à modérée selon les réglementations PTC et MTI.

La gravité d'une contamination est similaire selon les deux réglementations. En effet, l'administration d'un PTC ou d'un MTI contaminé à un patient peut lui occasionner un préjudice allant du simple retard de prise en charge jusqu'à la survenue de séquelles graves voire le décès du patient.

La réglementation MTI permet globalement une diminution de :

- De la fréquence de survenue d'une contamination de l'environnement ayant un impact sur le risque théorique de contamination du produit fini
- Du délai de détection de cette potentielle contamination.

Néanmoins, la quantification de ce risque de contamination reste proche selon les deux réglementations :

- La fréquence de survenue d'une contamination reste toujours possible
- La détection d'une potentielle contamination, bien que plus rapide, n'est pas immédiate.

Le risque de contamination étant alors légèrement supérieur selon la réglementation PTC, il semble intéressant de recenser le pourcentage de PTC ayant subi une contamination en cours de production.

Prenons l'exemple des greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH). D'après le rapport annuel sur le dispositif de biovigilance 2016 (54), 176 déclarations « cellules » ont été réalisées (34 déclarations d'effets indésirables et 142 déclarations d'incidents). Parmi elles, 59 greffons ont subi des contrôles microbiologiques positifs avec des résultats obtenus en post-administration. Il a été fréquemment retrouvé comme facteur de risque de contamination la pose préalable d'un cathéter veineux central utilisé lors du prélèvement par cytophérèse. Ainsi, la principale cause de contamination semble être l'étape de prélèvement. Apparaissent ensuite les étapes de préparation, de transport et d'administration.

Selon les données de l'ABM sur l'activité nationale de greffe de CSH (55), 5109 greffes de CSH ont été réalisées en 2016.

Ainsi, il semble raisonnable d'estimer à **moins de 1 %** le pourcentage de greffons ayant subi une contamination en cours de préparation selon la réglementation PTC en 2016. Pour illustrer ce chiffre, une analyse de risque réalisée par la Fédération des unités de thérapie cellulaire et génique et des banques de tissus hospitalières (FTCG), sur la période 2009-2012, a montré un taux moyen de produits contaminés, dont la contamination n'est pas imputable au prélèvement, de :

- 0,51 % pour des PTC, pour un total de 12 514 produits recensés et fabriqués dans une zone A dans C ou D,
- 0.14 % pour des MTI-pp, pour un total de 697 produits recensés et fabriqués dans une zone A dans C.

### 3. COMPARAISON DES COÛTS DE PRODUCTION D'UN MTI ET D'UN PTC : EXEMPLE DES CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

#### 3.1. Choix des CSH

Les CSH représentent un type de cellules présentes chez l'adulte au niveau de la moelle osseuse et capables de reconstituer l'ensemble des cellules du sang au cours de l'hématopoïèse (Figure 14).

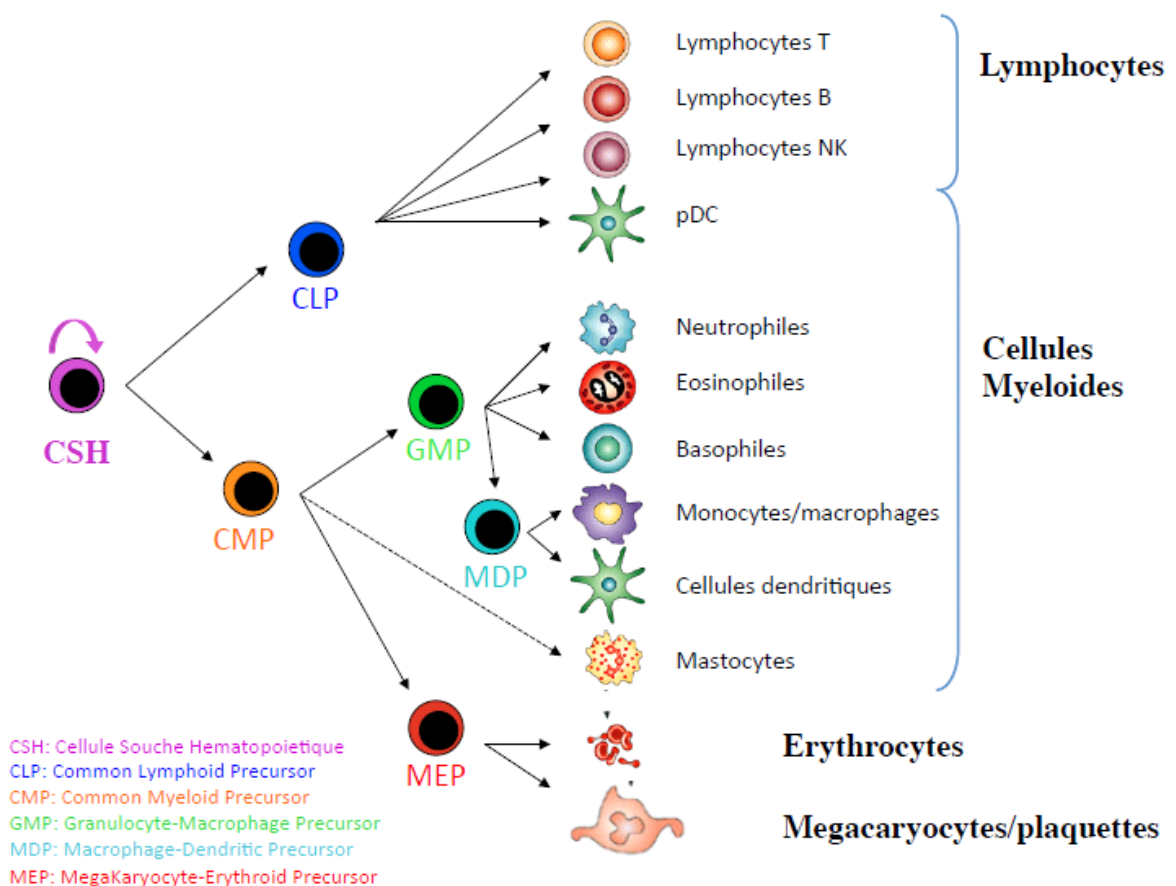


Figure 14 : L'hématopoïèse

Source : [www.adsmexico.com/medic/Processusdeformationdecellulesso.html](http://www.adsmexico.com/medic/Processusdeformationdecellulesso.html) (56)

Les CSH possèdent trois caractéristiques :

- Quiescence : les CSH se trouvent la majorité de temps au repos, non engagées dans un cycle cellulaire,

- Capacité d'auto-renouvellement : les CSH peuvent se renouveler à l'identique,
- Multipotence : les CSH peuvent donner naissance à toutes les cellules de l'hématopoïèse (hématies, leucocytes, plaquettes).

Une greffe de CSH consiste à remplacer chez un patient donné les cellules sanguines malades (ex : leucémie) par des cellules saines. Il existe 2 types de greffes :

- Greffes autologues : les CSH proviennent du patient lui-même, qui devient son propre donneur,
- Greffes allogéniques : les CSH proviennent d'un donneur pouvant appartenir à la même famille que le patient (greffe apparentée) ou non (greffe non-apparentée).

Cette greffe de CSH se déroule en plusieurs étapes :

1. Prélèvement des CSH chez le donneur :
  - Par ponction directe de moelle osseuse
  - Par prélèvement sanguin périphérique après mobilisation des CSH par un agent pharmacologique (ex : Plerixafor Mozobil®)
2. Transfert du prélèvement dans une unité de thérapie cellulaire (UTC) où il va subir entre autres un lavage et un contrôle qualité et où il va être conservé jusqu'à la greffe
3. Conditionnement du patient : destruction de la moelle osseuse et de toutes les cellules hématopoïétiques du patient :
  - Par irradiation corporelle totale
  - Par administration d'une chimiothérapie ablative

4. Transfusion intraveineuse du greffon de CSH au patient alors isolé dans une chambre stérile.

Ces CSH, dans le cadre d'une greffe ayant pour indication la reconstitution du compartiment hématopoïétique chez un patient, **sont considérées comme des PTC** et sont régies par la réglementation tissus / cellules. En effet, ces cellules ne subissent, dans le cadre des greffes autologues et allogéniques, que des modifications non substantielles et sont destinées au même usage entre le donneur et le receveur.

Ces mêmes CSH, issues du même type de prélèvement, **peuvent être considérées comme des MTI ou MTI-pp** dans le cadre, par exemple, d'une injection myocardique pour le traitement d'un infarctus du myocarde et la régénération du tissu myocardique. Ce type de greffe, où les CSH sélectionnées sont, de plus, multipliées, est actuellement en cours d'étude en Europe (57).

Ainsi, même sans modification substantielle, une même CSH peut suivre la réglementation PTC ou la réglementation MTI en fonction son usage chez le receveur. Son processus de production, toujours en l'absence de modification substantielle, fait néanmoins appel aux mêmes étapes.

Par conséquent, l'exemple des CSH semble être tout à fait approprié pour une étude comparative des coûts de production selon les réglementations PTC et MTI, en prenant en compte les différences entre les BPF spécifiques des MTI et les BPTC.

### 3.2. Matériels et Méthodes

Une production de CSH, au sein d'une UTC, fait ainsi appel à plusieurs étapes, allant de la cytophérèse à l'administration des CSH (Figure 15).

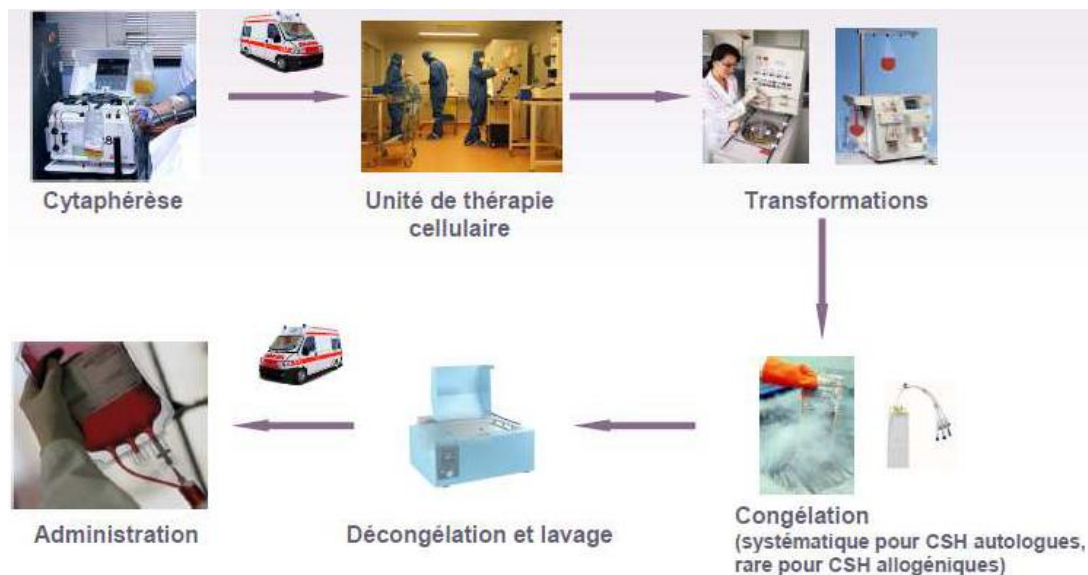


Figure 15 : Histoire naturelle d'une greffe de CSH  
Source : Agence de la Biomédecine

Pour réaliser cette comparaison économique, nous avons décomposé les coûts de production des CSH en plusieurs catégories :

- Les coûts liés aux équipements,
- Les coûts liés à la maintenance de ces équipements,
- Les ressources humaines,
- Les coûts de fonctionnement,
- Les coûts liés aux consommables (de production),
- Les coûts relatifs aux contrôles de l'environnement,
- Les coûts annexes,
- Les coûts administratifs.



Nous obtenons alors le coût complet d'une production de CSH, selon les réglementations PTC et MTI, hors construction et qualification d'une structure dédiée à cette activité.

Pour obtenir un coût complet représentatif au niveau national, les données chiffrées doivent provenir de plusieurs UTC ayant une taille et un nombre de production annuel différents. Par l'intermédiaire de la FTCCG, les données provenant de trois UTC<sup>5</sup> ont été récupérées et analysées. Ces coûts correspondent à des actes de production réalisés selon la réglementation PTC.

Ces trois UTC réalisent en moyenne 766 actes de production par an. Il a été défini qu'un acte de production correspondait à une étape du processus général de production des CSH. Un acte de production peut alors correspondre à l'étape de congélation et conservation du produit, ou à l'acte de décongélation et de lavage, ou encore à un acte de désérythrocytation ou de déplaquettisation ...

### **3.3. Résultats**

#### **3.3.1. Les équipements**

Pour le calcul du coût relatif à chaque équipement, il a été estimé pour une utilisation exclusive de production de CSH. Le coût du même équipement peut être différent d'un établissement à un autre (marchés, contrats, réductions, ...). Le coût pris en compte ici est alors lissé par le fait qu'il a été évalué par trois UTC différentes.

---

<sup>5</sup> Deux UTC parisiennes et une UTC de province

Plusieurs équipements sont indispensables à la production de CSH au sein des UTC. Ainsi, chaque UTC est équipé, entre autres, en PSM, laveurs de cellules, filtres atmosphériques, centrifugeuses, balances, réfrigérateur, congélateur (ou cuve d'azote), sondes de température, automates, ....

L'évaluation faite par les trois UTC analysées nous donne un coût annuel pour les équipements estimé à 58 918 euros. Cette évaluation est faite selon la réglementation PTC. Alors, le coût de l'équipement pour un acte de production, selon la réglementation PTC est de 77 euros.

Entre les deux réglementations (PTC et MTI) et entre les deux référentiels de bonnes pratiques de fabrication (BPF spécifiques des MTI et BPTC), il n'y a pas de différence importante en termes d'équipements à l'exception du nombre de filtres qui est multiplié par 2 pour la production MTI. En effet, la production devant se faire dans une zone A dans B (et non plus A dans C), il existe alors une pièce supplémentaire au sein de la structure de production qui comporte elle aussi des filtres atmosphériques.

Ainsi, selon la réglementation MTI, le coût annuel pour les équipements est estimé à 66 804 euros et le coût par acte de production à 87 euros.

### **3.3.2. La maintenance des équipements**

Le coût de la maintenance de ces équipements peut également être différent d'un établissement à un autre selon les marchés et les conventions passés. Ce coût a été évalué par les trois UTC pour obtenir une donnée fiable.

Entre les deux réglementations (PTC et MTI), il n'y a pas de spécificité notable en termes de maintenance de ces équipements. Ceux-ci doivent être maintenus en parfait état de fonctionnement pour garantir une production sécurisée et de qualité.

Ainsi, l'évaluation faite par les trois UTC analysées nous donne un coût annuel pour la maintenance des équipements estimé à 49 360 euros pour une production PTC ou MTI. Le coût par acte de production est alors estimé à 64 euros.

### **3.3.3. Les ressources humaines**

Concernant les coûts liés aux ressources humaines affectées dans ces UTC, il peut exister d'importantes disparités en termes de nombre de personnes employées et de rémunération salariale.

En effet, selon le nombre moyen d'actes de production, le nombre d'équivalents temps pleins (ETP) varie du simple au double. De plus, selon leur expérience et leur ancienneté, leur rémunération peut également varier du simple au double.

Parmi les trois UTC analysées, les coûts annuels liés aux ressources humaines varient du simple au triple pour le personnel non médical (ingénieurs, techniciens de laboratoire, cadre, secrétaire, agent hospitalier) et pour le personnel responsable de l'activité (Personne responsable des activités et/ou personne responsable de la production).

En suivant la réglementation PTC, la moyenne annuelle des coûts liés aux ressources humaines affectées aux trois UTC est estimée à 439 621 euros (soit 128 890 euros pour la ou les personnes responsables de l'activité et 310 731 euros pour le personnel non

médical). Les coûts liés aux ressources humaines sont alors estimés à 574 euros par acte de production, selon la réglementation PTC.

Les BPF spécifiques des MTI nous indiquent que le personnel doit être en nombre suffisant mais également être qualifié et avoir une expérience significative en production de MTI. Nous avons estimé ici que les différents personnels travaillant au sein des UTC étaient formés à la production selon la réglementation MTI et ainsi, aucun surcoût de formation n'a été évalué.

Néanmoins, du fait des spécificités de contrôle qualité de de bionettoyage associés à cette réglementation MTI, et tout particulièrement la présence requise au cours de la production d'un second opérateur dans la zone de production, il a été évalué que le nombre d'ETP correspondant aux techniciens de laboratoire et aux agents hospitaliers devait être doublé.

Ainsi les coûts annuels liés aux ressources humaines pour une production MTI sont évalués à 701 378 euros (soit 128 890 euros pour la ou les personnes responsables de l'activité et 572 488 euros pour le personnel non médical). Il correspond à 916 euros par acte de production MTI.

#### **3.3.4. Les coûts de fonctionnement**

Les coûts de fonctionnement correspondent à l'habillement du personnel, aux produits d'entretien, au petit matériel et aux fournitures de bureau.

Ces coûts sont relativement stables entre les trois UTC analysées. En suivant la réglementation PTC, la moyenne annuelle des coûts liés aux coûts de fonctionnement est estimée à 37 673 euros, soit 49 euros par acte de production.

La réglementation MTI, par l'intermédiaire des BPF spécifiques des MTI, impose une production dans une zone A dans B. Ainsi l'habillage est plus strict et plus coûteux. De plus, étant donné la double présence des techniciens de laboratoire en cours de production, le coût d'habillage est également multiplié par 2. Enfin, concernant la fréquence de bionettoyage plus élevée selon la réglementation MTI, un facteur 2 a également été estimé entre les réglementations PTC et MTI concernant les produits d'entretien.

Ainsi, les coûts moyens relatifs aux coûts de fonctionnement sont estimés à 100 462 euros annuels, soit 131 euros par acte de production.

### **3.3.5. Les coûts liés aux consommables (de production)**

Les consommables nécessaires à un acte de production peuvent également différer d'une UTC à l'autre selon les différents marchés en place au sein des établissements. Globalement, ces coûts sont similaires entre les trois UTC et même identiques entre les deux sites parisiens appartenant tous deux à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.

Prenons plusieurs exemples :

- Dans le cas d'un acte de congélation : le prix moyen des consommables liés à la production est estimé à 185 euros par acte
- Dans le cas d'un acte de décongélation : le prix moyen des consommables liés à la production est estimé à 120 euros par acte
- Dans le cas d'un acte de désérythrocytation : le prix moyen des consommables liés à la production est estimé à 209 euros par acte
- Dans le cas d'un acte de déplaquettisation : le prix moyen des consommables liés à la production est estimé à 100 euros par acte.

Ces consommables de production peuvent être strictement les mêmes pour une production PTC ou une production MTI. Ainsi, leur coût ne dépend que de l'acte de production en lui-même et non pas de la réglementation du produit fini.

### **3.3.6. Les coûts relatifs aux contrôles de l'environnement**

Les contrôles de l'environnement de production sont composés de comptages particuliers, de prélèvements de l'air et de prélèvements de surface. Ils représentent une différence majeure entre les BPF spécifiques des MTI et les BPTC.

En effet, selon les BPTC, les contrôles de l'environnement sont à réaliser de manière périodique indépendamment du nombre de productions effectuées. Mais selon les BPF spécifiques des MTI, à ces contrôles périodiques s'ajoutent des contrôles en cours de production.

Selon la réglementation PTC, la moyenne annuelle des coûts liés aux contrôles de l'environnement des trois UTC est estimée à 20 560 euros, soit 27 euros par acte de production.

Nous avons voulu comparer ce chiffre provenant des 3 UTC à une autre structure produisant des PTC réalisée au CHU de Rouen : la banque de tissus. Cette structure a traité en 2017 860 cornées, 4 placentas et 15 volets crâniens selon la réglementation PTC. Toujours en 2017, le laboratoire d'hygiène du CHU de Rouen a réalisé 46 comptages particuliers, 66 prélèvements d'air et 411 prélèvements de surface.

Pour calculer le coût relatif à chaque prélèvement, il faut les replacer dans la nomenclature des actes de biologie médicale :

- Le comptage particulaire et son traitement correspond à une nomenclature de 170B, correspondant à la cotation actuelle F057 pour cinq mesures en trois points différents par salle contrôlée
- Le prélèvement d'air et son traitement correspondent à une nomenclature de 265B, correspondant à un prélèvement d'air par impaction et analyse : dénombrement des bactéries et champignons
- Le prélèvement de surface et son traitement correspondent à une nomenclature de 130B, correspondant à la culture et au dénombrement des bactéries et champignons.

Le B vaut actuellement 0.27 euros. Ainsi, le coût annuel des contrôles de l'environnement de la banque de tissus du CHU de Rouen est de 21 260 euros, soit 24 euros par production. Ce résultat est similaire à celui retrouvé en moyenne pour les trois UTC (27 euros).

Selon la réglementation MTI, à ce coût de contrôle environnement périodique vient se rajouter les contrôles en cours de production. Pour chaque acte de production, on compte deux comptages particuliers (170B), un prélèvement d'air (265B) et huit prélèvements de surface (130B).

Ainsi, si les productions de la banque de tissus du CHU de Rouen étaient régies par la réglementation MTI et les BPF spécifiques des MTI, le coût des contrôles de l'environnement s'élèverait à 468 euros par acte de production.

### **3.3.7. Les coûts annexes**

Les coûts annexes sont indépendants des réglementations PTC ou MTI. Ils représentent les coûts liés à l'informatique, à la téléphonie, aux transports (produits et/ou personnels, aux imprimés, aux affranchissements et aux réparations diverses.

Ces coûts ont également été estimés par les trois mêmes UTC. Ils ont été évalués en moyenne à 25 249 euros par an, soit 33 euros par production.

### **3.3.8. Les coûts administratifs**

Les coûts administratifs représentent les frais divers engagés pour mener à bien les activités, hors coûts de production. Il s'agit des dépenses que l'on pourrait qualifier de "support", qui ne rentrent pas directement dans le cadre de la production d'un bien ou d'un service, mais n'en sont pas moins indispensables à son bon fonctionnement Il peut s'agir par exemple des coûts d'assurance ou encore des coûts de services d'utilité publique (électricité, chauffage, eau, ...).

Ce coût administratif est estimé par les trois UTC évaluées à un taux de 22%. Ce taux est identique selon les réglementations PTC ou MTI.

### **3.3.9. Au total**

Le tableau 12 résume la comparaison des coûts de production des CSH entre les réglementations PTC et MTI.



Tableau 18 : Comparaison des coûts de production des CSH selon les réglementations PTC et MTI

	Zone A dans C (PTC)		Zone A dans B (MTI)	
	Coût annuel	Coût par acte de production	Coût annuel	Coût par acte de production
<b>STRUCTURE</b>	Evaluation des coûts hors construction et qualification d'une nouvelle structure dédiée		Evaluation des coûts hors construction et qualification d'une nouvelle structure dédiée	
<b>EQUIPEMENTS</b>	58 918 €	77 €	66 804 €	87 €
<b>MAINTENANCE EQUIPEMENTS</b>	49 360 €	64 €	49 360 €	64 €
<b>PERSONNEL</b>	439 621 €	574 €	701 378 €	916 €
<b>FONCTIONNEMENT</b>	37 673 €	49 €	100 462 €	131 €
<b>PRODUCTION</b>	Consommables selon le type d'acte de production		Consommables selon le type d'acte de production	
<b>CONTROLES ENVIRONNEMENT</b>	21 260 €	24 €	411 668 €	468 €
<b>AUTRES</b>	25 249 €	33 €	25 249 €	33 €
<b>TOTAL</b>	<b>632 081 €</b>	<b>822 €</b>	<b>1 354 920 €</b>	<b>1 700 €</b>
<b>COÛT COMPLET COMPRENANT LES COÛTS ADMINISTRATIFS (22%)</b>	<b>771 139 €</b>	<b>1 003 €</b>	<b>1 653 003 €</b>	<b>2 074 €</b>

La comparaison du coût complet d'un acte de production de CSH permet la mise en évidence d'un **facteur 2,1** entre la réglementation PTC et la réglementation MTI. En d'autres termes, l'application des BPF spécifiques des MTI engendre un surcoût financier loin d'être négligeable.

Les principales sources de dépenses additionnelles sont :

- Les contrôles de l’environnement,
- La quantité de personnel nécessaire (ressources humaines + coûts de fonctionnement).

### 3.4. Estimation du surcoût d’un changement de réglementation des PTC

Pour appréhender l’impact financier global que la réglementation MTI aurait par rapport à la réglementation PTC en ce qui concerne les CSH utilisées pour une indication de reconstitution du compartiment hématopoïétique, il faut s’intéresser au nombre de ces traitements qui, chaque année, sont appliqués aux patients en France. En se référant aux déclarations d’activité des centres de greffe, il apparaît que 5109 de ces traitements ont été réalisés en 2016. Le tableau 19 montre que ce chiffre correspond à une hausse de 20% de leur utilisation en une décennie. Environ deux tiers de ces greffes sont autologues et un tiers sont allogéniques, sans que l’on puisse retenir de différence de coût de production entre les unes et les autres. C’est donc au nombre total de greffes que nous nous référerons pour estimer leur coût social et le surcoût que constituerait une modification de la réglementation.

Tableau 19 : Nombre de greffes de CSH entre 2007 et 2016 en France

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Nombre de greffes autologues</b>	<b>2860</b>	<b>2951</b>	<b>2675</b>	<b>3047</b>	<b>3003</b>	<b>2766</b>	<b>3034</b>	<b>3118</b>	<b>3125</b>	<b>3151</b>
<b>Nombre de greffes allogéniques</b>	<b>1379</b>	<b>1472</b>	<b>1539</b>	<b>1656</b>	<b>1772</b>	<b>1721</b>	<b>1872</b>	<b>1966</b>	<b>1964</b>	<b>1958</b>
<b>Total</b>	<b>4239</b>	<b>4423</b>	<b>4214</b>	<b>4703</b>	<b>4775</b>	<b>4487</b>	<b>4906</b>	<b>5084</b>	<b>5089</b>	<b>5109</b>

Source : Déclaration d’activité des centres de greffe, ABM (55)

Pour réaliser ensuite une projection de ces coûts et surcoûts dans le futur, nous envisagerons un scénario bas et un scénario haut en termes d'évolution du nombre de traitements :

- Dans le scénario « bas », nous supposons que ce nombre reste stable à un horizon de dix ans et donc identique à celui qui a été observé en 2016,
- Dans le scénario « haut », nous envisageons une augmentation comparable à celle qui a été observé au cours de la dernière décennie. Plus précisément, nous supposons un accroissement du nombre de traitements par rapport à 2016 de 10% en 2021 et de 20% en 2026.

A partir des données de ces dernières années et des hypothèses que nous avons émises pour celles à venir, nous allons pouvoir déterminer les effets qu'auraient eu et que pourraient avoir un changement du statut des greffes de CSH.

Faute de disposer de coûts de production des CSH estimés à différentes dates, toutes nos évaluations du coût national annuel sont réalisées à partir des chiffres présentés précédemment. Cependant, dans un intervalle de temps assez limité sur une période de faible inflation et avec un blocage des salaires prolongé dans la fonction publique, cette simplification ne devrait pas avoir d'impact significatif sur la pertinence des résultats obtenus.

Hors dépenses d'installation des structures nécessaires à leur production, l'ensemble des greffes de CSH pour une indication de reconstitution du compartiment hématopoïétique ont coûté annuellement de 4,2 à 5,1 millions d'euros entre 2007 et 2016 en fonction du nombre de patients ayant nécessité un tel traitement (voir Figure

16). Ce montant est néanmoins conditionné par le statut PTC de ces greffes. Un changement de réglementation les faisant relever d'un statut MTI plutôt PTC aurait porté ces coûts à un total allant de 8,7 à 10,6 millions d'euros, et ce à condition que les établissements producteurs aient été capables de se doter des installations nécessaires à la fabrication de MTI.

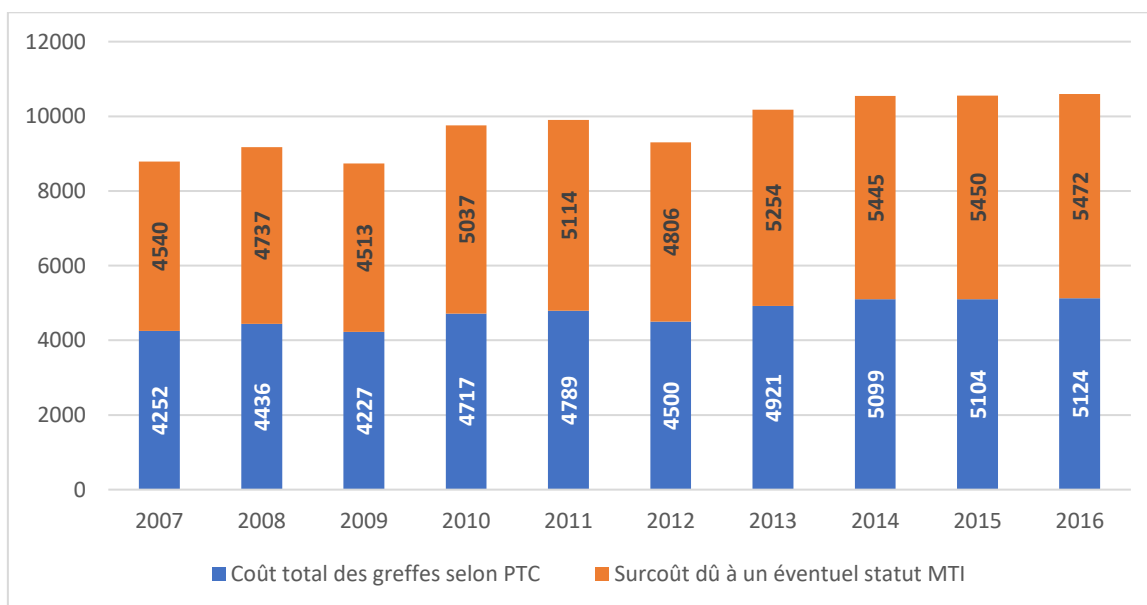


Figure 16 : Evaluation du coût annuel des greffes de CSH dans le traitement de la leucémie en fonction de la réglementation applicable, 2007-2016, en kilo-euros.

Étant données les hypothèses que nous avons formulées concernant l'utilisation des CSH pour cette indication au cours de la décennie à venir, le surcoût annuel spécifiquement lié à un statut MTI par rapport à ce qui résulte d'un statut PTC, serait compris en fin de période entre 5,5 millions d'euros dans le scénario bas et 6,6 millions d'euros dans le scénario haut (voir Figure 17).

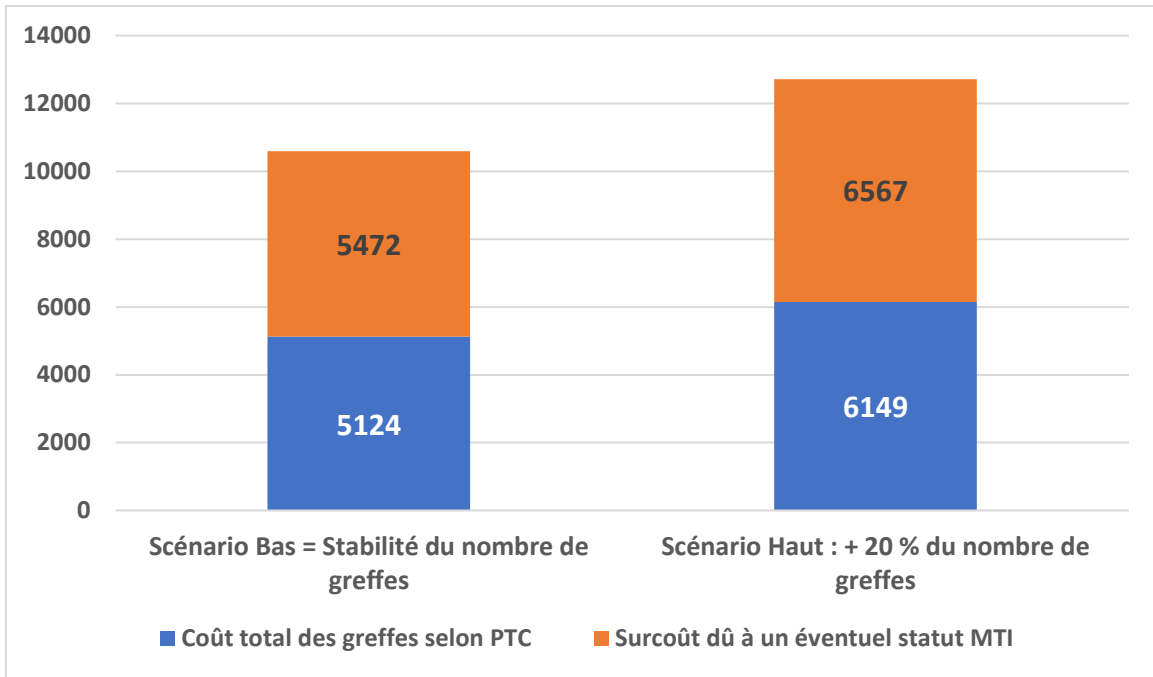


Figure 17 : Projection du coût des CSH en 2026 en fonction de la réglementation applicable et du scénario d'évolution, en kilo-euros.

## DISCUSSION GENERALE

---

De nos jours, les MTI constituent une alternative thérapeutique au traitement de pathologies graves ou jusqu'alors incurables. Néanmoins, malgré un grand enthousiasme au sein des différentes communautés scientifiques et également au sein des laboratoires académiques et industriels, il n'existe actuellement au niveau européen que huit MTI sur le marché auxquels vont venir s'ajouter les deux premiers médicaments de thérapie génique CAR-T *cells* Kymriah® et Yescarta® avant la fin de l'année 2018.

L'hypothèse avancée dans ce travail, concernant ce faible accès à ces thérapies, est que le statut de médicament octroyé aux MTI entraîne une réglementation trop stricte autour de ces produits et est, ainsi, un frein à leur développement.

Pour évaluer notre hypothèse, deux études ont été menées en parallèle :

- Une étude évaluant le risque de contamination du produit pendant la phase de production selon les réglementations PTC et MTI,
- Une étude économique comparant les coûts de production entre les réglementations PTC et MTI.

En préambule de ces deux études, une **comparaison des BPTC et des BPF spécifiques des MTI** a été réalisée. Cette comparaison n'avait pas vocation à être exhaustive mais avait pour objectif de mettre en avant les points critiques pouvant potentiellement avoir un impact sur le coût et/ou la sécurité de production des PTC et des MTI.

Ainsi, quatre chapitres principaux ont été étudiés : les locaux, l'hygiène, les personnels et les équipements et matériels. Les autres chapitres des référentiels de bonnes pratiques (étiquetage, traçabilité, ...) n'ont pas davantage été explorés car considérés

comme similaires entre les deux référentiels ou considérés comme ayant un impact mineur voire négligeable sur le coût et/ou la sécurité de production des PTC et des MTI. La comparaison des quatre chapitres étudiés sert de base à la réalisation de l'analyse de risques et de l'étude économique et vont permettre de dégager une tendance sur la balance coût/sécurité du statut médicament des MTI.

Une comparaison des **risques de contamination d'une production** de PTC et de MTI autologues, ou réalisés à partir d'un donneur unique pour un patient unique, a également été réalisée afin d'évaluer la réduction des risques attendue avec la réglementation MTI par rapport à celle des PTC. Les risques de contamination en cours de production ont été évalués selon la méthode des 5M puis quantifiés grâce à la méthode AMDEC pour chaque type de production.

Globalement, mis à part la matière où la criticité est similaire entre les deux réglementations grâce à des prérogatives d'utilisation proches entre les deux référentiels de bonnes pratiques, la réglementation MTI permet une diminution de la fréquence de contamination de l'environnement en cours de production, pouvant avoir un impact sur le produit fini, grâce à un environnement stérile plus strict. Ainsi, la criticité du risque de contamination est abaissée. La détectabilité d'une éventuelle contamination est plus rapide selon la réglementation MTI grâce aux contrôles de l'environnement en cours de production. Néanmoins, elle n'est pas immédiate et le risque d'une contamination est toujours bien présent. La gravité d'une potentielle contamination est identique selon les deux réglementations. Elle est potentiellement grave et peut entraîner des séquelles chez le patient traité.

En résumé, la criticité est diminuée (de « modérée » à « faible ») selon la réglementation MTI grâce majoritairement à une fréquence plus faible du risque de contamination de l'environnement diminuant ainsi le risque de contamination du produit. Néanmoins, ce risque de contamination en cours de production est très faible vis-à-vis des autres sources de contamination du produit (par exemple, le risque principal est imputé à l'étape de prélèvement de la matière première). Ce résultat pourra également être affiné grâce à une étude permettant la quantification de toutes les contaminations du produit fini (MTI et PTC) potentiellement survenues pendant la phase de production. La détermination d'un pourcentage de produits finis contaminés en cours de production pour les MTI et les PTC permettra alors une comparaison du risque de contamination entre les deux réglementations.

Ce type d'étude a pu être réalisé pour la réglementation PTC grâce aux données de l'activité nationale de greffe de CSH réalisée en 2016. Le pourcentage de greffons contaminés en cours de production est estimé à moins de 1% en 2016. Ce chiffre est potentiellement sous-estimé à cause d'une sous-déclaration des effets indésirables et/ou des contaminations à l'ABM. Néanmoins, il est très faible et **le procédé de fabrication des CSH, selon la réglementation PTC, peut alors être considéré comme sécurisé.**

Une **étude économique** a été réalisée afin d'évaluer les surcoûts de production imposés par les BPF. Des données chiffrées provenant de trois UTC ont été récupérées par l'intermédiaire de la FTCCG. Il existe en France, selon l'ANSM (58), 39 UTC. Ainsi, notre étude peut servir d'étude pilote à une nouvelle étude nationale avec l'implication de l'ensemble des unités afin de confirmer et d'affiner nos résultats.



Pour illustrer cette étude, l'exemple des CSH a été choisi. En effet, ces cellules sont considérées comme PTC ou comme MTI selon leur utilisation. Les UTC réalisant la production de CSH depuis plusieurs années, leur coût de production selon les BPTC est bien connu. Ainsi, pour réaliser notre étude économique, nous avons décomposé le coût de production en plusieurs catégories. Pour chacune d'entre-elles, nous avons pu chiffrer les coûts de production selon les BPTC. Actuellement, très peu de CSH, et de MTI en règle générale, sont fabriqués en France. Ainsi, il n'a pas été possible de récupérer des coûts de production de MTI. Néanmoins, grâce à la comparaison des BPTC et des BPF spécifiques des MTI, nous avons pu réaliser une estimation de ces coûts selon la réglementation MTI.

Les résultats de notre étude économique ont été obtenus hors construction et qualification d'une structure dédiée à l'activité. En effet, de nos jours, des super-structures sont construites pour réaliser la production de MTI (Paris Saint-Louis, Nantes, ...). Ces structures ne sont pas comparables aux UTC existant depuis plusieurs années et qui sont adaptées à une production de PTC. Il est cependant très probable qu'une structure dédiée et qualifiée pour la production de MTI coûte plus cher qu'une même structure ne permettant la réalisation que de PTC, à cause, par exemple, de l'environnement dans lequel les MTI doivent être produits (zone A dans B). Ainsi, notre étude économique, sous-estime le coût complet de production des MTI.

Concernant l'ensemble des coûts étudiés, un **facteur 2,1** est mis en évidence entre un coût complet d'un acte de production selon les réglementations PTC et MTI. Ce facteur, loin d'être négligeable, est le reflet du surcoût apporté par la réglementation MTI pour un produit fini identique. Ce surcoût est principalement porté par trois catégories de

dépenses : les ressources humaines (+ 60 %), les coûts de fonctionnement (+ 167 %) et les coûts relatifs aux contrôles de l'environnement (+ 1850 %).

Le coût lié aux ressources humaines est impacté par la nécessité des BPF spécifiques des MTI d'un bionettoyage adapté ainsi que d'une production à deux opérateurs afin de garantir la qualité et la stérilité. Ce coût humain est également sous-évalué par le fait d'une estimation que les personnels étaient formés et qualifiés à la production selon la réglementation MTI.

Le coût lié au fonctionnement prend en compte, pour les MTI, l'habillement stérile, plus cher, estimé au double au sein du CHU de Rouen, et aux produits de bionettoyage. Le personnel de production étant plus nombreux et la fréquence de bionettoyage plus élevée, il a également été estimé à un facteur 2 la quantité supplémentaire nécessaire en habillement et en produits de bionettoyage.

Les coûts relatifs aux contrôles de l'environnement ont été pris en compte au CHU de Rouen (entre la banque de tissus sous la réglementation PTC et le laboratoire dédié aux thérapies innovantes sous la réglementation MTI) en s'assurant de la concordance des coûts PTC avec les 3 UTC analysées. L'explosion de ces coûts est liée à la nécessité de contrôles supplémentaires en cours de production selon la réglementation MTI (deux comptages particuliers (170B), un prélèvement d'air (265B) et huit prélèvements de surface (130B) par acte de production).

Ainsi, bien que déjà important, ce facteur 2,1 semble sous-estimé dans notre étude. Afin d'affiner ce chiffre, une nouvelle étude comparative devra être menée entre différentes UTC représentatives au niveau national et des établissements producteurs de MTI.

Ainsi, la mise en balance des deux études permet de mettre en évidence que le statut de médicament des MTI entraîne :

- Une minimisation du risque de contamination en cours de production d'un produit déjà très sécurisé selon les BPTC,
- Une augmentation significative des coûts de production comparativement aux PTC.

L'essor des MTI va se retrouver confronté à un **problème de santé publique quant au financement de ces produits**. En effet, le coût de prise en charge et notamment le coût du traitement médicamenteux en lui-même est très important.

La différence entre MTI et PTC est quelques fois complexe. La création du CAT en tant que comité d'expert en est la preuve. Elle est néanmoins déterminante car elle implique des différences importantes sur le plan réglementaire. En France, les politiques publiques ont fait le choix d'appliquer les BPF spécifiques des MTI aux MTI-pp, y compris les médicaments expérimentaux. Cela a pour conséquence une augmentation significative des coûts de développement et de production et une limitation de leur développement par les laboratoires académiques, pourtant plus économique.

En reprenant l'exemple des CSH, dans le scénario haut du nombre de greffes hématopoïétiques, le surcoût uniquement déterminé par un éventuel classement MTI serait de 6,6 millions d'euros, soit une somme supérieure à ce que coûte en 2016 la production de ces traitements pour l'ensemble des patients. Cette charge supplémentaire pour la collectivité aurait pu constituer dans le passé un frein au développement de ces greffes, et à l'avenir elle pourrait empêcher le développement des autres traitements individuels à partir de ces cellules qui, pour d'autres indications, relèvent effectivement de la réglementation MTI. Dès lors, se pose la question de la

justification de ce classement et des frais supplémentaires qui en résultent. Sauf à considérer et à démontrer qu'un risque additionnel important est la conséquence d'un statut PTC plutôt que MTI, ce surcoût social pourrait être mal aisé à justifier.

D'après ces risques de contamination qui ne sont pas si différents entre les deux réglementations pour un MTI autologue ou réalisé à partir d'un donneur unique pour un patient unique, le retour à un **statut intermédiaire particulier « PTC innovant »** pour lequel les bonnes pratiques autoriseraient une production dans une zone A dans C mais avec l'ajout de contrôles en cours de production et de MFT réguliers, permettrait un accès facilité à ces nouveaux traitements. Ces « PTC innovants » seraient alors l'équivalent du statut particulier « tissus – cellules » des Etats-Unis pour lequel une production dans une zone propre « iso 7 », équivalente à la classe C européenne, est autorisée.

## CONCLUSION

---

Les MTI, bien que considérés comme de potentielles innovations de rupture, et actuellement en plein essor, souffrent d'un faible accès au marché. En effet, seule une poignée de ces médicaments possèdent une AMM européenne et sont susceptibles d'être commercialisées sous réserve d'un avis favorable des institutions nationales des technologies de santé.

Ces médicaments sont complexes en raison de leur nature, de leur origine, de leur mode d'administration, de leur mode d'action, de leur sécurité d'utilisation et de leur conservation. Ainsi, ils sont réglementés sous le statut de médicament au niveau européen (règlement 1394/2007/CE) garantissant une harmonisation des pratiques et un haut niveau de protection de la santé. Néanmoins, ce statut de médicament entraîne également une augmentation significative des coûts de développement et de production et limite leur développement par les laboratoires académiques, pourtant plus économique.

A côté des MTI co-existe une autre classe thérapeutique proche, les PTC. Ceux-ci ne possèdent pas le statut de médicament s'ils ne répondent pas à la définition des MTI. Ils sont réglementés par la directive « tissus – cellules » (directive 2004/23/CE) moins contraignante mais conférant également une qualité et une sécurité fortes au produit fini.

Une comparaison de la production d'un PTC et d'un MTI autologues, ou réalisés à partir d'un donneur unique pour un patient unique, sur les plans sécuritaire et économique a permis de mettre en évidence d'une part une sécurisation forte à la fois des MTI et des PTC et d'autre part un coût de production beaucoup plus élevé selon la réglementation

MTI. Cette balance coût/sécurité de production défavorable pour les MTI peut être une cause du faible accès à ces thérapies innovantes.

Le règlement 1394/2007/CE, via une « exemption hospitalière » permet aux états membres d'autoriser, de fabriquer et d'utiliser des MTI spécialement conçus et préparés de façon ponctuelle en l'absence d'AMM pour un patient donné et sur prescription médicale (MTI-pp).

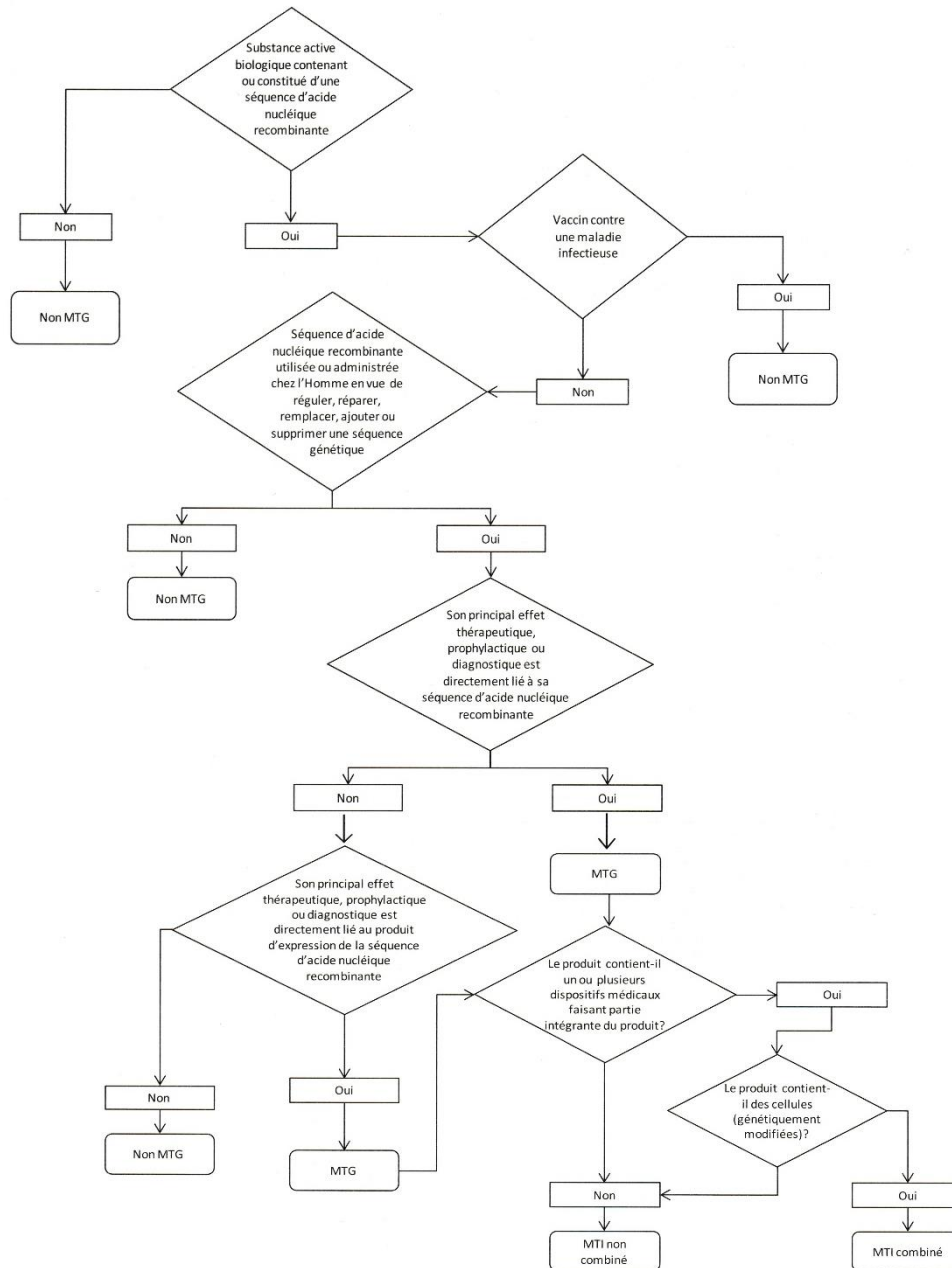
La création des MTI-pp avait pour objectif de laisser une certaine souplesse pour des médicaments « nationaux », fabriqués en petites séries et utilisés dans un seul état membre, et sous sa responsabilité. Les MTI-pp, à l'instar des MTI, sont soumis au statut de médicament et au référentiel des BPF spécifiques des MTI.

Afin d'améliorer l'accès aux thérapies innovantes, une solution envisagée pourrait être le développement et la production facilités des MTI-pp et la création d'un statut intermédiaire particulier « PTC innovant ». Ce dernier serait adapté entre le statut de médicament et le statut tissus-cellules pour des médicaments autologues ou réalisés à partir d'un donneur unique pour un patient unique.

La consultation publique au quatrième semestre 2018 concernant la transposition en droit français du guide BPF pour les MTI serait alors le moment idéal pour discuter de l'élaboration d'un nouveau référentiel de BPF spécifiques des MTI-pp et des « PTC innovants » qui seraient alors adaptées entre les BPF spécifiques des MTI et les BPTC. L'objectif serait alors d'apporter cette souplesse voulue par « l'exemption hospitalière » du règlement 1394/2007/CE tout en maintenant un fort niveau de qualité et de sécurité.

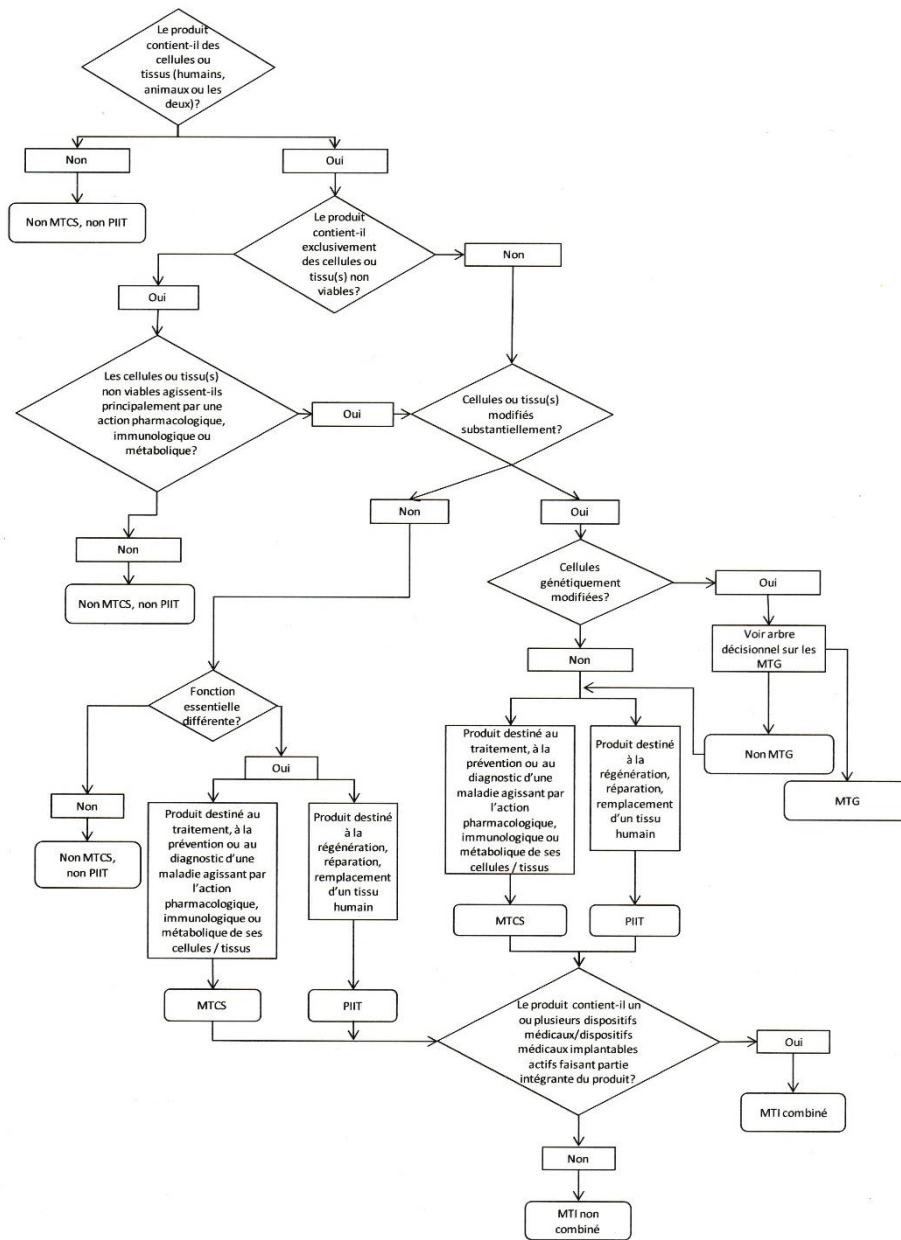
# ANNEXES

## Annexe 1 – Arbre décisionnel pour la classification d'un MTI en MTG



Source : Médicaments de thérapie innovante, cadre réglementaire et applications thérapeutiques. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM). Février 2017 (59)

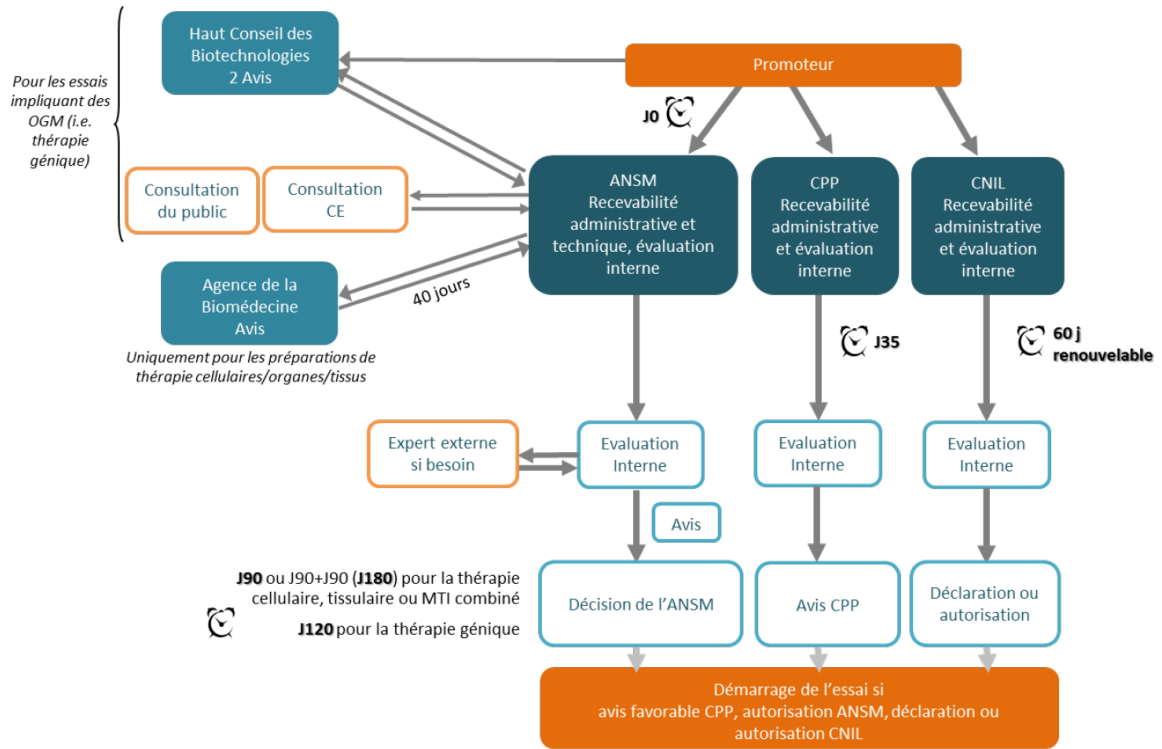
## Annexe 2 – Arbre décisionnel pour la classification d'un MTI en MTC ou en MIT



Source : Médicaments de thérapie innovante, cadre réglementaire et applications thérapeutiques. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM). Février 2017 (59)

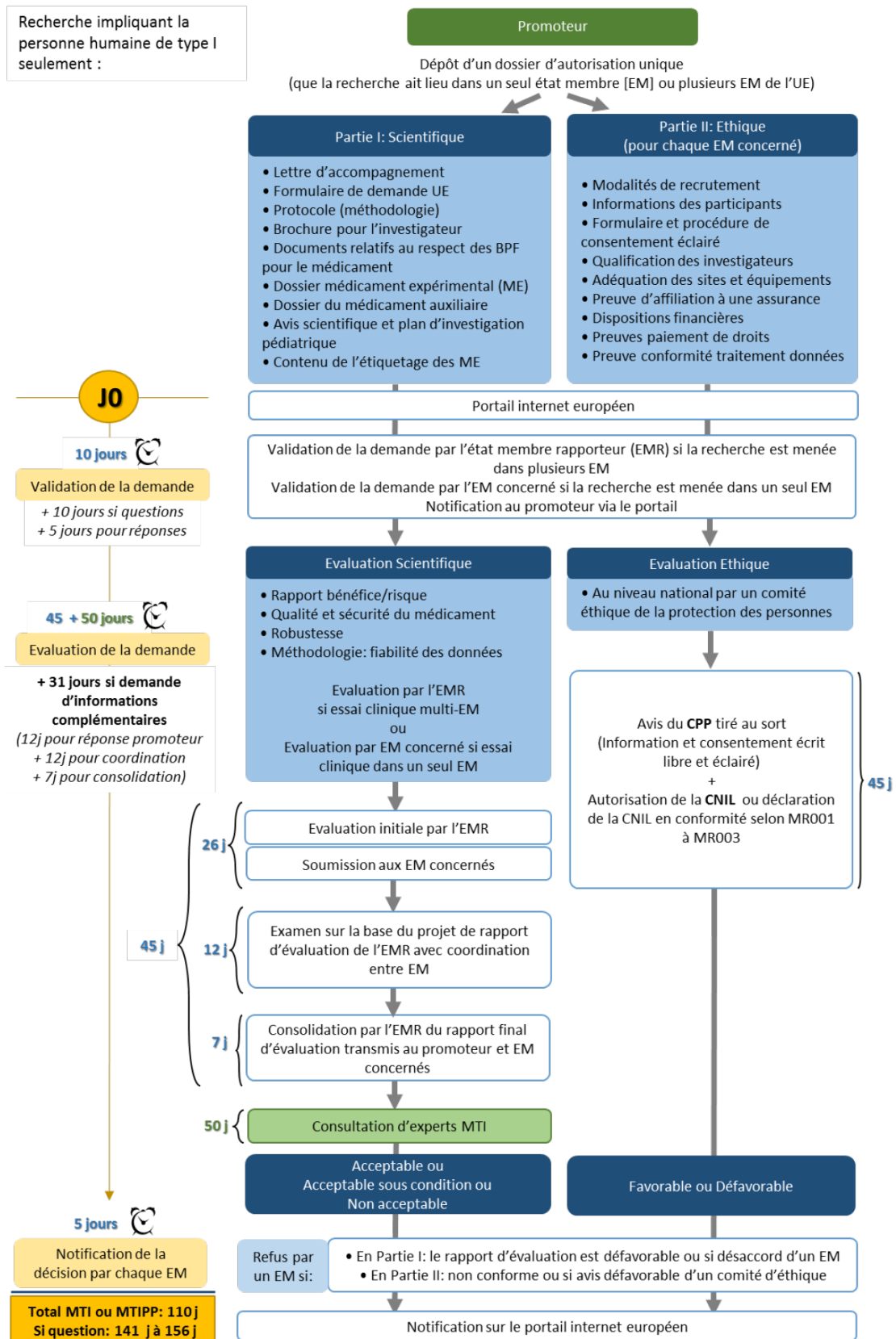


### Annexe 3 - La procédure de demande d'autorisation pour une RIPH dans le cas des MTI et des MTI-pp



Source : Adapté de la présentation de l'ABM du 30 Novembre 2016 (60)

## Annexe 4 - La procédure de demande d'autorisation pour une RIPH dans le cas des MTI et des MTI-pp après l'entrée en vigueur du règlement UE 536/2014



Source : Adapté du règlement UE 536/2014. Les points essentiels. 29 Juin 2015. ANSM (61)

## BIBLIOGRAPHIE

---

---

1. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nusbaum P, et al. (2000). Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science*, 288(5466), 669-72.
2. Parlement européen et Conseil européen. Directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
3. Parlement européen et Conseil européen. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
4. Parlement européen et Conseil européen. Règlement (CE) 1394/2007/CE du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) 726/2004
5. Parlement européen et Conseil européen. Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains.
6. Mason C, Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. (2008). *Regen Med*, 3(1), 1-5
7. Lirsac PN, Blin O, Magalon J, Angot P, de Barbeyrac E, Bilbault P, et al. (2015). *Thérapie*, 70(1), 69-71.
8. Alliance for Regenerative Medicine. Publications et présentations. [www.alliancerm.org/publications-presentations/](http://www.alliancerm.org/publications-presentations/) , consulté le 25 février 2018.
9. Parlement européen et Conseil européen. Directive 2010/45/UE du Parlement européen et du Conseil du 7 juillet 2010 relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation.

10. Parlement européen et Conseil européen. Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE
11. Parlement européen et Conseil européen. Directive 2006/17/CE de la Commission du 8 février 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine.
12. Parlement européen et Conseil européen. Directive 2006/86/CE de la Commission du 24 octobre 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine.
13. Parlement européen et Conseil européen. Règlement 726/2004/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments
14. Ministère en charge de la Santé. Loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques.
15. European Medicines Agency - CAT - CAT members.  
[www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/2010/02/people\\_listing\\_000008.jsp&mid=WC0b01ac05800292a6](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/2010/02/people_listing_000008.jsp&mid=WC0b01ac05800292a6), consulté le 29 mai 2018.

16. European Medicines Agency – CAT - CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies, July 2018. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Committee\\_meeting\\_report/2018/08/WC500252959.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2018/08/WC500252959.pdf)
17. European Medicines Agency - Advanced therapies - Guidelines relevant for advanced therapy medicinal products. [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000298.jsp&mid=WC0b01ac05800862bd](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000298.jsp&mid=WC0b01ac05800862bd), consulté le 20 juillet 2018.
18. European Medicines Agency - Advanced therapies - Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products. [www.ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2009\\_11\\_03\\_guideline.pdf](http://www.ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf)
19. European Medicines Agency - Advanced therapies - Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. [www.ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017\\_11\\_22\\_guidelines\\_gmp\\_for\\_atmps.pdf](http://www.ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf)
20. Parlement européen et Conseil européen. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.
21. Parlement européen et Conseil européen. 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.
22. Ministère en charge de la Santé. Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine.
23. Ministère en charge de la Santé. Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine.

24. Parlement européen et Conseil européen. Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil.
25. Parlement européen et Conseil européen. Directive 98/81/CE du Conseil du 26 octobre 1998 modifiant la directive 90/219/CEE relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés.
26. Ministère en charge de la Santé. Loi n° 2008-595 du 25 juin 2008 relative aux organismes génétiquement modifiés.
27. Ministère en charge de la Santé. Article L5124-1. Code de la santé publique.
28. Ministère en charge de la Santé. Article L5124-9-1. Code de la santé publique.
29. Ministère en charge de la Santé. Article R5124-16. Code de la santé publique.
30. Ministère en charge de la Santé. Article R4211-32. Code de la santé publique.
31. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Autorisations d'activités portant sur les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI PP).  
[www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-de-therapie-innovante-MTI/Autorisations-d-activites-portant-sur-les-medicaments-de-therapie-innovante-prepares-ponctuellement-MTI-PP/\(offset\)/0](http://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-de-therapie-innovante-MTI/Autorisations-d-activites-portant-sur-les-medicaments-de-therapie-innovante-prepares-ponctuellement-MTI-PP/(offset)/0), consulté le 22 juillet 2018.
32. Ministère en charge de la Santé. Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.
33. Ministère en charge de la Santé. Article L4211-9-2. Code de la santé publique.
34. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les trois types de produits : les MTI, les MTI-PP et les préparations.  
[www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-trois-types-de-produits-](http://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-trois-types-de-produits-)

les-MTI-les-MTI-PP-et-les-preparations/(offset)/2, consulté le 4 septembre 2018.

35. Ministère en charge de la santé. Instruction n° DGOS/PF4/2016/382 du 9 décembre 2016 relative aux programmes de recherche sur les soins et l'offre de soins pour l'année 2017. [www.solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2017/17-01/ste\\_20170001\\_0000\\_0068.pdf](http://www.solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2017/17-01/ste_20170001_0000_0068.pdf), consulté le 22 juillet 2018.
36. Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, Toumi M. Advanced therapy medicinal products : current and future perspectives. (2016). *J Mark Access Health Policy*, 4
37. European Medicines Agency. Final report on the adaptive pathways pilot. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf), consulté le 4 septembre 2018.
38. European Medicines Agency. Recommendations on eligibility to PRIME scheme. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2018/08/WC500252783.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2018/08/WC500252783.pdf), consulté le 4 septembre 2018.
39. Direction générale de l'offre de soins. Ministère des Solidarités et de la Santé. Les projets retenus. [www.solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/appels-a-projets/article/les-appels-a-projets-de-la-dgos-les-projets-retenus](http://www.solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/appels-a-projets/article/les-appels-a-projets-de-la-dgos-les-projets-retenus), consulté le 8 septembre 2018
40. Ministère en charge de la Santé. Article L5121-1. Code de la santé publique.
41. International Conference on Harmonisation. The Common Technical Document. [www.ich.org/products/ctd.html](http://www.ich.org/products/ctd.html), consulté le 22 juillet 2018.
42. Parlement européen et Conseil européen. Règlement 1901/2006/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique
43. European Medicines Agency – CAT - Minutes for the meeting on 14 - 16 March 2018.

[www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2018/07/WC500252294.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2018/07/WC500252294.pdf), consulté le 22 août 2018.

44. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Thérapie génique : accès précoce aux premiers médicaments innovants « CAR T-Cells » dans le traitement de certains cancers hématologiques - Point d'information. [www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information/Therapie-genique-acces-precoce-aux-premiers-medicaments-innovants-CAR-T-Cells-dans-le-traitement-de-certains-cancers-hematologiques-Point-d-information](http://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information/Therapie-genique-acces-precoce-aux-premiers-medicaments-innovants-CAR-T-Cells-dans-le-traitement-de-certains-cancers-hematologiques-Point-d-information), consulté le 4 septembre 2018.
45. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. (2018). *N Engl J Med*, 378(5).
46. Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran K, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. (2018). *N Engl J Med*, 378:449-459.
47. Haute autorité de santé. Avis de la Commission de Transparence - Holoclar. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15190\\_HOLOCLAR\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT15190.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15190_HOLOCLAR_PIC_INS_Avis2_CT15190.pdf), consulté le 8 septembre 2018.
48. Hanna E, Toumi M, Dussart C, Borissov B, Dabbous O, Badora K, et al. Funding breakthrough therapies: A systematic review and recommendation. (2018). *Health Policy Amst Neth.*, 122(3):217-29.
49. Daumas A, Magalon J, Jouve E, Truillet R, Casanova D, Giraudo L, et al. Long-term follow-up after autologous adipose-derived stromal vascular fraction injection into fingers in systemic sclerosis patients. (2017). *Curr Res Transl Med.*, 65(1):40-3.
50. Agence de la biomédecine. Règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations. [www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/regles-de-bonnes-pratiques-relatives-a-la-preparation-a-la-conservation-au-transport-la-](http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/regles-de-bonnes-pratiques-relatives-a-la-preparation-a-la-conservation-au-transport-la-)



distribution-et-a-la-cession-des-tissus-des-cellules-et-des-preparations.pdf,  
consulté le 4 septembre 2018.

51. Ministère en charge de la Santé. Arrêté du 29 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives à la conservation, à la transformation et au transport des tissus d'origine humaine utilisés à des fins thérapeutiques.
52. Maurain C, Viala G. Les bonnes pratiques dans l'industrie pharmaceutique. Droit Pharmaceutique Litec 1992
53. Miltenyi Biotec – Products – Cell manufacturing platform – CliniMACS Prodigy. [www.miltenyibiotec.com/FR-en/products/cell-manufacturing-platform/clinimacs-prodigy.html](http://www.miltenyibiotec.com/FR-en/products/cell-manufacturing-platform/clinimacs-prodigy.html), consulté le 4 septembre 2018
54. Agence de la biomédecine. Rapport de biovigilance 2016. [www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2017\\_rapport\\_biovigilance\\_2016.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2017_rapport_biovigilance_2016.pdf), consulté le 4 septembre 2018.
55. Agence de la biomédecine. Rapport d'activité nationale de greffe de CSH 2016. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/cellules/04-national/pdf/csh-national.pdf>, consulté le 10 juillet 2018.
56. Adsmexico. Processus de formation de cellules souches et des cellules hématopoïétiques. [www.adsmexico.com/medic/Processusdeformationdecellulesso.html](http://www.adsmexico.com/medic/Processusdeformationdecellulesso.html), consulté le 31 juillet 2018.
57. Clinical Trials. EXpanded CELL ENdocardiac Transplantation (EXCELLENT). NCT02669810. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02669810>, consulté le 4 septembre 2018.
58. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Liste des Unités de Thérapie Cellulaire autorisées par l'ANSM (Selon les articles L.1243-2 et L. 1245-5 du code de la santé publique).

[www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b80a244b7bd386065aa32b67a5916d02.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b80a244b7bd386065aa32b67a5916d02.pdf), consulté le 4 septembre 2018.

59. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament ; Médicaments de thérapie innovante, cadre réglementaire et applications thérapeutiques. Février 2017
60. Lucas S. MTI et MTIPP. Rencontre entre l'Agence de la Biomédecine et la Direction générale de l'offre de soins : Etude des modalités d'accès au marché des MTI et MTIPP. 2016
61. Fluckiger L. Règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. Les points essentiels. Rencontre avec l'ANSM, 2015.

## 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.



## **COUSIN Thibault**

### **Impact de la Réglementation sur le Développement et l'Accès aux Médicaments de Thérapie Innovante.**

Th. D. Pharm., Rouen, 2018, 129 p.

---

#### **RESUME**

Les médicaments de thérapie innovante (MTI) sont considérés comme de potentielles innovations de rupture pouvant révolutionner la prise en charge des patients. Ils suscitent un très fort enthousiasme dans la communauté scientifique. Les investissements financiers florissent dans ce domaine. Néanmoins, il n'existe sur le marché actuellement qu'une poignée de MTI.

L'hypothèse avancée ici, est que le statut de médicament octroyé aux MTI entraîne une réglementation trop stricte autour de ces produits et, est un frein à leur développement. Ainsi, une comparaison des bonnes pratiques de fabrication (BPF) spécifiques des MTI et des bonnes pratiques « tissus – cellules » (BPTC) adaptées aux produits de thérapie cellulaire (PTC), a été effectuée sur un plan sécuritaire et économique.

La comparaison des risques analysés de contamination d'une production de MTI et de PTC autologues, ou réalisés à partir d'un donneur pour un patient, selon les BPF et les BPTC, montre une criticité du risque diminuée selon les BPF. Néanmoins, la production de PTC selon les BPTC est déjà considérée comme très sécurisée avec un risque de contamination en cours de production estimé à moins de 1%.

La comparaison des coûts de production de cellules souches hématopoïétiques, selon les BPF et les BPTC, montre un surcoût non négligeable (x 2,1) apporté par le statut de médicament. De plus, le développement de ces traitements selon les BPF dans des laboratoires académiques, pourtant plus économique, est limité.

Afin d'améliorer l'accès aux thérapies innovantes, au vu des risques de contamination qui ne sont pas si différents, pour un MTI autologue ou réalisé à partir d'un donneur pour un patient, le retour à un statut intermédiaire particulier « PTC innovant », pour lequel les bonnes pratiques seraient adaptées entre les BPF et les BPTC, pourrait être une solution à envisager.

---

**MOTS CLES** : Médicaments de thérapie innovante, Réglementation, Coût, Sécurité

---

#### **JURY**

Président : Mr Rémi VARIN, Professeur de Pharmacie

Membres : Mme Camille GIVERNE, Docteur en Pharmacie

Mme Isabelle LEBON, Professeur de Sciences économiques

Mr Henri GONDÉ, Docteur en Pharmacie

Mme Audrey CRAS, Docteur en Pharmacie

---

**DATE DE SOUTENANCE** : 10 octobre 2018